Über Veränderungen transplanterter Gewebe.

Von

Prof. Dr. Ribbert

in Zürich.

Eingegangen am 7. Oktober 1897.

In dem ersten Abschnitt einer Abhandlung »Über Rückbildung an Zellen und Geweben und über die Entstehung der Geschwülste«¹⁾ habe ich an der Hand zahlreicher Beispiele auf die Veränderungen hingewiesen, welche Zellen und Gewebe unter abnormen Lebensbedingungen erleiden können. Sie lassen sich auffassen als eine Rückkehr auf frühere Entwicklungsstufen. Auf Grund theils bekannter, theils neuer von mir gemachter Beobachtungen wies ich u. A. darauf hin, dass die Epithelien der Lungenalveolen bei Entzündungen und unter sonstigen Verhältnissen die embryonale protoplasmareichere rundliche Gestalt wieder annehmen, dass auch die Bronchialepithelien kubisch und geschichtet werden können. In ähnlicher Weise erfolgt auch eine Umgestaltung der Epithelien der Niere, welche die Flächen der Glomeruli überziehen, während die Zellen der gewundenen Harnkanälchen ihr typisches Aussehen und zugleich ihre sekretorische Funktion einbüßen und so den Zellen der Tubuli recti ähnlich werden. Ich hob ferner hervor, dass die Hodenepithelien bei Entzündung und Atrophie sich in kubische einschichtige Elemente umwandeln und dass die Magenepithelien oft die einfachere Beschaffenheit der Darmepithelien annehmen. Auch die Endothelien kehren unter abweichenden Bedingungen wieder in die kubische protoplasmareichere Form zurück, wie sich an denen der Lymphgefäße und der serösen Höhlen so leicht demonstrieren lässt. Die Bindegewebszellen ferner werden wieder größer, ihre Kerne schwellen an, die Fett-

¹⁾ Bibliotheca medica. Abth. C. H. 9.

zellen verlieren ihr Fett und gehen auf die Stufe gewöhnlicher Bindegewebelemente zurück, die quergestreiften Muskelfasern zeigen Eigenthümlichkeiten, die an die embryonalen Zustände erinnern.

Ich führte endlich auch ein experimentelles Beispiel an. Kleine in Lymphdrüsengewebe transplantierte Stückchen von Speicheldrüsen verloren ihr normales Aussehen. Ihre Epithelien nahmen in den Alveolen und Gängen ein gleichmäßiges Aussehen an und stimmten nun mit den Zellen der normalen ersten Ausführungswege überein.

Alle diese Veränderungen lassen sich unter einen gemeinsamen Gesichtspunkt bringen. Sie bedeuten einen Verlust an Specificität. Das was die Zelle in der Norm als eine bestimmte Art charakterisirt, was sie zur Funktion tauglich macht, geht allmählich mehr und mehr verloren und weicht einem indifferenten Zustand, wie er in ähnlicher Form auf einem früheren Entwicklungsstadium bereits vorhanden war. Der Grund dieser Umwandlung ist in einer Änderung der Lebensbedingungen zu suchen, welche zwar nicht die Existenz der Zellen, wohl aber ihr typisches Verhalten in Frage stellt. Die specifischen Eigenthümlichkeiten halten sich nur so lange unverändert, wie die nothwendigen regelrechten Beziehungen zur Nachbarschaft, eine ausreichende Ernährung und Innervation und die Möglichkeit einer normalen Funktion bestehen bleiben und schwinden mit deren Verlust.

Auch bei der Regeneration erfahren aus gleichen Gründen die den Defekt schließenden Zellen zunächst eine Rückbildung¹⁾. So lange sie wachsen, treten ihre specifischen Eigenthümlichkeiten zurück und machen sich erst nach Ausfüllung der Lücke in vollem Maße geltend. Daraus geht hervor, dass die Rückbildung nicht gleich bedeutend ist mit einem Verlust der Fähigkeit, den früheren Zustand wieder herzustellen, dass vielmehr die differenzirenden Eigenschaften nur vorübergehend latent werden. Das dürfte auch für die angeführten, im engeren Sinne pathologischen Verhältnisse gelten.

Aber nicht bei jeder Regeneration wird wieder funktionsfähiges Gewebe hergestellt. Das liegt daran, dass die Neubildung nicht immer durch ein den entwicklungsgeschichtlichen Vorgang nachahmendes gemeinsames Wachsthum aller beteiligten Gewebe geschieht. So geht z. B. bei der Regeneration der Leber aus der

¹⁾ Vgl. u. A. meinen Aufsatz »Beiträge zur kompensat. Hypertr. und zur Regeneration«. Dieses Archiv. Bd. I.

Proliferation der indifferenten Gallengangsepithelien kein typisches Lebergewebe hervor, weil sich nicht zugleich Bindegewebe und Gefäße mit ihnen in der Weise kombinieren, wie es zur Erzeugung normaler Struktur erforderlich ist, während wir andererseits wissen¹⁾, dass bei der akuten gelben Atrophie aus den Gallengangsepithelien wieder Leberzellen werden. Aber hier wachsen sie auch in die alten interkapillären Räume regelrecht wieder hinein.

Ähnliche Gesichtspunkte gelten auch für die mangelhafte Wiederherstellung von Nierensubstanz, Muskulatur etc.

Für die Pathologie ist auch abgesehen von diesen unvollständigen Regenerationen die Rückbildung deshalb von größter Bedeutung, weil sie mit einer Aufhebung der Funktion verbunden ist. Dadurch werden natürlich, wenn es sich um lebenswichtige Organe, Drüsen u. dgl. handelt, schwere Störungen bedingt. Dazu kommt aber noch, dass die an sich sonst mögliche Wiederherstellung des früheren Zustandes dauernd ausbleiben kann, wenn das Bindegewebe, vor Allem durch Entzündung, verändert ist. Denn es gewinnt, nachdem einmal die Beschaffenheit vorhanden ist, die wir als narbige bezeichnen, sein normales Verhalten nicht oder nur unvollständig wieder.

Für die Metaplasie ist die Rückbildung gleichfalls wichtig. Unter Vermittelung eines zunächst indifferenten Zustandes, durch welchen die Umwandlung hindurchgeht, kann eine Zellart die Charaktere einer anderen nahe verwandten, gleichsam mit ihr auf demselben Ast gewachsenen annehmen. In diesem Sinne ist eine echte Metaplasie möglich²⁾, während die Rückbildung allein, wie wir sie in den Geschwülsten²⁾ in so großem Maße eintreten sehen, noch keine Metaplasie bedeutet.

So muss die Rückbildung in der Pathologie als eine bisher nicht beachtete Zellmetamorphose neben den progressiven Veränderungen und der Degeneration eine Stelle finden. Von letzterer muss sie scharf getrennt werden, denn es handelt sich ja nicht um einen Vorgang, durch den die Zelle leidet oder zu Grunde gerichtet wird, sondern nur um ein Zurücktreten, eine Abschwächung bis dahin vorherrschender Eigenschaften, also um eine Änderung, welche nur bei ausreichenden existenzbedingenden Existenzbedingungen möglich ist. Sie spielt vor Allem in der Geschwulstlehre eine wichtige, von mir eingehend (l. c.) gewürdigte Rolle.

¹⁾ MEDER-MARCHAND, ZIEGLER's Beitr. Bd. XVII. — STROEBE, ib. Bd. XXI.

²⁾ Vgl. meine Ausführungen in der eingangs citirten Abhandlung.

Das Interesse an dem Rückbildungsprocess geht nun aber über das Gebiet der Pathologie hinaus. Ich habe mich daher mit dem bereits erwähnten Versuch einer Transplantation von Speicheldrüsen-gewebe nicht begnügt, sondern die Experimente in möglichst großer Ausdehnung fortgesetzt und will nun darüber berichten.

Es kam mir bei meinen Experimenten nicht auf die Gesichtspunkte an, welche für die bisherigen von so vielen Seiten bereits angestellten Untersuchungen über Transplantation maßgebend gewesen sind, also nicht auf die Möglichkeit einer Übertragung von Körperteilen auf andere Individuen, auf andere Species, nicht auf das verschiedene Verhalten der einzelnen Gewebsarten und auf den Umfang, in welchem eine Übertragung möglich ist, nicht auf die Frage, in wie weit ein Ersatz verloren gegangenen durch transplantiertes gleichartiges Gewebe mit Erfolg angestrebt werden kann etc. Ich hatte ausschließlich die Absicht festzustellen, ob die bei einem und demselben Individuum und zwar ausschließlich bei einem Säugethier (Kaninchen, Meerschweinchen) an eine andere Körperstelle verlagerten Gewebstheile an dem neuen Orte ohne alle Veränderung einheilen oder ob sich Metamorphosen einstellen und welcher Art diese etwa sind. Die Sicherheit des Erfolges musste natürlich davon abhängen, dass nicht zu große Stücke übertragen wurden, die an Mangel an Ernährung absterben konnten und da ja die histologische Untersuchung auch an kleinen Objekten möglich war, so begnügte ich mich mit der Transplantation höchstens stecknadelkopfgroßer, meist kleinerer Gewebstheile. Das Verfahren hatte freilich den Nachtheil, dass die Wiederauffindung der verlagerten Partikel Schwierigkeiten machen konnte. Dem half ich aber dadurch ab, dass ich die Übertragung in ein wohl abgegrenztes Organ, nämlich in eine Lymphdrüse vornahm, die leicht exstirpirt und mit dem eingeschlossenen Objekt geschnitten werden konnte. Seltener führte ich das Stückchen unter die Haut des Ohres, in die Peritonealhöhle oder die vordere Augenkammer.

Die Benutzung der Lymphdrüsen hatte ferner den Vortheil, dass ihr Gewebe sich von allen in sie hineingebrachten Theilen leicht unterscheiden ließ und so dem mikroskopischen Studium keine Hindernisse in den Weg legte.

Vier Lymphdrüsen bieten sich dem Experimentator besonders leicht dar, nämlich zwei am Boden der Mundhöhle, etwas nach vorn vom Unterkieferwinkel, am vorderen Rande der Glandula submaxillaris und nach innen von der Vena facialis anterior gelegene und zwei in

dem Theilungswinkel der Vena jugularis externa befindliche. Die fraglichen mit Schere oder Messer aus dem ursprünglichen Zusammenhange abgetrennten Stückchen wurden möglichst schnell in eine mit einem schmalen Messer gemachte Einstichsöffnung der Lymphdrüse gebracht und nun mit dieser nach Tagen, Wochen oder Monaten herausgeschnitten. Die Härtung geschah in ZENKER's Lösung, die Färbung in Hämalaun und Säurefuchsin-Pikrinsäure (nach VAN GIESON).

Die meisten Versuche bezogen sich auf epitheliale Organe, mit ihrer Schilderung soll begonnen werden.

Aber ein Punkt muss vorweg besprochen werden: Die erfolgreiche Transplantation völlig isolirten Epithels ist mir nicht gelungen. Die Zellen, z. B. die der Cornea, die sich ja sehr leicht durch Abkratzen von ihrer bindegewebigen Unterlage trennen lassen, konnten zwar noch nach vielen Monaten in den Lymphdrüsen nachgewiesen werden, aber sie waren an Zahl vermindert, und zeigten regressive Metamorphosen in Gestalt von Atrophie, mangelhafter Färbbarkeit und homogener Umwandlung des Protoplasmas. Schließlich, verschwanden sie ganz. Diese Erscheinung dürfte so zu deuten sein, dass die Epithelien nicht im Stande sind, für sich allein Nahrung aus der Umgebung zu entnehmen, sie bedürfen dazu des Zusammenhanges mit der Binde substanz, durch deren Vermittelung sie in der Norm ernährt werden.

Nichts ist dagegen leichter, als Epithel zum Anwachsen zu bringen, wenn gleichzeitig etwas dazugehöriges Bindegewebe mit verpflanzt wird. Ich habe dann bei nicht zu großen Stücken überhaupt keine Misserfolge gesehen. Die bindegewebigen Theile des überpflanzten Stückes, finden offenbar, wie noch gesondert besprochen werden muss, in ausreichendem Maße die Bedingungen ihrer Weiterentwicklung und gewähren dann, auch wenn sie noch zu erörternde Veränderungen eingehen, dem Epithel einen so günstigen Nährboden, dass es nicht nur fortleben, sondern auch proliferiren kann.

Wir wollen nun die einzelnen Epithelarten durchgehen.

Wenn man Stückchen von epithelbekleideten Oberflächen transplantiert, so muss ihr Zellbelag, auch wenn sie sich über die freie Fläche krümmen oder gar etwas zusammenrollen, am Rande an die experimentell gesetzte Wundfläche der Lymphdrüse oder des Unterhautzellgewebes etc. anstoßen. Nun geht das Epithel bald Wucherungsprocesse ein, die den Regenerationsvorgängen der Hautwunden

entsprechen und schiebt sich so allmählich über die gegenüberliegende Wundfläche herüber, während der bindegewebige Antheil des Stückchens mit dem angrenzenden Wundgewebe verschmilzt. Durch das Epithelwachsthum wird so eine kleine künstliche Höhle gebildet und theils durch das Epithel des überpflanzten Stückes theils durch das neugebildete vorgeschobene Epithel ausgekleidet. Es entsteht eine meist zu einer kleinen Cyste sich erweiternde Höhle.

Von Oberflächenepithelien wurden für die Experimente verworthen die Epidermis, die Conjunctiva und die Trachealschleimhaut.

In meiner eingangs erwähnten Arbeit habe ich bei Gelegenheit einer Besprechung der Cholesteatome und Dermoiden über die Resultate bei Verpflanzung von Epidermis bereits berichtet, muss aber des Zusammenhanges wegen hier nochmals darauf kurz eingehen.

Das Epithel des transplantierten Stückes bietet in den ersten Tagen und Wochen keine wesentliche Veränderung. Es bleibt geschichtet, zeigt lebhaftes Verhornung und Desquamation. Das von ihm aus neugebildete Epithel aber, welches die Wundfläche überzieht, gewinnt nicht die Eigenthümlichkeiten des epidermoidalen. Es bildet nur wenige, etwa zwei Schichten oder bleibt über große Strecken einschichtig und zeigt nur geringe Verhornung. Seine Zellen sind kubisch oder etwas abgeplattet. An diesen Verhältnissen ändert sich auch nach vielen Monaten nichts Wesentliches, nur habe ich die ursprünglich transplantierte Epidermis nicht immer wieder auffinden können. Sie dürfte also in manchen Fällen nach längerer Zeit allmählich eine Umwandlung erfahren, die sie dem neugebildeten Epithel ähnlich macht.

Die Versuche lehren also, dass die Epidermiszellen auf dem ihnen fremden Bindegewebe, zu dem sie nicht organisch gehören, nicht voll zur Ausbildung gelangen, sondern auf einer indifferenten Entwicklungsstufe verharren.

Ganz analog ist das Verhalten der Conjunctiva, die ich theils unter die Haut, theils in die vordere Augenkammer auf die Iris, theils in Lymphdrüsen transplantierte. In den kleinen subcutanen Hohlräumen ließ sich das transplantierte Stückchen in zwei Fällen in Gestalt einer polypösen Erhebung nachweisen, die von dem fast ganz oder größtentheils unveränderten Schleimhautepithel überzogen wurden. In ihm fanden sich sehr zahlreiche Becherzellen. Völlig anders sah das Epithel aus, welches den übrigen Theil der kleinen

Cyste auskleidete. Es war entweder undeutlich zweischichtig, oder nur einschichtig und ohne Becherzellen. Seine einzelnen Elemente waren kubisch oder etwas abgeplattet, schwer von einander abzugrenzen. So lagen die Befunde nach 2—2½ Monaten. Nach 6 Monaten verhielten sich die neugebildeten Zellen noch ebenso, dagegen konnte ich das transplantierte Stückchen nicht mehr nachweisen, nehme also an, dass auch seine Epithelien ihre charakteristische Beschaffenheit eingebüßt hatten.

Die in die vordere Augenkammer übertragene Conjunctiva bot nach 7 Monaten in so fern dieselben Verhältnisse, als sie ebenfalls eine polypöse, ziemlich dünn gestielte Erhebung auf der Iris bildete und als ihr Epithel auf dem größten Theil der Oberfläche die alte Beschaffenheit beibehalten hatte und demgemäß viele Becherzellen zeigte. Das Epithel war aber auch ringsum eine kleine Strecke weit auf die Iris hinübergewachsen und kleidete hier flache buchtige Vertiefungen aus, in denen es ausgesprochene Abweichungen zeigte. Entweder nämlich war es noch mehrschichtig, aber dann ohne Becherzellen, oder seine Schichtung nahm ab und ging auf relativ großen Flächen in eine einfache Lagerung über. Hier waren dann die Zellen schön kubisch und ohne Schleimbildung. In der veränderten Beschaffenheit bekleidete das Epithel auch den dünnen Stiel des Polypen und ging hier und da auch etwas auf diesen selbst über.

Die in eine Lymphdrüse eingebrachte Conjunctiva gab Veranlassung zur Bildung einer kleinen Cyste, die nach einem Monat mit einem ein- bis zweischichtigen Epithelbelag ausgekleidet war, dessen einzelne Zellen sich nicht scharf von einander abgrenzten und nirgendwo die Beschaffenheit von Becherzellen annahmen.

Sehr charakteristisch gestaltete sich auch das Verhalten der transplantierten Trachealschleimhaut. Ich schnitt aus der Wand der Luftröhre kleine Stückchen eines Knorpelringes mit anhaftender Schleimhaut aus und brachte sie in Lymphdrüsen. Auch in diesen Objekten wuchs das Epithel und schob sich über die mit dem Messer in der Drüse gesetzte Wundfläche, so weit sie der Schleimhaut gegenüber lag. Es entstanden also kleine Hohlräume, die nach 1—1½ Monaten mit einem gleichmäßigen, kubischen oder leicht cylindrischen Epithel ausgekleidet waren, dessen einzelne Zellen sich scharf gegen einander begrenzten und durchschnittlich einen Flimmersaum erkennen ließen. Die auf der Wundfläche neugebildeten Zellen nahmen von vorn herein eine einschichtige Lagerung an, während auf dem transplantierten Stückchen selbst der mehr-

schichtige Flimmerepithelbelag einige Wochen bestehen blieb, um dann auch die Anordnung des neuen Epithels anzunehmen.

Rekapituliren wir die an dem Oberflächenepithel gemachten Erfahrungen, so sehen wir, dass die an dem Orte der Transplantation aus dem mehrschichtigen Epithel neugebildeten Zellen sich dauernd einschichtig anordnen und auch im Übrigen eine indifferentere Beschaffenheit annehmen, d. h. ihre Specificität verlieren. Das ursprünglich verlagerte mehrschichtige Epithel selbst bleibt oft so lange Zeit ohne wesentliche Veränderungen, dass man annehmen darf, es bliebe überhaupt erhalten, während es in anderen Fällen eine ähnliche Beschaffenheit wie das neue Epithel anzunehmen scheint.

Wir gehen nun zur Besprechung epithelialer Organe über.

Sehr prägnante Resultate hatte die Transplantation von Talgdrüsen und zwar besonders derjenigen, welche bei Kaninchen in den Inguinalfalten nahe dem Geschlechtsapparat jederseits als ein je kleinerbsengroßes Organ vorkommen. Diese Drüsen setzen sich aus dicht gedrängten Alveolen zusammen, die ohne Vorhandensein eines Lumens gleichmäßig aus scharf durch dunkle Kontouren begrenzten, polygonal abgeplatteten großen, hellen Zellen bestehen. In kleinen in Lymphdrüsen transplantierten Stückchen ändert sich dieses Bild sehr bald und zwar in sehr charakteristischer Weise dadurch, dass die dicht mit Zellen angefüllten Alveolen alle oder größtentheils eine Scheidung erfahren in eine periphere Zone, die sich aus geschichteten, nach innen zu abgeplatteten und concentrisch angeordneten Epithelien zusammensetzt und in dieser Form gewöhnlichem Plattenepithel durchaus gleicht und einer centralen aus undeutlichen, in Zerfall begriffenen, oder schon zerfallenen Elementen gebildeten Masse, die als Talg anzusehen ist. Beide Theile grenzen sich in den meisten Alveolen scharf gegen einander ab. Das geschichtete Epithel, dessen einzelne Zellen auch das helle Aussehen der normalen Talgdrüsenepithelien verloren haben und sich wie gewöhnliche Epidermiszellen verhalten, besteht seltener nur aus zwei, größtentheils aus vielen bis zu zehn Lagen und auch wohl darüber. Die Metamorphose ist nun in dem transplantierten Stückchen nicht überall gleich entwickelt. Die in der Mitte desselben gelegenen Alveolen zeigen die Veränderungen meist am ausgeprägtesten. Einzelne, zumal die dem Rande näher befindlichen lassen die scharfe Grenze zwischen geschichteter Randzone und Innenmasse vermissen, manchmal gehen die dunklen peripheren Zellen allmählich in die hellen centralen und den normalen Talgdrüsenelementen gleichenden über.

Vereinzelte kleine Alveolen, die an das Lymphdrüsengewebe anstoßen, bleiben auch wohl unverändert, wie ich annehmen möchte, weil hier die Ernährung eine bessere ist. Damit scheint mir übereinzustimmen, dass zuweilen die dem Lymphdrüsengewebe zugewandte Hälfte einer Alveole normal ist, während die abgewandte die Metamorphose in geschichtetes Epithel aufweist.

Alle diese Verhältnisse finden sich schon nach zwei Tagen und bleiben längere Zeit bestehen. Nach einigen Wochen aber ändert sich das Bild. Nur ein Theil der Alveolen, die inzwischen ihren Umfang noch mehr vergrößert haben, als es, wie noch nachzutragen, in den ersten Tagen bereits der Fall war, zeigt noch die beschriebene Umwandlung. Andere dagegen haben wieder, was die Beschaffenheit der Zellen angeht, das alte Aussehen angenommen, wenn auch ihre Größe und Form oft beträchtlich variirt. Nach $1\frac{1}{2}$ —2 Monaten trifft man nur noch einzelne, jetzt zu kleinen Cysten erweiterte, mit Plattenepithel ausgekleidete Räume und daneben aus hellem Epithel bestehende Zellhaufen, die offenbar im Untergang begriffen sind. Auch die erhebliche Verkleinerung des transplanterten Stückchens zeigt, dass von einer definitiven Anheilung keine Rede sein kann. Doch will ich hier auf die Untergangserscheinungen nicht eingehen.

Durchaus analoge Ergebnisse hatte auch die Transplantation MEIBOM'scher Drüsen.

Wir sehen also, dass Talgdrüsen, die ja von der Epidermis abstammen, unter geänderten Bedingungen in so fern ihre Specificität einbüßen, als aus dem für sie charakteristischen Epithel wieder ein gewöhnliches geschichtetes Plattenepithel wird.

Den Talgdrüsen reihe ich die Speicheldrüse an, die ebenfalls eingangs bereits zum Theil erwähnte Metamorphosen eingeht. Ich berichtete schon, dass die Alveolen ein Epithel bekommen, welches aus indifferenten kubischen Zellen sich aufbaut und dem der ersten Ausführungswege entspricht. Ich habe hinzuzufügen, dass ich dieselbe Veränderung auch an Drüsentheilen beobachtete, die einen Monat lang in der Bauchhöhle verweilt hatten. Hier sah ich aber auch typische Umwandlungen an den größeren Ausführungsgängen. Ihr cylindrisches Epithel war übergegangen in eine aus kubischen Elementen bestehende geschichtete Zelllage von nicht ganz gleichmäßiger Dicke. Es hatte also das Verhalten des Plattenepithels angenommen, von dem es sich herleitet, während die specifischen Drüsenelemente nicht so weit zurückgebildet waren, sondern ihrerseits nur bis zur Umwandlung in Ausführungsgangelemente gelangten.

Auch die größeren drüsigen Organe wurden zum Versuch herangezogen. So einmal die Leber. Nach Eröffnung der Bauchhöhle wurden mit der Schere kleine Stückchen exstirpiert und in Lymphdrüsen eingebracht. Sie wuchsen hier nicht immer so glatt an, wie die bisher betrachteten Gewebe, gingen vielmehr oft theilweise oder ganz zu Grunde. Heilten sie aber ein, so waren die Ergebnisse für die Frage der Rückbildung ziemlich belanglos. Das eigentliche Lebergewebe blieb wochenlang ziemlich unverändert, nur wurden die Leberzellreihen etwas schmaler. Nach 2—3 Wochen begann zwischen den peripheren Leberzellen die Bildung eines hauptsächlich durch Auftreten von Fibrillen charakterisirten Bindegewebes, welches die Zellen isolirte. Diese verkleinerten sich dann bald durch Atrophie ihres Protoplasmas, während die Kerne sich noch einige Zeit gut nachweisen ließen. Schließlich konnte man die Leberzellen nicht mehr erkennen.

Anders verhielten sich die Gallengänge. Sie waren erstens widerstandsfähiger als die Leberzellen, da sie in den peripheren Theilen absterbender oder nekrotischer Stücke ihre Kernfärbbarkeit längere Zeit bewahrten. Sie zeigten aber zweitens, wenn das transplantierte Gewebe nicht zu Grunde ging, lebhaft Neubildungsprocesse, die zur Bildung zahlreicher, verzweigter, sich kreuzender und durchflechtender Kanälchen führten, die manchmal wie in kleinen Adenomen gruppenweise zusammenlagen. Das Epithel dieser Gänge ist cylindrisch oder kubisch. Da mit ihrer Entwicklung auch das zugehörige Bindegewebe lebhaft wuchert und kernreich ist, so bekommen die Bilder im Ganzen einige Ähnlichkeit mit denen der Lebereirrhose, für welche die Ergebnisse der Transplantation überhaupt einiges Interesse beanspruchen dürften. Denn auch der Umstand, dass die Leberzellen sich nicht etwa in Gallengangsepithelien zurückbilden, ist von Bedeutung, da man wohl geglaubt hat, dass darauf die Neubildung der Gallengänge bei der Cirrhose beruhe. Ich habe durch Abbildungen zu zeigen versucht¹⁾, dass dieser Vorgang nur durch eine Wucherung der Gallencapillaren zu Stande kommt, welche sich an Stelle der untergehenden Leberzellenreihen setzen. Die lebhafte Proliferation von Gallengängen in den transplantierten Stücken wundert uns nicht. Wir wissen ja, dass sie an den allerdings unvollkommenen Regenerationsprocessen der Leber in erster Linie theilgenommen sind.

¹⁾ Lehrbuch der patholog. Histologie. Figur 277.

An die Leber schlieÙe ich die Niere an. Um von ihr die erforderlichen Theile zu entnehmen, holte ich das Organ in bekannter Weise auf den Rücken des Thieres heraus. Die Transplantation gelang auch hier nicht immer nach Wunsch. Einzelne Stückchen starben ganz oder theilweise ab.

An den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen waren Rückbildungsvorgänge gut zu erkennen. Die Zellen bekamen ein helles Protoplasma ohne charakteristische Struktur, wurden regelmäßig kubisch und grenzten sich scharf gegen einander ab. Ihr Stäbchen-saum ging völlig verloren. So hatten die Zellen ein indifferentes Aussehen und waren denen der Tubuli recti ähnlich. In ihrem Lumen enthielten die Kanäle meist etwas feinkörniges Gerinnsel. Einzelne waren etwas erweitert und zeigten dann gewöhnlich etwas abgeplatteten Zellbelag. Die Epithelien der Glomeruli auf dem Capillarknäuel und der Kapselinnenfläche waren vergrößert, protoplasma-reicher, großkernig, ganz wie im Beginn von Nierenentzündungen, während die eben besprochenen Veränderungen der gewundenen Kanäle durchaus denen glichen, die man in den interstitiell veränderten Abschnitten von Schrumpfnieren sieht. Alle diese Metamorphosen stellten sich im Verlauf von einigen Tagen ein und bestanden einige Wochen. Das schließliche Schicksal der transplantirten Theile ist die Resorption.

Ein weiteres zur Transplantation benutztes Organ ist der Hoden. Ich brachte die Stückchen in Lymphdrüsen und einmal auch in die vordere Augenkammer.

Das Resultat ist zunächst eine außerordentliche Vereinfachung des Baues der Samenkanälchen. Nach 6 Tagen ist in ihnen von einer Unterscheidung der verschiedenen Zellformen nicht mehr die Rede. SERTOLI'sche Zellen und Spermatozoen fehlen ganz. Spermatogonien, an ihrem dunklen Kern erkennbar, sind nur noch in einzelnen Kanälen spärlich vorhanden. So bleibt fast ausschließlich eine indifferentere Zellart übrig, die durch helles Protoplasma, großen, relativ chromatinarmen, rundlich ovalen Kern ausgezeichnet ist und einreihig oder unvollkommen zweireihig der Membrana propria auf-sitzt. Wo früher die anderen Zellen geschichtet lagen, findet sich jetzt, ohne dass ein Lumen frei bliebe, das fädig aussehende und radiär gestreifte Protoplasma jener basalen Zellen. In ihm liegen die spärlichen, rundlichen, gut kontourirten Spermatogonien.

In dem ebenfalls nach 6 Tagen untersuchten, auf der Iris durch Bindegewebe angehefteten Präparat der vorderen Augenkammer sind

die Befunde im Ganzen ähnlich, doch ist die Anordnung der auf der Membrana propria sitzenden Zellen etwas regelmäßiger einreihig, die Zahl der Spermatogonien noch etwas größer und hier und da ein Lumen nachweisbar.

Nach 17 Tagen findet sich nur noch die eine Zellart in überall einschichtiger Lage. Das Protoplasma ist in der Umgebung des Kernes gut erhalten, weiter nach innen mit dicht gedrängten kleineren und größeren Vacuolen durchsetzt und dadurch zuweilen gegenüber dem perinucleären Zellabschnitt so deutlich abgegrenzt, dass man an einen von kubischem Epithel ausgekleideten mit vacuolärer Substanz gefüllten Hohlraum erinnert wird. Einzelne Kanälchen sind zu kleinen Cystchen dilatirt und besitzen einen einreihigen Zellbelag, der sich aus kubischem oder etwas abgeplatteten, gegen einander nicht scharf begrenzten Elementen aufbaut. Andere Stellen demonstrieren das weitere Schicksal der Samenkanälchen, die unter faltigem Zusammensinken der Membrana propria und unter völligem Verlust der Epithelien zu Grunde gehen. Das vollzieht sich so, dass zunächst jenes vacuoläre Protoplasma schwindet, dass dann die Zellen sich als kubische oder unregelmäßig gestaltete Gebilde besser von einander abgrenzen, dass ferner, während gleichzeitig die Grundmembran sich faltet, die Zahl der Zellen abnimmt, ihre Reihe Lücken aufweist, bis manchmal nur noch eine Epithelie im Lumen sichtbar ist und dass sie endlich alle verschwinden. Ich erinnere daran, dass ich in menschlichen entzündeten und atrophirenden Hoden ganz analoge Bilder beschrieben habe (l. c.).

So schwindet also das transplantirte Hodengewebe nicht durch Degeneration, sondern unter charakteristischer Rückbildung der Epithelien der Samenkanälchen.

An den Hoden schloss ich die Verlagerung von Stückchen der Ovarien an. Hier kann ich mich kurz fassen. Die Transplantation gelang fast ausnahmslos, aber typische Veränderungen der epithelialen Bestandtheile traten nicht ein. Die Eier gingen zu Grunde, die Zellen der Membrana granulosa ebenfalls, aber erst nach längerer Zeit. Es blieb schließlich nur das interstitielle Ovarialgewebe übrig und konnte z. B. 2 Monate nach Übertragung eines Stückchens in die vordere Augenkammer noch als ein kleines der Iris angewachsenes Körperchen aufgefunden werden.

Als nebenher gewonnenes Resultat verdient das Verhalten des peritonealen Überzugs in einem Falle Erwähnung. Seine Zellen hatten sich in kubische, völlig regelmäßig nach Art eines ein-

schichtigen Epithels angeordnete Elemente umgewandelt und wie in jenen Versuchen mit Oberflächenepithel auch die gegenüberliegende Wundfläche der Lymphdrüse überzogen. So war eine spaltförmige Höhle entstanden. In diesem Zusammenhange mag daran erinnert werden, dass wir beim Menschen sehr oft diese Metamorphose des Peritonealendothels, die wir als Rückbildung auffassen müssen, beobachten. Ich habe darüber bereits früher Mittheilung gemacht¹⁾.

An die Besprechung des Endothels und Epithels schließe ich nun zunächst die des Bindegewebes an. Von eigenen Transplantationsversuchen konnte ich hier absehen, da ja bei Verpflanzung epithelialer Organe stets zugleich auch Bindesubstanz verlagert wurde, so dass ich zu ihrer Untersuchung ausreichende Gelegenheit gewann. Ohne mich zu sehr auf die zahlreichen einzelnen Objekte einzulassen, will ich nur in großen Zügen die beobachteten Veränderungen schildern.

In allen Fällen zeigt sich zunächst eine leichte Auflockerung des Bindegewebes, eine Erweiterung der Saftspalten. Damit geht Hand in Hand eine ausgesprochene Vergrößerung der Kerne der Bindegewebszellen. Sie gehen aus ihrer normalen schmalen meist langgestreckten Beschaffenheit über in eine ovale breitere Form, während die sonstige dunkle Färbung einer helleren Platz macht, die in einer lockereren Anordnung des Chromatingerüsts ihre Erklärung findet. Auch der Protoplasmaleib zeigt sich betheiligt. Der Zelleib wird größer, besser abgrenzbar. Sehr häufig lassen sich spindelig erscheinende Bindegewebszellen deutlich abgrenzen. Eine Vermehrung derselben findet aber nicht immer und nur in geringem Maße statt. Ich habe stets nur vereinzelte Mitosen aufgefunden.

Alle diese Metamorphosen entwickeln sich im Verlauf der ersten Tage.

Die weiteren Processe gestalten sich sehr einfach. Ich will sogleich das Endresultat anführen. Das Bindegewebe ist nach Wochen und Monaten dichter als es in der Norm war, seine Fasern liegen enger an einander, sind auch zahlreicher geworden und die Spalten sind auf ein geringes Maß reducirt. Die Zellen haben wieder das gewöhnliche unentwickelte Aussehen angenommen, ihre Kerne sind dunkel gefärbt, lang und schmal. Dieser Zustand bildet sich ganz allmählich aus dem zuerst beschriebenen heraus, eine genauere Schilderung wäre überflüssig.

¹⁾ Über das Endothel in der pathologischen Histologie. Vierteljahrsschr. der naturf. Gesellsch. in Zürich. 1896.

Auch bei dem Bindegewebe dürfen wir also von einer Rückkehr der Zellen auf eine frühere Entwicklungsstufe reden, die sich nicht nur in einer Änderung der Form, sondern auch darin kund giebt, dass die, wie wir es ausdrücken können, wieder jugendlich gewordenen Zellen, wie in früherer Zeit funktionell hervortreten, d. h. Fibrillen bilden, die mit den bereits vorhandenen zusammen eine größere Dichtigkeit des Gewebes bedingen. Über den Modus der Fibrillengenese habe ich an meinen Objekten keine genaueren Studien machen können.

In mancher Hinsicht den Bindegewebsveränderungen vergleichbare Resultate liefert die Transplantation von Knochen. Ich schnitt mit einer Knochenschere kleine Stückchen aus den Körpern der Schwanzwirbel aus, achtete darauf, dass etwas Mark und Periost daran haften blieb und verpflanzte sie in Lymphdrüsen.

Die histologischen Ergebnisse sind leicht verständlich. Das Knochengewebe selbst geht, wie sich aus dem völligen Ausbleiben der Kernfärbung ergibt, ausnahmslos zu Grunde, während Mark und Periost sich weiter entwickeln und in beschränktem Umfange neuen Knochen im Anschluss an den alten bilden. Im Einzelnen vollzieht sich das folgendermaßen.

Im Knochenmark sind nach zwei Tagen zahlreiche, langgestreckte, protoplasmareiche, mit großem ovalen Kern versehene Spindelnzellen vorhanden, welche in den verbreiterten Interstitien der Fettzellen einzeln, zu wenigen parallel und in schmalen Zügen angeordnet sind. Zwischen ihnen liegen rothe Blutkörperchen bezw. Gefäße und eine körnig-fädige Grundsubstanz. Die Blutgefäße und Fettzellen bieten keine wesentliche Veränderung. Gegen den Knochen hin werden die Züge der Spindelnzellen breiter, nehmen den ganzen Raum zwischen den Fettzellen ein und bilden direkt auf dem Knochen eine breite, der Oberfläche desselben parallel angeordnete geschichtete Lage.

Nach 7 Tagen ist in so fern eine weitere Veränderung des Markes eingetreten als die Spindelnzellen reichlicher geworden sind, überall Züge bilden, die in verschiedener Breite die Fettzellen von einander trennen und in noch dickerer Schicht als vorher den Knochen bedecken. An der Grenze gegen diesen finden sich ferner streckenweise schön entwickelte, reihenförmig gestellte Osteoblasten, ganz wie bei der normalen Ossification. Ihre funktionelle Thätigkeit haben sie in der Bildung einer dünnen Lage neuen Knochens zum Ausdruck gebracht, in welchem aber bis dahin nur etwa eine Reihe von Knochen-

körperchen Platz hat. Das Periost erweist sich gleichfalls verändert. Es ist reich an gut erkennbaren Zellen, die parallel der Oberfläche schichtenweise angeordnet sind. Auch sie nehmen hier und da die Beschaffenheit von Osteoblasten an, von denen ebenfalls die Entwicklung einer dünnen Knochenlage ausgegangen ist. Doch ist diese hier noch geringer an Umfang als die vom Mark aus entstandene.

Ein Präparat vom 9. Tage zeigt folgende Verhältnisse: Die Vermehrung der Spindelzellen hat zwar nicht durchgängig, aber doch an einzelnen Stellen weitere Fortschritte gemacht, so dass umfänglichere Komplexe ganz aus ihnen bestehen, während die Fettzellen nicht mehr nachweisbar sind. Die Bildung jungen osteoiden Gewebes ist an einer Stelle bedeutend ausgedehnter. Man findet da im Zusammenhang mit der Innenfläche des Knochens ein Netzwerk neuer Knochenbälkchen, die ein bis zwei Reihen von Knochenkörperchen einschließen und ringsum mit typischen Osteoblastenlagern umhüllt sind. Der Bezirk hat ungefähr die Größe eines halben Leberacinus. Das Periost ergibt die gleichen Befunde wie das vorige Präparat.

Nach 25 Tagen sehen wir wieder ähnlich wie bei dem Bindegewebe eine Annäherung an einen definitiven Zustand. Die zelligen Elemente des Markes sind wieder kleiner geworden, bilden zwar noch breitere Züge, zumal auf dem Knochen, aber von Osteoblasten ist weder im Mark noch Periost etwas zu entdecken. Die Knochenbildung hat demnach wohl aufgehört, aber seit dem vorigen Stadium ist sie doch nicht unerheblich fortgeschritten. Man findet neben dem alten Knochen ebenso große Massen jugendlichen Knochengewebes, welches sich durch seine gleichmäßige Struktur und seine gute Kernfärbung deutlich von dem alten lamellären und kernlosen abhebt.

Das schließliche Schicksal des transplantierten und neugebildeten Knochens ist die Resorption. An den nicht mit neuer Substanz bedeckten Abschnitten sieht man schon früh lacunäre Einschmelzung, die auf dem zuletzt besprochenen Stadium schon etwas ausgedehnter ist und sich besonders dann ausprägt, wenn etwa kleinere, von Mark und Periost abgelöste Knochensplitter ganz ohne Neubildungsprozesse blieben. Nach mehreren Monaten ist von dem transplantierten Gewebe nichts Deutliches mehr aufzufinden. Es bleibt ein bindegewebignarbiges Herdchen.

Wie das Bindegewebe, zeigt also auch das Knochenmark und Periost eine Rückbildung seiner Zellen auf ein jüngeres Stadium und eine durch Neubildung von Zwischensubstanz charakterisierte

funktionelle Thätigkeit derselben. Auch in den daran anschließenden weiteren Veränderungen stimmen die beiden Gewebe überein.

Dem Knochengewebe eigenthümlich ist dagegen das regelmäßige Absterben der transplantierten Knochensubstanz selbst. Für ihre Zellen reicht also die Ernährung nicht aus. Das Resultat deckt sich mit dem von ARTHUR BARTH¹⁾ gewonnenen, der bei Transplantation von Knochen zur Deckung von Defekten ebenfalls stets einen Untergang der verpflanzten Stücke eintreten sah. Bei seinen Versuchen ging aber auch das Markgewebe zu Grunde. Wenn das in meinen Experimenten nicht geschah, so erklärt sich das wohl ausreichend aus dem geringeren Umfange der transplantierten Stückchen.

An den Knochen schloss sich naturgemäß die Untersuchung des Knorpels an. Die Ergebnisse sind für unser Thema ohne besondere Bedeutung. Die Stückchen heilten ausnahmslos ein und gingen auch später nicht durch Nekrose zu Grunde. Die Vermittelung bei dem Anheilen übernimmt das Perichondrium, welches sich in ähnlicher Weise verändert wie das Periost. Nur da, wo Schnittflächen des Knorpels ohne Perichondrium an das fremde Gewebe anstoßen, sterben die oberflächlich gelegenen Knorpelzellen ab und findet eine allmähliche Einschmelzung statt unter unregelmäßiger Annagung der Grundsubstanz. Schließlich aber, d. h. nach Monaten, werden auch die völlig eingeheilten Knorpelstückchen resorbirt. In so fern ist also das Resultat dasselbe wie in den bekannten von LEOPOLD und ZAHN mit embryonalem Knorpel angestellten Versuchen.

Endlich noch einige Worte über die Muskulatur, die ich gleichfalls zu den Experimenten benutzte. So weit bei ihr nicht von vorn herein ein Untergang in Gestalt einer Umwandlung in hyaline, der Resorption anheimfallende Schollen nach Art der wachsartigen Degeneration eintrat, zeigte sie ebenfalls Rückbildung. Die Fasern wurden schmaler, die Querstreifung undeutlicher, die Längsstreifung deutlicher. Zugleich aber trat eine Vermehrung der Kerne ein, die sich bis zu zwölf reihenweise anordneten und dadurch eine große Ähnlichkeit mit dem embryonalen Verhalten herbeiführten. Die gleichen Erscheinungen finden sich als Ausdruck von mancherlei pathologischen Bedingungen.

Die Resultate der Transplantationsversuche lassen sich in folgenden Sätzen zusammenfassen:

¹⁾ ZIEGLER's Beiträge. Bd. 17.

1. Wenn man kleine Stückchen verschiedener Gewebe erwachsener Thiere in Stichkanäle von Lymphdrüsen derselben Individuen einführt, so heilen sie meist sehr leicht ein. Nur bei einzelnen Gewebsarten, wie bei Leber und Niere, gelingt die Transplantation nicht immer. Auch in das Peritoneum, die vordere Augenkammer und unter die Haut ist eine erfolgreiche Verlagerung, wenn auch nicht mit gleicher Sicherheit möglich.
 2. Die transplantierten Stückchen zeigen kein nennenswerthes Größenwachsthum, erfahren vielmehr in den meisten Fällen unter dem Einfluss der veränderten Existenzbedingungen, der Entspannung des Gewebes, der veränderten Ernährung, des aufgehobenen Nerveneinflusses, der verminderten oder fehlenden Funktion, also auch wohl des Nichtgebrauches, Umwandlungen, welche einer Entdifferenzirung, einer Rückbildung auf eine frühere Entwicklungsstufe entsprechen.
 3. Das schließliche Schicksal der transplantierten Theile ist ein wechselndes. Die meisten Gewebe, wie die complicirter gebauten Drüsen, das Knochen- und Muskelgewebe, gehen nach Monaten, einzelne, wie der Hoden, schon nach Wochen zu Grunde, indem die charakteristischen Bestandtheile (Epithelien) atrophiren oder resorbirt werden. Jene Rückbildungsprocesse sind also nur Durchgangsstadien. Andere Gewebe, wie die Deckepithelien der Haut und Conjunctiva, bleiben viele Monate, oft vielleicht dauernd bestehen.
 4. Dieselben Veränderungen wie bei den Transplantationen finden sich auch unter pathologischen Verhältnissen. Sie müssen hier von den Degenerationen scharf getrennt werden und sind desshalb von großer Bedeutung, weil sie mit einer Verminderung oder Aufhebung der Funktion verbunden sind.
-