

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. A. LINDNER)

Experimentell-histologische Untersuchungen über die Dynamik des Granulationsgewebes*

Von

W. KOVAC und B. RUDAS

Mit 8 Textabbildungen in 11 Einzeldarstellungen

(Eingegangen am 21. Januar 1960)

Die Granulationsgewebsbildung stellt einen für die Wundheilung wesentlichen Faktor dar, dessen Bedeutung mit der Größe des Defektes zunimmt. Da die Wundheilung an und für sich eine universelle Reaktion ist, war das Studium der Granulationsgewebsbildung bereits seit langem der Gegenstand experimenteller Untersuchungen. Es muß prinzipiell unterschieden werden, ob es sich bei Versuchen um entzündliches, ausschließlich reparatives oder Fremdkörper-Granulationsgewebe handelt.

Unter den auf experimentellem Wege gewonnenen Granulationsgeweben ist am bekanntesten der Granulombeutel von SELYE, der durch Einblasen von Luft in die Subcutis und nachfolgendes Einbringen verschiedener Substanzen, wie Crotonöl, Terpentinöl, ein entzündliches Granulationsgewebe gewann. TAUBENHAUS und AMROMIN arbeiteten mit sterilen Terpininabscessen, während MEIER u. Mitarb. der Ratte Zellstoffscheibchen, in denen sich ein Fremdkörpergranulationsgewebe entwickelt, subcutan einpflanzten. EDWARDS, PERNOKAS und DUNPHY implantierten kleine Polyvinylschwämme unter die Haut, die von Granulationsgewebe durchwachsen wurden und in jedem Stadium exstirpiert und histologisch sowie chemisch untersucht werden konnten. Ein im Prinzip ähnliches Ergebnis, nämlich die Durchwachsung von Fibroblasten und Capillaren erzielten SCHILLING u. Mitarb. mit kleinen Kugeln aus Tantaldraht. Eine sehr gut morphologisch beobachtbare Heilung demonstrierten KODICEK und LOEWY, die Sehnen durchschnitten und dann heilen ließen.

Eine Prüfung der Wirkung von Pharmaka, die auf die Wundheilung fördernd oder hemmend wirken, erfordert eine einfache Methode zur Gewinnung von rein reparativem Granulationsgewebe, das außerdem quantitativ bestimmt werden kann. Eine solche Technik wurde von RUDAS durch Ausschneiden eines kleinen kreisförmigen Hautstückes und Dehnung der Wundränder mittels eines Kunststoffringes (s. Methodik) ausgearbeitet. Diese Technik verhindert die Kontraktion der Wunde und Epithelisation und führt zu einer reichlichen Granulation in der Lichtung des Ringes. Da das nach RUDAS erzeugte Granulationsgewebe von anderen Voraussetzungen ausgeht, erschien es uns notwendig, eine genaue histologische Studie durchzuführen. Diese sollte einerseits die Grundlage für Untersuchungen mit Substanzen, die die Wundheilung fördernd oder hemmend beeinflussen, schaffen, andererseits verschiedene Phänomene der Wundheilung, die in der Literatur häufig diskutiert werden, unter unseren methodischen Voraussetzungen beleuchten. So war für uns von Interesse festzustellen, ob die Granulierung der Wunde allein von dem Wundreiz abhängt und ob der Ring als

* Frau Professor CORONINI danken wir für ihre so wertvolle Beratung und für die Durchsicht des Manuskriptes herzlichst.

Fremdkörper die Reparation beeinflusst. Weiters wollten wir untersuchen, wie die Granulation nach Ausschaltung der stets parallel verlaufenden Kontraktion und Epithelisation vor sich geht und, ob es zum Stillstand der Granulation oder Überschußbildung in Form eines *Caro luxurians* kommt.

Material und Methodik

Der Vollständigkeit halber wird die Methode, die bereits eingehend beschrieben ist (RUDAS), nochmals angeführt.

Die Versuche erfolgten an männlichen Albinoratten im Gewicht von 120—300 g. Nach Abrasieren der Rückenhaut wird in Äthernarkose nach Aufheben der Haut genau median, also über den *Processus spinales*, ein kreisförmiges Stück von ungefähr 10 mm Durchmesser herausgeschnitten. Die so erhaltenen Ränder werden nun mit Hilfe von Klemmen und Pinzetten über einen Kunststoffring, dessen Ränder etwas verdickt sind, gezogen. Die Außenabmessung des Ringes beträgt 25 mm, die lichte Weite 20 mm. Der in der Lichtung des Ringes sichtbare Wundbereich ist demnach 3,14 cm². Wenn der Eingriff vorsichtig durchgeführt wird, kommt es zu keinen Blutungen.

Für die histologische Untersuchung wurde nach Entbluten der Tiere und vorsichtiger Entnahme des Ringes die Rückenhaut ungefähr 1 cm außerhalb der Wundränder, parallel zu diesen, bis auf die Rückenmuskulatur eingeschnitten. Von hier aus wurde dann scharf gegen die Wunde präpariert, und zwar so tief, daß die Unterlage des Wundbettes bzw. Granulationsgewebes, eine lockere Bindegewebsschicht, die Fascie und ein Teil der Rückenmuskulatur im Präparat erhalten wurde.

Das Material wurde in neutralem Formol (1 Teil neutralisiertes Formalin, 3 Teile Wasser) durch mindestens 5 Tage fixiert. Der Hautteil wurde bis auf 5 mm gekürzt und Schnitte genau durch den Durchmesser geführt, so daß sowohl ein Querschnitt durch das ganze Granulationsgewebe als auch durch die von dem Ring weggedrängte Haut erhalten wurden. Wir achteten stets darauf, daß der ganze oder zumindest ein Teil des Wundschorfes intakt blieb.

Wir untersuchten jeweils mehrere Tiere sofort nach der Operation, 2 Std, 5 Std, 24 Std, 48 Std, 4 Tage, 6 Tage, 8 Tage, 10 Tage, 13 Tage und 17 Tage post operationem. Ratten, bei denen die Wunden infolge sekundärer Infektion vereiterten, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen, ebenso auch dann, wenn mikroskopisch ein oder mehrere kleine Abscesse zu sehen waren.

Ergebnisse

A. Makroskopisch

24 Std nach der Operation sieht man innerhalb des Ringes bei manchen Tieren Wundsekret. Die Oberfläche der Wunde wird durch eine hauchdünne, matte, leicht abziehbare Membran gebildet. Unter dieser ist das Gewebe ödematös. Ein mittleres Gewicht kann infolge der noch fehlenden Granulation nicht ermittelt werden.

48 Std post operationem findet sich im Ring oft farblose Flüssigkeit. Die Membran ist dicker, beginnt sich zu runzeln und ist nur mit dem Ring zusammen abnehmbar. Das darunterliegende Bindegewebe ist schleimig gequollen, mitunter blutig durchsetzt. Das mittlere Gewicht beträgt 307 mg \pm 19,6 (12 Tiere).

4 Tage nach Einsetzen des Ringes findet sich bereits ein Schorf. Das Gewebe läßt sich gut abtrennen, die Unterlage ist mehr oder weniger ödematös-hämorrhagisch. Das mittlere Gewicht beträgt 461 mg \pm 38,2 (11 Tiere).

Bis zum 10. Tag zeigen sich makroskopisch außer der Dickenzunahme keine weiteren Besonderheiten. Die mittleren Gewichte sind: 6. Tag 529 mg \pm 30,5 (14 Tiere), 7. Tag 545 mg \pm 25,5 (9 Tiere), 8. Tag 512 mg \pm 30,7 (11 Tiere),

10. Tag 451 mg \pm 26,8 (10 Tiere). Ab dem 10. Versuchstag fällt der Ring häufig spontan heraus. Das für den 12. Tag an 8 Tieren ermittelte mittlere Gewicht beträgt 390 mg \pm 36,9.

B. Histologisch

I. Das Wundbett sofort nach der Operation. Da sich die Wundheilung oder Granulation stets von dem Gewebe, das den Defekt begrenzt, entwickelt, erachten wir es für wichtig, das ursprüngliche Wundbett genau zu definieren und von hier aus die weitere Reaktion zu verfolgen.

Der Operationschnitt durchtrennt die Epidermis, das Corium mit der Muscularis der Haut sowie einen Teil der Subcutis, während die tieferen Schichten des lockeren Subcutan-

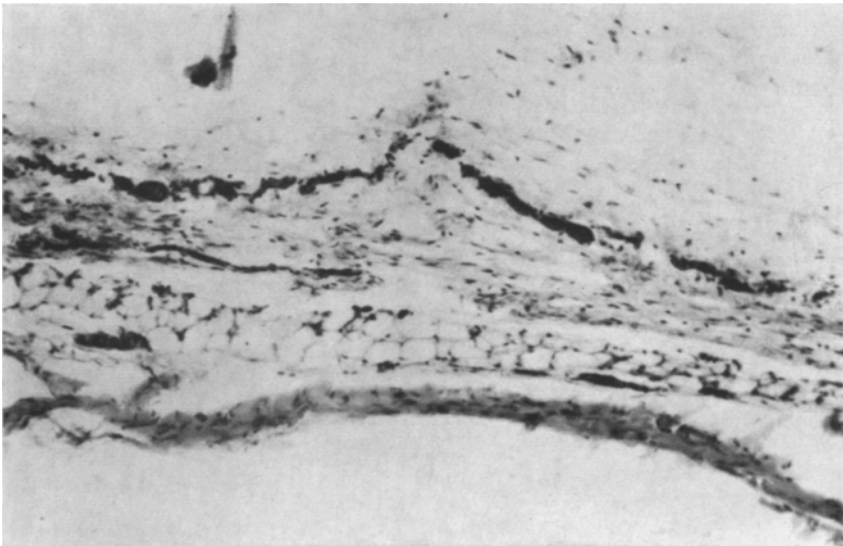


Abb. 1. VP 327/59, sofort nach der Operation. Giemsa. Erhaltener Bindegewebsstreifen über der Rückenmuskulatur mit Fettzellen und Gefäßen. Vergr. 120fach

gewebes, die Fascie der Rückenmuskulatur und diese selbst erhalten bleiben. Die tiefe Subcutis bildet somit die erste Oberfläche des Wundbettes und erweist sich als ein über der Fascie liegender Streifen lockeren Bindegewebes, der dadurch, daß die ursprünglich darüber liegenden Schichten von dem Ring weggedrängt werden, ziemlich gespannt ist. Er besitzt eine ein- oder mehrreihige, meist durchgehende Fettzellreihe, die manchmal der Fascie fast aufliegt, manchmal jedoch in der Mitte des Gewebes verläuft (Abb. 1). Ab und zu finden sich auch 2 solcher Reihen übereinander. In der Nachbarschaft der Fettzellen liegen Capillaren, aber auch Arterien und Venen von mittlerem Kaliber. Auch sonst findet sich im lockeren Bindegewebe meist eine durchgehende Schichte von Capillaren, die zum Unterschied zu denen unter- oder außerhalb des Ringes nicht geschlängelt, sondern in der Längsrichtung, also dem Zug entsprechend, ausgerichtet sind. Auch direkt auf der Muskelfascie finden sich kleinere und größere Gefäße. Sämtliche Gefäße, aus denen es, wenn sie oberflächlich liegen, offenbar durch das mechanische Trauma, leicht blutet, sind von zahlreichen Mastzellen umgeben, die ein kompaktes Aussehen besitzen und kaum Granula ausschütten. Finden sich Mastzellgranula disseminiert im Gewebe, so dürfte es sich wohl um eine mechanische Schädigung, wahrscheinlich durch das Schneiden bedingt, handeln. Manche der capillaren Gefäße sind paralytisch und zeigen eine Randstellung der Leukocyten. Im lockeren Bindegewebe liegen wenige neutrophile Leukocyten mit Lochkern, die Bindegewebszellen sind durchwegs Fibrocyten, während runde Elemente seltener vorkommen. Das eben beschriebene, die Wundfläche überkleidende Bindegewebshäutchen stellt die Matrix für die folgende Granulation dar.

II. Das Wundbett nach 2 Std. Die durch den Ring weggedrängten Hautschichten (Cutis und ein Teil der Subcutis) zeigen an ihrer Schnittfläche eine beginnende Nekrose, die jedoch noch keinerlei zellige Reaktion erkennen läßt.

Das subcutane lockere Bindegewebe ist bereits außerhalb des Ringes ödematös aufgelockert; die feinen Fasern liegen weiter auseinander. In der Zone, besonders unter dem Ring, aber auch knapp innerhalb desselben sieht man einzelne unscharf begrenzte Herde, die im H.-E.- und Giemsa-Präparat aus einem rötlich-krümeligen Substrat bestehen und in sich noch vereinzelt fibrilläre Struktur erkennen lassen. Sie sind lediglich von einigen neutrophilen Leukocyten durchsetzt, zeigen jedoch keine länglichen Bindegewebskerne. An zahlreichen Stellen bilden sich solche Zerfallsherde aus, in denen sich Bindegewebsfibrillen offen-

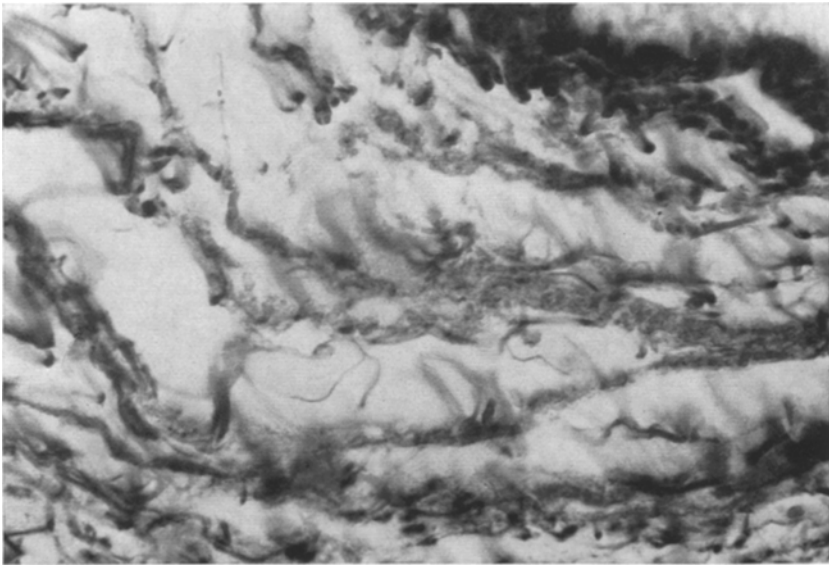


Abb. 2. VP 81/59, 2 Std nach der Operation. Elastica-van Gieson. Aufquellung und krümeliger Zerfall von kollagenen Fasern. Vergr. 480fach

sichtlich durch Flüssigkeitsaufnahme aufblähen, miteinander verbacken und zerfallen (Abb. 2). Zwischen den Fibrillen sind meist Räume, in denen hin und wieder eine ganz leicht rötlich gefärbte Flüssigkeit erkennbar ist.

Die geschlängelten capillaren Gefäße der Subcutis unter- und außerhalb des Ringes sind eng, enthalten aber zahlreiche polynucleäre Leukocyten, die allenthalben die Wand durchsetzen und sich perivascular ansammeln. Auch im Bindegewebe dieser Region finden sich ziemlich reichlich Leukocyten, oft entlang der Fasern aufgereiht. Innerhalb des Ringes, also im Wundbett, weist das Gewebe bedeutend weniger polynucleäre Elemente auf. Aus den etwas weiteren Gefäßen treten mehrere Leukocyten durch die Wand, jedoch zeigt der perivascularäre Raum nur wenige Zellen. Die neben den Gefäßen liegenden zahlreichen Mastzellen sind dicht und „inaktiv“. In Toluidinpräparaten färben sich einzelne Fasern des lockeren Bindegewebes, anscheinend die oben beschriebenen, aufgeblähten, krümelig zerfallenen, auffallend metachromatisch.

III. Das Wundbett nach 5 Std. Das durch den Ring weggedrängte Hautstück zeigt gegenüber den 2 Std keine Veränderungen; das nekrotische Areal ist nach wie vor nicht demarkiert.

Das um den Ring liegende Subcutangewebe ist noch weiter aufgelockert und zeigt weite fibrilläre Maschen, die mit reichlich Leukocyten besetzt sind. Diese entzündliche Infiltration nimmt gegen die Oberfläche immer mehr zu und erreicht ihr Maximum dort, wo der Ring auf- oder anliegt. Dadurch entsteht eine verdichtete zellreiche Zone. Die geschlängelten großen und kleinen Gefäße sind weit und führen massenhaft polynucleäre Leukocyten, die überall durch die Wand treten und sich perivascular ansammeln. Diese Reaktion dürfte durch den

Druck des Plastikringes bedingt sein, da die Subcutis, die außerhalb des Wundbettes weiterläuft, vollkommen reaktionslos ist. Unter dem Ring sieht man auch größere Nervenstämmen, die im H.-E.-Präparat keine Besonderheiten erkennen lassen. Aus den oberflächlichen Gefäßen kommt es zur Diapedeseblutung.

Der Streifen des *Wundbettes* ist nun maximal aufgelockert, er besteht aus breiten, im H.-E. rosa gefärbten krümeligen Bändern, die nur mehr wenig Fasern und Fibrocytenkerne erkennen lassen und zwischen denen sich breite Räume erstrecken (Abb. 3). Kollagene aufgelockerte Fibrillen sieht man zwischen diesen Bändern quer zur Richtung derselben laufen und die Räume überbrücken. Lediglich dort, wo die Gefäße verlaufen, ist das Gewebe dichter und färbt sich auch mit v. Gieson-Farbstoff rot. Oft erweitern sich die Räume zu Cysten,

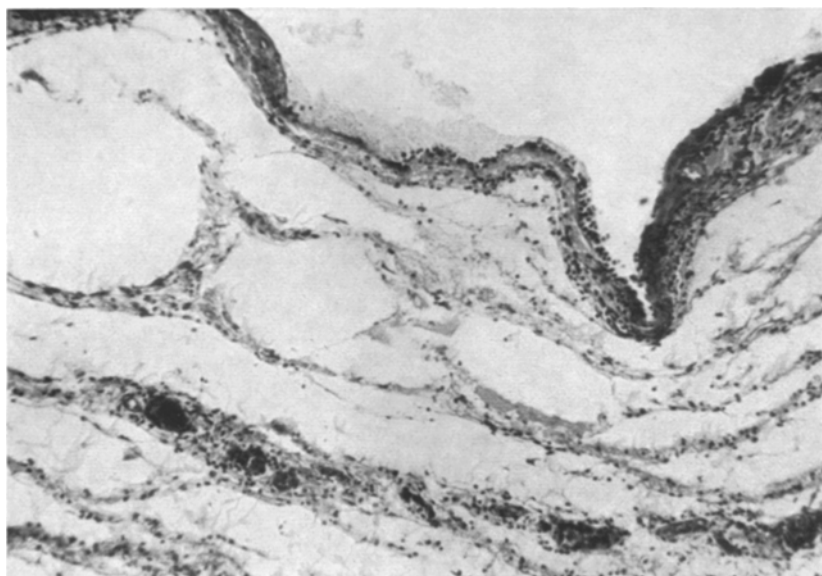
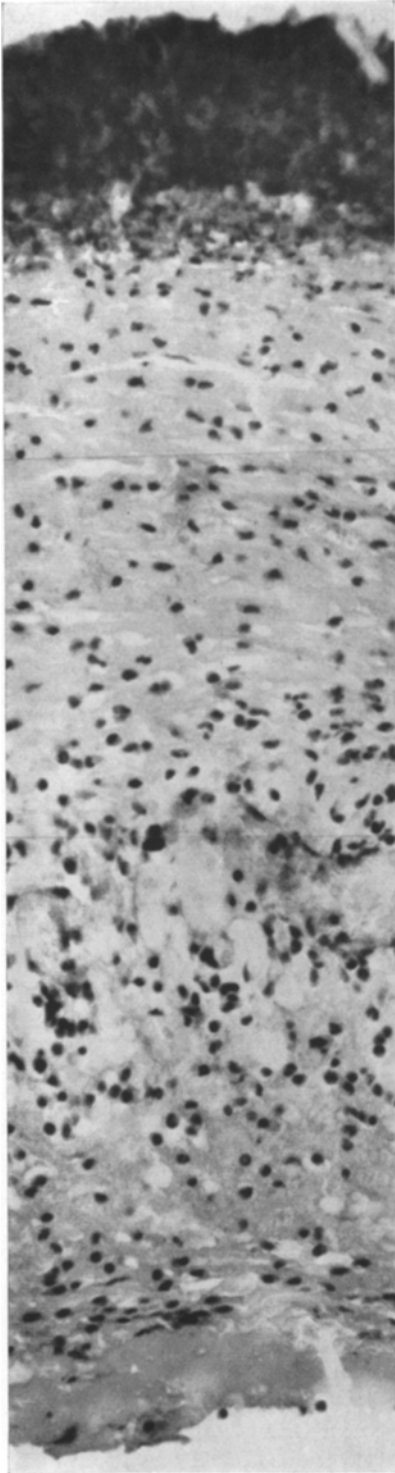


Abb. 3. VP 80/59, 5 Std nach der Operation. Hämatox.-Eos. Auseinanderrücken der Fasern mit cystenartigen Bildungen, in denen sich noch etwas rötliche Flüssigkeit findet. Vergr. 120fach

an deren Rändern eine vollkommen homogene, zartest rosa gefärbte Substanz erkennbar ist. Die breiten Bänder sind durchwegs von neutrophilen Leukocyten durchsetzt, deren Zahl viel geringer als in Ringnähe ist, mengenmäßig aber den 2.-Std-Wert jedoch auffällig überschreitet. Die Gefäße des Wundbettes sind durchwegs weit und stark blutgefüllt, weisen in der Lichtung nur wenig Leukocyten auf, die sich jedoch perivascular in ziemlich großer Zahl finden. Aus mehreren oberflächlichen Gefäßen kommt es zu Blutungen. Die Oberfläche des Wundbettes ist verdichtet, es lagert sich Fibrin mit kleinen Leukocytenhaufen auf, während man in den peripheren Anteilen bereits eine dünne Leukocyten-schicht sieht, die dann in die um den Ring liegende übergeht. Die Mastzellen im Wundbett zeigen keine Auffälligkeiten, während sie am Ring eine Ausschüttung von Granula aufweisen, die sich um Gefäße ansammeln. Im Gewebe bei Toluidinblaufärbung eine Metachromasie sowohl perivascular, als auch im Bereiche der aufgelockerten, flüssigkeitsdurchtränkten Bindegewebsstränge.

IV. Das Wundbett nach 24 Std. Die früher beschriebene Nekrose des dem Ring anliegenden Hautzipfels ist leukocytär demarkiert, die polynucleäre Infiltration erstreckt sich auch etwas weiter in die Hautmuskulatur, die teilweise in dem Infiltrat zugrunde geht. Der weggedrängte Teil der Subcutis ist schütter leukocytär durchsetzt und zeigt paralytische Gefäße, aus denen es zu ausgedehnten Blutungen kommt. Unmittelbar am Ring befindet sich ein breiterer Saum von Leukocyten, denen spärlich Fibrinfäden beigemischt sind. Diese Zone läuft um den ganzen Ring und geht dann kontinuierlich in den Schorf des Wundbettes über. Dort, wo der Ring aufliegt, kommt es zu ausgedehntem Gewebsuntergang mit starker reaktiver Entzündung.



Das *Wundgebiet* selbst weist eine ganz charakteristische Schichtung auf (Abb. 4). Die gesamte Oberfläche wird von einer bereits ziemlich breiten Leukocytschicht gebildet, deren gedrängt liegende Elemente mittels Fibrin verbacken sind. Neben diesem rein leukocyitären Schorf sind noch kleine Reste von seröser Flüssigkeit mit Leukocyten zu erkennen. Dieser Streifen mit am Grunde etwas lockerer angeordneten Elementen geht unmittelbar, wenn nicht durch eine präexistente Gefäßfettzellschichte getrennt, in eine homogene, sich mit Eosin dunkler färbende, eiweißreiche Schichte über, die bis zu einem meist zentralen Gefäßfettzellstreifen reicht. Diese Schichte färbt sich im Giemsa-Präparat rosa, im Toluidinblau hellblau, bei Halescher Färbung schmutziggelb und imastica-van Gieson-Präparat gelb. In dieser Färbung erkennt man in der Flüssigkeit Reste abgeblatter collagenener Bündel, aber keine elastischen Fasern. Ihre mehr oder weniger reichlichen Zellbestandteile sind vornehmlich Leukocyten, aufgequollene Fibrocyten und einige rundliche Elemente mit rundem chromatinreichem, oder bohnenförmigem, sich blaß tingierendem Kern und leicht basophilem Plasma. An manchen Stellen kommt es zu Fibrinfaserbildung.

Die anschließende Zone des erhaltenen lockeren kollagenen Bindegewebes zeigt um die Fettzellen maximal paralytische und von Blut erfüllte capilläre Gefäße, aus denen es zu mächtiger Diapedese von Erythrocyten kommt. Die Blutung erstreckt sich sowohl nach unten als auch nach oben und durchsetzt die seröse Flüssigkeit. Die größeren Gefäße sind ebenfalls stark dilatiert. An manchen Capillaren erkennt man Endothelproliferationen und kleine Knospen dunkelkerniger Zellen, die entweder gegen die Oberfläche, oder gegen das Körperinnere zu gerichtet sind und dort auftreten, wo perivascular Erythrocyten zu sehen sind. Stellenweise auch bereits Gefäßsprossen von 4- oder 5paarig angeordneten Kernen. Die Fettzellen weisen meist große blasse Kerne auf. In dieser von Leukocyten und runden Elementen ziemlich stark durchsetzten Schichte sind die kollagenen Fasern durchwegs gut erhalten, während sich in den Gefäßen selbst nur wenige Leukocyten finden. Im Toluidinblaupräparat ist eine leichte Metachromasie, besonders perivascular, sichtbar. Bei Färbung mit kolloidaler Eisenlösung nach HALE sieht man perivascular blaue Fäserchen. Auf diese Schichte folgt ein bedeutend dünnerer Streifen, der hinsichtlich des

Abb. 4. VP 325/59, 24 Std nach der Operation. Giemsa. Schnitt durch das Wundbett mit aufgelockertem Fettgewebsgefäßstreifen und beiderseitiger homogener Schichte. Vergr. 480fach

Aussehens, der Färbbarkeit und des Zellgehaltes der früher beschriebenen homogenen Flüssigkeitsschichte entspricht. Auch in diesen Streifen werden Blutungsherde, die sich nach unten erstrecken, vorgedrängt.

Auf diese Schichte folgt lockeres, leukocytär durchsetztes Bindegewebe, dann Fascie und Rückenmuskulatur.

Als Grundlage der vorliegenden Beschreibung wurden Stellen gewählt, wo die Schichtung und somit die prinzipielle Reaktion des Gewebes im Wundbett einwandfrei erkennbar waren. An manchen Stellen liegt eine erhaltene Bindegewebsschichte mit Fettzellen und Gefäßen knapp unter dem Schorf, darunter finden sich in einigem Abstand ein oder zwei weitere Streifen. Homogene Schichten, ebenfalls ober- und unterhalb jedes Streifens nachweisbar, füllen die Zwischenräume aus. In einem Präparat sieht man in einer zentralen ursprünglichen Gefäßzone auch einen größeren Nervenstamm.

V. Das Wundbett nach 48 Std. Die weggedrängte Cutis zeigt dieselben Veränderungen wie 24 Std nach der Operation; der direkt dem Ring anliegende Teil der Epidermis und des Corium zeigt eine beginnende Abstoßung des demarkierten nekrotischen Teiles. Direkt um den Ring findet sich eine, schon früher erwähnte breite leukocytäre Zone, unter ihr breitet sich eine Schicht mit Zelltrümmern aus. Weiter unter dem Ring ist das Gewebe hell, ödematös, von Leukocyten und Rundzellen durchsetzt. Ab und zu sieht man homogene Stränge. In manchen Präparaten finden sich hier ausgedehnte Blutungen. Darunter in der Tiefe große Gefäße, Nerven sowie die ebenfalls beschriebenen, durch Dehnung zusammengedrängten Capillarkonvolute mit eingelagerten Fettzellen. Die Umgebung dieser Strukturen ist außerordentlich zellreich und entspricht in ihrer Reaktion den zentralen Abschnitten der Wunde. Bei schwacher Vergrößerung zeigt der *Wundbereich* dieselbe Schichtung wie nach 24 Std. Unter dem die ganze Wunde bedeckenden Leukocytenfibrinschorf findet sich die Schichte mit homogener eiweißreicher Flüssigkeit. Diese ist jedoch nicht mehr so dicht wie nach 24 Std, sondern von zahlreichen kleineren und größeren Resorptionslücken durchsetzt, die keine Sudanschwarz-B-Färbung geben. Gegen das Körperinnere zeigt diese Zone krümelige Auflösung. Im Gieson-Schnitt findet man nach wie vor Rudimente von kollagenen und elastischen Fasern. An den Stellen der Wunde mit einem Gefäßstreifen nahe der Oberfläche findet sich unter dem Leukocytenchorf bereits eine Schichte Erythrocyten. In der homogenen Zone ist im Giesonpräparat unmittelbar unter dem Schorf die stärkste Rotfärbung nachweisbar. Die präexistenten Gefäßfettzellreihen fallen schon bei schwacher Vergrößerung durch ihren beträchtlichen Zellreichtum auf und sind von der vorigen Schichte durch eine breite Blutung getrennt. Die Capillaren und kleinen Venen sind maximal dilatiert und prall mit Blut gefüllt, während sie in der Lichtung keine Leukocyten enthalten; ganz vereinzelt findet man polynucleäre Leukocyten oder eine Rundzelle. Das Endothel der paralytischen Venen ist unauffällig, nur manchmal sieht man an der der Oberfläche zugewandten Seite große Endothelzellen mit hellem blasigem, weit in die Lichtung vorspringendem Kern. Diese Besonderheit weisen auch regelmäßig die Capillaren auf, in denen sich vornehmlich gegen die Oberfläche zu Proliferationen von einigen nebeneinander liegenden Endothelien zeigen. Die 24 Std nach der Operation angedeutete Knospenbildung der Capillaren ist nun deutlich ausgeprägt. Die neugebildeten sich eröffnenden Gefäße wachsen stets unter Austritt von Erythrocyten in die darüber liegende Blutung ein. Es hat den Anschein, als würden sich die neugebildeten Capillaren immer wieder in ihre eigene Blutung vorschieben, indem sie diese gewissermaßen als Wegbereiter benützen. Daneben finden sich auch noch uneröffnete Endothel- bzw. Angioblastenstränge. Den sich öffnenden Capillaren sind hellere oder dunklere runde Kerne angelagert (Pericyten?). Im Bereich der Adventitia der mittleren Venen dieser Region kommt es ebenfalls zur Ansammlung von basophilen rundlichen Elementen.

Das Grundgewebe enthält zahlreiche Fettzellen mit teilweise auffallend hellen Kernen, daneben laufend Neubildung von Fett- aus Bindegewebszellen. Die Fibrocyten dieses, noch die ursprünglichen Kollagenbündel und elastischen Fasern enthaltenden Gewebes sind sehr groß und zeigen hin und wieder Kernteilungsfiguren. Dazwischen reichlich Histiocyten, Makrophagen, polynucleäre Leukocyten und kleine Rundzellen. Die zahlreichen perivaskulären Mastzellen zeigen nur ganz vereinzelt ein Freiwerden von Granula, während die Masse der Elemente dicht und anscheinend vollkommen inaktiv ist.

In Toluidinblau-Präparaten zeigt sich ebenfalls um die Gefäße eine deutliche Metachromasie, ebenso auch besonders dort, wo die homogene Schichte basal krümelig zerfällt.

VI. Das Wundbett nach 4 Tagen. Das abgedrängte Hautstück zeigt an dem dem Ring anliegenden Zipfel eine weitere Demarkierung, wobei in manchen Präparaten bereits der nekrotische Teil abfällt. Die nahe dem Ring befindlichen Teile der Hautmuskulatur werden durch Bindegewebszellen dissoziiert. Überall, wo der Ring direkt an- oder aufliegt, sieht man eine breite Leukocyten-schicht, darunter eine homogene eiweißreiche Flüssigkeit. Unter dieser bildet sich ein, durch die dauernde Irritation bedingtes, entzündliches Granulationsgewebe.

Das *Wundbett* weist wieder dieselbe Schichtung wie bei 24 und 48 Std auf, nur bildet die früher homogene Schichte jetzt nur einen ganz schmalen Streifen unter der oberfläch-

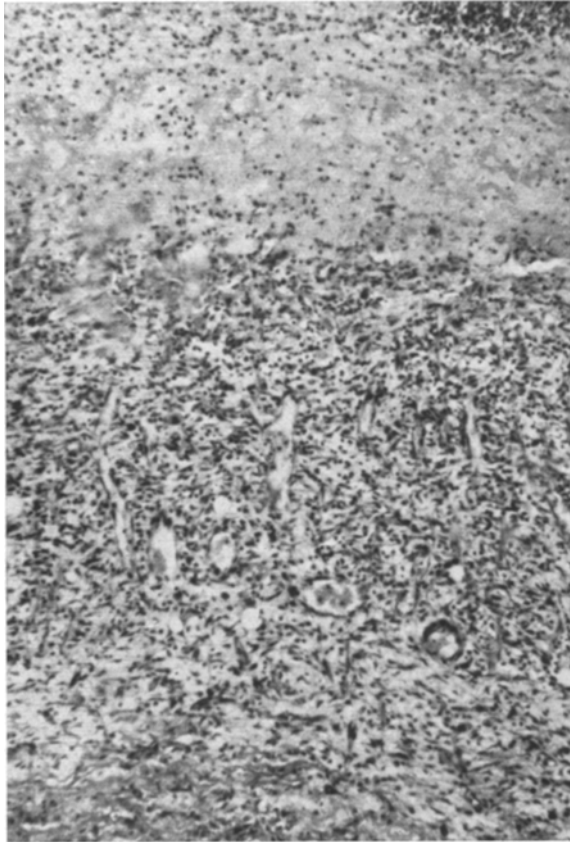


Abb. 5. VP 163/59, 4 Tage nach der Operation. Hämatox.-Eos. Granulation, in die obere homogene Schichte fortschreitend. Vergr. 120fach

lichen Leukocyten-schicht und zeigt ein ausgesprochen krümeliges Aussehen. Der breite Saum, den diese Zone früher einnahm, ist jetzt durch eine massive Blutung ersetzt, die bis zu der Gefäßschichte, von der sie ausging, reicht. Zwischen den Erythrocyten findet man ziemlich zahlreiche weiße Blutelemente, während die darauf folgende ursprüngliche Gefäßfettgewebszone ein vollkommen anderes Aussehen zeigt. Es besteht ein breiterer zellreicher Streifen, durch den mehr in der zentralen oder unteren Schichte die ursprünglichen Gefäße und Fettzellen sichtbar sind (Abb. 5). Diese Gebilde sind im H.-E. durch die Fettzellen und die Arterien, im Elastica-Gieson durch die noch vorhandenen, diesen Streifen umgebenden, stark rot angefärbten kollagenen Bündel charakterisiert. Die Venen sind meist sehr weit, prall von Erythrocyten mit nur wenigen weißen Blutkörperchen erfüllt. Über dieser Schichte, weniger auch unter ihr, reihen sich in der Längsrichtung des Streifens, parallel zur Oberfläche, zahlreiche spindelförmige Zellen mit hellem bläschenförmigem Kern. Diese dichte, parallele Anordnung wird lediglich durch zahlreiche, vornehmlich senkrecht gegen die

Oberfläche aufsteigende, eröffnete oder uneröffnete Capillaren unterbrochen. Die Fibroblasten liegen in einer sich sowohl im H.-E. als auch im Giemsa schwach rötlich anfärbenden Grundsubstanz, die in ihrer Beschaffenheit und Färbbarkeit an die homogene Flüssigkeitsschichte erinnert. Zwischen diesen Elementen sieht man reichlich andere Bindegewebszellen, wie Histiocyten und Makrophagen sowie auch polynucleäre und spärlich eosinophile Leukocyten, hin und wieder ruhende Mastzellen. Im Toluidinblaupräparat färbt sich die ganze Grundsubstanz, aber auch zahlreiche Fibroblastenfortsätze metachromatisch. Gegen die Oberfläche ist das Gewebe wieder weniger ausgerichtet, ohne differenzierte Fibroblastenausbildung. Diese Zone ist vor allem durch rundliche Bindegewebszellen, aber auch Fibrocyten, die sich teilen und zwischen denen ebenfalls Capillaren aufsteigen, charakterisiert und geht in die darüber befindliche Blutungsschichte kontinuierlich über. Die erwähnten, ausgewachsenen Capillaren ziehen von der ursprünglichen Schichte senkrecht nach oben, sind

teilweise erweitert und stark mit Blut gefüllt, verzweigen sich und anastomosieren miteinander. Dort, wo sie die Oberfläche erreichen, kommt es aus ihnen zur Blutung, welche die Blutungsschicht unter dem Leukocyten-Fibrinschorf bildet.

Das Aussprossen dieser primitiven Gefäße erfolgt manchmal aber auch abwärts, also gegen das Körperinnere zu, wo sich ebenfalls unterhalb des Gefäßstreifens Fibroblasten regelmäßig, aber viel schütterer und in einem schmäleren Areal zeigen, und führen unter diesem Streifen ebenfalls zu ausgedehnter Blutung. Es ist also der gesamte Granulationsgewebstreifen, sowohl gegen die Oberfläche, als auch gegen die Unterlage (lockeres Bindegewebe, Fascie, Muskulatur), durch eine Blutung abgesetzt.

Sind, wie es häufig der Fall ist, zwei oder mehrere präexistente Gefäßschichten vorhanden, verwischt sich die geschilderte Schichtung, da von jedem dieser Streifen aus eine eigene Granulation erfolgt. Liegen Gefäße besonders nahe der Fascie der Rückenmuskulatur, so wird die Fascie dissoziiert und es kommt zur Blutung und Organisation in der Muskulatur, deren Bündel dann abgedrängt werden.

VII. Das Wundbett nach 6 Tagen.

Die abgedrängte Haut zeigt an Stelle, wo die frühere Nekrose abfiel, eine Reepithelisierung, die gegen den Grund des Ringes fortschreitet. Die Umgebung des Ringes gleicht der nach 4 Tagen, jedoch ist die entzündliche Infiltration etwas schwächer.

Im *Wundbett* hat die Gewebsneubildung ihren Höhepunkt erreicht: sie zeigt die Schichtung, die sich nicht wesentlich von der nach 4 Tagen unterscheidet, besonders markant und eindrucksvoll (Abb. 6).

Der Leukocytenfibrinschorf ist durch die darunterliegende maximale Blutung basal aufgelockert, seine Kontinuität an manchen Stellen aufgehoben. Am Grunde dieser Blutung beginnt der Granulationsgewebstreifen, der bei schwacher Vergrößerung sich

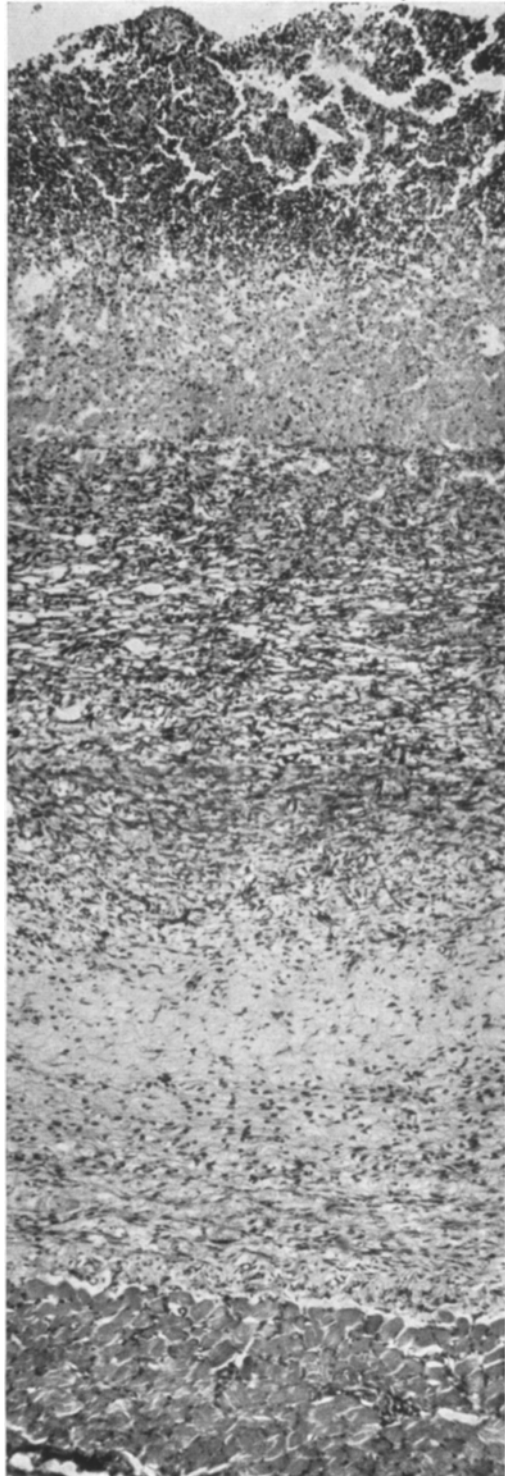


Abb. 6. VP 164/59, 6 Tage nach der Operation. Hämatox.-Eos. Schichtung des Granulationsgewebes vom Schorf bis zur Rückenmuskulatur. Vergr. 120fach

scharf gegen die Blutung abzugrenzen scheint und eine fast gerade, nur durch einzelne vorspringende Buckel unterbrochene Linie bildet. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man allerdings, daß die Blutung noch ein Stück in das Granulationsgewebe hineinreicht und die Grenze durch die oberste Schichte parallel gelagerter Fibroblasten gebildet wird. Der gesamte, gegenüber dem nach 4 Tagen fast doppelt so dicke Granulationsgewebstreifen weist ebenfalls eine gut sichtbare Schichtung auf. Oberflächlich schließt sich an die Blutung eine Schichte mit in Längsrichtung angeordneten Fibroblasten an, die aber durch eingestreute reichliche Histiocyten, Makrophagen und weniger Leukocyten ein vielgestaltiges Aussehen zeigt. Durch diesen Streifen ziehen zahlreiche eröffnete und uneröffnete Capillaren gegen die Oberfläche. Diese primitiven Gefäße überschreiten in der Regel die oberste Zellschichte, welche die scheinbare Abgrenzung gegen die Blutung bildet und unterhalten diese, indem sie sich dort eröffnen. Die zellreiche Zone wird basal lockerer, wodurch die parallel gerichteten, lediglich durch senkrecht hiezu angeordnete Capillaren unterbrochenen Fibroblastenreihen mehr und mehr hervortreten. Allmählich zeigt sich zwischen diesen weiter auseinander-rückenden Elementen eine bereits im Hämatoxylin-Eosin gut dargestellte Faserbildung mit im Gieson-Präparat blaßrosa tingierten Bündeln. Diese Zone reicht noch ein Stück unterhalb des ursprünglichen Gefäßfettzellstreifens, der nun in dem neugebildeten Gewebe aufgeht und nicht mehr besonders hervortritt. Zwischen der gerichteten, durch Fibroblasten charakterisierten Schichte und der Muskelfascie findet sich ein zellarmer heller Streifen, der aus einem sehr lockeren Bindegewebe mit zarten Kollagenfasern besteht. Die Basis dieses Gewebes ist offensichtlich die frühere homogene flüssigkeitsreiche Schichte. Diese führt schütter eingestreute spindelige Elemente und dazwischen andere Bindegewebszellen sowie einzelne Leukocyten. An der Grenze dieses lockeren Bindegewebes und der Granulationsgewebsschichte finden sich häufig Blutungen aus Gefäßen, die senkrecht in die Tiefe ziehen. Vom Rande des Wundbettes her sieht man größere Nerven und Gefäße vordringen, die ausschließlich in dieser lockeren Textur über der Muskelfascie liegen.

In Toluidinblaupräparaten erweist sich die Grundsubstanz des gesamten Granulationsgewebstreifens mit Ausnahme der obersten ungeordneten Zellreihen als leicht metachromatisch. Doch scheint auch diese Metachromasie um die Gefäße bedeutend stärker ausgeprägt zu sein. Gitterfaserimprägnierungen nach PAP lassen die Faserbildung besonders eindrucksvoll demonstrieren.

VIII. Das Wundbett nach 8 und 10 Tagen. In den 8 Tage post operationem gewonnenen Präparaten ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede gegenüber den nach 6 Tagen, abgesehen von einer mäßigen Dickenzunahme des Granulationsgewebstreifens und dem weiteren Ausreifen junger Fasern.

Zehn Tage nach Einsetzen des Ringes um beide Seiten desselben Ausbildung eines breiten Granulationsgewebsmantels, der ziemlich stark entzündlich durchsetzt ist. An der Berührungsfläche noch die früher gesehene breite Leukocytenschichte nachweisbar. Die fortschreitende Proliferation am Grunde des Ringes führt offensichtlich auch zu seiner Ausstoßung, die am 10. Tag häufig stattfindet.

Der neugebildete Gewebstreifen, der das *Wundbett* ausfüllt, ist nun durch eine starke Faserbildung und Faserverdichtung charakterisiert.

Der Schorf ist teilweise abgelöst, wo er noch zu sehen ist, findet man ihn scharf gegen das darunterliegende Gewebe abgegrenzt. Die oberste jüngste Zone des Granulationsgewebes ist noch reich an zelligen Elementen. Die Fibroblasten sind zwar ebenfalls parallel zur Oberfläche ausgerichtet, jedoch liegen zwischen ihnen zahlreiche runde Bindegewebszellen. Auch diese Schichte bildet bereits schwach giesonpositive, aber unregelmäßige Fasern. Lediglich an der Oberfläche, wo diese Schichte durchziehende Gefäße nun ebenfalls waagrecht umbiegen, entsteht ein dichter kollagener Streifen. Dieser bildet zusammen mit den Wänden der längs ausgerichteten Gefäße die scharfe Abgrenzung gegen den sich ablösenden Schorf und damit die Abdichtung gegen Luft. Diese Schichte wird gegen die Tiefe zu immer zellärmer und faserreicher, so daß schließlich ein grobkollages Bindegewebe mit senkrecht aufsteigenden Gefäßen resultiert. Die capillaren Gefäße werden in der Tiefe spärlicher. Die lockere Schichte unter den präexistenten Gefäßen weist eine sehr starke Capillarisation auf. Die im Gieson rot gefärbten Bündel sind im Mallorypräparat blau und dicht.

IX. Das Wundbett nach dem 10. Tag. Es gelingt nur äußerst selten, den Ring länger als 10 Tage in seiner ursprünglichen Lage zu halten, weil, wie erwähnt, die unter ihm auftretende Granulation zu seiner Ausstoßung führt. Wir konnten daher bis zum 18. postoperativen Tag

nur einzelne Wunden untersuchen. Da sich jedoch keine weiteren Veränderungen im Zellbild des Wundgewebes ergeben, sondern lediglich eine weitere Faserreifung auftritt, glauben wir, daß auch Befunde von weniger Tieren über das weitere Schicksal des Granulationsgewebes Aufschluß geben, um so mehr, als vergleichsweise Kontrolltiere mit gleichgroßer Wunde, jedoch ohne Ring, untersucht wurden.

Das Granulations- besser jedoch Bindegewebe um den Ring bleibt teilweise weiter leukocytär infiltriert, teilweise weist es jedoch die gleiche Struktur wie die zentralen Anteile auf. In der Mitte der Wunde kommt es nun zu einer fortschreitenden, im Giesonpräparat durch stärkere Rotfärbung gekennzeichneten Faserreifung. Dabei findet sich der reifste Abschnitt stets über dem ursprünglichen Fettgewebsgefäßstreifen, was ja auch dem Alter der Schichtung entspricht. Dieses Bindegewebe ist außerordentlich grobbalkig und zeigt zwischen seinen

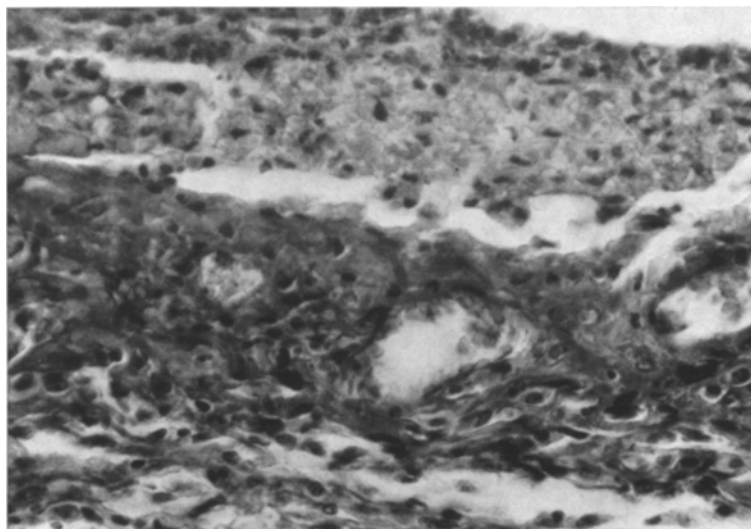


Abb. 7. VP 315/59, 15 Tage nach der Operation. Elastica-van Gieson. Dichter Kollagenstreifen mit eingebackenen Gefäßen, die Abdichtung gegen den sich lösenden Schorf bildend. Vergr. 480fach

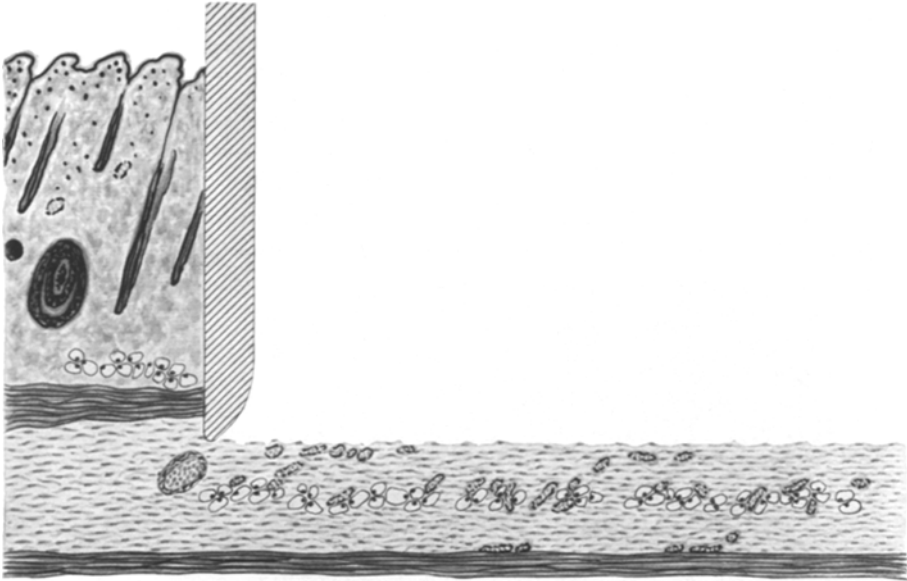
Fasern runde Bindegewebelemente mit reichlicher Hämosiderin- und Hämatoidin-Speicherung. Gegen die Oberfläche zu werden die Kollagenfasern etwas zarter, die eingestreuten Elemente reichlicher. Unter dem mehr oder weniger erhaltenen Schorf findet sich nach wie vor eine zellreiche faserarme Zone, die mit einem Kollagenstreifen gegen den Schorf oder die freie Oberfläche abgeschlossen ist (Abb. 7).

Lediglich in einem Präparat, das 18 Tage post operationem gewonnen wurde, reicht die dichte Faserbildung bis an die Oberfläche. Allerdings sieht man hier ausgedehnte Blutungen und eitrig-einschmelzungen. Die Gefäße des ursprünglichen Bindegewebsstreifens haben ab dem 6. Tag an Wandstärke zugenommen; das Fettgewebe ist anscheinend etwas vermehrt. Auch die Blutgefäße des neugebildeten Bindegewebes haben teilweise eine dickere Wand. Im allgemeinen hat der Gefäßreichtum abgenommen, doch ist es bis zum 18. Tag niemals zu einem echten Narbengewebe gekommen. Der Reifungsgrad des Bindegewebes entspricht jedoch vollkommen dem, den wir bei Tieren gewannen, die zwar ebenso operiert wurden, aber keinen Ring erhielten, somit eine normale Wundheilung zeigten.

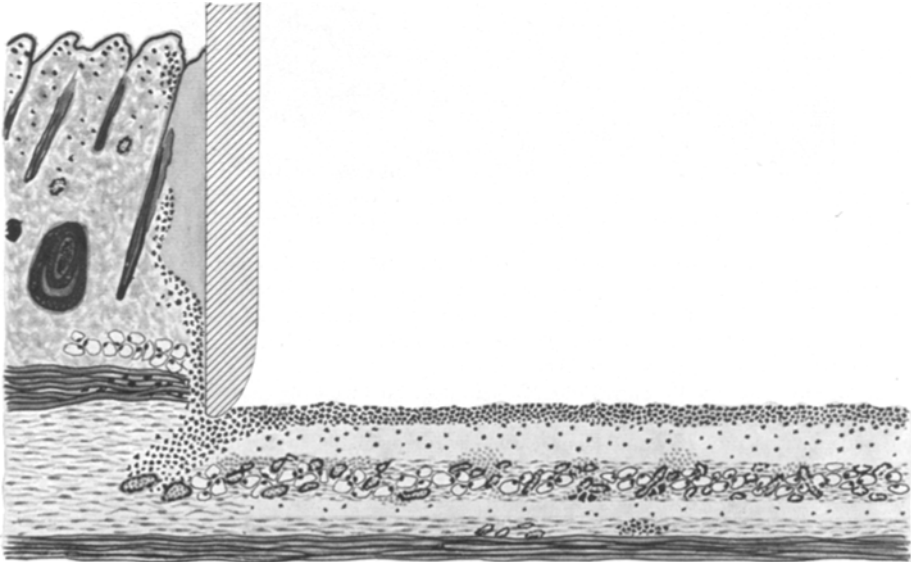
Das Areal unter dem Fettgewebsstreifen verhält sich ebenso wie das oberhalb, geht jedoch basal wieder in das lockere Gewebe über, das über der Fascie liegt. Ab und zu sieht man in dieses lockere Bindegewebe ein starkes Einsprossen von Capillaren mit vorangehender Blutung, was für eine weitere Granulation nach unten spricht.

Diskussion

Durch das Einsetzen eines Kunststoffringes in den experimentell gesetzten Hautdefekt werden zwei für die Wundheilung wesentliche Faktoren, nämlich die Kontraktion und die Epithelisation, ausgeschaltet. Es sind zahlreiche Versuche



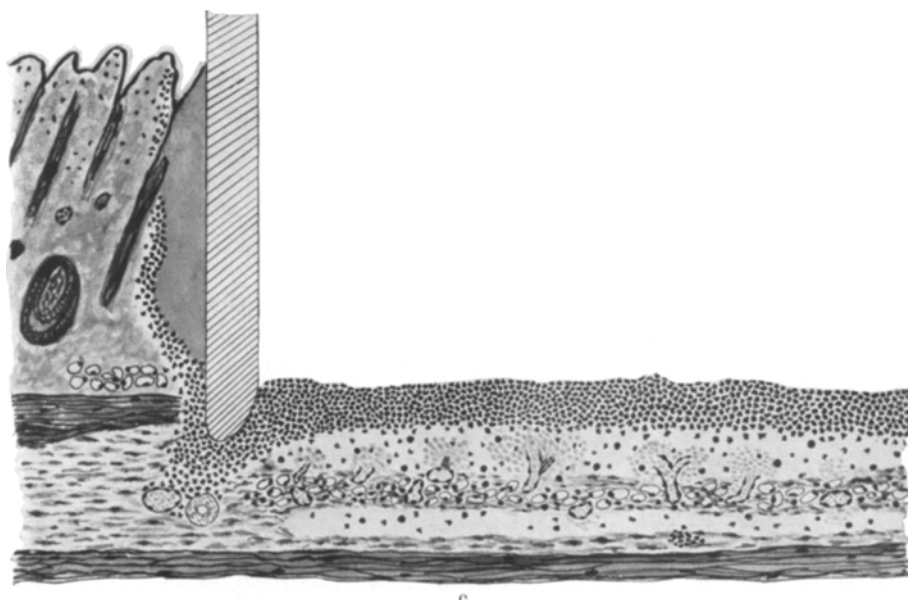
a



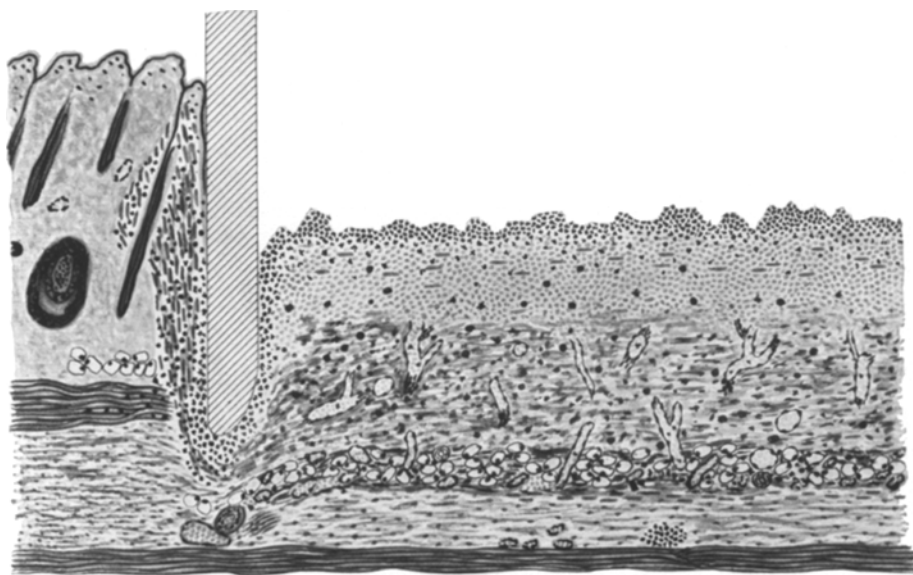
b

bekannt, die zwar die Kontraktion verhinderten (BREEDIS, GILLMAN, VAN DEN BRENK, BILLINGHAM), jedoch wurde niemals gleichzeitig auch die Epithelisierung gestört.

Ein weiterer prinzipieller Unterschied zu anderen experimentell gesetzten Wunden bzw. induzierten Granulationsgeweben besteht auch in der Ausgangslage der Granulation. Nach Einsetzen des Ringes bleibt am Grund der Wunde ein Bindegewebshäutchen erhalten, das allein die Matrix für die nachfolgende



c



d

Abb. 8a—d. Vereinfachtes Schema. Verlauf der Granulationsgewebsbildung am Rattenrücken bei Abspreizen der Wundränder mittels Plastikringes. a Wundbereich sofort nach der Operation. Durchschnitten Epidermis, Cutis, Muscularis und oberer Teil der Subcutis durch den Ring weggedrängt. Erhaltene Bindegewebsschichte mit Gefäßen und Fettzellen. b Wundbereich 24 Std nach der Operation. Der weggedrängte Hautanteil zeigt eine Nekrose. Unter dem Ring eine leukocytaire Reaktion, die sich in den Schorf kontinuierlich fortsetzt. Das zentrale Wundbett weist folgende Schichtung auf: Leukocyten-schorf, homogene Zone, erhaltener Bindegewebsstreifen mit Blutungen, homogener Streifen, lockeres Bindegewebe, Rückenmuskulatur. c Wundbereich 48 Std nach der Operation. Deutlich leukocyitär demarkierte Nekrose des weggedrängten Hautstreifens. Beginnendes Auswachsen der Capillaren in den Blutungen, die sich in die homogene Schichte erstrecken. Breiter Leukocyten-schorf. d Wundbereich 6—8 Tage nach der Operation. Entzündliches Granulationsgewebe um den Ring. Granulationsgewebsbildung mit senkrecht aufsteigenden Gefäßen im zentralen Wundbereich und Organisation des Blutes unter dem Schorf

Proliferation darstellt, so daß sämtliche Reaktionen des Wundbettes von einem einheitlichen Gewebe ausgehen. Dazu kommt noch als vereinfachender Faktor, daß es in dem zentralen Anteil der Wunde weder zur Blutung kommt, noch nennenswerte Zellausfälle auftreten, da die durch den mechanischen Eingriff geschädigten Gewebsanteile der Epidermis, Cutis und oberen Subcutis außerhalb des eigentlichen Wundbettes liegen. So muß sich eine Granulation ergeben, die ohne oder mit praktisch nur unbedeutender „Trümmerbeseitigungsphase“ (LETTERER) verläuft.

Der Ring, der die Wunde offenhält, besteht aus Polyvinylchlorid, also einem Material, das an und für sich keine akuten Reaktionen im tierischen Gewebe auslöst. Er sitzt der Haut so leicht auf, daß das wachsende Granulationsgewebe ohne weiteres imstande ist, ihn wegzuschieben. Trotzdem unterscheidet sich die Zone, die dem Ring unmittelbar anliegt, von dem zentralen Wundfeld. Es dürfte bereits der schwache Druck des Ringes genügen, um eine bedeutend stärkere leukocytäre Infiltration hervorzurufen, die man allerdings auch mit dem Eindringen von Keimen entlang der Ringflächen erklären könnte. Jedoch kommt es zu keinem Einfluß auf die von uns als morphologische Grundlage der eigentlichen Granulationsgewebsbildung betrachteten *zentralen* Anteile der Wunde, da die leukocytäre Reaktion sich immer nur in unmittelbarer Ringnähe findet und bereits wenige Millimeter davon entfernt das Gewebe vollkommen unbeeinflußt bleibt.

Das nach unserer Methode gewonnene Granulationsgewebe entwickelt sich in Stadien mit charakteristischen morphologischen Bildern, die sich am besten durch folgende schematische Darstellung wiedergeben und erklären lassen (Abb. 8a—d). Wie man erkennen kann, entspricht der phasenmäßige Ablauf, zumindest bis zum 10. Tag, dem einer offenen Wunde, nur daß bei uns diese Stadien eben von einfacheren primären Gegebenheiten ausgehen, und die Wunde nur eine Begrenzung, nämlich den Grund, besitzt, während die seitlichen Anteile keinerlei Einfluß ausüben.

Durch das stets gleich große Wundbett von 3,14 cm² und die Wachstumsmöglichkeit in nur 2 Richtungen, mit Entwicklung der Granulation normalerweise stets gegen die Oberfläche, ist auch die quantitative Erfassung des neugebildeten Gewebes möglich.

Gegenüber den Wundheilungsversuchen anderer Autoren sind aus unseren Präparaten noch einige Einzelheiten abzulesen, die wir kurz anführen möchten. Bei der Operation fehlt die primäre Blutung, die bei anderen Wunden an der Bildung des Wundschorfes oft weitgehend teilnimmt. Wir finden in den ersten Tagen deshalb einen reinen Fibrin-Leukocytschorf, der den Abschluß der Wunde gegen die Luft gewährleistet. Es ist demnach für den primären Wundabschluß eine Blutung absolut nicht notwendig. Später jedoch, wenn die Granulation beginnt, spielt die Diapedese von Erythrocyten eine entscheidende Rolle. Die neugebildeten Capillaren bzw. Endothelrohre sprießen in den sog. „leeren Raum“ (LETTERER), der bei uns von einer eiweißreichen Flüssigkeitsschicht erfüllt ist, so vor, daß sie sich stets an ihrem Wachstumspol mit einer kleinen Blutung umgeben.

Auffallend ist auch, daß sich eine Wunde, die, wie in unserem Fall, nicht epithelisieren kann, einen Abschluß gegen die Oberfläche schafft, wenn der Schorf

infolge Austrocknung und dadurch bedingte Rissigkeit keinen hinreichenden Schutz mehr bieten kann. Obwohl die oberste Zone des neugebildeten Gewebstreifens noch immer ein zell- und gefäßreiches Granulationsgewebe darstellt, findet sich über diesem bereits ein dichter kollagener Streifen mit eingemauerten Gefäßwänden, der das darunterliegende Gewebe anscheinend vor Austrocknung schützen kann.

Wenn wir auch das weitere Schicksal dieser Wunde aus methodischen Gründen nicht weiter systematisch beobachten konnten, so kann trotzdem bereits bei Serienuntersuchungen bis zum 10. Tag post operationem und einzelnen Beobachtungen bis zum 17. Tag nach der Operation festgestellt werden, daß sich das ursprüngliche Granulationsgewebe ohne Epidermis und Corium in kollagenes Bindegewebe umwandelt, dessen Fasern weiterreifen, so daß schließlich ein dichtes kollagenes Gewebe mit spärlicher Vascularisierung resultiert. Diese Befunde stehen in gewissem Widerspruch zu den Ausführungen von GILLMAN, der für eine ordnungsmäßig verlaufende Granulation und Reifung die ungestörte Beziehung Epidermis—Bindegewebe als unbedingt notwendig erachtet. Auch finden wir einen wesentlichen Unterschied zu den Beobachtungen von EDWARDS et al. Die Autoren legten nach einem Schnitt durch die Haut ein Polyvinylschwämmchen in die Subcutis und schlossen darauf die Wunde. Das Granulationsgewebe, das in die Poren des Schwammes wuchs, wurde in jedem Stadium der Entwicklung untersucht. In dem Schwamm kam es jedoch nur zur Bildung eines lockeren kollagenen Gewebes, während nie eine dichte faserige Textur beobachtet werden konnte. Wir glauben, daß dieser Unterschied gegenüber unseren Wunden dadurch bedingt ist, daß das Polyvinylschwämmchen, wenn es auch nicht als Fremdkörper wirkt, so doch allein durch seine Anwesenheit einen gewissen Reiz ausübt und die Reifung des Granulationsgewebes beeinflußt.

Die in unseren Präparaten beobachtete Metachromasie stimmt im allgemeinen mit der von anderen Autoren gesehenen überein, auffallend ist jedoch, daß sich das Maximum der metachromatischen Färbung stets um den primären Gefäßstreifen, unabhängig von den dort lokalisierten Mastzellen, findet. Diese Beobachtung stützt die Ansicht von JACKSON, der glaubt, daß das Hexosamin in der Wunde aus dem Blutplasma stammt.

Die Mastzellen zeigten in keinem Stadium der Granulationsgewebsbildung morphologische Veränderungen.

Zusammenfassung

Das nach der Methode von RUDAS am Rattenrücken durch Einsetzen eines Kunststoffringes erzeugte Granulationsgewebe wird histologisch beschrieben und die Analogie mit dem Heilungsverlauf von offenen Wunden bis zur Ausbildung eines dichten Bindegewebes aufgezeigt. Dabei sind die Reifungsvorgänge unabhängig von der Epithelisierung und Kontraktion der Wunde. Die Untersuchungen ergaben ferner, daß zum primären Wundabschluß eine Blutung nicht obligat ist. Die quantitative Entwicklung des Granulationsgewebes zeigt auch bei der offengehaltenen Wunde keine Tendenz zur Überschußbildung, vielmehr wird in den späteren Stadien das fehlende Epithel durch einen dichten Kollagenstreifen, der den Wundabschluß bildet, ersetzt.

Summary

A histological description of granulation tissue produced by the RUDAS' method on the back of a rat, i. e. the placing of a plastic ring, is given. The analogy with the healing process from an open wound to the formation of thick connective tissue is presented. The results show that a primary wound closure can occur in the absence of bleeding.

No tendency to excessive formation of granulation tissue occurs if the wound is kept open; more often the deficient epithelium is replaced in the latter stages by a thick band of collagen which closes off the wound.

Literatur

BILLINGHAM, R. E., and P. S. RUSSEL: In complete wound contracture and phenomenon of hair neogenesis in rabbits' skin. *Nature* (Lond.) **177**, 791 (1956). — BREEDIS, C.: Regeneration of hair follicles and sebaceous glands from epithelium of sores in rabbit. *Cancer Res.* **14**, 573 (1954). — BRENK, H. A. S. VAN DEN: Studies in restorative growth processes in mammalian wound healing. *Brit. J. Surg.* **43**, 525 (1956). — EDWARDS, L. C., L. N. PERNOKAS and J. E. DUNPHY: The use of a plastic sponge to sample regenerating tissue in healing wounds. *Surg. Gynec. Obstet.* **105**, 303 (1957). — GILLMAN, T.: Neue Erkenntnisse über die Heilung und Behandlung von Wunden. *Triangel* **4**, 68 (1959). — JACKSON, D. S.: Some biochemical aspects of fibrogenesis and wound healing. *New Engl. J. Med.* **259**, 814 (1958). — KODICEK, E., and G. LOEWI: Uptake of (355) sulfate by mucopolysaccharides of granulation tissue. *Proc. roy. Soc. B* **144**, 100 (1955). — LETTERER, E.: *Allgemeine Pathologie*. Stuttgart: Georg Thieme 1959. — MEIER, R., W. SCHULER u. D. DESAULLES: Zur Frage des Mechanismus der Hemmung des Bindegewebswachstums durch Cortisone. *Experientia* (Basel) **6**, 469 (1950). — RUDAS, B.: Zur quantitativen Bestimmung von Granulationsgewebe in experimentell erzeugten Wunden. *Arzneimittel-Forsch.* (im Druck). — SCHILLING, J. A., B. V. FEVATA and M. RADAKOVICH: Studies of fibroplasia in wound healing. *Surg. Gynec. Obstet.* **96**, 143 (1953). — SELYE, H.: Use of „Granuloma Pouch“ technic in the study of antiphlogistic corticoids. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **82**, 328 (1953). — TAUBENHAUS, M., and G. D. AMROMIN: Influence of steroid hormones on granulation tissue. *Endocrinology* **44**, 359 (1949).

Dr. W. KOVAC und Dr. B. RUDAS

Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Universität
Wien IX/Österreich, Währingerstraße 13