Beiträge zur Analyse des Gewebewachstums.

II. Transplantation der Haut des Meerschweinchens in Tiere verschiedener Species.

Von

Leo Loeb und W. H. F. Addison.

(Aus dem Laboratorium für experimentelle Pathologie und aus
dem Anatomischen Laboratorium der University of Pennsylvania.)

Eingegangen am 19. Oktober 1908.

In einer früheren Untersuchung hatte der eine von uns gezeigt, daß nach Transplantation eines Adenoms der Milchdrüse einer weißen Ratte in andre Individuen derselben Species die übertragenen Zellen bald abstarben, während nach Transplantation in das Individuum, in dem der Tumor seinen Ursprung genommen hatte, die Tumorzellen am Leben blieben und ein beträchtliches Wachstum zeigen konnten¹⁾.

Ähnliche Ergebnisse erhielt später der eine von uns in Verbindung mit S. LEOPOLD beim Hunde²⁾. Die verschiedenen Gewebe eines Mischtumors der Milchdrüse blieben am Leben nach Übertragung in das Individuum, in dem der Tumor gewachsen war; sie starben ab in allen andern Hunden, in die Tumorzellen übertragen wurden.

Eine solche Empfindlichkeit besteht nun sicherlich nicht bei gewissen andern Geweben. Es ist leicht möglich, Haut des Meerschweinchens in andre Meerschweinchen zu übertragen. In andern Individuen derselben Species bleibt das Epithel sehr wohl längere Zeit am Leben und wächst sogar eine Zeitlang. Ob nicht auch hier dennoch gewisse Unterschiede bei Autotransplantation und bei Trans-

¹⁾ LEO LOEB, Further investigations in transplantation of tumors. Journ. of Med. Research. Vol. 8. 1902.

²⁾ LEO LOEB and S. LEOPOLD, On the differences in the results obtained after inoculation of tumors into the individual in which the tumors had developed etc. Journ. of Med. Research. Vol. 17. 1907.

plantation in andre Individuen derselben Species bestehen, das kann vorläufig nicht entschieden werden.

Die Resistenz verschiedener Zellen gegenüber chemischen Verschiedenheiten der Körperflüssigkeit ist also verschieden groß. Bei gewissen Zellen oder Geweben besteht eine so enge Anpassung zwischen ihnen und der Körperflüssigkeit oder gewissen Bestandteilen der letzteren, daß die Verschiedenheit in der Zusammensetzung der Körperflüssigkeit oder die Verschiedenheit gewisser Bestandteile derselben bei den verschiedenen Individuen derselben Species genügt, ein Wachstum der Zellen zu verhindern und sogar dieselben zum Absterben zu bringen. Das Hautepithel ist resistenter, wie wir sahen. Es war nun von Interesse, die Grenzen dieser Resistenz genauer festzustellen. Unter welchen Erscheinungen stirbt das Hautepithel des Meerschweinchens ab, falls es in Tiere andrer Species übertragen wird? Bestehen Unterschiede in dem Verhalten des Epithels je nach der Species, in die dasselbe transplantiert wurde?

Genauere Untersuchungen über diese Fragen liegen nicht vor. BERESOWSKY¹⁾ transplantierte Froschhaut auf Hautwunden beim Hunde. Die Froschhaut wurde bei der Untersuchung nekrotisch und mit Leucocyten infiltriert gefunden. Sie wurde bald abgestoßen. Dasselbe Ergebnis wurde nach Transplantation von Hundehaut auf Wunden der Meerschweinchenhaut erhalten; doch blieb die Haut hier etwas länger erhalten; Mitosen oder andre Wachstumserscheinungen waren jedoch zu keiner Zeit sichtbar. Die von BERESOWSKY benutzte Transplantationsmethode war verschieden von der von uns benutzten. Wir verwandten dieselbe Methode, die RIBBERT²⁾ in früheren Versuchen verwandt hatte, nämlich die Einführung des zu transplantierenden Gewebes in eine Hauttasche des cutanen und subcutanen Gewebes. RIBBERT transplantierte Haut des Meerschweinchens und des Menschen in das subcutane Gewebe des Kaninchens. Seine Ergebnisse sind wie folgt: In den ersten 3 Tagen nach der Transplantation wächst das übertragene Epithel nicht nur auf seinem eignen mitübertragenen Bindegewebe, sondern auch auf dem des Wirtstieres. Diese Wachstumserscheinungen sind jedoch nicht so stark wie nach Transplantation in dieselbe Species. Nach 3 Tagen hören alle Wachstumsvorgänge auf. Schon am 4. und 5. Tage färben

¹⁾ Über die histologischen Vorgänge bei der Transplantation von Hautücken auf Tiere einer andern Species. ZIEGLERS Beiträge. 1893. Bd. 12.

²⁾ Über Transplantation auf Individuen andrer Gattung. Verhandl. d. pathol. Gesellsch. Breslau 1904.

sich die Kerne nicht mehr gut und die Zellen schwellen. An dem 8. Tage sind die Stücke degeneriert. Er erklärt diese Beobachtungen in folgender Weise: Die übertragenen Zellen führen eine gewisse Menge Nahrung mit sich, die es ihnen während der ersten 3 Tage ermöglicht, zu wachsen. Das Wirtstier kann den übertragenen Zellen nur gewisse indifferente Stoffe, wie Sauerstoff und Wasser, zuführen. Die eigentliche Nahrung des Wirtes kann hingegen von den übertragenen Zellen nicht verwertet werden, und deshalb sterben die Zellen nach kurzer Zeit ab. RIBBERT sagt hierbei nichts über etwa bestehende Unterschiede in dem Verhalten der Meerschweinchen- und der Menschenhaut nach der Übertragung in das Kaninchen. Seiner kurzen Beschreibung nach scheint er seine Schlußfolgerungen hauptsächlich auf die Versuche mit Meerschweinchen zu stützen.

Wir führten nun eine große Anzahl von Transplantationen von Meerschweinchenhaut in Tiere anderer Species aus und wir wählten hierfür sowohl nahverwandte als auch entferntere Species, nämlich Kaninchen, Hund, Taube und Frosch¹⁾. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Versuche und die erhaltenen Resultate.

Reihe a gibt die Anzahl der Stücke an, die für eine bestimmte Zahl von Tagen in eine gewisse Tierart übertragen wurden.

Reihe b gibt die Anzahl der Stücke an, die bei der Untersuchung lebendes Epithel zeigen.

Reihe c gibt die Anzahl der Stücke an, in denen sehr viel lebendes Epithel gefunden wurde, oder in denen Mitosen vorhanden waren. Die Zahl in Parenthese gibt an, in wie vielen der transplantierten Stücke Mitosen gefunden wurden. Die Anzahl der Mitosen in jedem dieser Hautstücke wechselt.

Anzahl der Tage		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Meerschweinchen	a	10	8	8	5	16	4	7	5	—	7
	b	9	8	7	5	13	4	7	5	—	6
	c	9 (2 M.)	8 (6 M.)	5 (5 M.)	5 (5 M.)	11 (10 M.)	4 (1 M.)	6	5	—	4
Kaninchen	a	2	12	14	4	10	3	7	2	—	8
	b	1	6	8	0	2	0	3	2	—	2
	c	0	2	5 (3 M.)	0	1 (1 M.)	0	2 (2 M.)	1 (1 M.)	—	0

¹⁾ Wir benutzten zu diesen Versuchen pigmentierte Haut, die vor der Übertragung sorgfältig mit Seife und Wasser gereinigt und sodann mit Alkohol und Sublimat behandelt wurde. Nach Abschluß des Versuchs wurden die Stücke in der großen Mehrzahl der Fälle in Serien geschnitten.

Anzahl der Tage		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hund	a	6	9	10	4	18	6	8	—	—	8
	b	1	6	3	3	6	4	1	—	—	0
	c	0	2 (2 M.)	1 (1 M.)	1 (1 M.)	3 (3 M.)	2 (2 M.)	1 (1 M.)	—	—	0
Tauben	a	4	7	13	10	16	—	10	—	1	15
	b	4	7	7	6	10	—	2	—	0	2
	c	1	4 (2 M.)	6 (5 M.)	5 (3 M.)	5 (4 M.)	—	0	—	0	0
Frosch	a	6	1	3	—	—	—	—	—	—	—
	b	1	0	0	—	—	—	—	—	—	—
	c	0	0	0	—	—	—	—	—	—	—

Zur Erklärung dieser Tabelle mögen folgende Angaben dienen:

A. Transplantation von Meerschweinchenhaut in Meerschweinchen.

Zehn Stücke wurden nach Ablauf eines Tages untersucht. Neun Stücke zeigten gut erhaltenes Epithel, das voraussichtlich gewachsen wäre. Die Zahl der vorhandenen Mitosen ist sehr gering.

Acht Stücke wurden nach Ablauf von 2 Tagen untersucht; alle zeigten Regeneration, sechs Stücke zeigten Mitosen.

Acht Stücke wurden nach Ablauf von 3 Tagen untersucht; sieben zeigten Regeneration und fünf Stücke enthalten Mitosen.

Nach Ablauf von 4 Tagen zeigten fünf Stücke Regeneration, in allen waren Mitosen vorhanden.

Nach 5 Tagen wurden 16 Stücke untersucht; 13 zeigten Regeneration und 10 Stücke zeigten Mitosen. In zwei dieser Stücke war der Anfang einer Cystenbildung vorhanden.

Vier Stücke, die nach 6 Tagen untersucht wurden, zeigten gute Regeneration. Mitosen waren in einem Stück vorhanden. Alle Stücke zeigten unvollkommene Cystenbildung.

Sieben Stücke, die nach 7 Tagen untersucht wurden, zeigten deutliche Regeneration, mit Mitosen in sechs Stücken. Einige dieser Stücke zeigten unvollkommene Cystenbildung.

Nach 8 Tagen bildeten fünf Stücke fast vollständige Cysten mit regenerierendem Epithel.

Sieben Stücke wurden nach 10 Tagen untersucht; sechs Stücke zeigten Regeneration, zwei dieser sechs Stücke zeigten teilweise Regeneration, während vier bedeutendes Wachstum aufwiesen und fast geschlossene Cysten darstellten.

Wir sehen also, daß nach der Transplantation von Meerschweinchenhaut in Meerschweinchen in der großen Mehrzahl der Fälle Regeneration stattfindet. Falls dann, wie es in einer großen Zahl von Fällen geschieht, Cystenbildung stattfindet, so können die Stücke lange Zeit, vielleicht dauernd, am Leben bleiben.

B. Transplantation von Meerschweinchenhaut in Kaninchen.

Zwei Stücke wurden nach einem Tage untersucht. In einem dieser Stücke findet sich eine kleine Partie erhaltenen Epithels in einem Haarfollikel. Beide Stücke sind mit polynucleären Leucocyten infiltriert. Mitosen fehlen.

Zwölf Stücke wurden nach 2 Tagen untersucht. Die Hälfte dieser Stücke zeigt eine wechselnde Menge wohlerhaltenen oder regenerierenden Epithels. Die andern sechs sind völlig nekrotisch und zeigen Ansammlungen polynucleärer Leucocyten. Die Anzahl der Leucocyten und die Intensität der Regeneration in den einzelnen Stücken sind ungefähr umgekehrt proportional. Mitosen sind nicht vorhanden.

14 Stücke wurden nach 3 Tagen untersucht. Acht Stücke enthalten lebende Zellen. In dreien regeneriert das Epithel in großem Umfang und in diesen Stücken finden sich Mitosen. In zwei Fällen findet sich wachsendes Epithel nur in den Basalreihen. Mitosen finden sich hier nicht. In drei weiteren Stücken sind nur die Haarfollikel am Leben. Mitosen sind hier nicht anwesend. Die übrigen sechs Stücke sind nekrotisch. Im allgemeinen findet sich wiederum in solchen Stücken die beste Regeneration, die die geringste Zahl von Leucocyten zeigen. Doch ist auch in einigen ganz nekrotischen Stücken die Zahl der Leucocyten nur gering.

Nach 4 Tagen wurden vier Stücke untersucht; alle waren nekrotisch und enthielten viele Leucocyten.

Nach 5 Tagen wurden zehn Stücke untersucht. Zwei derselben waren im Wachstum begriffen. Das eine dieser beiden zeigte bedeutende Regeneration mit einigen Mitosen und nicht viel Leucocyten. Das andre zeigte nur wenig Regeneration in einem Haarfollikel und enthielt große Mengen Leucocyten. Die andern acht Stücke sind völlig nekrotisch; in fünf dieser Stücke befinden sich große Massen von Leucocyten, die drei andern zeigen nur eine geringe Infiltration.

Nach 6 Tagen waren alle drei transplantierten Stücke nekrotisch und mit Leucocyten infiltriert.

Nach 7 Tagen wurden sieben Stücke untersucht. Drei zeigten eine geringe Regeneration, in zweien dieser Stücke fanden sich Mitosen. Die vier andern, nicht regenerierenden Stücke enthalten viele Leucocyten.

Zwei Stücke, die nach 8 Tagen untersucht wurden, zeigten beide Wachstum; in dem einen dieser Stücke war eine dicke Schicht lebenden Epithels mit einer Anzahl von Mitosen und einer nur kleinen Zahl von Leucocyten vorhanden; in dem andern Stück war nur eine kleine regenerierende Strecke mit sehr wenigen Mitosen vorhanden. In diesem Stück fanden sich sehr viele Leucocyten.

Nach 10 Tagen wurden acht Stücke untersucht; darunter waren zwei, die kleine Strecken lebender Epithelzellen zeigten; in dem einen dieser Stücke waren diese auf einen Haarfollikel beschränkt. Beide waren mit Leucocyten infiltriert und enthielten keine Mitosen. Die übrigen sechs Stücke waren nekrotisch, und zwei unter diesen sechs Stücken zeigten viele polynucleäre Leucocyten.

Diese Versuche zeigen, daß Meerschweinchenhaut nach Transplantation in Kaninchen nicht so schnell zugrunde geht wie frühere Autoren meinten. Nach 10 Tagen finden wir lebendes Epithel in zwei transplantierten Stücken und 8 Tage nach der Transplantation finden wir Wachstumsvorgänge in mehreren Stücken. Aber die Zellproliferation ist nicht so bedeutend wie nach Transplantation in das Meerschweinchen. Es kommt in keinem Falle zu dem Beginn einer Cystenbildung, wie das nach der Transplantation in das Meerschweinchen der Fall ist; das Meerschweinchenepithel wächst nicht über das benachbarte Epithel des Kaninchens herüber, um eine Cyste zu bilden.

Also die Wachstumsenergie des Meerschweinchenepithels ist im Kaninchen gehemmt. Es beginnt sodann das Bindegewebe des Kaninchens in der Umgebung der Meerschweinchenhaut zu proliferieren und 10 Tage nach der Transplantation übt es einen Druck auf das lebende Meerschweingewebe aus; zugleich dringen kleine mononucleäre Zellen von dem umgebenden Gewebe des Kaninchens in die Meerschweinchenhaut, die dadurch, wie es scheint, allmählich zerstört wird.

Bemerkenswert ist ferner die Tatsache, daß wir in einigen Fällen in dem transplantierten Epithel eine sehr weitgehende Hornbildung finden. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die ungünstigen Bedingungen,

unter denen das Epithel lebt, daß insbesondere der Druck des umgebenden Bindegewebes die Ursache der Verhornung darstellen.

Doch ist dieses Resultat durchaus nicht charakteristisch für die Transplantation von Epithel in eine andre Species, sondern, wie der eine von uns das früher zeigte¹⁾, finden wir ähnliche Beziehungen zwischen umgebendem Bindegewebe und transplantiertem Epithel nicht so selten bei der früher beschriebenen Serientransplantation von Meerschweinchenepithel in andre Meerschweinchen. Unter diesen Umständen kommt es nicht zur Cystenbildung in dem transplantierten Epithel und das umgebende Bindegewebe des Meerschweinchens, welches als Wirt dient, drückt auf das transplantierte Epithel, infiltriert es und verursacht so am Ende seinen Tod. Eine solche Reaktion findet also in solchen Fällen statt, in denen das transplantierte Epithel nicht genügende Wachstumsenergie zeigt, so daß eine Cystenbildung ausbleibt. Unter diesen Umständen ist das normale Epithel wehrlos gegenüber dem Vordringen des umgebenden Bindegewebes.

Bemerkenswert ist ferner, daß nach Übertragung von Meerschweinchenhaut in Kaninchen eine Infiltration des transplantierten Gewebes mit polynucleären Leucocyten sehr häufig ist. Dies beruht auf der Tatsache, daß unter diesen Umständen eine bakterielle Infektion der übertragenen Haut viel häufiger ist, als nach Übertragung in Meerschweinchen, obwohl in beiden Fällen ganz dieselbe Technik benutzt wurde. Und diese Infektion verhinderte offenbar in einer großen Zahl von Versuchen *Regeneration des übertragenen Gewebes*. Menge der Leucocyten und Intensität des Wachstums stehen gewöhnlich in umgekehrter Proportion. Wir können wohl mit Sicherheit annehmen, daß ohne diesen komplizierenden Faktor der bakteriellen Infektion die Übertragungsversuche beim Kaninchen einen viel größeren Erfolg aufgewiesen hätten.

In einer Anzahl von Fällen wurde die in das Kaninchen übertragene Meerschweinchenhaut nach einiger Zeit aus dem Kaninchen herausgenommen und in das Meerschweinchen zurücktransplantiert, wie das in ähnlicher Weise bei der Serientransplantation der Meerschweinchenhaut früher geschehen war. Die Haut verblieb sodann lange genug im Meerschweinchen, um feststellen zu können, ob zur Zeit der Herausnahme aus dem Kaninchen das Gewebe noch genügend Vitalität besaß, um im Meerschweinchen zu wachsen.

¹⁾ Beiträge zur Analyse des Gewebewachstums. I. Archiv f. Entw.-Mech. Bd. 24. 1907.

23 Hautstücke wurden auf diese Weise behandelt. Nur in drei Stücken fand nach der Rücktransplantation Wachstum statt, nämlich in den Stücken, die die kürzeste Zeit in dem Kaninchen sich befunden hatten. (1 Tag — zwei Stücke, 2 Tage — ein Stück.)

Nach längerem Aufenthalt im Kaninchen wurde Wachstum nach Rücktransplantation nicht beobachtet. Dies beruht wohl 1) auf dem das Meerschweinchenepithel schwächenden Einfluß der Kaninchenkörperflüssigkeit, 2) auf der Bakterientätigkeit nach Übertragung in das Kaninchen, verbunden mit der darauffolgenden Ansammlung von Leucocyten.

C. Transplantation von Meerschweinchenhaut in Hunde.

Nach 1 Tag wurden sechs Stücke transplantiertter Meerschweinchenhaut untersucht. Alle sind völlig nekrotisch mit Ausnahme eines Stückes, in dem noch einige Zellen am Leben sind. Die polynucleären Leucocyten sind sehr zahlreich in drei Stücken, in den drei andern sind dieselben nur in geringer Zahl vorhanden.

Nach 2 Tagen wurden neun Stücke untersucht, und sechs zeigen lebende Zellen. In zwei dieser letzteren ist die Regeneration in den Basalreihen des transplantierten Epithels ganz ausgesprochen, Mitosen finden sich in geringer Zahl in dem Haarfollikel in dem einen dieser beiden Stücke. In den vier andern Stücken finden sich lebende Zellen nur in den Haarfollikeln, und in einem Stück finden sich in einem solchen Haarfollikel einige Mitosen. Die Zahl der Leucocyten ist sehr beträchtlich in einem Stück, in drei weiteren Stücken ist die Zahl der Leucocyten etwas geringer, aber doch nicht unbedeutend. In fünf weiteren Stücken finden sich nur wenige Leucocyten.

Nach 3 Tagen wurden zehn Stücke untersucht; drei Stücke enthalten lebendes Epithel; eines dieser drei Hautstücke zeigt Regeneration in den Basalreihen, hier sind auch einige Mitosen vorhanden, in den beiden andern Stücken ist lebendes Epithel nur in den Haarfollikeln vorhanden. Zwei der sieben nekrotischen Stücke sind stark mit Leucocyten infiltriert.

Nach 4 Tagen wurden vier Stücke untersucht; drei dieser Stücke zeigen ein wenig Wachstum am Rande. Eines dieser drei Stücke enthält Mitosen, in einem andern Stück ist das Vorkommen von Mitosen unsicher. Die Zahl der Leucocyten ist in diesen Stücken nicht sehr beträchtlich.

Nach 5 Tagen wurden 18 Stücke untersucht. Ein Hautstück zeigt gute Regeneration mit vielen Mitosen, fünf weitere zeigen kleine Strecken regenerierenden Epithels in den Basalreihen, darunter zwei Stücke, in denen Mitosen in den Haarfollikeln vorhanden sind. Die übrigen zwölf Stücke sind nekrotisch, und vier derselben zeigen bedeutende Leucocyteninfiltration.

Nach 6 Tagen wurden sechs Stücke untersucht und vier derselben zeigen Regeneration. In zwei der letzteren findet sich beträchtliches Wachstum in den Basalreihen; eine Anzahl Mitosen sind vorhanden. Die beiden andern Stücke zeigen wenig Regeneration und keine Mitosen. Das fünfte und sechste Stück ist nekrotisch und beide sind stark mit Leucocyten infiltriert.

Nach 7 Tagen wurden acht Stücke untersucht, aber nur ein einziges zeigt Regeneration. Hier findet sich eine beträchtliche Schicht von wachsenden Zellen mit Mitosen an verschiedenen Plätzen. Trotz dieser Regenerationserscheinungen ist das Stück von einer beträchtlichen Masse polynucleärer Leucocyten umgeben. Auch die übrigen sieben Stücke, mit Ausnahme eines einzigen, zeigen eine große Zahl von Leucocyten.

Acht Stücke, die nach 10 Tagen untersucht wurden, zeigten kein Wachstum. Nur in einem dieser Stücke findet sich eine größere Zahl von Leucocyten.

Auch in dieser Serie wurde eine Anzahl von Stücken wieder in das Meerschweinchen zurücktransplantiert, nachdem sie 1—5 Tage in dem subcutanen Gewebe des Hundes gehalten worden waren. Nur wenige dieser zurücktransplantierten Stücke zeigten Wachstum. Doch auch nach 5tägigem Aufenthalt im Hunde zeigte ein Hautstück Regeneration nach Rückübertragung in ein Meerschweinchen. Besonders bemerkenswert ist aber, daß nach einem vorherigen Aufenthalt im Hunde auch im Meerschweinchen nachher das stattfindende Wachstum beträchtlich geringer ist als nach direkter Transplantation im Meerschweinchen. Das umgebende Wirtsbindegewebe dringt teilweise in die Reste des Meerschweinchenepithels. Auch wo teilweise Cystenbildung stattfand, drang das umgebende Bindegewebe in die Cyste ein. Im allgemeinen ist der Erfolg nach Rücktransplantation in das Meerschweinchen besser bei den Hautstücken, die erst im Hunde lagen, als bei den in Kaninchen übertragenen. Das beruht wahrscheinlich auf der etwas geringeren Leucocyteninfiltration (Infektion) beim Hunde.

D. Transplantation von Meerschweinchenhaut in Tauben.

Nach 1 Tag wurden vier transplantierte Hautstücke untersucht. Alle zeigen eine beträchtliche Schicht wohlerhaltenen Epithels. Leucocyten und Mitosen fehlen.

Nach 2 Tagen wurden sieben Stücke untersucht und alle zeigen wohlerhaltenes Epithel. In zweien dieser Hautstücke ist die ganze Schicht transplantierten Epithels am Leben, das eine dieser beiden Stücke zeigt zahlreiche Mitosen, das andre enthält nur eine geringe Zahl Mitosen in einem Haarfollikel. In vier weiteren Stücken sind die Zellen in den Basalreihen wohlerhalten, und in dem siebenten Stück sind lebende Zellen nur in einem Haarfollikel vorhanden. In den letztgenannten fünf Stücken finden sich keine Mitosen. Leucocyten sind zahlreich in zwei Stücken.

Nach 3 Tagen wurden 13 Stücke untersucht. Sieben zeigten lebendes Epithel. In einem dieser Stücke war die ganze Dicke des transplantierten Epithels erhalten, aber Mitosen waren nicht vorhanden. In den sechs andern fanden sich lebende Zellen in den Basalreihen und fünf der letztgenannten Stücke zeigten Mitosen, und zwar hauptsächlich in den Haarfollikeln. Die übrigen sechs Stücke sind völlig nekrotisch mit einer gewissen Zahl von Leucocyten in vier Stücken. Die Zahl der Leucocyten ist verschieden groß in den verschiedenen Stücken, aber in der Mehrzahl der Stücke finden sich einige Leucocytenhaufen. An einer Stelle sind die Epithelzellen geschwollen und die Kerne caryolytisch. Diese Schwellung der übertragenen Epithelzellen war viel verbreiteter in den Stücken die nach 2 Tagen untersucht worden waren. Hier fanden wir in allen Stücken Zellen in den oberen Reihen des Epithels, die mehr oder weniger geschwollen und deren Kerne etwas caryolytisch waren.

Nach 4 Tagen wurden zehn Stücke untersucht. Sechs dieser Stücke zeigten wohlerhaltenes Epithel. Und drei dieser sechs Stücke zeigen Regeneration in allen Schichten des transplantierten Epithels und sie zeigen ferner Mitosen. Letztere sind jedoch nur in einem dieser drei Stücke in größerer Zahl vorhanden. Drei weitere Stücke zeigen lebende Zellen in den Basalreihen; in einem dieser Stücke war möglicherweise eine Mitose vorhanden. Die übrigen vier Stücke sind völlig nekrotisch, aber frei von Leucocyten, während in zwei regenerierenden Stücken einige Leucocytenhaufen vorhanden sind.

Nach 5 Tagen wurden 16 Stücke untersucht. Zehn derselben zeigen Wachstum. In zweien dieser zehn Stücke ist eine größere

Lage wohlerhaltenes Epithel vorhanden, mit einigen Mitosen in dem einen dieser beiden Stücke. Sechs weitere enthalten nur lebende Zellen in den Basalreihen, und in zweien dieser sechs Stücke finden sich einige Mitosen. Zwei der Stücke zeigen lebende Zellen nur in Haarfollikeln. Die übrigen sechs Stücke sind völlig nekrotisch. Die Leucocyten sind zu dieser Zeit nicht zahlreich; doch enthalten einige nekrotische Stücke kleine Leucocytenhaufen. Nach 4 und 5 Tagen finden wir in den oberen Epithelreihen häufig eine Auslaugung und Vacuolisierung der Zellen.

Nach 7 Tagen wurden zehn Stücke untersucht. Nur zwei dieser zehn Stücke enthielten lebende Zellen und zwar nur in sehr geringer Zahl, ohne irgendwelche Mitosen und mit nur wenigen Leucocyten. Die übrigen acht Stücke sind ganz nekrotisch, und zwei dieser acht Stücke sind merklich von Leucocyten infiltriert.

Nach 10 Tagen wurden 15 Stücke untersucht. Zwei derselben zeigen sehr kleine Gebiete mit lebendem Epithel. Die Anzahl der polynucleären Leucocyten ist gewöhnlich klein.

Aus diesen Versuchen folgt, daß nach Transplantation in die Taube Zellproliferation in dem Meerschweinchenepithel während der ersten 5 Tage stattfindet. Doch ist das Wachstum nach 5 Tagen etwas geringer als nach 3 oder 4 Tagen. Während im Kaninchen nach 3 bis 5 Tagen die Meerschweinchenhaut nicht so wohl erhalten ist wie zu gleicher Zeit in der Taube, ist nach 7 bis 8 Tagen die Regeneration in dem Kaninchen entschieden besser als in der Taube. Und nach 10 Tagen, zu einer Zeit, wo die Zellproliferation aufgehört hat, ist die Quantität lebenden Epithels ebenfalls in dem Kaninchen größer als in der Taube.

Wäre es möglich, die Bakterienwirkung auszuschalten, so würde dieser Unterschied noch viel größer sein, da gerade in dem Kaninchen Bakterien sehr aktiv sind, während sie in der Taube am meisten zurücktreten.

In der Taube ist das Wachstum bis zum 5. Tag sehr gut, wenn auch nicht so gut wie nach Transplantation in das Meerschweinchen. Nach dem 5. Tag hört das Wachstum auf, ohne daß, wie es scheint, eine bakterielle Infektion hierfür verantwortlich ist.

Hautstücke, die von der Taube in das Meerschweinchen zurücktransplantiert wurden, zeigten Proliferation in einer bedeutend größeren Zahl von Fällen als solche Stücke, die vom Kaninchen in das Meerschweinchen zurücktransplantiert wurden. Die Retransplantation war am erfolgreichsten, wenn sie innerhalb der ersten Tage nach der

Transplantation in die Taube vorgenommen wurde. Die Vitalität der Stücke nahm dann in der Taube bald ab, und Hautstücke, die länger als 5 Tage in der Taube gewesen waren, konnten nicht erfolgreich übertragen werden. Die Unterschiede in der Rückübertragung, die zwischen Kaninchen und Taube bestehen, beruhen wahrscheinlich auf der größeren Infektion beim Kaninchen.

E. Transplantation von Meerschweinchenhaut in Frösche.

Zehn Stücke Meerschweinchenhaut wurden in das subcutane Gewebe von Fröschen transplantiert. Dieselben wurden zu verschiedenen Zeiten, bis längstens 3 Tage nach vorgenommener Transplantation, untersucht.

Schon im Laufe der ersten 24 Stunden wird die Mehrzahl der transplantierten Epithelzellen kleiner und pyknotisch. Die Haarfollikel leisten am längsten Widerstand. Nach 19 Stunden sind noch einige Epithelzellen am Rande der Stücke relativ gut erhalten. Die übrigen Zellen sind nekrotisch. Nach Ablauf von 24 Stunden sind alle Zellen pyknotisch. Ähnlich verhalten sich die Zellen nach 3 Tagen. Keine oder nur sehr wenige Leucocyten sind in den einzelnen Stücken sichtbar.

In einer Anzahl von Fällen wurden Hautstücke vom Frosch in das Meerschweinchen zurücktransplantiert. Im ganzen wurden 24 Hautstücke von Fröschen in Meerschweinchen zurücktransplantiert. Die einzelnen Stücke verweilten vor der Rücktransplantation $3\frac{1}{2}$ Stunden bis 2 Tage 19 Stunden in Fröschen. Nur einige Stücke, die nicht länger als $3\frac{1}{2}$ Stunden in dem Frosche verweilt hatten, zeigten eine geringe Regeneration nach etwa 5—6tägigem Verweilen im Meerschweinchen, aber sogar die Mehrzahl der nach $3\frac{1}{2}$ Stunden zurücktransplantierten Stücke war nekrotisch. Alle später zurücktransplantierten Stücke waren völlig nekrotisch. Nach der Zurücktransplantation in das Meerschweinchen zeigt die Mehrzahl der Stücke eine beträchtliche Zahl von Leucocyten. Die in den Frosch transplantierten Stücke waren also im Frosche selbst frei oder fast frei von Leucocyten. Aber nach der Rücktransplantation in das Meerschweinchen wurden die Stücke von Leucocyten invadiert, obwohl die Berührung der Hautstücke mit der Außenseite des Frosches oder des Meerschweinchens bei der Operation vermieden wurde.

Die Körperflüssigkeit des Frosches scheint also die Hautstücke in etwa 6 Stunden abzutöten oder jedenfalls ihre Vitalität bedeutend

zu schwächen, ferner scheinen die Bakterien, die wohl nicht ganz von der Meerschweinchenhaut entfernt werden können, nach der Rücktransplantation in das Meerschweinchen eine verstärkte Virulenz anzunehmen.

Schlußfolgerungen.

1) Nach Transplantation von Meerschweinchenhaut in Tiere anderer Species wächst das Epithel zu keiner Zeit so aktiv, wie nach Transplantation in das Meerschweinchen.

2) Die Periode aktiven Wachstums (Vorhandensein von Mitosen) in dem in andre Species transplantierten Epithel ist nicht unbeträchtlich größer, als nach früheren Angaben zu erwarten war. Nach Übertragung in das Kaninchen finden wir Wachstumserscheinungen noch nach 8 Tagen, im Hunde nach 7 Tagen, und in der Taube nach 5 Tagen.

3) Die Unterschiede im Wachstum nach Transplantation in das Meerschweinchen einerseits und in andre Species andererseits werden um so deutlicher, je mehr Tage nach der Übertragung verstrichen sind. Nach Ablauf von 8 Tagen können Wachstumserscheinungen nur in der in Meerschweinchen übertragenen Haut beobachtet werden.

4) Das Absterben des übertragenen Epithels erfolgt unter folgenden Umständen:

a) In einer Anzahl von Fällen finden wir die übertragenen Stücke nach einiger Zeit geschrumpft und nekrotisch. Wir müssen hierbei drei Faktoren berücksichtigen: 1) Es ist möglich, daß die Gewebsflüssigkeit von Tieren anderer Species direkt schädlich auf die übertragenen Gewebe wirkt und dieselben zum Absterben bringt. Daß die Gewebsflüssigkeit schädlich wirken kann, darauf weist z. B. der Befund des Aufschwellens übertragener Epithelzellen hin, der besonders nach Übertragung der Haut in Tauben erhoben wird. 2) Bakterielle Wirkungen lassen sich in vielen Fällen nicht ausschließen. Die Nekrose mag durch Bakterien veranlaßt sein. 3) Der operative Eingriff als solcher mag das Epithel schädigen. Nach der Übertragung findet sich sicherlich in den ersten Tagen das Epithel unter abnormalen Bedingungen. Wir finden dementsprechend nicht nur nach Transplantation in andre Species, sondern auch in Meerschweinchen, daß besonders die auf allen Seiten von einer Bindegewebskapsel eingeschlossenen Haarfollikel am längsten am Leben bleiben und die größte Zahl von Mitosen zeigen, oder daß hier allein Mitosen

sich finden. Die Haarfollikel sind besser gegen die schädigenden Wirkungen der Umgebung geschützt. Es ist nun nicht möglich, in den einzelnen Fällen festzustellen, welcher dieser drei Faktoren für die Nekrose des Epithels verantwortlich zu machen ist.

b) Wir finden noch wohlerhaltene lebende Zellen, die in einzelnen Fällen noch schwache Wachstumserscheinungen zeigen mögen; in andern Fällen hat das Wachstum aufgehört, aber die Zellen sind am Leben und zuweilen wird eine große Menge Keratin gebildet. Das Bindegewebe des Wirtes umgibt nun mehr und mehr das transplantierte Hautstück und übt einen Druck auf dasselbe aus. Kleine Rundzellen wandern aus dem Bindegewebe des Wirtes aus und invadieren das transplantierte Epithel. Unter diesen Umständen geht das transplantierte Epithel allmählich zugrunde. Wir können nicht die Möglichkeit ausschließen, daß, falls das Wirtsgewebe sich passiv verhalten hätte, das Leben der transplantierten Stücke viel länger gedauert hätte. Wir fanden ein solches Verhalten des Epithels besonders nach Transplantation in Kaninchen. Aber es ist nicht charakteristisch für diese Tierart. Wir finden es auch in Meerschweinchen im Falle der Serientransplantation. Dieses Verhalten der Zellen zeigt nur an, daß die Wachstumsenergie der Zellen geschwächt war, daß sie nicht genügte, um das Zusammenschließen des Epithels zu einer Cyste zu ermöglichen.

5) Die Transplantation in eine fremde Species bewirkt eine Schwächung des transplantierten Epithels. Das ergibt sich daraus, daß nach Rückübertragung in das Meerschweinchen die lebenden Zellen häufig nur eine sehr geringe Wachstumsenergie zeigen. Ähnliches wurde, wie früher mitgeteilt, bei Serientransplantation von Epithel im Meerschweinchen zuweilen gefunden.

Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit den früheren Versuchen des einen von uns über experimentelle Abschwächung und Erhöhung der Wachstumsenergie bei Tumoren¹⁾. Nur ist es möglich, diese experimentellen Einwirkungen bei Versuchen mit Tumorgewebe viel deutlicher zum Vorschein zu bringen.

6) Unsre Versuche weisen darauf hin, daß es nicht gleichgültig ist, in welche Tierspecies das Meerschweinchenepithel übertragen wird. Die Wachstumsenergie blieb am längsten beim Kaninchen erhalten, nämlich 8 Tage lang. Etwas weniger günstig war Über-

¹⁾ LEO LOEB, On some conditions determining variations in the energy of tumorgrowth. American Medicine. Vol. X. No. 7. 1905.

tragung in den Hund, in dem das Wachstum nach 7 Tagen aufhörte. In der Taube fand kein Wachstum später als 5 Tage nach der Transplantation statt. In dem Frosche findet kein Wachstum statt, was bei der Körpertemperatur dieses Tieres zu erwarten war. Trotzdem weisen die Versuche, in denen die Haut in das Meerschweinchen zurücktransplantiert wurde, darauf hin, daß der Frosch ein sehr ungünstiger Boden für die Meerschweinchenhaut ist, und zwar ein viel ungünstiger als Kaninchen, Hund oder Taube. Wir fanden ja, daß Stücke, die länger als $3\frac{1}{2}$ Stunden in dem Frosche gewesen waren, nach Rücktransplantation in das Meerschweinchen nicht wuchsen.

Wir können daher aus diesen Versuchen mit Wahrscheinlichkeit schließen, daß verschiedene Species verschieden günstig sind für das Wachstum transplantierte Meerschweinchenhaut. Wir können die verschiedenen Tierarten in eine Reihe anordnen, in der die Zuträglichkeit des Mediums für das übertragene Epithel graduell abnimmt: 1) Meerschweinchen, 2) Kaninchen, 3) Hund, 4) Taube, 5) Frosch.

Wir sehen, daß diese Reihe gleichzeitig die Verwandtschaft der Species mit dem Meerschweinchen ausdrückt. Je weiter entfernt eine Species in der Tierreihe von dem Meerschweinchen steht, desto ungünstiger ist sie als ein Medium für transplantiertes Gewebe des Meerschweinchens.

7) Nun haben wir aber in diesen Versuchen einen komplizierenden Faktor zu berücksichtigen, nämlich die Wirkung von Bakterien, welche wohl ganz von der zu übertragenden Haut nicht entfernt werden können. Ihr Wachstum hängt 1) davon ab, ob die Species, in die die Haut übertragen wird, für ihre Entwicklung günstig ist, und 2) ob die Species für die transplantierte Haut günstig ist. Je mehr Haut abstirbt, desto mehr Gelegenheit werden gewisse Mikroorganismen haben, auf dem nekrotischen Gewebe zu wachsen. Wir fanden, daß das Kaninchen und auch der Hund sehr günstig für Bakterienentwicklung (soweit die Hautbakterien in Betracht kommen) sind; daß umgekehrt die Taube keinen günstigen Nährboden darstellt. Nichtsdestoweniger hört in der Taube nach 5 Tagen das Wachstum auf, nachdem es in den ersten Tagen, wohl wegen des Fehlens von Bakterien, sehr gut gewesen war. Bei Kaninchen und Hund, wo in den ersten Tagen starke Bakterientätigkeit vorlag, finden wir Gewebewachstum noch nach 8 (bzw. 7) Tagen. Wir können wohl annehmen, daß, falls die Bakterienwirkung ganz ausgeschaltet werden könnte, die Unterschiede zwischen den verschie-

denen Species viel markanter wären. Bei Versuchen mit dem Frosch fanden wir die Bakterientätigkeit sehr stark, sobald die Stücke in das Meerschweinchen zurücktransplantiert wurden. Es ist wenigstens sehr wahrscheinlich, daß die Leucocytenansammlungen, die wir dann finden, auf Bakterienwirkung zurückzuführen sind. Nichtsdestoweniger ist es, wie oben erwähnt, sehr wahrscheinlich, daß die Gewebsflüssigkeit des Frosches sehr ungünstig auf die Meerschweinchenhaut wirkt.

In Anbetracht des komplizierenden Eingreifens der Bakterientätigkeit beabsichtigen wir unsere Versuche mit andern Tierspecies weiter zu führen, um die hier erhaltenen Resultate zu prüfen und ganz sicher zu stellen.