

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Staatsuniversität Aserbaijan zu Baku. — Direktor: Prof. *Y. Schirokogoroff*.)

Über blastomatöses Wachstum unter dem Einfluß von Naphthaprodukten.

Von

Dr. med. **G. Leitmann**.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. Februar 1928.)

Im Jahre 1922 stellte Professor *Schirokogoroff* Versuche an, um mittels Erdölteer Hautkrebs hervorzurufen. Das Ergebnis dieser Versuche war ein überraschendes: bei geringfügigen Veränderungen an der mit dem betreffenden Teer bepinselter Haut zeigten sich bedeutende Veränderungen an der Leber. Auf Anregung Prof. *Schirokogoroffs* setzte ich dann die mit dem Erdölteer begonnenen Versuche fort.

Für unsere Versuche verwendeten wir in Toluol gelösten Erdölteer, im Verhältnis von 2 : 1, was eine sirupartige Masse ergab. Sobald die Innenfläche der Ohrmuschel eines Kaninchens mit dieser Masse bepinselt ist, bildet sich auf ihr ein Häutchen bzw. eine Lackschicht, die, wenn sie trocken ist, brüchig wird und nach 1—2 Tagen abfällt. Die von dem Lackhäutchen nun wieder befreite Ohrmuschel wird tags darauf abermals an der Innenfläche mit der Teerlösung behandelt, und die Versuche werden in derselben Weise fortgesetzt. Nach 20 Versuchen — die längste Dauer eines Versuches betrug 4 Monate — zeigten sich folgende Veränderungen an der Ohrmuschel: die Ohrmuscheln hingen herunter, wurden pergamentartig, bei der Berührung schmerzempfindlich, die Epidermis häutete sich ab, und an den bepinselten Stellen fielen die Haare aus. Die histologische Untersuchung ergab Hyalinisierung des Bindegewebes der Cutis, ab und zu rundzellige Durchsetzung und Verhornung. Atypische Wucherung des Epithels war nicht vorhanden. Alle Versuchstiere wiesen Lebercirrhose auf¹.

In Anbetracht dessen, daß wir es hier mit Chemikalien zu tun hatten, deren chemische Zusammensetzung uns unbekannt ist, so können wir nur vermuten, daß die in dieser Zusammensetzung enthaltenen Stoffe „x“

¹ Über experimentelle Lebercirrhose. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **261**, H. 3.

bei der Aufsaugung eine Organotropie auf die Leber ausübte, jedoch nur geringe Veränderungen an den anderen inneren Organen (parenchymatöse Degeneration des Epithels der Nierenkanälchen und Arteriosklerose).

Infolge der Vergiftung gingen die Tiere unter Erscheinungen von Leberinsuffizienz ein. Um mit den betreffenden Tieren längere Zeit experimentieren zu können, versuchten wir, die Wirkung der Giftstoffe herabzusetzen.

In den folgenden 10 Versuchen (vom 1. XII. 1926) wurde die Bepinselung täglich vorgenommen, wobei das durch die vorhergehende Bepinselung entstandene Häutchen erhalten blieb. Auf diese Weise erzielten wir in den nachfolgenden Versuchen eine langsamere Aufsaugung jener „x“-Stoffe, die eine besondere chemische Verwandtschaft mit der Leber aufwiesen, und gleichzeitig auch eine anhaltende Reizung der Haut. Da das Versuchstier nach der Bepinselung unruhig ist, so wird die angewandte Masse von der inneren auf die äußere Fläche der Ohrmuschel und auf den Hals übertragen. Nach Entfernung des Lackhäutchens von der Innenfläche der Ohrmuschel, was einmal wöchentlich vorgenommen wurde, erschien die Haut schwammig, die Ohrmuschel war geschwollen, die Haare fehlten, es zeigte sich eine beträchtliche Verhornung. Wir waren in der Lage, die Veränderungen an der Ohrmuschel in Versuchen von verschiedener Dauer verfolgen zu können (von einer Woche bis zu 8 Monaten). Zur Vergleichung zogen wir Kaninchen heran, deren Ohrmuscheln nicht bepinselt, und solche, die nur mit Toluol behandelt waren. Nach Bepinselung mit Toluol werden die Ohrmuscheln dünn, die Epidermis häutet sich ab, Hyperämie und Schmerzhaftigkeit der Ohrmuscheln stellen sich ein. Die histologische Untersuchung ergab ausgesprochene Hyalinisierung des Bindegewebes der Cutis und eine unbedeutende Wucherung des Plattenepithels.

Von unseren 10 Kaninchen starb 1 nach 6 Tagen, 1 nach 20 Tagen, 2 Kaninchen nach 2 Monaten, 1 nach $2\frac{1}{2}$ Monaten, 1 nach 2 Monaten, 5 Tagen, 2 Kaninchen nach 6 Monaten, 1 Kaninchen nach 8 Monaten. 1 Kaninchen blieb am Leben (Dauer des Versuches $2\frac{1}{2}$ Monate).

Makroskopische Veränderungen.

Die ersten bemerkbaren Veränderungen an den Ohrmuscheln sind: ausgeprägte Hyperämie, Hitze, Anschwellung, Ausfallen der Haare. Zu diesen Veränderungen gesellt sich dann Verhornung hinzu. In 3 Versuchen verzeichneten wir 6 Monate nach der ersten Bepinselung das Auftreten von Papillomen und Cornua cutanea. Wir erlauben uns die makroskopischen Veränderungen bei unseren Versuchen im folgenden eingehender zu erörtern.

Kaninchen 1. Am 1. VI. 1927 zeigte sich auf der Innenfläche der rechten Ohrmuschel ein Papillom von der Größe eines Stecknadelkopfes; in einigen Tagen

erreichte dasselbe einen Umfang von 0,5 cm. Das Papillom blutete. An den folgenden Tagen erschienen an der Innenfläche derselben Ohrmuschel noch 5 Papillome, die ein schnelles Wachstum zeigten. Ebensolche Papillome fanden sich auch an der Innenfläche der linken Ohrmuschel ein, nur waren sie etwas kleiner (1 derselben wurde biopsiert am 15. VI. 1927). Sie wurden trockener und schrumpften ein, als wir während 1 Woche die Bepinselung aussetzten. Nach Wiederaufnahme derselben entwickelten sich die Papillome besonders üppig. Am 1. VIII., d. h. nach 2 Monaten, erreichte das zuerst entstandene Papillom in der Basis 1,5 cm, in der Höhe 1 cm (Abb. 1). Die anderen Geschwülste waren von geringerer Größe, etwa 0,8 cm im Durchmesser. Alle diese Geschwülste saßen breit auf und waren von rosagrauer Farbe. In der Mittellinie gab es auf

einer schmalen Basis 2 Papillome von 0,1 cm im Durchmesser. Diese blieben hinter den anderen im Wachstum zurück. Die ganze Ohrmuschel ist stark ödematos und schmerhaft, die Haut hat ein schwammiges Aussehen; der obere Rand ist mit feinen Papillomen von Stecknadelkopfgröße besät. An der Außenseite derselben Ohrmuschel fehlen die Haare, außerdem zeigt sich ausgeprägte Verhornung. Im oberen Teil der Außenseite befindet sich ein Papillom von 0,5 cm im Durchmesser. Ebensolche Papillome an der Innenfläche der linken Ohrmuschel. Ihr oberer Rand, und zwar an der biopsierten Stelle, ist stark verdickt, und auch hier sind kleine Papillome vorhanden.

Kaninchen 2. (Versuchsdauer 6 Monate.) Die Papillome wiesen ein schwächeres Wachstum auf.

Kaninchen 3. Nach 6 Monaten zeigten sich an der Außenseite der linken Ohrmuschel, und zwar am Rande, also an der Grenze der Innenfläche, 2 nebeneinander liegende stecknadelkopfgroße Gebilde, die schnell in die Höhe wuchsen. Ihre Oberfläche verhornte, und die Gebilde verwandelten sich in *Cornua cutanea*. Nach 1 Woche erschien ein drittes derartiges Gebilde. Die Ohrmuscheln sind verdickt und in ihrer ganzen Ausdehnung stark verhornt. In allen Versuchen fanden wir Veränderungen an der Leber, nämlich Cirrhose und Nekrose, in 2 Fällen Ascites. In Versuch 1 waren Veränderungen an der Leber bei einer Dauer von 8 Monaten weniger bemerkbar als in den Versuchen von kürzerer Dauer. Außerdem fanden wir in den Nieren trübe Schwellung und in 2 Fällen sklerotische Plättchen im aufsteigenden Teile der Aorta.

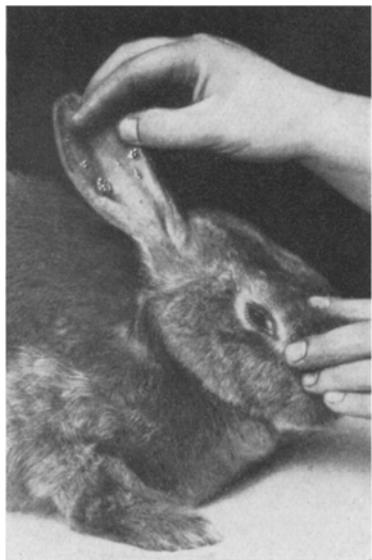


Abb. 1. Versuchsdauer 8 Mon. Papillome auf der Innenfläche der rechten Ohrmuschel.

Histologische Befunde:

Versuch von 6tägiger Dauer. Bei Vergrößerung (Zeiss Obj. A, Ok. 5 mal) liegt ein mehrschichtiges Plattenepithel fast geradlinig der Cutis auf. Am Außenrande der Ohrmuschel eine über die Norm vermehrte Verhornung, ebenso eine ausgeprägte Verhornung der Haarbälge. Bei Vergrößerung (Zeiss Obj. D, Ok. 5 mal) gewahrt man, daß das Plattenepithel aus 3 Zonen von Zellen besteht: in der 1.

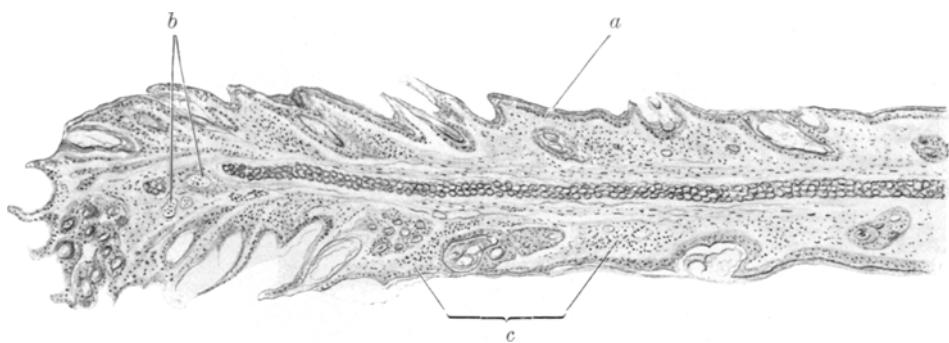


Abb. 2. Versuchsdauer 6 Tage. *a* = Plattenepithel liegt fast geradlinig der Cutis auf; *b* = Erweiterte Blutgefäße; *c* = Rundzellige Durchsetzung. Zeiss, Obj. A, Ok. 5×.

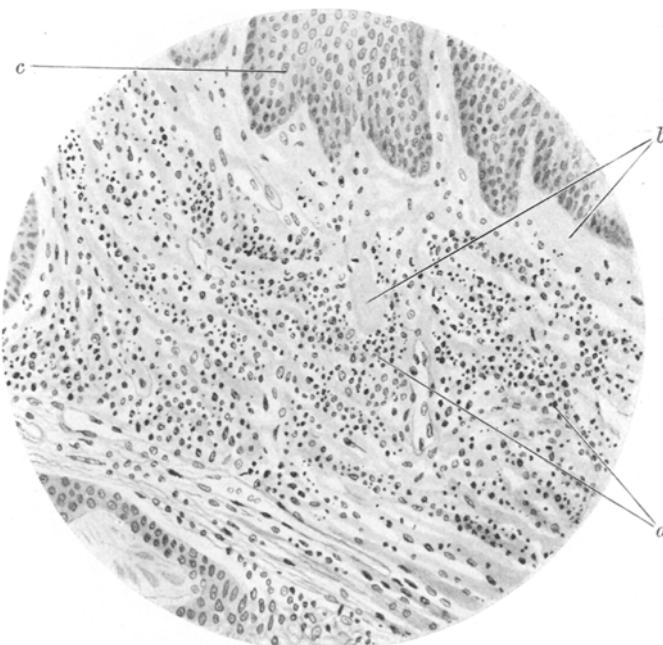


Abb. 3. Versuchsdauer 20 Tage. *a* = Durchsetzung der Cutis mit Leukozyten; *b* = Hyalinisierte Bindegewebsfasern; *c* = Wucherung des Plattenepithels. Zeiss, Obj. D, Ok. 5×.

liegen die Zellkerne perpendikulär, die einzelnen Zellen sind nicht deutlich von einander abgegrenzt; in der 2. Zone sind die Kerne bläschenförmig, die Zellen deutlich voneinander zu unterscheiden. In der 3. Zone sind die Zellen in die Quere gezogen, darüber liegt die Hornschicht. In der Cutis unterscheidet man erweiterte, dünnwandige, mit Blut gefüllte Gefäße. Hin und wieder Rundzellenanhäufung, besonders in der Umgebung der Haarbälge. Herde von rundzelliger Durchsetzung liegen unmittelbar unter dem Epithel (Abb. 2).

Versuch von 20tägiger Dauer. Bei Vergrößerung (Zeiss Obj. A, Ok. 5mal) zeigte sich an der Innenfläche der Ohrmuschel die Grenzlinie des Epithels stark gewellt. Die Zahl der Zellreihen des Epithels ist bedeutend vermehrt; Verhornung scharf ausgeprägt. Die Epithelstränge dringen sehr tief in die Cutis ein. Bei Vergrößerung (Zeiss Obj. D, Ok. 5mal) sind die Fasern des Bindegewebes stark hyalinisiert, und zwischen diesen auseinandergerückten Fasern gibt es eine beträchtliche Anhäufung von segmentierten Leukocyten, deren Kerne manchmal das Bild von Pyknose und Karyorrhexis darbieten. Dieselben Veränderungen, nur in geringerem Grade, zeigten sich auch an der Außenfläche der Ohrmuschel (Abb. 3).

Versuche, die 2—2 $\frac{1}{2}$ Monate dauerten. Bei Vergrößerung (Zeiss Obj. A, Ok. 5mal) ist die Zahl der Zellreihen des Epithels bedeutend vermehrt. Scharf

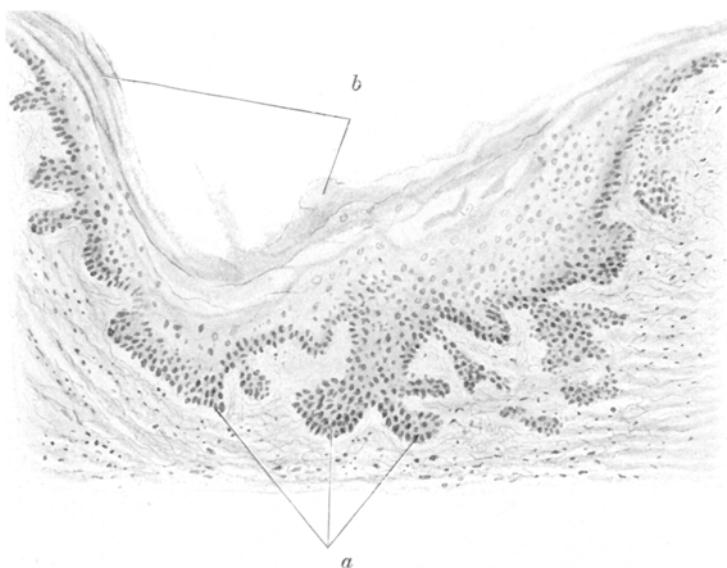


Abb. 4. Versuchsdauer 2 Monate. *a* = Wucherung des Plattenepithels. Eindringen der Epithelzüge in die Cutis. *b* = Verdickte Hornschicht. Zeiss, Obj. D, Ok. 5×.

heben sich die Papillen der Cutis von der Oberfläche ab. Zugleich bemerkten wir das Eindringen von Epithelzügen in die Cutis, die sich fächerförmig nach allen Seiten ausbreiten. Auch Hornzysten zeigten sich von beträchtlichen Dimensionen. Bei Vergrößerung (Zeiss Obj. D, Ok. 5mal) unterscheidet man im Plattenepithel 3 Zonen: Die untere, der Cutis aufliegende Schicht besteht aus einigen Zellreihen von stärkerer Färbung; die 2. Zone mit bläschenförmigen Kernen und hellem Protoplasma, die 3. Zone bilden in die Quere gezogene Zellen. An diese Zone schließt sich die verdickte Hornschicht. Die Papillen bestehen aus hyalinisiertem Bindegewebe, das arm an Zellelementen ist (Abb. 4).

Versuche von 6monatiger Dauer. Bei Vergrößerung (Leitz Obj. 3, Ok. 3) hat die Oberfläche des Präparates ein zottiges Aussehen. Besonders fallen die Papillen der Cutis auf, deren Zahl bedeutend vermehrt ist. Die Cutis weist starke Rundzellenansammlung auf, auch bedeutend erweiterte mit Blut gefüllte Gefäße. Scharf ausgeprägt ist Hyperkeratose, so daß die Zwischenräume der Papillen mit einer

verhornten Masse ausgefüllt sind. Viele Hornzysten und Hyperplasie der Haarbälge (Abb. 5).

An dem Präparat, das den *Cornua cutanea* entnommen war, sieht man, daß diese aus verhornten Epithelablagerungen entstanden sind, die sich scharf von der darunterliegenden Cutis abheben (Zeiss Obj. A, Ok. 5 mal). Bei stärkerer Vergrößerung (Zeiss Obj. D, Ok. 5 mal) unterscheidet man in diesen Epithelmassen einige Zonen: In dem der Cutis aufliegenden Teil sind die einzelnen Zellen nicht scharf abgegrenzt, Protoplasma und Zellkerne sind stark gefärbt. Dann folgen schwach gefärbte Zellen, die Keratohyalintröpfchen enthalten.

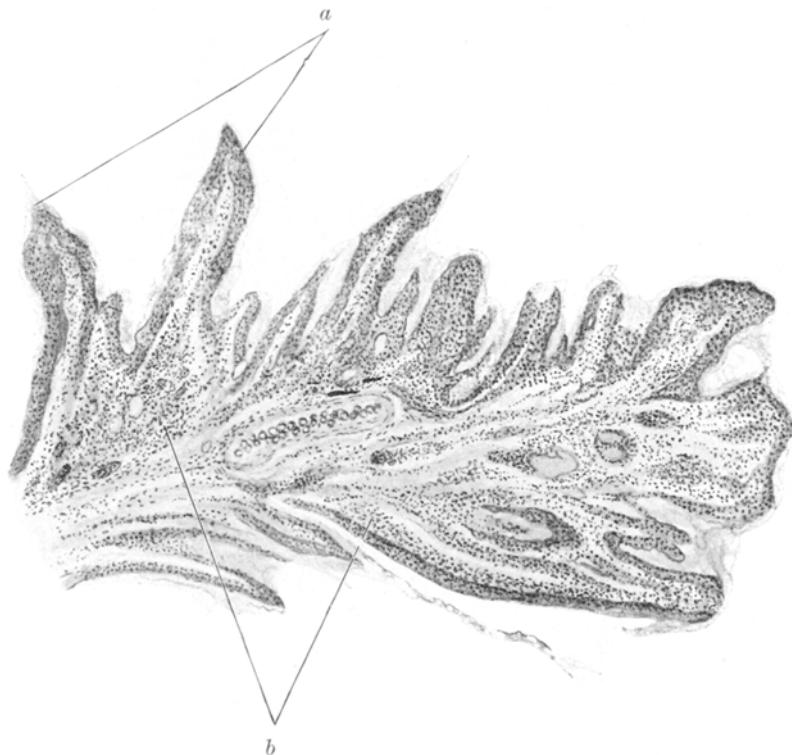


Abb. 5. Versuchsdauer 6 Monate. *a* = Starke Wucherung der Papillarkörper der Cutis. *b* = Rundzellige Infiltration. Leitz, Obj. 3, Ok. 3.

Durch diese Epithelmassen ziehen sich Bindegewebsfasern, die sich nach *van Gieson* rot färben. Die obere Hornschicht besteht aus einer Masse von verhornten Epithelzellen. Auch gewahrt man an diesem Präparat viele Hornzysten. Das darunter befindliche Bindegewebe besteht aus Fasern, die nach *van Gieson* kräftig rot gefärbt sind, und aus einer mäßigen Anzahl Bindegewebsszellen. In der Gegend der *Cornua cutanea* ist die Grenze zwischen Epidermis und Cutis wellenförmig. An der Innenfläche der Ohrmuschel Wucherung des Epithels und Hyalinisation des Bindegewebes (Abb. 6).

Bei Vergrößerung (Zeiss Obj. A, Ok. 5 mal) fallen am Präparat, das einem Papillom entnommen war, Epithelwucherungen auf. Durch diese mächtigen Wucherungen ziehen sich nur hin und wieder kaum wahrnehmbare Bindegewebs-

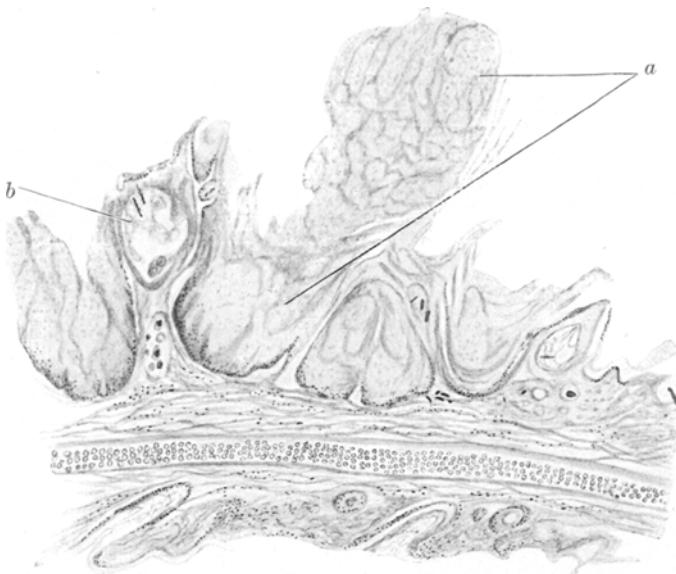


Abb. 6. Versuchsdauer 6 Monate. *a* = Cornu cutaneum; *b* = Horncyste. Zeiss, Obj. A, Ok. 5×.



Abb. 7. Versuchsdauer 6½ Monate. *a* = Papillomatöse Wucherungen des Plattenepithels. Zeiss, Obj. A, Ok. 5×.

fasern. Die Papillome heben sich deutlich vom darunterliegenden Bindegewebe ab, nur dann und wann dringen die Epithelstränge tief in die Cutis, in der man Rundzellenansammlungen, erweiterte, dünnwandige, mit Blut gefüllte Gefäße unterscheidet. In den tiefer liegenden Teilen der Cutis befinden sich vereinzelte kleine runde Gebilde, die aus konzentrisch gelegenen Epithelzellen bestehen (Abb. 7). Bei Vergrößerung (Zeiss Obj. D, Ok. 5 mal) ist ersichtlich, daß die Epithelwucherungen aus 3 Zonen bestehen: Die 1. der Cutis aufliegende Zone mit 2—3, voneinander nicht deutlich abgegrenzten Zellreihen, die sich stark färben. Die 2. Zone weist Zellen mit hellem Protoplasma und bläschenförmigen Kernen auf. Die 3. Zone setzt sich aus quergezogenen Epithelzellen zusammen, die eine bedeutende Menge von Keratohyalinrötlingen enthalten, dann folgt die stark verdickte Hornschicht. An anderen Teilen des Präparates bemerkt man Epithelwucherung, Hyperkeratose, Bildung von Hornycysten und Entzündungsscheinungen an der Cutis.

Mit Hilfe des von uns angewandten Reizmittels gelang es uns in Versuchen von verschiedener Dauer auf diese Weise folgende Veränderungen an der Haut hervorzurufen: Dermatitis, Wucherung des Plattenepithels mit Neigung zu atypischen Wucherungen, Hyperkeratose und Bildung von Papillomen und Cornua cutanea. An allen Versuchstieren beobachteten wir Abnahme des Gewichtes und eine verringerte Menge von Hämoglobin und Erythrocyten, auch eine mäßige Leukocytose.

Schlußfolgerung.

1. Bei fortgesetzter Anwendung des Reizmittels erzielt man ein typisches blastomatöses Wachstum, das sich auf Bildung von Papillomen beschränkt, die große Ausmaße annehmen.
2. Bei Versuchen von gleicher Dauer ist je nach den verschiedenen Tieren das Wachstum der Papillome verschieden.
3. An einem und demselben Tiere entwickeln sich die Papillome auf schmaler Basis weniger als diejenigen auf breiter Basis.
4. In allen Versuchen fanden wir Lebercirrhose.

Am Schlusse dieser Mitteilung spreche ich Herrn Prof. Schirokogoroff, dem ich das Thema verdanke, meinen besten Dank aus.
