

Archiv

für
pathologische Anatomie und Physiologie
und für
klinische Medicin.

Bd. CXV. (Neunte Folge Bd. V.) Hft. 3.

XXI.

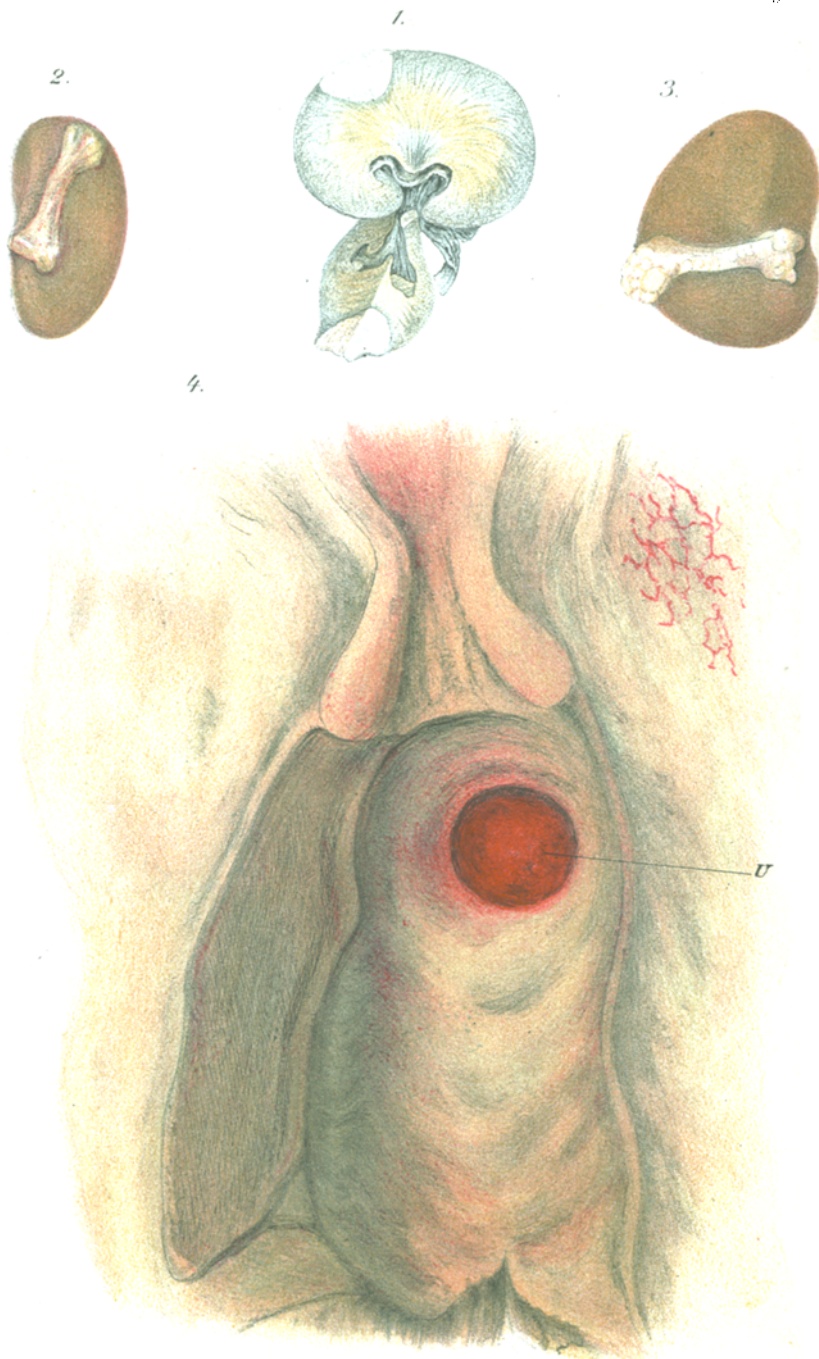
Ueber das Schicksal der in den Organismus implantirten Gewebe.

Von Prof. F. Wilh. Zahn in Genf.

(Hierzu Taf. XII. Fig. 1—3.)

Unter diesem Titel habe ich bei Gelegenheit des 1877 vom 9.—15. September hier abgehaltenen 5. internationalen medicinischen Congresses einen Vortrag gehalten¹⁾, in welchem ich in Form einer vorläufigen Mittheilung erst einen kurzen geschichtlichen Ueberblick über diese Frage gab und daran unter Vorzeigung von Präparaten und Abbildungen (Taf. XII. Fig. 1—3) das Resultat meiner eigenen darauf bezüglichen Untersuchungen reihte. Meine damaligen Mittheilungen bezogen sich nur auf das Knorpel- und Knochengewebe, für welche ich meine Versuche sowohl in experimenteller wie anatomischer Hinsicht als abgeschlossen betrachten konnte, während dieselben für die übrigen Gewebe noch im Gange waren. Hoffend dass diese mir ebenso günstige Resultate ergeben würden wie jene, behielt ich mir vor, erst später eingehendere Mittheilungen über alle meine Versuche zu geben; ausserdem wollte ich dann auch gleich die ge-

¹⁾ Sur le sort des tissus implantés dans l'organisme in Congrès périodique international des sciences médicales, 5me Session, Genève. Comptes rendus et mémoires. Genève 1878. p. 458.



schichtliche Entwicklung dieser Frage eingehend behandeln und hatte ich zu diesem Zweck die darauf bezügliche Literatur gesammelt.

Die Sache kam aber bald anders als ich es mir gedacht hatte. So überaus günstig meine Versuchsergebnisse mit den fötalen Knorpel- und Knochenimplantationen gewesen waren, so ungünstig waren sie es mit den übrigen normalen und mit verschiedenen pathologischen Geweben. Trotz der mannichfachsten Versuchsabänderungen hatte ich immer nur negative Resultate zu verzeichnen. Durch eigene Erfahrung belehrt, dass ein allzu starres Beharren bei einer Sache zuweilen am langsamsten zum Ziele führt, setzte ich meine Versuche zeitweilig aus, um sie dann wieder unter anderen Bedingungen aufzunehmen und als ich auch dann immer nur negative Erfolge hatte, gab ich sie endlich ganz auf und ging zu anderen Untersuchungen über. Dieses lange Herumtasten und die stetigen Misserfolge waren Schuld daran, warum ich die versprochenen detaillirten Mittheilungen sogar nicht einmal für das Knorpel- und Knochengewebe, für welche das gesammte Material doch längst bereit lag, nicht früher brachte. Inzwischen haben auch noch andere Forscher auf Grund meiner Angaben und nach denselben Methoden den meinigen ähnliche Versuche angestellt und dabei die gleichen Resultate erhalten wie ich und somit meine vorläufige Mittheilungen bestätigt.

Wenn ich mich trotzdem nach so langem Zögern doch noch entschliesse, meine fast schon veralteten Versuchsergebnisse eingehender mitzutheilen, so geschieht dies um ein gegebenes Versprechen einzulösen und um die Schlussfolgerungen darzulegen wie sie sich aus meinen Versuchsergebnissen ziehen liessen. Letzteres halte ich für um so gebotener als ich in meiner vorläufigen Mittheilung nur Thatfachen mittheilte und mich einer Deutung derselben vorsichtshalber noch enthielt. Ich werde jetzt allerdings mein früheres Vorhaben, eine kritische Uebersicht über alle bisherigen derartigen Versuche zu geben, nicht zur Ausführung bringen, da dies bereits in vorzüglichster Weise durch v. Recklinghausen¹⁾ gethan wurde, noch werde ich alle meine

¹⁾ F. v. Recklinghausen, Handb. der allgem. Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung. S. 293. Deutsche Chirurgie Lief. 2 u. 3. 1883.

zahlreichen Einzelversuche der Reihe nach aufzählen, wie dies in höchst anerkennungswerther und methodischer Weise von G. Leopold¹⁾ und E. Fischer²⁾ geschah, sondern ich werde mich damit begnügen einen Gesamtüberblick über das Schicksal implantirter fötaler Gewebe und über die daraus zu ziehenden Schlussfolgerungen, soweit dies nach meinen Versuchen erlaubt ist, zu geben.

Aus Nachstehendem wird man sehr rasch ersehen, dass ich bei meinen Versuchen keine eigentlichen volumetrischen Bestimmungen machte, wenigstens geschah dies nicht in methodischer Weise. Es finden sich wohl in meinen Notizen verschiedene Aufzeichnungen über die Länge, Breite und Dicke der Gewebstückchen vor ihrer Implantation und nach Beendigung des Experiments, aber da es sich bald herausgestellt hatte, dass ihr Wachsthum von zu verschiedenen Factoren abhing, wie z. B. vom Alter der Föten, von welchen sie herstammten, von der Natur des Organs, in welchem sie sich befanden, von dem Ort ihrer Lage und an solchem noch von der durch sie hervorgerufenen schwächeren oder stärkeren entzündlichen Reaction und Gefässneubildung, so unterliess ich's diesen Bestimmungen einen besonderen Werth beizulegen und begnügte mich damit, dasjenige festzustellen, worauf es mir hauptsächlich ankam, ob sie gewachsen waren oder nicht, oder ob sie gar einer rückgängigen Metamorphose verfallen seien.

Veranlasst wurde ich zu diesen Versuchen durch das Studium der Virchow'schen Cellularpathologie und Geschwulstlehre. Ich legte mir danach die Frage vor, ob es nicht möglich wäre die darin enthaltenen Lehren wenigstens theilweise experimentell zu beweisen und namentlich ob es unter Berücksichtigung derselben nicht gelingen könnte die Aetiologie mancher Geschwülste und namentlich der malignen zu ergründen.

Im Hinblick auf die wohlcharakterisirte anatomische Structur des Knorpelgewebes und auf seine vermuthlich grosse Widerstandsfähigkeit wegen des geringen Ernährungsbedürfnisses seiner

¹⁾ G. Leopold, Experimentelle Untersuch. üb. d. Aetiol. d. Geschwülste. Dieses Archiv Bd. 85. S. 283. 1881.

²⁾ E. Fischer, Ueb. Transplantationen v. organ. Material. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie Bd. 17. S. 61 u. 362. 1882.

Zellen begann ich Anfangs 1874 als Assistent am pathologisch-anatomischen Institut in Strassburg Versuche in der Art anzustellen, dass ich Kaninchen und Hunden kleine Stückchen Rippenknorpel resecirte und dieselben den gleichen Thieren oder anderen der gleichen Gattung unter die Haut, die Conjunctiva, in die Submaxillardrüse oder in die Niere implantirte. Nach verschieden langer Zeit tödtete ich die Versuchsthiere und fand, dass die eingebrachten Knorpelstücke von neugebildetem Bindegewebe eng umschlossen waren, ihrerseits aber die erwarteten progressiven Veränderungen, d. h. Wucherung der Zellen und Vergrösserung ihres Volumens nicht darboten. Die Zellen waren im Gegentheil alle mit Fetttropfchen erfüllt und die Intercellularsubstanz war unverändert geblieben, hie und da fand sie sich verkalkt.

Als solchermaassen alle meine Bestrebungen fehl schlugen, änderte ich während der Herbstferien desselben Jahres, zum Theil dazu bestimmt durch die Virchow'schen Auseinandersetzungen über die Aetiologie der Enchondrome¹⁾ meine Versuchsmethode insofern ab als ich statt fertiges Knorpelgewebe zur Implantation zu verwenden nur noch fötales, d. h. Kaninchen- und Katzenföten entnommenes benutzte. Zu diesem Zweck wurden bald die trächtigen Thiere getödtet und die Implantation sofort von dem noch warmen Präparat gemacht, bald wurden die betreffenden Kaninchenföten in utero vom Markt geholt und die Implantation somit erst nach Stunden vorgenommen und zwar mit ganz gleichem Erfolg. Von diesem Augenblick ab hatte ich eben so regelmässige Erfolge zu verzeichnen wie vordem Misserfolge. Die in die erwähnten Organe und ausserdem noch in die vordere Augenkammer und den Hoden von Kaninchen eingebrachte, 1,5 mm grosse und grössere Epiphysen- und Rippenknorpelstückchen wurden nicht nur eingekapselt, sondern sie vergrösserten sich auch und zwar ganz merklich; bereits nach wenigen Wochen waren sie doppelt so gross wie zur Zeit ihrer Einbringung und manchmal noch grösser. Ihr rascheres Wachsthum hing, dies stellte sich bald heraus, wesentlich von der Menge der Gefässe desjenigen Organes ab, in welchem sie

¹⁾ R. Virchow, Die krankhaften Geschwülste. Bd. I. S. 478—481. 1863.

sich befanden, je zahlreicher diese waren um so rascher vergrösserten sie sich. Wurden nach länger dauernder Implantation die betreffenden Organe sofort nach ihrer Herausnahme injicirt, so konnte man ohne Weiteres wahrnehmen, dass Gefässe nicht nur bis zur Knorpeloberfläche herantraten, sondern sich auch noch stellenweise etwas in's Knorpelgewebe selbst fortsetzten (Fig. 1).

Die mikroskopische Untersuchung ergab im Allgemeinen folgenden Befund: der weitaus grösste Theil des Knorpels, mochte das implantirte Stück klein oder gross gewesen, langsam oder rasch gewachsen sein, hatte durchaus die Beschaffenheit des hyalinen Rippenknorpels erwachsener Individuen, nur die Zellen färbten sich mit Pikrocarmin roth, die Intercellularsubstanz aber blieb ungefärbt oder zeigte nur eine schwach gelbliche Färbung. Letztere war und zwar besonders im Centrum überaus stark entwickelt. Die grossen Knorpelhöhlen enthielten eine Zelle mit deutlichem Kern und verhältnissmässig wenig Protoplasma. In grösseren Knorpelstücken fanden sich manchmal auch und zwar immer nach innen zu kleine fibrilläre Erweichungsheerde, die sich von den beim Menschen im Rippenknorpel vorkommenden in nichts unterschieden. Im Centrum dieser Heerde fanden sich keine Zellen mehr vor und nur gegen ihre Peripherie zu lagen noch einige wenige in langen, engen Kapseln oder frei zwischen den Fibrillen. In dem solchen Erweichungsheerden zunächst gelegenen, scheinbar unveränderten Knorpelgewebe waren die Kapselgrenzen undeutlich, wie verwaschen oder selbst ganz unkenntlich.

An der Peripherie verhielt sich das Knorpelgewebe ganz anders wie im Innern. Hier fand sich stets eine verschieden breite, regelmässige oder unregelmässige, zuweilen buchtig nach innen einspringende Zone, die sich schon Pikrocarmin gegenüber ganz anders verhielt wie das eben beschriebene, nach innen zu gelegene Gewebe, indem nicht nur die Knorpelzellen roth gefärbt wurden, sondern auch die Grundsubstanz einen zwar schwachen, aber doch deutlichen, diffus röthlichen Ton annahm. Die Intercellularsubstanz war an der Peripherie überall weniger stark entwickelt als innen, die Knorpelhöhlen waren bald ausserordentlich zahlreich, klein und enthielten nur eine oder höchstens

zwei Zellen oder aber sie waren gross und enthielten dann mehrere Zellen, sogar bis zu 10 und 12. Bei geringerer Anzahl war das Zellprotoplasma ziemlich stark entwickelt und körnig, sonst aber und auch bei den in den kleinen Kapseln vorhandenen Zellen war dies nicht der Fall. Ganz an der Peripherie war die Zellenwucherung mitunter so stark, dass zwischen den jungen Knorpelzellen Grundsubstanz kaum oder auch nicht mehr wahrnehmbar war und dieselben sich scheinbar direct in das umgebende Bindegewebe fortsetzten. Die Zellenwucherung war am stärksten zunächst den im Bindegewebe gelegenen Gefässen und hauptsächlich dort wo sich der seinem Wachsthum geringste Widerstand vorfand. In einem an der Nierenoberfläche liegenden Knorpelkeim war z. B. an der Peripherie eine schmale Wucherungszone überall da vorhanden, wo er dem Nierengewebe anlag, dagegen war sie breit und hatte die Form eines Kreisabschnittes zunächst der Nierenkapsel. Diese Partie liess sich nach innen zu vom anstossenden älteren Gewebe um so schärfer abgrenzen als gerade hier, wo junges und altes Gewebe an einander stiessen, in letzterem die Zellen theilweise fettig entartet waren und die Intercellularsubstanz stark entwickelt war. Am deutlichsten wahrnehmbar war der Einfluss des geringeren Widerstandes auf die Wucherung des Knorpelgewebes an den in Gefässen vorhandenen Knorpelkeimen.

Nachdem ich nemlich bereits in Strassburg die vorerwähnten Resultate mit dem Knorpel und die unten zu beschreibenden mit dem Knochengewebe gewonnen hatte, änderte ich hier mein Implantationsverfahren dahin ab, dass ich fötalen Epiphysenknorpel in amniotischer Flüssigkeit möglichst fein zerkleinerte und dann mittelst einer ausgezogenen, an ihrer Spitze kaum 1 mm weiten Glasröhre mit dieser Flüssigkeit in die Vena jugularis injicirte. Die hiemit erzielten Resultate waren noch günstiger als die früheren, indem die Thiere diesen Eingriff nicht nur sehr gut ertrugen, sondern auch die Knorpelkeime sich in den Lungenarteriolen sehr gut entwickelten und vergrösserten. Bei der späteren Herausnahme der Lunge fanden sie sich als hauptsächlich zunächst an der Oberfläche, selten im Innern gelegene, bis 2 mm und darüber im Durchmesser haltende, rundliche oder längliche, weisse, harte Knötchen, in der Regel in

Gruppen beisammen liegend und ohne dass in ihrer Umgebung oder sonstwo Veränderungen des Lungengewebes vorhanden waren. Einmal fand ich bei einem solchermaassen behandelten Thiere, das 50 Tage nach der Operation getödtet worden war, ausser den erwähnten Knötchen in den Lungen im Bindegewebe zunächst des Einschnittes an der Jugularvene zwei hyaline Knorpelkerne, wovon der grösste etwa erbsengross war. In meiner früheren Mittheilung habe ich gesagt, dass dieselben vermuthlich von Keimen herrührten, welche in einem Tropfen vorhanden sein mochten, der beim Einführen der Glasröhre in's Gefäss oder bei der Herausnahme aus demselben aus ihr ausfloss. Da jedoch der eine Knorpelkern bedeutend grösser war als der andere und auch als die kaum über stecknadelkopfgrossen, in den Lungen vorhandenen, so bleibt die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass ein von vornherein grösseres Knorpelstückchen der Glasröhre aussen anhaften blieb und so ohne bemerkt zu werden in die Wunde kam, um beim nachherigen Schliessen derselben unabsichtlich implantirt zu werden. Das Weiterwachsen dieser beiden Keime war hier um so leichter möglich als die nachfolgende Entzündung hiefür die günstigsten Bedingungen lieferte.

Die Untersuchung der mikroskopischen Schnitte ergab, dass keines der in den Lungenarterien zurückgehaltenen Knorpelstückchen eine unregelmässige Form, Kanten und Ecken hatte, was sie doch ursprünglich, weil mit dem Messer zerkleinert, haben mussten. Dieselben waren an ihrer freien, der Gefässlichtung zugekehrten Seite stets abgerundet und auch da, wo sie der Gefässwand anlagen, war nichts dergleichen zu sehen. Die Gefässlichtung verjüngte sich hinter ihnen sehr rasch und war entweder leer oder enthielt rothe Blutkörperchen oder auch zuweilen zunächst dem freien Knorpelende farblosen Blutkörperchen ähnliche Zellen, zwischen welchen noch feinkörniges Material vorhanden war, weisser Thrombus, der sich aber vom Knorpel scharf absetzte. Die Gefässwandung verhielt sich verschieden. Um grosse Knorpelkeime erschien sie wesentlich verdünnt, manchmal kaum mehr erkennbar, um kleinere, evident jüngere, aus Wucherung hervorgegangenen, leicht verdickt und mit zahlreichen kleinen Rundzellen infiltrirt. Hier sah man auch und

zwar besonders an Stellen, wo der Knorpel durch die Präparation stellenweise von der Gefässwand losgelöst war, dass die Intima resp. die Endothelien gewuchert waren. Dieselben umgaben nemlich auf solchen Schnitten den Knorpel in Form eines mehr oder weniger breiten Bandes, das hauptsächlich aus ziemlich gleichgrossen spindelförmigen Zellen zusammengesetzt war, zwischen welchen sich wenig Intercellularsubstanz erkennen liess. Von der Gefässwand zu dieser Membran herüberreichend fanden sich zuweilen in der Rissöffnung gelegen auch solche Gefässendothelien ähnliche Zellen. Ferner fand sich in zwischen Gefässwand und Knorpeloberfläche vorhandenen Lücken, welche möglicherweise dadurch zu Stande gekommen waren, dass zwei hinter einander zu liegen gekommene und später mit einander verschmolzene Knorpelstückchen das Lumen nicht ganz erfüllten, ein maschiges, Gefässwand und Knorpeloberfläche vereinigendes Bindegewebe, bestehend aus wenig feinen Fasern und vielen spindelförmigen Zellen, welche auch in dichter Lage die freie Knorpeloberfläche bedeckten und die ich ebenfalls als aus Gefässendothelien hervorgegangen betrachte. Die Maschenräume dieses Gewebes waren leer; Gefässneubildung fand sich weder hier noch überhaupt jemals in der Gefässwandung und darum lagen auch hier die Verhältnisse für das Wachsthum des Knorpels am einfachsten und dem entsprach auch sein anatomischer Bau, sowohl was das Knorpelinnere sowie seine peripherischen Partien anlangt.

In den grösseren Knorpelkeimen verhielt sich das Innere ganz ebenso hinsichtlich der Zellen und Grundsubstanz, wie es oben für die anderwärts implantirten angegeben wurde, sogar beginnende fibrilläre Erweichungsheerde fanden sich hier mitunter vor. Ausserdem fand sich aber auch hier, was anderwärts nie beobachtet wurde, theilweise oder selbst totale Verkalkung der Grundsubstanz; dabei waren die Zellen und Knorpelhöhlen vollkommen wohl erhalten. Zwischen dem verkalkten Knorpelgewebe und der Gefässwand fand sich immer noch eine schmale Zone unverkalkten hyalinen Knorpelgewebes mit kleinen Knorpelhöhlen und wenig Intercellularsubstanz, was beweist, dass auch hier noch, wenn auch nur schwaches, Wachsthum vorhanden war. Da, wo die Knorpeloberfläche uneben, höckerig war, und

dies war der Fall, wo von einem grösseren Keim aus Fortsätze, gewissermaassen Knorpelsprossen sich in Seitenäste des Gefässes fortsetzten, zeigten auch im Knorpelinnern die Knorpelkapseln ein besonderes Verhalten. Dieselben waren dann gross, reihenweise gestellt, wie zunächst der Verknöcherungszone im Epiphysenknorpel und ihre Grundsubstanz war unverändert. Sie bildeten so förmliche Züge, bestehend aus parallelen Zellenreihen, die dann plötzlich in offenbar jüngeres Knorpelgewebe übergingen. In diesem hatten die Kapseln nicht mehr die gleiche regelmässige Anordnung, sie waren kleiner, überhaupt und besonders gegen die Peripherie zu zahlreicher, und die Grundsubstanz dem entsprechend spärlicher. Eine ähnliche Anordnung der Kapseln fand sich dort, wo in gleichem Gefäss zwei Knorpelstücke nahe aneinander lagen. Auf der einen und anderen Seite fanden sich dann an demselben solche Wucherungsverhältnisse, und zwar parallel der Längsaxe des Stückes, aber die beiderseitigen Zellenreihen erreichten sich nicht um vielleicht im stumpfen Winkel aufeinander zu stossen, sondern zwischen ihnen fanden sich Reihen von senkrecht darauf, d. h. quer durch das Gefäss verlaufende Zellen mit weniger Intercellularsubstanz, gleichsam eine Scheidewand wie Kittsubstanz zwischen beiden Enden darstellend. Diese eben beschriebenen Verhältnisse des innern und äussern Wachstums scheinen mir hauptsächlich dafür zu sprechen, dass dasselbe nach der Richtung des minderen Widerstandes erfolgt.

Um nun auf die Verhältnisse an der Knorpeloberfläche im Allgemeinen zurückzukommen, so ist zu erwähnen, dass etwas nach Innen zu die Kapseln eine rundliche oder ovale Form hatten, während sie zunächst der Peripherie mehr schmal und lang waren und der Oberfläche parallel verliefen, so verhielt es sich z. B. immer an der Peripherie des in Gefässen vorhandenen Knorpels und dann auch anderwärts, wo ihm kein gefässhaltiges Bindegewebe anlag. Beim Vorhandensein mehrerer Zellen in solchen langen schmalen Kapseln lagen dieselben in einer Reihe. An manchen Stellen fanden sich aber auch grosse, runde oder ovale Knorpelhöhlen mit vielen kleinen rundlichen Zellen in senkrechter Stellung zur Knorpeloberfläche. Zwischen ihnen, namentlich zunächst dieser war die Grundsub-

stanz spärlich vorhanden, und stellenweise fehlte dieselbe sogar ganz, so dass benachbarte Knorpelhöhlen sich in einander öffneten. Mitunter constatirte man dann auch hier das Vorhandensein von engen, von dem anliegenden Bindegewebe herkommenden, und von einer Knorpelhöhle in die andere sich fortsetzenden Capillaren. Dieselben bestanden nur aus einem Endothelrohr, in welchem man die Zellkerne inmitten des um sie etwas verdickten Zellenprotoplasmas deutlich wahrnehmen konnte; manchmal fanden sich an ihnen und zwar nach aussen zu, zu meist noch in der bindegewebigen Zone (s. u.) kurze, konische, keine Leimmasse enthaltende Gefässsprossen. Die Capillaren waren umgeben von den erwähnten kleinen Rundzellen, zwischen welchen sich aber auch hie und da deutliche Spindelzellen fanden.

In einem 3 Monat implantirt gewesenen Präparat fanden sich auch noch hie und da, ganz an der Peripherie gelegen, kleine aus 2 oder mehr Kapseln bestehende Gruppen von Zellenterritorien, die sich von ihrer Umgebung deutlich unterschieden. Ihre Kapseln waren rundlich, ziemlich gross, enthielten je eine Zelle und waren von einer verschieden breiten Schicht von homogener ungefärbter Intercellularsubstanz umgeben, die sich von der anliegenden durch Pikrocarmin röthlich gefärbten Grundsubstanz scharf abhob. Dieselben glichen ganz den besonders in rhachitischen Knochen manchmal vorkommenden in einiger Entfernung von der Verknöcherungszone im Knochen- oder Markgewebe eingeschlossenen Knorpelzellen mit den ihnen zugehörigen Territorien. Im gleichen Präparat fand sich auch noch und zwar fast an der ganzen Knorpeloberfläche, zwischen ihr und dem umgebenden Bindegewebe gelegen, und im letztern sich fortsetzend, ein schmaler Streif eines homogenen, sehr durchsichtigen Gewebes mit wenigen kleinen Knochenkörperchen ähnlichen, in ziemlicher Entfernung von einander gelegenen Zellen. Dasselbe unterschied sich deutlich von dem angrenzenden Knorpelgewebe, von dem es durchaus nicht die directe Fortsetzung bildete, und hatte ganz das Aussehen von osteoidem Gewebe.

War der Knorpelkeim in ein bindegewebiges Medium, subcutanes oder submucöses Gewebe implantirt worden, so zeigte dasselbe um ihn herum Verdichtung und starke Zelleninfiltration

in Form einer mehr oder weniger breiten Zone. An drüsigen Organen erkannte man ganz deutlich, dass diese Bindegewebskapsel sich an Stelle des früheren Drüsengewebes befand und hauptsächlich von seinem Bindegewebsstroma gebildet wurde. Ich wähle als Beispiel hiefür die Niere, weil ich des besseren Gelingens wegen die meisten Implantationen in dieses Organ machte, doch bemerke ich, dass das hiefür Gesagte auch für die übrigen drüsigen Organe gilt.

In der das Knorpelgewebe vom Nierengewebe abgrenzenden Bindegewebszone fanden sich zahlreiche kleine Rundzellen in grösster Anzahl zunächst dem Knorpel selbst, seiner Oberfläche dicht anliegend und mitunter hier eine fortlaufende Reihe bildend; einmal hatte ich in einer solchen Reihe eine grosse, längliche, vielkernige Riesenzelle gefunden. Auf Seiten des Nierengewebes waren diese Rundzellen weniger zahlreich, setzten sich aber stellenweise weit in das Nierengewebe hinein fort, die Bindegewebssepta zwischen den Harnkanälchen solchermaassen verbreiternd. Zwischen diesen Zellen fand sich mehr oder weniger stark entwickeltes fibrilläres Bindegewebe, nebst Blutgefässen, Glomerulis, spärlichen wohlerhaltenen Harnkanälchen und leeren oder mit kleinen Rundzellen erfüllten cylindrischen Hohlräumen mit homogener Wandung, in der man jedoch stellenweise deutliche Kerne wahrnehmen konnte. Die Glomeruli, welche mitunter der Knorpeloberfläche ganz nahe lagen, waren von verschiedener Grösse, selten ganz leer, meistens theilweise oder selbst ganz mit blauer Injectionsmasse gefüllt. Ihre Kapsel war immer verdickt, mit zahlreichen Rundzellen durchsetzt und zwischen ihren Capillarschlingen fanden sich ebenfalls eine mehr oder weniger grosse Zahl von diesen Zellen.

An denjenigen Stellen, an welchen die Gefässe bis dicht an den Knorpel herantraten und namentlich dort, wo sie in denselben hineindrangen, fand sich ein mehr alveoläres Bindegewebe gebildet aus spindelförmigen Zellen mit langen Fortsätzen, die untereinander anastomosirten; diese Zellen hatten einen stäbchenförmigen fein granulirten Kern. In den von ihnen gebildeten alveolären Zwischenräumen waren nicht sehr viele kleine Rundzellen vorhanden. Hier befanden sich dann auch noch die oben erwähnten dünnwandigen Blutcapillaren mit ihren Sprossen,

Einmal hatte ich auch Gelegenheit, Stücke von einem hyalinen Enchondrom der Gesichtsknochen und Schädelbasis einer alten Frau zu implantiren. Es war dies gleich nach meiner Ankunft in Genf, und zwar verdankte ich dieselben meinem verehrten, jetzt leider verstorbenen Kollegen Dr. Odier, damaligem Chefarzt der chirurgischen Abtheilung des Kantonspitals. Sofort nachdem derselbe ein Stückchen exstirpirt hatte, brachte ich kleine Partikelchen davon in die Ven. jug. und die vordere Augenkammer zweier Kaninchen. 80 Tage später bei Gelegenheit des Congresses tödtete ich die beiden Thiere. Die in die vordere Augenkammer implantirten Geschwulststückchen waren fast vollständig resorbirt. Die mikroskopische Untersuchung der Reste zeigte, dass die Zellen fettig und die Inter-cellularsubstanz fibrillär entartet waren, letztere zeigte ausserdem noch beginnenden körnigen Zerfall. Das Ganze war von kleinen Rundzellen umgeben und mit offenbar von der Iris herrührenden Pigmentzellen bedeckt. Die Knorpelstückchen in der Lunge zeigten bei einem Kaninchen ganz das gleiche Verhalten, wie in der vorderen Augenkammer, während sich in der Lunge des andern ein Knorpelkern vorfand, der offenbar gewachsen war. Seine Textur war nicht regressiv verändert, und es fanden sich an seiner Randzone evidente Wucherungserscheinungen in den Kapseln. Er verhielt sich im Ganzen wie die oben beschriebenen Knorpelkerne in den Lungen.

Aus Vorstehendem lassen sich die nachfolgenden Schlussfolgerungen ziehen.

Normales Knorpelgewebe älterer Thiere resecirt und ihnen selbst oder anderen Thieren der gleichen Gattung in irgend ein Organ implantirt, verfällt der Verfettung und Auflösung.

Fötale Knorpelgewebe, Thieren gleicher oder selbst verschiedener Gattung implantirt, kann fortbestehen und wuchern.

Die Vergrößerung solcher fötaler Knorpelkeime geschieht von ihnen selbst aus und zwar im Innern derselben durch Vermehrung der intercellularen Grundsubstanz, an ihrer Peripherie aber durch Wucherung der Knorpelzellen.

Dieses Wachsthum ist um so kräftiger, je stärker vascularisirt das umgebende Gewebe ist, und die Zellenvermehrung geschieht namentlich nach Richtung des geringeren Widerstands.

Das implantirte und das davon neugebildete Knorpelgewebe kann verkalken oder auch fibrillär entarten; ausserdem können sich die einzelnen Zellenterritorien von einander trennen, um zuerst als solche fortzubestehen und dann ebenfalls fettig zu entarten.

Pathologisches Knorpelgewebe verhält sich ganz wie fötales.

Die in den Organismus eingebrachten Knorpelstückchen bewirken in ihrer nächsten Umgebung Wucherung der zelligen Elemente der Endothelien und Bindegewebszellen, Neubildung von fibrillärem Bindegewebe und Capillargefässen. Letztere entstehen durch Sprossung und können durch Vordringen gegen den Knorpel in diesem Zellenwucherung und Einschmelzung der Grundsubstanz bewirken und dann in ihn eindringen. Die in dem wuchernden Bindegewebe etwa vorhandenen specifischen Gewebelemente, z. B. Drüsenepithelien gehen wie bei der interstitiellen Entzündung zu Grunde.

Meine Versuche über das Knochengewebe unterschieden sich von denen über das Knorpelgewebe hauptsächlich dadurch, dass ich niemals nur Stückchen von fertigem fötalem Knochen oder von zu späterer Verknöcherung bestimmtem Knochenknorpel verwandte, sondern blos ganze Organe, wie den seiner Weichtheile entblösten Schwanz oder lange Extremitätenknochen mit ihren Gelenkknorpeln implantirte. Mit Vorliebe geschah dies in die Niere, nie wurden sie in die Blutbahn eingebracht. Ihre Schicksale waren ähnlich denjenigen des Knorpels, sie blieben erst erhalten, wurden dann, wie die Injection bewies, von ihrer Umgebung aus vascularisirt, und vergrösserten sich danach. Dabei ergab sich noch, dass in die Nierenoberfläche eingeführte, direct unter der Kapsel gelegene Knochen eine der Nierenconvexität entsprechende Krümmung annahmen. Ihre Form blieb sonst im Allgemeinen erhalten, doch war sie plumper wie die normale und zwar namentlich, weil an ihren Enden starke Verdickung eintrat, und ihre Oberfläche in Folge kleiner hier vorhandener Knochen- und Knorpelwucherungen unebener ward. Die an der Diaphysenoberfläche vorhandenen zahlreichen knöchernen Auswüchse, Exostosen, waren äusserst klein und gewährten ihr blos ein rauhes Aussehen, während die an den Epiphysen vorhandenen ziemlich grossen rundliche Knorpelwucherungen, Ecchondrosen, diesen eine grobhöckerige Beschaffenheit verliehen.

Der mikroskopische Befund war beim Schwanz folgender: in dem ihn umgebenden Nierengewebe verhielt sich Alles ganz ebenso, wie dies oben für die Umgebung des Knorpels angegeben wurde, nur ist noch hinzuzufügen, dass in einem 16 Tage alten Fall hier etwas erweiterte Harnkanälchen und spärliche hyaline Cylinder vorgefunden wurden. Die Grenze zwischen ihm und den Perichondrium war deutlich zu erkennen, wenn noch Blutextravasate oder Reste von solchen zwischen beiden vorhanden waren, oder aber wenn dem Perichondrium noch Muskelfasern anhafteten. Fehlten jedoch diese Bedingungen, so konnte die Grenze nur aus dem Vorhandensein einer dem Perichondrium aussen anliegenden Zone kleiner Rundzellen und vieler capillarer Blutgefässe erschlossen werden. Am vordern Ende, Schnittende, des Schwanzes lag das starke vascularisirte Bindegewebe diesem fest an, ohne jedoch innig damit verbunden zu sein, während es am hintern, freien Ende unmerklich in das Schwanzgewebe überging. Zuweilen fanden sich hier und ebenso längs dem ganzen Organ ziemlich grosse Spindelzellen mit stäbchenförmigem Kern, körnigem, manchmal verfettetem, mitunter aber auch deutlich quergestreiftem Protoplasma, embryonale Muskelzellen. Dann fanden sich auch besonders zunächst dem vordern, dickern Schwanzende mehr oder weniger breite deutlich quer- und längsgestreifte Muskelfasern; hie und da zeigten diese glasige Entartung, möglicherweise bedingt durch die mechanischen Insulte, welche das Organ vor und während der Implantation erlitten hatte.

Das Perichondrium war stets ziemlich dick; stellenweise sehr zellenreich, sonst aber ohne jegliche Veränderung. Die Wirbelkörper waren knorplich, und in ihnen bereits beginnende Verknöcherung vorhanden. Central war der Knorpel bereits geschwunden und durch schönes kleinzelliges Markgewebe ersetzt, hier fanden sich auch zuweilen weite, mit rothen Blutkörperchen gefüllte Capillaren, bei denen sich aber nicht feststellen liesse, ob sie älteren Datums waren oder nicht, da die betreffenden Organe leider nicht injicirt worden waren und ihre Fortsetzung nach Aussen nie nachgewiesen werden konnte. Hier, mehr aber nach Aussen direct unter dem Perichondrium des mittleren Wirbelkörpersegmentes fand sich auch beginnende

Verknöcherung in Form von schmälereu oder, aussen, breiteren Knochenbälkchen, an deren Oberfläche besonders zunächst des Perichondriums, resp. Periosts schöne Osteoblasten aufsassen. Grosse, mehrkernige Zellen, Osteoclasten waren hier nirgends vorhanden. Die Zwischenwirbelscheiben waren deutlich zu erkennen durch ihren, besonders nach aussen zu, ausserordentlichen Zellenreichtum und das Vorhandensein einer central gelgenen Höhle. Diese Zellen, ohne nach oben und unten scharf vom Wirbelknorpel getrennt zu sein, unterschieden sich doch von den seinigeu durch eine concentrische Anordnung um besagte Höhle, und die geringe Menge der zwischen ihnen vorhandenen Intercellularsubstanz, welche theilweise aus transversal gerichteten Fibrillen bestand. Die centrale Höhle, Chordarest, war begrenzt von einer ziemlich breiten homogenen peripherischen Membran, und enthielt ein netzförmiges Gewebe, in dessen Maschenräumen einige Chordazellen und mehr oder weniger kleine Rundzellen vorhanden waren. Die Form der Höhlen war bald linsen-, bald trichterförmig; in letzterem Falle setzte sich der spitze Ausläufer in den oberen Theil des nächstgelegenen Wirbelkörpers fort. Andere Chordareste fand ich in diesen nicht vor, und besonders nicht in den in Verknöcherung begriffenen. Leider hatte ich keines der Thiere, welchen ich Schwänze von Föten implantirt hatte, länger als 3 Wochen leben lassen.

Von den Nieren, in welche ich lange Knochen implantirt hatte, waren zwei mit vollständigstem Erfolg injicirt worden, auf sie hauptsächlich beziehen sich die nachstehenden Angaben. Einige andere wurden zwar auch noch zur Untersuchung verwandt, aber die zwei schönsten auf Taf. XII. Fig. 2 u. 3 abgebildeten wurden conservirt um als Demonstrationspräparate zu dienen.

Um eine Wiederholung zu vermeiden übergehe ich den Befund im den Knochen umgebenden Gewebe, dasselbe verhielt sich ganz ebenso wie es bereits für den Knorpel und Schwanz beschrieben wurde; zu erwähnen ist nur, dass in den untersuchten Präparaten niemals eine innigere Verbindung zwischen ihm und der freien Oberfläche, Gelenkfläche des Knorpels bestand. Derselbe war über und aussen vor der von Ranvier sogenannten Encoche bucklig verdickt, was durch heerdweise Wucherung der Knorpelzellen mit Vermehrung ihrer Intercellular-

substanz bedingt war. Hier hatte das Knorpelgewebe auch ein vollkommen normales Aussehen, während dies weiterhin besonders nach innen und oben zu nicht der Fall war, indem hier die Knorpelhöhlen klein, die darin enthaltenen Zellen fettig entartet waren und selbst die sie umgebende Intercellularsubstanz stellenweise einen körnigen Zerfall zeigte. Gerade nach innen vom oberen Ende des Perichondriums waren die Knorpelhöhlen auch nicht grösser, spindelförmig, die darin enthaltenen kleinen Knorpelzellen aber wohl erhalten und die zwischenliegende Inter-cellularsubstanz war in querer Richtung fibrillär gestreift. Darunter gegen die Verknöcherungszone zu waren die Knorpelkapseln grösser, wie gewöhnlich reihenweise der Längsaxe des Knochens parallel gestellt, aber Zellenwucherung war auch in ihnen nicht vorhanden. Danach kam eine verschieden breite Zone von kleinzelligem, gefässlosem Markgewebe, in dem sich aber auch einige vielkernige Riesenzellen vorfanden. In den grossen Markräumen des eigentlichen Knochengewebes fanden sich ebensolche, manchmal sehr lange Riesenzellen den schmalen Knochenbälkchen anliegend, kleine Markzellen und grosse spindelförmige Zellen mit ovalem Kern und verschieden langen Fortsätzen, die sich mehrfach theilten und durch diese, sehr feine Endausläufer unter einander anastomosirten. In den weiterhin gelegenen, immer grossen Markräumen, geschieden durch schmale Knochenlamellen, waren nur noch sehr selten Riesenzellen aufzufinden, kleine runde Markzellen waren darin gar nicht mehr vorhanden und an ihrer Stelle fand sich ein mehr oder weniger dichtes, feinfaseriges Bindegewebe, zwischen welchem zahlreiche Spindelzellen mit feinen und feinsten Ausläufern lagen; stellenweise hatte es den Anschein als ob die Bindegewebsfibrillen nichts anderes als solche Zellenausläufer seien. An der Peripherie des Knochens fand sich ebensolches Bindegewebe, das unmerklich in das Gewebe des mitunter ziemlich dicken Periostes überging. Letzteres bestand ebenfalls aus feinfaserigem Bindegewebe und enthielt ebenfalls viele, aber kleinere Spindelzellen und nach aussen zu mitunter auch Rundzellen. Von aussen her traten zahlreiche äusserst dünnwandige Gefässe durch das Periost hindurch in das Knochengewebe ein, wo sie sich ramificirten und unter einander anastomosirten. In den von mir untersuchten Präparaten fanden

sich an denselben keine Gefässsprossen. Kurze Zeit implantirt gewesene Knochen waren leider nicht injicirt worden.

Das fötale Knochengewebe verhielt sich also *mutatis mutandis* ganz ebenso wie das entsprechende Knorpelgewebe, es blieb erhalten, vermehrte sich und war trotz der Vascularisation bestimmt, später durch Bindegewebe ersetzt zu werden. In den jüngeren Präparaten zeigte dasselbe nemlich noch den typischen Bau des werdenden Knochens, während in älteren Präparaten die Osteoblasten und das Markgewebe verschwanden um einem fibrillären Bindegewebe Platz zu machen und das bereits fertige Knochengewebe ward theilweise durch die Osteoklasten zum Schwund gebracht. Auch zunächst dem Epiphysenknorpel fand keine weitere Knochenneubildung mehr statt, denn in dem an das Markgewebe angrenzenden Knorpelgewebe hatten die Wuchervorgänge aufgehört. Dies mag mitunter schon sehr bald geschehen sein, wie dies ein unter die *Conjunctiva bulbi* verpflanzter knorplicher Femurkopf von einem grösseren Kaninchenfötus, dem gegen meinen Willen eine schmale Zone Knochengewebe anhaften geblieben war, zeigte. Bereits nach 8 Tagen war derselbe von einer sehr zellenreichen Bindegewebskapsel umgeben, das Knorpel- und Knochengewebe zeigte keine besondere Veränderungen. In jenem waren zunächst diesem die Kapseln wie gewöhnlich in parallele Reihen gestellt und in ihnen fanden sich mehrere Zellen, aber ganz zunächst des Knochens fand sich eine querverlaufende schmale Zone bestehend aus kleinen ovalen und zu jenen Reihen quergestellten spindelförmigen Knorpelkapseln mit wenig homogener Grundsubstanz. Diese Zone bestand offenbar aus neugebildetem Knorpelgewebe, welches sich als Grenzzone zwischen das Knochengewebe und ältere Knorpelgewebe geschoben hatte und beide von einander schied. An den geringen Periost- und Perichondriumresten dieses Präparates fanden sich in Bindegewebe eingeschlossen unveränderte Bruchstücke von quergestreiften Muskelfasern.

Streng genommen müsste ich auch hier das Verhalten des implantirten fötalen Binde- und Muskelgewebes noch besonders besprechen, da oben mehrmals die Rede davon war.

Ersteres wurde in Form von Perichondrium, Periost und Markgewebe mit den erwähnten Organen implantirt. Es blieb

nicht nur erhalten und zeigte niemals Spuren regressiver Metamorphose, sondern vermehrte sich sogar und schien dazu bestimmt, sich dem spezifischen Gewebe des erwähnten Organs zu substituieren. Dabei verlor es aber auch seinen embryonalen Charakter und wandelte sich in definitives fibrilläres Bindegewebe um.

Das quergestreifte Muskelgewebe blieb, wie erwähnt, ziemlich lange erhalten, zeigte aber niemals Wucherungserscheinungen, wohl aber einige Male evidente fettige Entartung. Es scheint also auf die Dauer nicht widerstehen und niemals sich weiter entwickeln zu können. Damit stimmt, dass ich bei meinen zahlreichen Versuchen mit quergestreiften Muskeln niemals einen positiven Erfolg zu verzeichnen hatte, dieselben wurden stets, ohne auch nur Spuren zu hinterlassen, resorbiert.

Ebenso erging es mir mit fötalem Epithelialgewebe, centralem Nervengewebe, dem Glaskörper, Nabelstrang und Carcinom- und Sarcomgewebe, welche ich alle unter den scheinbar günstigsten Bedingungen in die erwähnten Organe und den Kreislauf einbrachte und von denen ich später auch keine Spur mehr fand. Nur mit dem Choroidealgewebe erzielte ich einmal einen scheinbaren Erfolg. Ich hatte dasselbe einem Hund in den Hoden injiziert und fand hier später, nach Monaten, zerstreut im Bindegewebe zwischen den Samenkanälchen liegende pigmenthaltige Zellen, aber ohne dass dieselben Wucherungserscheinungen darboten, ausserdem fanden sich hier auch noch zahlreiche freie kleinste Pigmentkörnchen.

Vorstehende Untersuchungen waren, wie oben angegeben, in der Absicht unternommen worden, durch Trans- resp. Implantation fötaler Gewebe Gewebswucherungen zu erzielen, die wirklichen Geschwülsten und womöglich malignen Geschwülsten in ihrem Bau und in ihrem Verhalten gegenüber ihrer Umgebung und dem Gesamtorganismus ähnlich wären. Einen Augenblick schien es als ob diese Bestrebungen mit Erfolg gekrönt sein sollten, aber bald zeigte der weitere Verlauf der Dinge, dass dem nicht so war. Wohl blieben einige der implantierten Gewebsarten am Leben, gingen sogar mit ihrer Umgebung eine innigere Verbindung ein und vermehrten sich, aber die darin stattfindenden Wucherungsvorgänge waren keine atypischen im

strengen Sinne des Wortes, sie dauerten nur eine Weile, standen dann still und das eingebrachte wie das von ihm neugebildete Gewebe ging eine regressive Metamorphose ein und verschwand oder aber es verlor seinen embryonalen Charakter und wandelte sich in ein fertiges, bleibendes Gewebe um.

Trotz aller Bemühungen, zuletzt noch von Implantationen pathologischer Gewebe, gelang es mir niemals die Bedingungen zu erforschen, unter welchen wirklich atypische Gewebswucherungen, Geschwülste sich bilden. In dieser Beziehung ergaben also meine Versuche ein negatives Resultat, dafür hatten sie aber in anderer Hinsicht manches Neue kennen gelehrt, wie z. B. um nur die wichtigsten Thatsachen zu erwähnen, dass fötale Gewebe in einem fremden Organismus wenigstens eine Zeit lang sich fortentwickeln können, dass diese Entwicklung dort am stärksten ist, wo die Ernährungsbedingungen am günstigsten und die dem Wachsthum entgegenstehenden Widerstände am geringsten sind, endlich dass fötale Gewebe verschiedener Thierspecies einander und wahrscheinlich auch pathologischen Geweben gleichwerthig sind.

Indem ich durch Vorstehendes nur eingehenderen Bericht über meine eigenen früheren Versuche und Versuchsergebnisse erstatten wollte, glaubte ich davon Abstand nehmen zu dürfen, frühere und spätere Versuche ähnlicher Art und die daraus gezogenen Schlussfolgerungen zu besprechen.

Erklärung der Abbildungen.

Taf. XII. Fig. 1—3.

- Fig. 1. Injicirte Kaninchenniere mit seit 2 Monaten implantirtem Femurkopf eines Kaninchenfötus. Derselbe ist beträchtlich vergrößert und theilweise vascularisirt.
- Fig. 2. Niere mit einem seit 3 Monaten implantirten Femur. Die Epiphysen sind ziemlich verdickt, etwas höckerig. Die Diaphyse ist leicht uneben.
- Fig. 3. Niere mit dem anderen Femur des gleichen Fötus 5 Monate nach der Implantation. Die Epiphysenenden sind noch mehr verdickt als beim vorigen, ihre Oberfläche grobhöckerig durch hier vorhandene knorpelige Auswüchse; auf der Diaphyse zahlreiche kleine Exostosen.

Diese 3 Figuren sind in natürlicher Grösse 1876 von Herrn Wittmaack in Straßburg i. E. angefertigt.