



UEBER DEN EINFLUSS DER PILZE
AUF DIE
BILDUNG VON RIESENZELLEN
MIT WANDSTÄNDIGEN KERNEN.

INAUGURAL-DISSERTATION
DER
HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT VON BERN

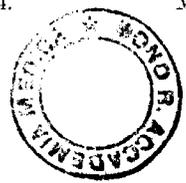
ZUR
ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE
VORGELEGT VON
LOUIS AUG. NAEGELI
AUS RAPPERSWYL.



Von der Facultät auf Antrag von Prof. TH. LANGHANS zum Drucke
genehmigt.

Bern den 5. Nov. 1854.

M. NENCKI, z. Z. Decan.



LEIPZIG,
DRUCK VON J. B. HIRSCHFELD.
1855.

MEINEM HOCHVEREHRTEN LEHRER

HERRN

PROF. DR. THEODOR LANGHANS

ALS ZEICHEN DER DANKBARKEIT

GEWIDMET.



Langhans¹⁾ hat bekanntlich zuerst experimentell die Resorption von Extravasaten studirt und kam dabei zu dem Resultat, dass bei Kaninchen und Meerschweinchen dieselbe in der Weise erfolgt, dass in der Umgebung derselben contractile Zellen auftreten, welche die rothen Blutkörperchen des Extravasats, die durch Auflösung des Fibrins frei werden, unter Bildung von Pigment zerstören. Bei Tauben, also bei Thieren mit kernhaltigen rothen Blutkörperchen, erfolgt die Resorption nach seiner Untersuchung wohl auch durch Zellen, aber im Einzelnen ergaben sich grosse Verschiedenheiten. Der Blutkuchen hatte hier eine festere Consistenz; eine Auflösung des geronnenen Fibrins konnte nicht nachgewiesen werden und so blieb die directe Zerstörung der rothen Blutkörperchen durch contractile Zellen auf diejenigen beschränkt, welche in dem die grosse Masse des Extravasats umgebenden Bindegewebe sich vorfinden. An der Oberfläche des letzteren sammeln sich zwar auch contractile Zellen in mehrfacher Lage an, aber in der tiefsten Lage derselben, direct auf dem Extravasat, bilden sie sich zu grossen Riesenzellen um, welche schon vom 2.—3. Tag an den ganzen Blutkuchen in concentrischer Schicht umgeben. Auf sie musste offenbar die Resorption zurückgeführt werden; denn es war möglich, in ihr einen diffus-grünen Farbstoff nachzuweisen, welcher in der obersten Schicht des Extravasates aus dem Hämoglobin desselben sich hervorgebildet hatte. Es war diese Beobachtung von mehrfachem Interesse; einerseits war dies das erste Beispiel einer Resorption fester Massen durch Riesenzellen, an welche

1) Virchow's Arch. Bd. 49. 1870.

sich bald nachher die Lehre von der Knochenresorption durch die Osteoklasten anschloss. Andererseits aber war es die erste Beobachtung, welche constatirte, dass die kurz vorher entdeckten Riesenzellen des Tuberkels mit wandständigen Kernen nicht als spezifische Elemente dieser Geschwulst angesehen werden konnten, denn diese Riesenzellen an der Oberfläche von Extravasaten waren nach der Schilderung von Langhans mit denen der Tuberkel identisch; auch sie, wenigstens die grösseren, zeigten diese eigenthümliche und räthselhafte periphere Lagerung der Kerne. Es war damit also zum ersten Male bewiesen, dass an der Oberfläche von Fremdkörpern solche Zellen sich bilden können. Es dauerte noch Jahre, bis weitere ähnliche Beobachtungen bekannt wurden, sie sind in der letzten Zeit von Marchand¹⁾ zusammengestellt worden und es wäre hier nur noch zu erwähnen, dass 1876 Morin²⁾ die gleichen Elemente an der Oberfläche von Blasen des *Echinococcus multilocularis* fand.

Auch für die Pigmentbildung erhielt Langhans wichtige Resultate; während er bei Kaninchen und Meerschweinchen nur körniges Pigment beobachtete, fand er bei Tauben constant Hämatoidin in Rhomboedern und Nadeln, welche unter dem wahrscheinlich oxydierenden Einfluss der Umgebung in ein grünes diffuses Pigment sich umwandelten, das nach den mikrochemischen Reactionen mit dem Biliverdin identisch war; immerhin eine Thatsache, die bei der immer noch fehlenden chemischen Elementaranalyse des Hämatoidins eine wesentliche Stütze für die Identität desselben mit dem Bilirubin darstellt. Während Langhans das körnige Pigment ganz auf die Thätigkeit der contractilen Zellen zurückführte, kam er hinsichtlich des Hämatoidins zu dem Resultate, dass es im geronnenen Blute ohne diese Hülfe von lebenden Zellen unter dem Einfluss der Umgebung entstehe.

Die folgende Untersuchung beschäftigt sich nun vorzugsweise mit jenen Riesenzellen, deren Vorkommen auch jetzt noch von dem grössten Interesse ist. Hat doch Baumgarten kürzlich wieder versucht, die Lehre von der Specificität dieser Gebilde für den Tuberkel wieder herzustellen und die Fälle, wo Riesenzellen mit wandständigen Kernen in anderen Geschwülsten vorkommen, auf Complication mit Tuberculose zurückzuführen.

Herr Prof. Langhans empfahl mir daher eine Wiederholung

1) Ueber die Bildungsweise der Riesenzellen um Fremdkörper und den Einfluss des Jodoforms hierauf. Dissert. Königsberg 1883, und Virchow's Archiv. 93.

2) Dissertation. Bern 1876.

seiner Versuche von zwei Gesichtspunkten aus. Er hatte seine Experimente vor mehr als 15 Jahren gemacht, ohne besondere aseptische Vorsichtsmaassregeln. Eine Taube wurde getödtet, das aufgefangene Blut in geronnenem Zustand anderen Tauben unter die Haut gebracht, nachdem in der Schenkelbeuge eine kleine Schnittwunde angebracht und von hier aus mit dem Stiele der Scalpells eine kleine Tasche durch Abheben der Cutis von den Muskeln gebildet worden war. Die kleine Wunde wurde nach Einschieben der Gerinnsels durch eine Naht verschlossen. Die Instrumente waren in der damals üblichen Weise rein gehalten, aber es wurden keine besonderen Desinfectionsmittel angewendet. Wie leicht können Pilze in das Extravasat hineinkommen, schon von der Haut und Federn des Thieres aus, mit dessen Oberfläche das einzubringende Blut manchmal in Berührung kommt. Es war sogar das Eindringen von Pilzen von vornherein zu erwarten. Eiterung hatte Langhans allerdings bei Tauben nie erhalten und so war er seiner Zeit wohl berechtigt, seine Versuche als rein zu betrachten. Ich stellte mir daher die Frage: Gelangen Pilze in das Extravasat und haben dieselben Einfluss auf die Bildung der Riesenzellen?

In zweiter Linie war eine Wiederholung der Versuche ange-rathen vom Standpunkt der modernen mikroskopischen Technik aus. Die Untersuchungen von Langhans waren vorzugsweise an frischen, lebenswarmen Objecten angestellt, im Jod- oder Blutserum ward ein Stückchen des Gerinnsels zerzupft und namentlich auf die Contractionerscheinungen der Zellen geachtet. Schnitte durch das gehärtete Extravasat untersuchte Langhans ebenfalls; aber diese konnten nur sehr unvollkommen sein, da das Extravasat auch bei Conser-virung in erhärtenden Medien noch immer sehr brüchig bleibt. Jetzt aber ist namentlich durch Einbetten in Celloidin oder anderen Mitteln und durch die Mikrotomie die Anfertigung der feinsten Schnitte und damit das Studium der Riesenzellen in situ eigentlich erst ermöglicht. Die Fortschritte der Färbemethoden wurden natürlich auch verworther. Zu diesem Zweck wurde eine grössere Reihe von Ver-suchen an Tauben gemacht, einmal unter Vernachlässigung und dann unter Benutzung der modernen aseptischen Methode.

1. Septische Experimente.

Sie wurden wie früher von Langhans ausgeführt, ohne beson-dere Vorsichtsmaassregeln, ohne Anwendung von Desinfectionsmitteln und mit Instrumenten, die nur mit Wasser etwas abgspült waren.

Als aber 5 Experimente, wahrscheinlich infolge von allzu gründlicher Abspülung von Messer, Nadel und Scheere, unfreiwillig aseptisch ausfielen, — was dadurch nachgewiesen wurde, dass vergebens in und um das Blutextravasat nach Mikroorganismen gesucht wurde — so machte ich absichtlich Messer und Nadel septisch, indem ich sie mit Leichentheilen in Berührung brachte oder in lange gestandenes, unreines Wasser legte. Eiterung trat auch dann nicht ein. Die so behandelten Extravasate untersuchte ich nur vom 1.—8. Tag, da es mir nur auf die früheren Stadien ankam, in welche die Ausbildung der Riesenzellen fällt. Das Extravasat wurde einige Male in frischem lebenswarmen Zustand untersucht, häufiger nach 24 stündigem Einlegen in chromsaures Kali. Es wurde dann mit dem Gefriermikrotom geschnitten, die Schnitte mit Boraxcarmin gefärbt und so untersucht und eventuell die Riesenzellen noch durch Zerzupfen unter dem einfachen Mikroskop zu isoliren versucht. Diese Methoden wurden benutzt, um die einzelnen Zellformen zu studiren; dabei wurden die Lebenserscheinungen der Zellen unberücksichtigt gelassen, da Langhans darüber ausführliche Mittheilungen gemacht hat. Um die Topographie der Zellen und der umliegenden Gewebeelemente zu studiren, wurden mit dem Mikrotom von Thoma möglichst feine Schnitte gemacht von einem in Celloidin eingebetteten Theil des Extravasats und die Schnitte theils mit Boraxcarmin, theils mit Gentianaviolett oder Hämatoxylin gefärbt.

Das Blutgerinnsel ist bei den Tauben infolge der kernhaltigen rothen Blutkörperchen fest, in den ersten 24—36 Stunden von noch nicht wesentlich veränderter Farbe. Aber schon vom zweiten Tag an wird seine äusserste Zone grün, ebenso das dasselbe umgebende Bindegewebe, während das Centrum schwarzroth ist und einen leicht braunen Ton annimmt, der im Laufe der Zeit stärker wird. So bleibt das Verhältniss auch in den folgenden Tagen, während das Extravasat nur kleiner wird.

Bei allen Präparaten lässt sich leicht der Blutkuchen von dem ihn umgebenden Bindegewebe unterscheiden. Er besteht, im frischen Zustande in Jodserum untersucht, zum grössten Theil aus rothen Blutkörperchen, mit länglich ovalem Kern, im Wesentlichen unverändert. Zahlreiche andere rothe Blutkörperchen haben schon bei der Anfertigung des Präparates ihren Farbstoff an das Serum abgegeben oder verlieren ihn während der Untersuchung infolge des Druckes des Deckgläschens rasch. Sie haben dann um ihren Kern einen vollständig farblosen, äusserst blassen Hof, der ihrem Stroma entspricht, aber häufig von runder Form ist und namentlich gar nicht

selten durch Aufquellung bedeutend grössere Dimensionen angenommen hat. Die Kerne liegen nicht selten excentrisch und viele derselben sind ebenfalls vergrössert, gequollen zu Gunsten ihrer hellen Substanz, so dass die in ihnen enthaltenen Körnchen in erheblich grösseren Distanzen liegen als normal. Der Hof ist wie gesagt äusserst blass und häufig glaubt man auf den ersten Blick nur freie Kerne der rothen Blutkörperchen zu sehen; erst bei genauer Betrachtung erkennt man wenigstens um viele dieser scheinbar freien Kerne den hellen Hof des Stromas. Essigsäure lässt die äussere Grenzlinie desselben wieder an allen deutlich hervortreten. Auch an getrockneten und mit Gentianaviolett gefärbten Deckgläschenpräparaten überzeugt man sich, dass keine freien Kerne vorhanden sind. Der Gedanke, dass hier im frischen Präparat zahlreiche freie Kerne sich finden, wird häufig noch verstärkt durch das Vorhandensein von rothen Blutkörperchen, in denen ein Kern zunächst nicht zu erkennen ist; sie sind in ihrer Farbe um Weniges dunkler wie die übrigen, vielleicht etwas kleiner und erscheinen mit Ausnahme einer nicht immer ganz gleichmässig intensiven Färbung völlig homogen. Da nun bekanntlich künstlich das Austreten der Kerne aus dem Stroma erzeugt werden kann, so legt das Zusammenvorkommen dieser Blutkörperchen mit den scheinbar freien Kernen erst recht diese Idee nahe. Indessen auch dies ist eine Täuschung; denn ein Zusatz von Essigsäure genügt, um sofort in jenen fraglichen rothen Blutkörperchen die Kerne deutlich zu machen. Andere Blutkörperchen sehen wie gefaltet aus oder wie eingerissen, kleinere oder grössere Stückchen können fehlen. Andere wiederum zeichnen sich durch eine radiäre Streifung aus, indem ziemlich scharf gegeneinander abgegrenzte helle und dunkelgefärbte Partien von keilförmiger Gestalt abwechseln. Ferner sieht man grössere und kleinere Hämoglobinkugeln, meist glänzend, fast wie Fetttropfen, mit dunklerem Contour als die rothen Blutkörperchen und mit deutlich ausgesprochen grünem Ton. Auch kleine farblose Protoplasmakügelchen schwimmen in dem Serum herum. Es ist nicht zu bestimmen, ob sie von rothen oder farblosen Blutkörperchen oder dem Fibrin herkommen.

Die weissen Blutkörperchen sind zu wenigen Gruppen zusammengetreten, meist in eine körnige Masse eingelagert. Ihre Kerne sind klein, rund, nicht bläschenförmig, färben sich schwach. Das Protoplasma ist gekörnt.

Vom zweiten Tag an kann man am Blutkuchen an der Oberfläche eine schmale, grüne Schicht unterscheiden. Sie besteht aus einer homogenen Grundsubstanz, der zusammengeflossenen Substanz

der abgestorbenen rothen Blutkörperchen. In ihr kann man öfters eine concentrische Streifung erkennen. Sie enthält zahlreiche kleinste und etwas grössere Körnchen von verschiedenster Gestalt, welche bei Anwendung von Kernfärbemittel sich sehr intensiv färben. Es sind also Reste der chromatischen Substanz der zu Grunde gegangenen Kerne der rothen Blutkörperchen. Dagegen sind weder rothe noch farblose Blutkörperchen selbst mehr zu erkennen. Nach aussen ist diese Zone nicht regelmässig und scharf abgegrenzt, sondern sie ist gezackt, wie angefressen, und besitzt hier zahlreiche grössere und kleinere Vacuolen. Diese grüne Grenzschicht hält sich bis zur gänzlichen Resorption des Gerinnsels.

Ferner finden sich Haufen von Mikrokokken, die ich bald mit der Gram'schen Methode, bald durch Färbung mit Gentianaviolett nachwies. Sie sind im Grossen und Ganzen ziemlich zerstreut, indess doch vorzugsweise mehr in den peripheren Partien des Blutkuchens. Sie bilden meist rundliche Ballen von etwas wechselnder Grösse. Die grössten mögen fast 0,05 Millimeter Durchmesser erreichen. Die kleineren haben etwa die Grösse von farblosen Blutkörperchen. Hier und da sieht man einen continuirlichen Ring von kleinen, stark gefärbten Ballen ein ungefärbtes Centrum umgeben; hier sind offenbar die centralen, d. h. ältesten Kokken infolge der ungünstigen Ernährungsverhältnisse abgestorben, die peripheren jüngeren wachsen dagegen in das umgebende Nährmaterial hinein. Ausser diesen Zooglymassen findet man auch in der Umgebung isolirte Kokken zerstreut.

Ich fand fast in allen Fällen die einzelnen Kokken von ziemlich bedeutender Grösse von runder Form, will aber durchaus kein bestimmtes Urtheil darüber abgeben, ob alle diese Kokken einer und derselben Species angehören, da zur Lösung dieser Frage Reinculturen nothwendig wären, welche ich nicht angestellt habe. In einem Fall fand ich Bacillen, die übrigens, wie ich gleich hier bemerken will, nicht etwa Tuberkelbacillen waren. Sie waren wenigstens nur mit den gewöhnlichen Anilinfarben, nicht aber nach den speciellen Methoden zu färben, welche für die Tuberkelbacillen angegeben sind. Von grossem Interesse ist die Einwirkung der Kokken auf ihre Umgebung. Bekanntlich hat Weigert zuerst darauf hingewiesen, dass in abgestorbenen Gewebstheilen die Kerne nicht mehr die gewöhnlichen Farbstoffe annehmen und zu Grunde gehen. Er schreibt dies Letztere dem Einfluss von lymphatischer Flüssigkeit zu, welche aus der lebenden Umgebung in die abgestorbenen Theile transsudirt. Ferner ist es ein Verdienst von Weigert, zuerst die Art der Ein-

wirkung der Pilze auf das lebende Gewebe studirt zu haben. Er kam dabei zu dem Resultat, dass diese Einwirkung eine nekrotisirende ist; das angrenzende Gewebe stirbt ab und in ihm bildet sich unter dem Einfluss lymphatischer Flüssigkeit jener Kernschwund aus. Ich habe nun in erster Linie die interessante Thatsache zu constatiren, dass die Kerne der rothen Blutkörperchen des Extravasats die Fähigkeit, Farbstoffe anzunehmen, nur an gewissen Stellen verlieren, zuerst in jener oberflächlichen homogenen Zone, was man ohne Zweifel auf den Einfluss der lebenden Umgebung zurückzuführen hat, und zweitens in der Umgebung der Kokkencolonien. In dem ganzen übrigen, bei Weitem grössten Theil des Extravasats aber lassen sich die Kerne mit Boraxcarmin, Gentianviolett, Hämatoxylin zum Mindesten bis zum Ende der zweiten Woche — ich habe die späteren Stadien nicht untersucht — auf das Intensivste färben. In der Umgebung der Kokken handelt es sich nach dem, was ich sehe, nicht eigentlich um ein Zugrundegehen der Kerne, sondern um ein allmähliches Schwächerwerden und schliessliches Ausbleiben der Färbung. Aber auch die ungefärbten Kerne sind selbst an Präparaten, die mit Canadabalsam aufgeheilt sind, noch in der nächsten Umgebung der Kokken zu sehen. Die dieser Erscheinung zu Grunde liegende chemische Veränderung der chromatischen Substanz des Kerns ist also jedenfalls eine directe Folge der Einwirkung der Kokken. Die Breite dieser hellen Zone ohne Kernfärbung wechselt. Sie erreicht in manchen Fällen nur etwa den Durchmesser der Kokkenhaufen, in den meisten Fällen aber ist sie erheblich breiter. Die Mikrokokken sind in 12 von 17 septischen Experimenten gefunden worden. 5 Versuche fielen, wie er schon erwähnt, negativ aus, indem bei ihnen auch im Uebrigen die gleichen Verhältnisse vorlagen, wie bei den aseptischen Experimenten.

Mit dem 4. oder 5. Tag tritt in einer schmalen Zone etwas nach innen von der Grenzschicht orangefarbenes Pigment auf, in Gestalt von Körnern, Kugeln und Krystallen. Nadeln habe ich keine gefunden. Das Pigment liegt nicht im Innern von Zellen, sondern ist frei. Anfangs ist es in sehr geringer Menge vorhanden, später wird es etwas bedeutender. Langhans hat es als Hämatoidin erkannt. Man hat also vom 4. oder 5. Tag an am Extravasat drei Schichten zu unterscheiden: eine schmale periphere homogene mit Kerntrümmern, eine zweite mit rothen und weissen Blutkörperchen, Mikroorganismen und umgewandeltem Blutfarbstoff und eine centrale mit rothen und weissen Blutkörperchen und wenigen Mikrokokkencolonien.

Das Blutextravasat ist zunächst von einer Schicht Zellen umgeben, an die nach aussen das umgebende Bindegewebe sich anschliesst. Die Zellschicht besteht zum Theil aus Riesenzellen, die manchmal durch epithelioide Zellen ersetzt sind, zum Theil aus Wanderzellen mit 1—3 Kernen. Stets fand Langhans vom 5. oder 6. Tage an der Peripherie des Extravasats Riesenzellen, meist um die ganze Oberfläche, selten auf der inneren Seite fehlend, bis zum 8. Tag an Grösse zunehmend, um von jenem Tag an wieder kleiner zu werden. Er unterschied schon lange breite Zellen und lange schmale, bandartige Zellen und wies nach, dass ihr Breitendurchmesser bedeutenden, der Längsdurchmesser geringen Schwankungen unterliegt. Er fand die Riesenzellen senkrecht auf dem Extravasat stehend, in jenes mit ihrem inneren Ende eindringend, wodurch das Gerinnsel in seiner äussersten Schicht wie angefressen erschien. Die Substanz der Zellen selbst ist hell, homogen, stark glänzend; auf Zusatz von Essigsäure werden grosse, bläschenförmige Kerne sichtbar. Die Kerne sind in den breiten Zellen wandständig, mit ihrer längeren Axe senkrecht auf der Zellgrenze stehend; in den bandartigen Zellen sind sie ziemlich gleichmässig durch das Innere vertheilt, nur einen peripheren Saum von Zellsubstanz freilassend, doch auch manchmal an dem einen, breiteren Ende angehäuft, so dass die Zelle ein keulenförmiges Aussehen hat. Ferner beschrieb er in den Zellen Fetttröpfchen und -Körnchen, die besonders in den späteren Zeiten häufig sind und einen diffusen grünen Farbstoff, ähnlich dem in der oberflächlichen Schicht des Blutkuchens, der besonders intensiv in dem am Blutkuchen befindlichen Ende ist. Als physiologische Rolle schrieb Langhans den Riesenzellen die Resorption des Gerinnsels zu, ähnlich den Wanderzellen, die das Extravasat da einhüllen, wo die Riesenzellen fehlen. Er beobachtete an letzteren nämlich lebhaft Formveränderungen und sah, wie sie rothe Blutkörperchen in ihr Inneres aufnahmen.

Was nun meine Beobachtungen über die Riesenzellen anbetrifft, so stimmen sie mit denen von Langhans in den meisten Punkten überein, in einigen differiren sie und in einigen schliesslich vervollständigen sie jene. Ich fand die Riesenzellen schon vom 2. Tag an und nicht erst mit dem 4. oder 5. Tag. Auch ich bemerkte, dass sie bis zum 8. Tag an Grösse und Zahl zunehmen. An Schnitten fand ich die Riesenzellen fast nur auf der äusseren Seite des Extravasats, d. h. auf der Seite, welche nach der Haut des Thieres hinzieht. Hingegen fand ich sie nur einmal auch auf der inneren Seite, gegenüber der Muskelschicht. Dies war bei einem 6 Tage alten

Extravasat der Fall, in dem sich, anstatt wie in den sämtlichen übrigen Präparaten Mikrokokken, Bacillen fanden. In diesem Präparat waren die Riesenzellen mehrfach geschichtet, rund oder oval, mit wandständigen Kernen und schönen Zellgrenzen, alles im Gegensatz zu den übrigen septischen Experimenten. Der Experimente mit Bacillen sind zu wenige, um behaupten zu können, dass ein Blutextravasat mit Bacillen im Innern immer um seine ganze Peripherie Riesenzellen bekommt, jenes mit Mikrokokken verunreinigte hingegen nur auf der äusseren Seite. Immerhin aber ist es doch sehr auffallend, dass ich in den 13 positiv septischen Experimenten 12 mal im Blutkuchen nur Mikrokokken und die Riesenzellen nur auf der äusseren Seite und nur einmal im Gerinnsel Bacillen und dann um seine ganze Oberfläche Riesenzellen fand. Vielleicht war bei den Versuchen von Langhans aus irgend einem Zufall das Blutgerinnsel gewöhnlich mit Bacillen verunreinigt und nur in jenen Fällen mit Mikrokokken, bei denen er die Riesenzellen nur auf der äusseren Seite des Extravasats fand. Auf der inneren Seite desselben finden sich statt der Riesenzellen mehrere Schichten von Wanderzellen mit 1—3 Kernen, die öfters in eine faserige und feinkörnige Grundsubstanz eingebettet sind. Die Riesenzellen stehen mit ihrem längsten Durchmesser meistens senkrecht auf dem Blutkuchen und bilden nur eine Lage. — Selten sind sie rund oder oval und dann in mehreren Schichten vorhanden. Wie schon bemerkt, war das Letztere der Fall bei dem mit Bacillen verunreinigten Extravasat. Gewöhnlich imponiren die Riesenzellen entweder als schmale, dunkler gefärbte oder als breite blassere Bänder, die abwechselnd neben einander gestellt sind. In den ersten 2—4 Tagen sind die schmalen, bandartigen Zellen in numerischer Uebersahl, später nicht mehr. Die schmalen Bänder sind meist nicht breiter als 1 oder 2 nebeneinandergestellte Kerne, haben ein Protoplasma, das sich weniger leicht entfärbt, und da die Kerne näher aneinandergerückt sind, so erscheinen sie viel dunkler gefärbt. Sie haben ein äusseres, d. h. nach der Haut hin sehendes kernreiches und ein inneres kernarmes, helles, glänzendes, beinahe homogenes farbloses Ende, das in die feinkörnige, gelbgrüne Grenzschicht des Extravasats übergeht und nicht deutlich gegen dasselbe abgegrenzt ist. Wenn diese bandartigen Zellen im Zupfpräparat eine innere Zellgrenze zeigen, die häufig quer verläuft, oder Ausstrahlungen aufweist, so ist dies gewiss ein künstliches Product, indem durch die Nadel die beinahe homogene Masse des inneren Endes der Riesenzellen von der homogenen und feinkörnigen Masse des Blutkuchens abgebrochen wird. Jenes Protoplasma der Riesen-



zellen und die fragliche Grundmasse des Extravasats gehen eben direct in einander über und besitzen zudem in dieser Zone eine grosse Anzahl Vacuolen, die sich als grössere und kleinere blasse Kreise präsentiren. Die grössten sind circa doppelt so gross wie ein rothes Blutkörperchen. Das äussere Ende der bandförmigen Riesenzellen ist manchmal durch ein feinkörniges Protoplasma abgeschlossen, meistens besitzt es Fortsätze, die unter sich und mit den Balken des den Blutkuchen umgebenden Bindegewebes communiciren. So entsteht nach aussen von den Riesenzellen ein Reticulum, in dessen Maschen eingeschlossen sind: kleinere runde Riesenzellen, Wanderzellen mit 1—3 kleinen homogenen, runden Kernen und sogenannte epithelioide Zellen mit einem grossen bläschenförmigen Kern. Manchmal verbreitert sich das äussere Ende nach beiden Seiten hin, so dass die Zelle ein säulenförmiges Aussehen bekommt. Wenn auch noch das innere Ende verbreitert ist, so erhält die Zelle eine biconcave Form. Oefters ist das äussere Ende dagegen mehr keulenförmig verdickt und in dieser Anschwellung finden sich fast alle Kerne. Die Kerne sind bläschenförmig, oval, ziemlich gross, besitzen einige Kernkörperchen; niemals habe ich Bilder gesehen, die auf Kertheilung, d. h. Proliferation hindeuteten. Hier und da sind sie in die Länge gestreckt und liegen hinter einander in einer bogenförmigen Linie, so dass man den Eindruck bekommt, es könnte eine Capillarschlinge sein, die vom Bindegewebe nach dem Extravasat hingeht. Die breiten Riesenzellen lassen an Schnittpräparaten selten scharfe Zellgrenzen erkennen, da ihr Protoplasma äusserst blass und wenig gekörnt ist. Sie befinden sich zwischen den bandförmigen schmalen Zellen, indem sie deren Zwischenräume ausfüllen. Die Zellformen können nur am Zupfpräparat genau studirt werden. Da zeigt es sich, dass die breiten hellen Bänder von ungefähr 3- oder 4eckiger Form sind, 0,03 bis 0,1 mm lang und 0,015—0,03 mm breit. Sie haben auch Fortsätze, die mit Fortsätzen der Zellen des umgebenden Bindegewebes anastomosiren. Nach innen gehen sie oft unvermerkt in die Grenzschicht des Extravasats über. Die Kerne sind bläschenförmig, wandständig, öfters nach aussen hin gebäuft. Die Riesenzellen, die im frischen lebenswarmen Zerzupfungspräparat studirt werden, enthalten Fetttröpfchen und zwar schon vom 2. Tag an, aber besonders viele in der späteren Zeit. Ferner enthalten sie in den ersten Tagen Hämoglobinkugeln, in den späteren Tagen Hämatoïdinkrystalle in Form von orangefarbenen Rhomboedern und den diffusen grünen Farbstoff, wie ihn Langhans beschrieben hat und wie er in der Grenzschicht des Extravasats sich findet.

Das homogene oder nur feinkörnige innere Ende der Riesen- zellen, die ähnlich beschaffene Masse der Grenzschicht des Blut- kuchens, die Vacuolen, die unregelmässige Begrenzung der Grenz- schicht, die wie angenagt aussieht, weisen darauf hin, wie Langhans schon gesagt hat, dass die Resorption des Gerinnsels die Function dieser Zellen ist. Ueber ihre Entstehung geben meine Präparate keinen bestimmten Aufschluss. Ihre Kerne sind, wie gesagt, bläschen- förmig und also von denen der farblosen Blutkörperchen unterschieden. Ich muss es unbestimmt lassen, ob dieses Kriterium die Ent- stehung aus farblosen Blutkörperchen ausschliesst und den Beweis liefert, dass sie Derivate von Endothelien oder überhaupt von fixen Zellen des Bindegewebes sind. Bekanntlich haben Baumgarten und Marchand sich mit Bestimmtheit für die letztere Möglichkeit ausgesprochen. Auch die Frage, ob sie durch Proliferation einer Zelle durch Theilung der Kerne und Vermehrung des Protoplasma oder durch Zusammenfliessen von Zellen sich bilden, ist nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Ich will nur nochmals hervorheben, dass ich keine Kerntheilungsbilder gesehen habe.

An die Riesen- und Wanderzellenschicht schliesst sich nach aussen vom Blutkuchen das subcutane Bindegewebe an, das mit einer wechselnden Menge von Wanderzellen infiltrirt ist. Die letzteren sind zum Theil mehrkernig, enthalten manchmal rothe Blutkörperchen und Hämoglobinkugeln. Dann findet man hier aus den Blutgefässen ausgetretene rothe Blutkörperchen; es sind kleine Hämorrhagieen in- folge von Verletzungen der Capillaren während der Operation. Man findet sie namentlich in den ersten Tagen. Die Bindegewebszellen sind zum Theil in hyperplastischem Zustand. Sie bekommen grosse bläschenförmige Kerne; das Protoplasma nimmt an Volumen zu. Nebenbei sind manchmal freie Kerne, diffuser grüner Farbstoff, Pig- mentkörner, theils kugelig, theils krystallinisch, vorhanden. Mikro- organismen habe ich hier keine beobachtet. Auf der inneren Seite des Extravasats schliesst sich manchmal direct an die Zellschicht die Musculatur an; hier und da ist noch etwas circulär-faseriges Bindegewebe dazwischen eingelagert.

2. Aseptische Experimente.

Es wurde die Falte zwischen Flügel und Thorax der Taube von den Federn befreit in einer Ausdehnung von ungefähr 3 qcm und die so entblösste Stelle mit 5proc. Carbolwasser sorgfältig abge- waschen. Mit einem in 5proc. Carbollösung desinficirten Gräfe'schen

Staarmesser wurde nachher ein ungefähr 1—2 mm langes Schnittchen in die Haut gemacht, das Messer in einer Länge von 12—15 mm parallel und unter der Haut vorgeschoben, beginnend am oberen Ende des Humerus. Mit dem Messer wurde alsdann eine kleine subcutane Tasche in dieser Gegend gemacht und eine subcutane Vene, die hier verläuft, am blinden Ende derselben angestochen. Die Schnittwunde wurde comprimirt bis das ausfliessende Blut geronnen war und nachher mit einem Oelcollodiumanstrich verschlossen. Das Blutextravasat wurde theils frisch zerzupft im Blutserum untersucht, theils in Alkohol gehärtet und in Celloidin eingebettet und als Schnittpräparat untersucht.

Ueber die Ergebnisse dieser Experimente kann ich kürzer berichten, da es nur meine Aufgabe ist, die Unterschiede in dem histologischen Verhalten gegenüber der obigen Reihe hervorzuheben.

Da das Blut mit ziemlich starkem Druck in die künstliche Tasche sich ergoss, so war das Extravasat stets gross. Am 1. Tag war es von schwarzrother, noch nicht wesentlich veränderter Farbe. Aber schon vom 2. Tag an war seine äusserste Zone grün verfärbt, ähnlich wie bei den septischen Experimenten. Diese grüne Grenzzone des Gerinnsels war auch an den folgenden Tagen zu beobachten, bis zur völligen Resorption desselben. An Schnitten fällt namentlich auf, dass zu keiner Periode das Extravasat jemals so scharf abgegrenzt ist, wie bei den septischen Experimenten. Es erstreckt sich weit in das umgebende Bindegewebe hinein, dessen Bündel auseinanderdrängend, sowie auch in manchen Fällen in die darunterliegenden Muskeln. Während bei den septischen Experimenten das Extravasat sich sehr leicht aus dem umgebenden Gewebe herauslösen lässt, ist dies hier aus den eben angegebenen Gründen nicht möglich. Die Veränderungen der rothen Blutkörperchen sind vollständig die gleichen, wie oben beschrieben; ausserordentlich leicht diffundirt in frischem Zustand in Jodserum das Hämoglobin vollständig in die umgebende Flüssigkeit. Man sieht die Kerne der rothen Blutkörperchen von dem hellen farblosen Stroma umgeben oder auch scheinbar frei, wegen der grossen Blässe des letzteren. Man sieht andere Blutkörperchen mehr homogen und stark gefärbt, in welchen erst Essigsäure den Kern deutlich macht. Man sieht ferner die stark glänzenden, fast Fetttropfen ähnlichen, leicht grünen Hämoglobinkugeln von verschiedener Grösse, von denen die grössten einem eingeschrumpften rothen Blutkörperchen entsprechen könnten. Man sieht auch freie Fetttropfen und eine feinkörnige Masse, die vielleicht auf das Fibrin zurückzuführen ist. Die Kerne der rothen Blutkörperchen behalten

ihre Tinctionsfähigkeit. Im Weiteren enthält das Blutgerinnsel weisse Blutkörperchen, die rund sind, gekörntes Protoplasma besitzen und kleine runde Kerne haben. Was das krystallinische Pigment anbelangt, so findet sich dasselbe hier ebenfalls zum grössten Theil im Blutkuchen, nicht an Zellen gebunden, vorzugsweise in seinen oberflächlichen Schichten. Es fällt auf, dass dasselbe viel schöner und massenhafter ausgebildet ist, wie in der früheren Versuchsreihe, namentlich habe ich hier, wenn auch nur in einer Minderzahl von Versuchen, auch Nadeln gefunden, welche ich bei den septischen Experimenten immer vermisst habe. Sie bilden kleine Gruppen bis etwa 8—9 in einer Gruppe, mit radiärer Anordnung. Ihre Länge ist oft bedeutend, 0,028—0,04 mm. Die Rhomboeder sind constant und in grosser Zahl vorhanden; sie sind ferner viel schöner ausgebildet, von viel bedeutenderer Grösse als früher, ihre Krystallform leicht zu erkennen.

Von den Processen an der Oberfläche und in der Umgebung des Blutkuchens ist in erster Linie hervorzuheben das Auftreten von Wanderzellen, ganz in gleicher Weise, wie wir es schon kennen gelernt haben. Dieselben dringen hier in die oberflächliche Schicht des Gerinnsels in grosser Zahl ein und nehmen rothe Blutkörperchen oder Stücke von solchen in sich auf. Sie sind meistens auf das Drei- bis Vierfache vergrössert und vollgepfropft, entweder mit Fetttröpfchen oder mit 4—6—12 grösseren oder kleineren Hämoglobinkugeln. In späterer Zeit tritt auch körniges Pigment und der diffuse grüne Farbstoff auf, wie schon oben beschrieben. Auch findet man in den späteren Stadien einzelne Krystalle in solche Zellen eingeschlossen, wahrscheinlich von ihnen aufgenommen, nicht in ihnen entstanden. Solche gequollene Wanderzellen sind in viel grösserer Zahl als bei den septischen Experimenten vorhanden, sowohl in der Umgebung wie im Kuchen selbst. Das ist alles, was ich hier gefunden habe. Es fehlen also die Riesenzellen jeglicher Art, sowie epithelioide Zellen, es fehlen Pilze im Extravasat oder in seiner Umgebung. Es fehlt auch am Extravasat selbst der oberflächliche schmale, grünlich gefärbte Saum von homogener Structur mit Kerntrümmern, welcher bei den septischen Versuchen constant war, sowohl an der äusseren Oberfläche, welche den Riesenzellen anliegt, wie an der inneren, wo meist nur Lymphkörperchen sich finden. Vielmehr reichen die noch deutlich mit ihren Grenzlinien erkennbaren rothen Blutkörperchen bis an die Oberfläche mit völlig gut tingirbaren Kernen. Nur selten sieht man eine Andeutung davon, dass ihr Protoplasma zerfliesst, oder die Kerne etwas weniger gut gefärbt

sind. Die grüne Farbe, die auch hier an der Oberfläche des Blutkuchens sich findet, scheint hauptsächlich durch die blutkörperchenhaltigen Zellen bedingt zu sein, vielleicht dass auch die noch erkennbaren freien rothen Blutkörperchen zu dieser Farbe beitragen. An Schnitten ist von dieser grünen Farbe nichts mehr zu sehen und daher diese Frage nicht sicher zu entscheiden.

Das war das Ergebniss in 20 von 21 Experimenten. Nur ein einziger Versuch, bei welchem ebenfalls die aseptische Methode zur Anwendung kam, zeigte Riesenzellen, aber zugleich auch Pilze, ergab überhaupt ganz die gleichen Verhältnisse wie die septischen Experimente.

Ich habe also folgende Resultate bekommen, um alles zusammenzufassen: Von 17 septisch ausgeführten Experimenten fielen 12¹⁾ positiv aus, d. h. ich fand im Extravasat Mikrokokken, eine homogene Grenzschicht und auf der äusseren Seite des Gerinnsels Riesenzellen resp. epitheloide Zellen. Bei den 5 negativ ausgefallenen Experimenten fand ich weder Mikroorganismen im Blutkuchen, noch besass dieser eine homogene Grenzschicht, noch waren Riesenzellen vorhanden. Aseptische Versuche wurden 21 ausgeführt, davon 20 mit positivem Resultat, einer mit negativem. Bei den ersteren Präparaten fehlten Mikrokokken, Grenzschicht und Riesenzellen resp. epitheloide Zellen, während beim letzteren Experiment alles Dies sich vorfand.

Da ich nun in 13 absichtlich und unabsichtlich septisch ausgeführten Experimenten stets zum gleichen Ergebniss gekommen bin, so kann die in der Einleitung mir gestellte Frage, ob bei den septischen Experimenten Pilze im Extravasat sich entwickeln, bejahend beantwortet werden. Da ich ferner in 20 absichtlich aseptischen und in 5 unabsichtlich aseptischen Experimenten keine Mikroorganismen, aber auch keine Riesenzellen fand, so halte ich mich zu dem Schlusse berechtigt, dass das Vorkommen der Riesenzellen mit wandständigen Kernen durch die Anwesenheit der Pilze in dem Extravasat, offenbar durch die chemische Einwirkung derselben auf das letztere bedingt ist. Nicht wirken die Pilze mechanisch als Fremdkörper, sondern wie gesagt durch die Processe, welche sie in ihrer Umgebung veranlassen, denn die Pilze finden sich nicht in den Riesenzellen selbst,

1) Wer die Zahl der septischen Experimente für zu gering hält, um daraus allgemeine Schlüsse zu ziehen, sei darauf hingewiesen, dass Langhans nicht weniger als 50 Experimente angestellt hat, deren Resultate zeigen, dass es sich hier um die gleichen Verhältnisse gehandelt hat, wie bei meinen septischen Versuchen.

oder in derer nächsten Umgebung, sondern nur in dem Extravasat selbst. Es mag dies auf den ersten Blick sehr auffallend erscheinen, wenn man die Operationsmethode sich vergegenwärtigt, welche ich bei den septischen Experimenten befolgt habe. Mit einem nicht besonders desinficirten Scalpellstiel wird eine weite Tasche unter der Haut gebohrt, welche das Extravasat aufnimmt; dass dabei auch an die Wände dieser Tasche Pilze gelangen müssen, ist selbstverständlich, und doch findet man sie nicht in dem entzündeten Gewebe, welches das Extravasat umgibt, noch an der Oberfläche des letzteren, sondern nur in dem Extravasat selbst. Offenbar finden die Pilze nur in diesem den passenden Nährboden, während sie in Berührung mit dem lebenden Gewebe sehr rasch zu Grunde gehen. Selbst in der alleroberflächlichsten Schicht des Extravasats, die sich durch ihre homogene Beschaffenheit auszeichnet, habe ich niemals Pilze durch Färbung nachweisen können und doch müssten die pilzhaltigen Schichten bei dem weiteren Fortschreiten der Resorption in einer späteren Periode auch an die Oberfläche kommen. Sie werden also noch, bevor sie in die directe Berührung mit den lebenden Zellen kommen, zerstört.

Jedenfalls geht aus allen vorliegenden Beobachtungen mit Sicherheit hervor, dass verschiedene Pilzarten die Bildung von Riesenzellen mit wandständigen Kernen veranlassen, neben den Tuberkelbacillen sind es die Pilze der Actinomycosis, sowie die Kokken und Stäbchen in meinen Experimenten, die selbst wieder verschiedenen Species angehören mögen.

Aber ferner existiren in der Literatur Angaben über das Vorkommen von gleichen Riesenzellen um Fremdkörper anderer Art und es fragt sich, ob nicht vielleicht alle diese letzteren Beobachtungen in ähnlicher Weise gedeutet werden können, wie sich dies jetzt also für die älteste derselben, für die Bildung von Riesenzellen mit wandständigen Kernen um Extravasate bei Tauben herausgestellt hat. In der That ist dies für einen Theil derselben nicht unmöglich, wenigstens für alle Riesenzellen, die auf operativem Wege erzeugt worden sind, so für die Riesenzellen um Ligaturfäden, um Kaninchenhaare, zwischen Glasplättchen u. s. w.; denn wenn auch hierbei vielleicht die Fäden u. s. w. durch Carbolsäure desinficirt waren, so ist doch ein Eindringen von Pilzen während der Operation nicht ausgeschlossen. Ich will aber durchaus nicht behaupten, dass dies wahrscheinlich ist, wenigstens ist Marchand bei seinen Operationen mit streng aseptischen Cautelen verfahren und hat in allen Fällen Riesenzellen um seine carbolisirten Seidenfäden erhalten; es ist doch kaum wahr-

scheinlich, dass in allen seinen Versuchen wirklich Verunreinigungen durch Pilze vorgekommen sein sollten. Aber immerhin ergibt sich aus meinen Untersuchungen, dass man von nun an, um volle Sicherheit zu erhalten, bei solchen Experimenten auch den mikroskopischen Nachweis für das Fehlen oder Vorhandensein von Pilzen verlangen muss. Diejenige Beobachtung, welche noch am entschiedensten gegen die einseitige Durchführung der mykotischen Theorie dieser Riesenzellen spricht, ist jene von Morin, welcher dieselben in kontinuierlicher Lage um kleine Blasen des *Echinococcus multilocularis* beobachtete; hier wird man kaum an zufällige Combination dieses Parasiten mit Pilzen denken können.



1271