

5. Demarquay: L'union médic., 1869, Nr. 13.
6. Citirt nach Monastyrsky.
7. Beiträge zu den Untersuchungen über das Resorptions-Vermögen granulirender Flächen. Dissertation. 1879.
8. Citirt bei Schimmelbusch.
9. Schimmelbusch: Ueber die Desinfection septisch inficirter Wunden. Fortschr. d. Medic., 1890, No. 1, 2.
10. Klin. Medicinische Rundschau, 1884.
11. Monastyrsky: Ueber die gegenwärtige Behandlung der Wunden. Vorträge, gehalten im Klinischen Institut zu Petersburg 1885—1886.
12. Galin: Ueber die Resorption und Resorptionswege granulirender Flächen. Dissert., 1888, Kiew.
13. Dmitriew: Ueber die Resorption des Granulationsgewebes und Schorfes. Dissert., 1891, St. Petersburg.
14. Preobraschensky: Die physischen Eigenschaften der Verbandsmaterialien. Dissert., 1890, St. Petersburg.
15. Afanasieff: Ueber die Infection des animalischen Organismus durch pathogene Mikroben auf dem Wege des Granulationsgewebes. Dissert., 1897, Moskau.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel IV.

- Fig. 1. Schnitt durch die Geschwulst. Vergrößerung 100 fach. Färbung nach Pianese No. III b. Die Lycopodium-Sporen erscheinen grün gefärbt.
- Fig. 2. Derselbe Schnitt. Vergrößerung 200 fach. An einer Stelle sieht man 3 Sporen in einer Riesenzelle.

VIII.

Zur Frage der experimentellen Granulome.

(Aus dem Pathologisch-anatom. Institut des Herrn Prof. Wyssokowitsch.)

Von

Dr. W. Konstantinowitsch in Kiew (Russland).

(Hierzu Taf. IV, Fig. 3.)

Der Umstand, dass mehrere Gelehrte, die sich mit der Frage der Aetiologie der bösartigen Neoplasmen beschäftigten, experimentell bei Thieren Geschwülste hervorriefen, sowie auch der von Herrn de Meser beschriebene (oben S. 111) Fall eines

Hautkrebses, der im Institut für pathologische Anatomie beobachtet wurde, und bei dem man unter dem Mikroskop in den Bindegewebs-Elementen, sowie auch in den Riesenzellen *Lycopodium*-Sporen fand, interessirten mich lebhaft, und deshalb machte ich einige Experimente, indem ich Kaninchen *Lycopodium*-Sporen unter die Haut einführte. Der erste Versuch zeigte, dass man beim Einführen grosser Mengen von *Lycopodium*-Sporen eine eiterige Geschwulst erhält. Beim zweiten Versuche wurde daher vermittels der Pravaz'schen Spritze einem Kaninchen 1 ccm einer schwachen Lösung dieses Pulvers in physiologischer Kochsalzlösung an zwei Stellen des Rückens unter die Haut eingeführt.

Nach Verlauf von 2—3 Tagen konnte man an den Injectionsstellen kleine bewegliche Knötchen, die früher nicht da waren, bemerken. In 12—15 Tagen erreichten dieselben die Grösse einer kleinen Haselnuss und verklebten theilweise mit der Haut, welche sich nicht mehr zusammenfallen liess. Diese Knötchen wurden herausgeschnitten: das eine am 18. Tage, das andere bedeutend später, am 45. Tage, als sein Umfang sich merklich verminderte, so dass es schien, als ob es resorbirt würde.

Die Stückchen wurden mit der Felling'schen Flüssigkeit, oder mit einer Mischung von Formalin (10 pCt.) und Chromsäure ($\frac{1}{10}$ pCt.) fixirt und dann in Celloidin- und in Altmann'sche Mischung eingeschlossen; die Färbung war die gewöhnliche.

Bei der mikroskopischen Untersuchung des jüngeren Knötchens zeigte es sich, dass das Gewebe grösstentheils aus dicht nebeneinander liegenden, grossen, ovalen und polygonalen, mit viel Protoplasma und bläschenförmigen Kernen versehenen Zellen bestand; in den letzteren war das Chromatin-Netz deutlich ausgeprägt.

Die Kerne dieser Zellen färben sich zwar deutlich, jedoch nicht sehr prägnant und auf jeden Fall schwächer, als die Kerne der im Gewebe vorkommenden kleineren, einkernigen Granulationszellen. Ausserdem findet man sehr häufig Riesenzellen mit einer grossen Menge von Kernen (20—30) von derselben Form und demselben Charakter, wie die oben beschriebenen, in überwiegender Mehrzahl auftretenden Endothelzellen. Stellenweise und hauptsächlich neben den mit rothen Blutkörperchen gefüllten

Gefässen finden sich kleine Ansammlungen von mehrkernigen Leukocyten als Zeichen, dass der ganze Process als eine Entzündung anzusehen ist.

Ueber das ganze Gewebe, mehr oder minder regelmässig vertheilt, hier und da auch in Gruppen, stellenweise scheinbar frei, ziemlich häufig jedoch zu einem oder mehreren im Innern der Riesenzellen, befinden sich die *Lycopodium*-Sporen (Taf. IV Fig. 3). In einigen Stellen liegen die Sporen im Innern der Riesenzellen, ringsum vom Protoplasma umgeben; selten sind dabei die Kerne um die Sporen gruppiert; am häufigsten liegen sie in irgend einem Winkel der Zelle zusammengeballt.

An anderen Stellen kann man den Process eines langsamen Verschlingens der einzelnen Sporen durch die Riesenzellen beobachten; das Protoplasma schiebt sich von einer Seite allmählich über die Spore und umschliesst sie mehr und mehr. Hin und wieder geschieht es aber auch, dass mehrere Riesenzellen von verschiedenen Seiten eine einzelne Spore einschliessen. Den Umstand, dass sich in überwiegender Mehrzahl grosse, mit einem bläschenförmigen Kern versehene Zellen vorfinden, kann man meines Erachtens durch die Proliferation des die Lymphspalten und Lymphcanäle des subcutanen Bindegewebes auskleidenden Endothels erklären.

Diese Zellen sammeln sich stellenweise in Gruppen an, die eine entfernte Aehnlichkeit mit Tuberkeln haben. Bei der mikroskopischen Untersuchung einer Serie von Schnitten zeigte es sich, dass diese rundlichen Nester nichts anderes, als (Lymph-) Canäle waren, die von Zellen umgeben und mit Zellen angefüllt sind, welche entweder das Lumen des Canals ganz ausfüllen, oder einen kleinen Spalt lassen. Im letzteren Falle finden sich im Lumen manchmal ziemlich dicke homogene Fäden vor, die hin und wieder Röhren mit zusammengefallenen Wänden gleichen. Diese Fäden färben sich sehr prägnant durch Kernfarben; durch Hämatoxylin nehmen sie eine blaue Färbung an. Es gelang mir nicht, den Charakter dieser Neubildungen näher zu bestimmen; ich glaube, dass man sie am besten als Ueberbleibsel metamorphosirter elastischer Fasern erklären kann, welche der Nekrose verfielen und um sich herum eine Ablagerung von Zellen in Form von Strängen hervorriefen, — Phagocytose. Diese letzteren

Gebilde, die sich auf Schnitten eines Stückchens der Geschwulst fanden, hielt ich natürlich für rein zufällige Erscheinungen, die in keiner directen Beziehung zu den injicirten *Lycopodium*-Sporen ständen.

An den Rändern der Geschwulst kann man sehen, dass die Endothelzellen sich ausdehnen, sklerosiren und die Form von spindelförmigen Bindegewebszellen annehmen.

Auf Grundlage des mikroskopischen Bildes kann man die beschriebenen Geschwülste den entzündlichen bindegewebigen Neubildungen zuzählen, und zwar den Granulomen, wobei man im vorliegenden Falle die *Lycopodium*-Sporen, die hauptsächlich als Fremdkörper, zum Theil vielleicht auch durch ihre chemischen Bestandtheile auf das Gewebe einwirkten, als Entzündungs-Erreger anzusehen hat. Was die grosse Zahl der Riesenzellen betrifft, so ist aus der einschlägigen Literatur bekannt, dass dieselben sich besonders häufig in der Nähe von Fremdkörpern: Catgut, Seide, Glas u. s. w. bilden (Ziegler, Baumgarten, Tillmanns, Marchand, Rustizky u. A.), und sich überhaupt im Granulations-Gewebe in grösserer oder kleinerer Anzahl vorfinden können, so dass ihre Gegenwart in den vorliegenden Granulationen ganz verständlich ist.

Die Geschwulst, die am 45. Tage herausgeschnitten wurde, zeigte unter dem Mikroskop dasselbe Bild, jedoch mit dem beträchtlichen Unterschiede, dass hier viele sklerosirte und in Fasern (Fibrillen) verwandelte Zellen waren. Die Kerne der zurückgebliebenen Zellen färben sich schwer oder gar nicht. In der Zelle kann man kleine Fetttröpfchen constatiren (Fettdegeneration). Die *Lycopodium*-Sporen kann man nicht selten inmitten von fibrösem Gewebe sehen, mit einem Wort, überall sieht man das klare Bild einer regressiven Metamorphose der neugebildeten Endothelzellen und einer Vernarbung des Gewebes. In der ganzen Fachliteratur kenne ich nur ein Werk über die Veränderungen, welche durch *Lycopodium*-Sporen hervorgerufen werden, und zwar die Schrift von H. Martin¹⁾, welcher sich mit der Pseudotuberculosis beschäftigte. Dieser Autor führte bei Kaninchen *Lycopodium*-Pulver in das Blut ein und fand nachher in den Lungen kleine Knötchen, „formés par un amas de cellules em-

¹⁾ H. Martin, Arch. de Physiologie, 1880.

bryonnaires“. Rings um die Spore herum, die im Capillargefäss stecken geblieben war, sah man an der inneren Hülle desselben, dass das Endothel proliferirte (Endovasculitis), während ausserhalb des Gefässes das Bindegewebe sich stark entwickelte („le tissu fibro-sarcomateux en voie d'évolution fibreuse“).

Indem ich hier über die Granulations-Geschwulst, welche durch Lycopodium-Pulver hervorgerufen wurde, berichte, halte ich es für nöthig, in kurzen Worten noch Einiges über die Entstehung der Granulationen überhaupt, wie auch einige Details, die auf die Aetiologie der bösartigen Neoplasmen Bezug haben, zu erwähnen. Prof. Podwysotzky¹⁾ sagt: „Die Granulations-Entzündung ist eine energische Reaction der resistenten Mesoderm-Elemente, besonders der Bindegewebszellen, wie auch des Endothels der Lymph- und Blutcapillaren, gegen den in den Organismus eingedrungenen Fremdkörper, der sich durch eine gewisse Resistenz und Hartnäckigkeit auszeichnet. Diese Elemente werden hypertrophisch, vermehren sich und bilden eine colossale Masse junger, saftiger Zellen, welche die Gewebsspalten ausfüllen, und, fest aneinander gepresst, grössere und kleinere Nester bilden, und so Veranlassung geben, diesen Process als eine entzündliche Neubildung, als ein Granulom zu bezeichnen.“

Nachdem derartige Granulome einen kurzen Kreislauf ihrer Entwicklung durchgemacht haben, werden sie entweder resorbirt, vernarben, oder sie fallen der Verkäsung anheim, und nur einige, wie Lepra, Rhinosklerom, Aktinomykosis, die durch ein lebendes Agens, das sich fortwährend im Gewebe vermehrt, hervorgerufen werden, nehmen einen langwierigen chronischen Verlauf.

In der letzten Zeit erhielten diese künstlichen Geschwülste bei den Versuchen, die Frage über die Aetiologie der bösartigen Neoplasmen auf experimentellem Wege zu lösen, eine besondere Bedeutung. So beobachteten Sanfelice, Roncali u. A. bei Thieren nach Injection einer besonderen Art von Blastomyceten, die sie aus Carcinomen erhalten hatten, Geschwülste, die sie den carcinomatösen Neubildungen zuzählten. Von einer ganzen Reihe von Autoren jedoch wurden diese Geschwülste einfach als entzündliche Granulationen erkannt (Curtis, Maffucci et Sireó

- 1) Grundriss der allgemeinen und experimentellen Pathologie. St. Petersburg. 1899.

u. A., wie auch Wlajew und Weinberg, aus dem Institut von Pasteur in Paris.)¹⁾ Robert Behla²⁾ führt an, dass das Agens der Kohl-Geschwulst (*Plasmodiophora brassicae*) und andere, auf Pflanzen schmarotzende Mikroorganismen (*Chitridiaceae*) bei Thieren an der Injections-Stelle Geschwülste hervorrufen, die jedoch nicht von langer Dauer sind und nach 2—3 Monaten einer regressiven Veränderung verfallen, — resorbirt werden.

In der Sitzung des Kiewer Aerztevereins vom 27. Nov. 1899 demonstrierte Prof. Podwysotzky ausgezeichnete Präparate aus einer solchen Geschwulst, die durch Injection von Kohl-Geschwulst unter die Haut eines Kaninchens hervorgerufen waren; jedoch auch hier erwiesen sich diese Geschwülste nicht als bösartig. Zudem bestanden die Granulationen aus denselben Elementen, wie die von mir demonstrierten, die durch ein verhältnissmässig so unschuldiges Agens, wie *Lycopodium*-Sporen, hervorgerufen waren.

Da nun bei Kaninchen durch Einwirkung eines unschuldigen Agens, wie *Lycopodium*-Sporen, ziemlich leicht Geschwülste (Granulome) hervorgerufen werden, so ist es auch verständlich, wie vorsichtig man die Resultate der Untersuchungen von Autoren, die auf Grund der Beobachtung derartiger Geschwülste die mehr oder minder wichtige ätiologische Bedeutung der in bösartigen Neoplasmen vorgefundenen Mikroorganismen zu beweisen versuchen, aufnehmen muss.

Erklärung der Abbildung auf Tafel IV.

Fig. 3. Schnitt aus der Granulom-Geschwulst mit *Lycopodium*-Sporen, die frei zwischen Zellen und in Riesenzellen liegen.

¹⁾ Bulletin de la société anatomique, Juillet et Octobre 1899.

²⁾ Zeitschrift für Hygiene, Bd. 32, 1899.