

(Chirurgische Klinik d. „R. Istituto di Studi Superiori“ in Florenz [Leiter: Prof. E. Burci].)

## **Sporotrichotisches Granulom und vitale Färbung.**

Von

**Dr. Giuseppe D'Agata,**

Privatdozent.

Mit 3 Textabbildungen.

In Nr. 38 der Berliner klin. Wochenschrift 1913 habe ich bereits einen interessanten Fall von klinisch primärer Knochen Sporotrichose veröffentlicht, und zwar handelte es sich dabei um den ersten bisher bekannten Fall von sporotrichotischer Lokalisation im Oberkieferknochen.



Abb. 1.

Ich fügte damals hinzu, daß, während die direkte Untersuchung der Läsion, im Verein mit der klinischen Krankengeschichte, einen tuberkulösen oder syphilitischen Prozeß vermuten ließen, die mikrobiologische Untersuchung die sichere Diagnose auf *Sporotrichum Beurmanni* (Abb. 1) als den Erreger der Läsion gestattete<sup>1)</sup>. Zwecks gründlicheren

<sup>1)</sup> Die mikrobiologischen Präparate sind dem 24. Kongreß der chirurgischen Gesellschaft in Rom, die (die vitale Färbung betreffenden) histologischen der medizinisch-physischen Akademie in Florenz in deren Sitzung vom 27. V. 1915 vorgelegt worden.

Studiums der Histogenese und der inneren Struktur des sporotrichotischen Granuloms habe ich mit obigem Keim eine Reihe von Untersuchungen vorgenommen: Mittels Einspritzung des betreffenden Keims in das Bauchfell von Ratten und Mäusen habe ich mit einer gewissen Beständigkeit im parietalen und visceralen Peritoneum zerstreute Knötchen von weißlicher oder weiß-graulicher Färbung, glatter Oberfläche, rundlicher Form, fibro-elastischer Konsistenz und von Stecknadelkopf- zu starker Schrotkorngröße variierend beobachtet. Untersucht man die jüngsten dieser Knötchen histologisch, so bemerkt man eine Ansammlung wenig oder gar nicht veränderter, polynucleärer und mononucleärer Knötchen, welche peripherisch von bindegewebigen Elementen fibroblastischen Charakters, sowie von einigen Plasmazellen umgeben sind. — Die Beobachtung der in ihrer Entwicklung weiter vorgeschrittenen Knötchen läßt ganz deutlich einen aus zahlreichen polynucleären Zellen gebildeten, zentralen Teil unterscheiden. Diese Zellen sind in ihrer Struktur wenig verändert und mit anderen, einem degenerativen Prozeß verfallenen Zellelementen vermischt, welche sich in der mittleren Zone befinden (Abb. 2). An der Außenseite dieser Mittelzone befindet sich eine Schicht, bestehend aus großen, meist rundlichen oder eckigen, manchmal auch länglichen, polymorphen Zellen, mit reichlichem, chromatinarmem Protoplasma und verhältnismäßig kleinem Kern, selten mit mehreren Kernen (den sog. „Epitheloidzellen“).

Unter diesen Epitheloidzellen stößt man manchmal auf einige polynucleäre Riesenzellen. Peripherisch und konzentrisch mit dieser Schicht befindet sich eine mehr oder weniger ausgedehnte Reaktionszone, aus größtenteils aus Bindegewebe embryonaler Natur, fibroblastischen Elementen und zahlreichen anderen lymphoiden Charakters bestehend. Dieses reaktive Gewebe zeigt das Bestreben, den sporotrichotischen Herd einzugrenzen. Es kommt jedoch vor, daß der sich im Zentrum abspielende Prozeß in dieses Gewebe eindringt. In diesem Falle bahnt sich der zentrale Mikroabsceß (wie ihn v. De Beurmann und Gougerot nennen<sup>1)</sup> einen Weg nach außen und dringt in die Nachbar-gewebe ein. Behandelt man diese Präparate mit passenden technischen Mitteln, welche deren lipoide Substanzen zur Geltung bringen (Färbung in der Ciaccioschen oder Regaudschen Flüssigkeit und mit Sudan III), so kann man die drei oben genannten Zonen, dank ihrer verschiedenen Affinität mit Sudan III deutlich unterscheiden. An den sog. Epitheloiden und besonders an den an der Grenze der mittleren und zentralen Zone gelegenen ist eine große Anzahl im Innern ihres Protoplasmas verteilter Körnelungen wahrzunehmen. Einige dieser Körnchen erscheinen rundlich und, wenn mit Sudan III gefärbt, orange-

<sup>1)</sup> De Beurmann et Gougerot, Les Sporotrichoses. Paris (Felix Alcan) 1912.

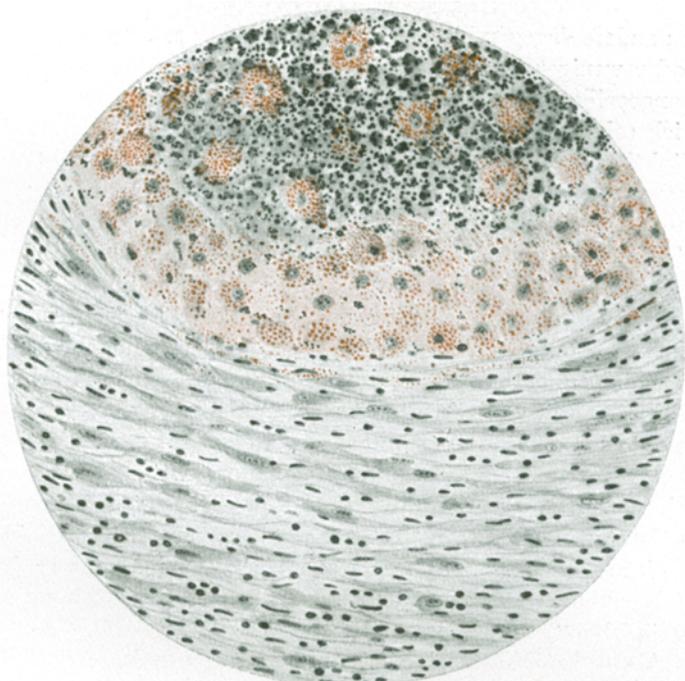


Abb. 2.

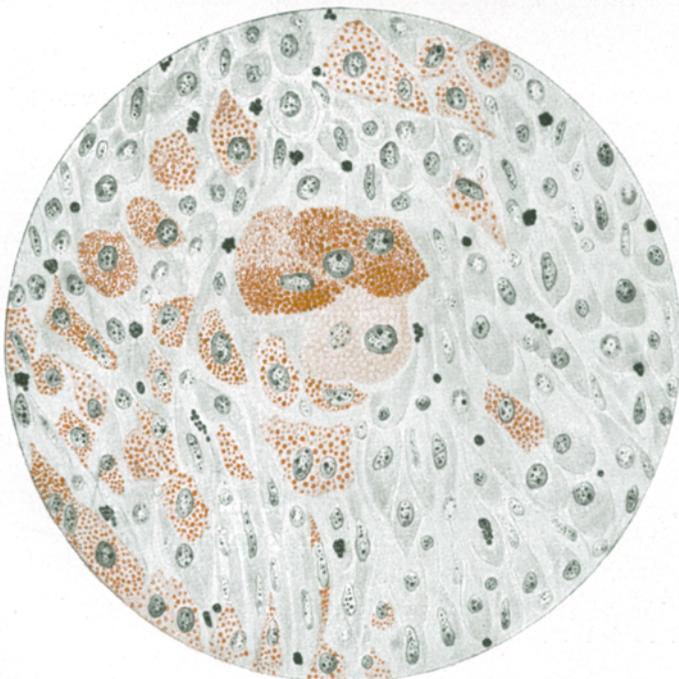


Abb. 3.

gelbrot; andere dagegen blasenförmig mit farblosem Zentrum und einem mehr oder weniger vollständigen Ring, der bei der Methode C i a c c i o die orangegelebrote Färbung annimmt (Abb. 3). Diesen Tatbestand hatte ich schon vorher an vielen Zellelementen beobachtet, die von mit diphtherischer Intoxikation behafteten Tieren herrührten, was ich schon damals auf das gleichzeitige Vorhandensein einer fetten, lipoiden Substanz [lipo-lipoiden Tröpfchen<sup>1)</sup>] zurückführen zu können glaubte. Diese Vermutung scheint sich mir unter Anwendung der Färbung mit Sudan III bei Präparaten zu bestätigen, die in Formalin fixiert und mit dem Gefriermikrotom geschnitten werden. Hierbei zeigen sich die betreffenden Formationen rundlich und homogen gelblichrot gefärbt. Dagegen findet man bei Verwendung von Sudan III nach Färbung und Verbleiben der Präparate in Alkohol halbmond- und ringartige Gebilde, welche die nach der Färbung in den gewöhnlichen Fettlösern nicht aufgelösten Teile, also lipoiden Formationen, darstellen. Es sei bemerkt, daß sich in der Zentralzone, mitten unter gut erhaltenen, polynucleären und anderen schwer geschädigten Zellelementen, Epitheloide vorfinden, die zahlreiche Granulationen aufweisen, sich in Sudan III intensiv färben, aber leicht verschwinden und auch nach der Färbung Lücken („Fetttröpfchen“) zurücklassen.

Der Kern der Epitheloide ist anfangs gut erhalten, verfällt aber später der Pyknose, der Deformation oder der Anschwellung, auf welche letztere auch diffuse, intensive Karyolyse und Karyorrhexis folgen kann. Letzteres kommt besonders in der Zentralzone vor, wo ich bedeutende Schädigungen des Protoplasmas bemerkt habe.

Beobachtet man Knötchen bei Tieren, welche ungefähr 2—3 Monate nach der Einspritzung getötet worden sind, so bemerkt man an denselben eine ausgesprochene Neigung zu allmählicher Verkalkung.

Rings um die Zentralzone, bestehend aus körnigem Detritus, wo die verschiedenen, vorgerückten degenerativen und nekrotischen Prozessen verfallenen schwer zu unterscheiden sind, bemerkt man ein feines, kreisförmiges Geflecht von dicken Bindefasern, welche gegen die Zentralzone hin etwas dünner werden und durch rautenförmige Zwischenräume voneinander getrennt sind, wo sich verschiedene Zellelemente von der Art der Lymphocyten und der Epitheloiden angesiedelt haben, welche gewöhnliche Anilinfarben nur schwach annehmen.

Um diese Bindefaserzone herum sieht man beständig eine entweder diffuse, oder aus Herden kleiner, runder Zellen bestehende Infiltration, und zwar besonders rings um die Gefäße herum, wovon einige ppropfartig die sämtlichen Gefäßwände durchsetzen, so daß man von einer „Panangioides“ sprechen kann.

<sup>1)</sup> D'Agata, G., *Perturbazione del metabolismo cellulare dei grassi*. Ed. Mattei e Speroni. Pavia 1911.

Hier und dort stößt man auf neugebildete Capillaren, an denen meistens ein aufgeblasenes, in das Lumen der Gefäße hineinragendes und bisweilen ein einer Riesenzelle ähnliches Endothel bemerkbar ist, und um dasselbe herum eine Infiltration von kleinen runden Zellelementen, welche im Bindegewebe zwischen den Gefäßen auch Anhäufungen bilden.

Als ich zur Färbung der Schnitte überging, bemerkte ich innerhalb und außerhalb der Zellelemente rundliche, spulenförmige und längliche Gebilde, die schwer von den gewöhnlichen Zellendisgregationsprozessen zu unterscheiden und zu identifizieren waren. Hingegen habe ich in mikroskopischen Präparaten, welche durch leichte Reibung mit der Zentralsubstanz der sporotrichotischen Knötchen hergestellt und nach Weigert, Dominici, Leischmann behandelt worden waren, unter polynucleären Leukocyten, mononucleären Medien, Makrophagen und Epitheloiden, mehr oder weniger längliche, eiförmige (1—3  $\mu$  breite, 2—6 lange) basophile, feingekörnte, an der Seite stärker gefärbte und von einem feinen, farblosen Hof umgebene, bemerkt. Man findet dieselben extracellulär oder von Makrophagen phagocytirt. Die Forscher, welche diese Elemente eingehend studiert hatten, haben in denselben als Erreger der Läsionen beim Menschen und experimentell an Tieren das „Sporotrichum Beurmanni“ erkannt.

Um einige oben erwähnte histologische Fakta noch eingehender zu beleuchten, habe ich mich der vitalen Färbung bedient, indem ich die betreffenden Tiere vor der Inokulation des Keims zwei oder mehreren Einspritzungen einer Lösung von Isanaminblau oder Pirrolblau unterwarf. Bekanntlich ist diese Farbe bei speziellen Zellelementen mit feingekörntem, vital färbbarem Protoplasma, Wanderfähigkeit und phagocytären Eigenschaften sehr wohl geeignet, blaue Granulationen deutlich hervortreten zu lassen.

Diese Zellelemente, welche Goldmann zuerst „Pirrolzellen“ nannte, wurden in der Folge von ihm — entweder weil er die Färbung der intercellulären Körnchen nicht nur mit Pirrolblau, sondern auch mit anderen vitalen Farben erzielte, oder auch um deren Entstehung und Hauptbeschaffenheit zu bezeichnen — mit dem Namen „histiogene Wanderzellen“ gekennzeichnet. Dieselben sind nämlich eng verwandt mit den fixen Zellen des Bindegewebes und besitzen die Eigenschaft, chemotaxisch zu reagieren und in hohem Grade selbstbeweglich zu werden.

Es ist hier unerlässlich, zu bemerken, daß spätere, von Goldmann<sup>1)</sup>,

<sup>1)</sup> Goldmann, P., Die äußere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus, im Licht der vitalen Färbung. Tübingen 1909—1912. H. Laupp.

Fo à<sup>1)</sup> und anderen<sup>2)</sup> angestellte Beobachtungen die Beteiligung dieser Elemente an verschiedenen pathologischen Prozessen bewiesen haben.

Die vitale Färbung habe ich auf sehr einfache Weise hervorgebracht, indem ich unter die Haut 0,5—1 ccm einer 1 proz., sterilen Lösung Isanaminblau einspritzte und dies zwei- oder dreimal in je 6—8 Tagen wiederholte. Mäuse, Ratten usw. halten die Behandlung sehr gut aus und erscheinen nach einiger Zeit vollständig mehr oder weniger tiefblau gefärbt.

Sobald die Tiere dieses Stadium erreicht hatten, spritzte ich denselben peritoneal verschiedene Quantitäten einer von mir isolierten Sporotrichum-Fleischbrühekultur ein. Sodann tötete ich die Tiere einzeln zu verschiedenen Zeiten nach der Einspritzung des Keims und hatte so Gelegenheit, die Entwicklung des sporotrichotischen Knötchens zu verfolgen (ein bei experimentellen Infektionen von Sporotrichum charakteristischer anatomisch-pathologischer Befund).

Bei einer Maus, welche von mir ungefähr 1 Woche nach der peritonealen Einspritzung getötet wurde, beobachtete ich eine durch eine Anhäufung polynucleärer Elemente gekennzeichnete Reaktion des Peritoneums. Diese Anhäufung war von zahlreichen histiogenen Wanderzellen mit vital sehr schön gefärbten Granulationen umgeben. Untersucht man in vorgerückteren Stadien, wo man die 3 Zonen des sporotrichotischen Knotens schematisch unterscheiden kann, so sieht man, daß ohne Zweifel die Mittelzone die meisten vital gefärbten Zellen aufweist, wo auch, wie erwähnt, die sogenannten Epithelioide am zahlreichsten vorhanden sind. So bin ich zur Überzeugung gekommen, daß diese Zellelemente im Grunde nur der lipoiden Degeneration verfallene, hypertrophische, histiogene Wanderzellen darstellen.

Betrachtet man eines dieser mit dem Gefriermikrotom geschnittenen und mit Sudan III behandelten Knötchen aufmerksam unter dem Mikroskop, so konstatiert man, daß die Epithelioide gegen die äußere Grenze der Mittelzone zu ein reichlich mit vital blau und einigen wenigen mit Sudan III orangegelb gefärbten Kernchen versehenes Protoplasma enthalten, während die gegen die Zentralzone zu gelegenen wenig zahlreiche blaue Granulationen und zahlreiche orangegelbe Tröpfchen aufweisen<sup>3)</sup>.

Interessant ist in diesen Fällen die Beobachtung, daß, in dem Maße, wie in den histiogenen Wanderzellen die blauen Körner abnehmen

<sup>1)</sup> Fo à, P., Le Secrezioni interne e la Colorazione vitale. (Pathologica Vol. 2, Nr. 43. 1910.)

<sup>2)</sup> Schulemann, Werner, Vitale Färbung und Chemotherapie. Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 11.

<sup>3)</sup> D'Agata, G. Contributo sperimentale allo studio dell'infezione sporotrichosica. Lo sperimentale. Anno LXIV. 4. 1915.

und in Zerfall geraten, lipo-lipoide Tröpfchen erscheinen, welche in einigen Elementen das Protoplasma so verstopfen, daß die Zellenelemente wie eiterige Körperchen erscheinen, während es sich in Wirklichkeit um einer vorgerückten Fettdegeneration verfallene, histiogene Wanderzellen handelt.

Aus der Histopathogenese des sporotrichotischen Knötchens können wir schließen, daß, wenn das *Sporotrichum Beurmanni* in ein Gewebe eindringt, es vor allem eine rasche Annäherung von Leukocyten aus den Gefäßen hervorruft, sowie eine Reaktion von seiten der histiogenen Wanderzellen. Auf diese Invasion folgt ein besonders auf lymphoide Elemente, auf Plasmazellen und Fibroblasten zurückzuführender lymphatisch-bindegewebiger Reaktionsprozeß. Die histiogenen Wanderzellen neigen leicht zu einem Hypertrophie- und lipo-lipoiden Degenerationsprozeß und tragen durch ihre endliche Disgregation zum körnigen Detritus der Zentralzone bei, wo sich noch gut erhaltene, polynucleäre und zahlreiche, mehr oder weniger gut erkennbare, Mikroorganismen vorfinden können.