

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin [Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. *Lubarsch*].)

Beiträge zur Frage der Überlebensfähigkeit der Gewebe.
Eine Untersuchung über die Veränderungen an Zellen, die von der normalen Zirkulation abgeschnitten sind.

Von
Dr. S. Nasu.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. Januar 1923.)

Es ist schon seit vor *Virchow* [*Bichat* (1800)] bekannt, daß beim Tode eines Organismus nicht alle Körperzellen gleichzeitig absterben, sondern daß sich die Zellen hinsichtlich ihrer Lebensfähigkeit gruppenweise verschieden verhalten, derart, daß bestimmte Zellen es verschieden lange Zeit vertragen, von der Zirkulation abgeschnitten zu sein, ehe sie sterben; d. h. die differenten Zellen bzw. Gewebe des Organismus besitzen eine bestimmte Absterbeordnung nach dem Aufhören des Kreislaufes.

Die Untersuchungen über die Dauer des Eigenlebens und die Widerstandsfähigkeit gegen die Schädigungen beim Ausschalten aus dem Körper sind bei Warmblütern an Geschwulstzellen vielfach vorgenommen und mit Hilfe von Transplantation und Regeneration geprüft worden; so konnte z. B. *Ehrlich* Stücke von Mäusecarcinomen 2 Jahre lang in vitro aufbewahren, und sie ließen sich hernach erfolgreich verimpfen. Trotz des hohen biologischen Interesses befinden sich die Untersuchungen darüber an normalen Warmblüterzellen noch im Anfangsstadium. Bemerkenswert in diesem Sinne sind die Arbeiten von *Ollier*, *Grohé* und *Morpurgo* am Periost, die von *Wentscher* und *Enderlen* an der äußeren Haut, von *Lubarsch* und *Prochownik* an der Speicheldrüse, die von *Saltykow* am Ratten- und Mäuseschwanz und die von *Marchand* am Muskel. Sie werden später eine kurze Besprechung erfahren.

Wesentlich klarer kommt diese zunächst überraschende Unempfindlichkeit der Zellen hochorganisierter warmblütiger Tiere zum Ausdruck, wenn man die Zellen oder Gewebe oder Organstücke dem Tiere zu ihrer genaueren Erforschung entnimmt, sie „explantiert“.

Kennzeichen erhaltenen Lebens ist dabei ihr Verhalten unter Bedingungen, unter denen *frisch* entnommene Zellen usw. unzweifelhaftes Leben bekunden, z. B. bei einer Implantation (auto- und homoioplastische Transplantation). Dieser Weg ist daher der älteste, der von Pathologen beschritten wurde.

Über Drüsenzellen bestehen nur die Beobachtungen *Lubarschs* und seines Schülers *Prochownik* (Submaxillardrüse, Milchdrüse, Schilddrüse und Hoden). *Lubarsch* hat dabei festgestellt, daß die Speicheldrüse eine große Regenerationsfähigkeit bei der Transplantation zeigt und daher explantiert ihre Eigenleben — transplantativ geprüft — erhalten kann. Aber die Frage, wie lange und unter welchen optimalen Bedingungen die *Vita propria* derselben bewahrt bleibt, ist immer noch offen. Meine vorliegende Arbeit ist eine weitere Forschung auf diesem Gebiete. Hierbei habe ich gleichzeitig die regressiven Veränderungen am aufbewahrten und am transplantierten Gewebe berücksichtigt.

Anmerkung: Im Gegensatz zu den Ausführungen *Oppels* im Handw. d. Naturw. S. 813 und 818 bezeichnen wir als *Explantation* jede Auspflanzung und untersuchen demgemäß Explantationauspflanzung in Ringer, Serum, Plasma usw., weil es sehr schwer ist, die Grenze zwischen nur „latentem Leben“ in „physiologischen“ Lösungen, die nicht Nährlösungen sind, und „echten“ Nährlösungen zu ziehen. Echte Nährlösung ist ja nur — und auch nur begrenzt — plasmatische Explantation = Gewebeskultur nach *Carrel* und *Burrows*.

Bevor ich die Resultate meiner Versuche mitteile, will ich in kurzen Zügen die von mir angewandte Methode beschreiben.

Die Experimente sind ausschließlich an Kaninchen von ca. 2000 bis 2500 g Körpergewicht vorgenommen worden. Unter streng aseptischen Kautelen wurden ohne Narkose die beiden Submaxillardrüsen entnommen, die sofort in einer sterilen Petrischale in erbsengroße Stücke zerteilt wurden. Jedes Stück wurde dann in ein keimfreies Reagensgläschen gebracht unter Zusatz von 15 bis 20 Tropfen keimfreier physiologischer Kochsalzlösung, so daß das ganze Stückchen gut in die Flüssigkeit eintauchte. Über die sterilen Baumwollpfropfe der Reagensgläser wurden Gummikappen gezogen. Alle diese Gläser wurden dann umgehend in einem Eisschrank bei einer Temperatur von etwa $+1^{\circ}\text{C}$ (fast konstant) untergebracht.

Die so aufbewahrten Gewebestücke wurden einerseits benutzt zum Studium der histologischen Veränderungen im Verlauf eines gewissen Zeitraumes, und zwar nach 2, 4, 8 und 12 Tagen, ferner nach 3, 6 bis 17 Wochen. Zum Vergleich wurde ein Stückchen Submaxillardrüse bei Anstellung des Versuches gleich in Fixierungsflüssigkeit gelegt und untersucht.

Andererseits wurden diese aufbewahrten Stücke nach 4–32 Tagen demselben Kaninchen unter die Rückenhaut implantiert, nach 5 bis

6 Tagen wieder herausgenommen und histologisch untersucht. Bei jeder Operation wurde die Haut einfach mit Seifenwasser benetzt und rasiert; der Gebrauch der üblichen Antiseptica wie Sublimat, Jodtinktur, Alkohol usw. wurde vermieden.

Als Parallelversuch wurde das frisch entnommene Submaxillardrüsenstück sofort oder $\frac{1}{2}$ —1 Stunde nach der Entnahme ohne Flüssigkeitszusatz in geschlossener Schale in den Eisschrank bei $+1^{\circ}\text{C}$ gebracht und dann mit Blutplasma desselben oder eines anderen Kaninchens 2—19 Tage lang bebrütet; auch zu diesen Versuchen wurden linsen- bis erbsengroße Gewebstücke benutzt.

Außer diesen serienmäßigen Versuchen habe ich frisches Material in keimfreie Reagensgläsern gebracht, unter Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung oder Serum desselben Tieres im Thermostaten auf die Temperatur von 37°C erwärmt, wo das Material 4—8 Tage lang blieb.

Zum Zweck der histologischen Untersuchungen wurde das betreffende Stück 1. mit Formol fixiert a) in Paraffin eingebettet und mit Hämalau-Eosin gefärbt, oder b) als Gefrierschnitt mit fettfärbenden Mitteln behandelt, und zwar meistens mit Scharlachrot und Nilblausulfat. Zuweilen wurde daneben die *Smith-Dietrichsche* Methode und die Untersuchung im polarisierten Licht angewandt; 2. das Stück wurde nach *Altmann* gefärbt.

I. Die Veränderungen des in physiologischer Kochsalzlösung bei $+1^{\circ}\text{C}$ aufbewahrten Stückes.

In den sofort nach der Entnahme fixierten Präparaten sieht man gewöhnlich zwischen Schaltstück und Drüsengrund eine Gruppe von kubischen oder zylindrischen Zellen, die bei Hämalau-Eosinfärbung diffus rot gefärbt, oft mit Vakuolen oder mit roten Granulis gefüllt sind, während die andern Endstückzellen im Grunde der Drüsenalveolen mehr blau gefärbt sind und zierlich wabigen Bau zeigen. Bei der *Altmannschen* Färbemethode verhalten sich diese Zellen ziemlich verschieden; sie sind bald diffus rot gefärbt mit braunen oder gelben Granulationen, bald braun mit tiefroten Körnchen, oder aber diffus rot gefärbt. Vakuolen werden auch nicht selten gefunden. Die Größe der Granula schwankt ziemlich stark; bald sind sie ziemlich groß, tropfig, bald ebenso klein wie die Granula in den übrigen Endstückzellen am Alveolengrunde. Man sieht zuweilen feine, kurze, rotgefärbte Fäden oder Pünktchen zwischen den gelben Granulis. Der Kern dieser Zellen ist bei Hämalau-Eosinfärbung meistens mehr oder weniger unregelmäßig geformt, bald chromatinreicher, bald chromatinärmer als die übrigen Endstückzellen.

Schon 1887 hat *Nussbaum* einen Komplex von Alveolarzellen an der Einmündung in das Speichelrohr histologisch herausgesondert, welche

sich mit Osmiumtetroxyd intensiv schwarz färben. Auch *E. Müller* fand „helle“ und „dunkle“ Tubulizellen (sowohl bei frischer Untersuchung als auch bei Sublimatfixierung — Heidenhain-Hämatoxylinfärbung); er dachte, entgegen der Annahme von *Nussbaum* und *Langley*, daß die beiden Zellarten nicht wesentlich verschieden seien und nur verschiedene Funktionszustände ein und derselben Tubulizelle darstellen.

Zwar hängt das Bild dieser Zellen ohne Zweifel, wie dies heute allgemein angenommen wird, mit den verschiedenen Funktionszuständen der Zelle zusammen, aber das beweist noch nicht, daß jede Endstückzelle in einem gewissen Funktionszustand ein solches Bild darbieten könne, weil die Lokalisation dieser Zellen im Drüsenystem eigentümlich ist. *R. Kraus* hat kürzlich die Struktur dieser Drüse abgebildet und darüber geschrieben: „Die Schaltstücke sind ausgekleidet von einfachen, kubischen Zellen, die beim Übergang in die Alveolen mehr zylindrisch werden und mit feinen Körnchen angefüllt sind. Diese Körnerzellen sind nicht immer gut erhalten. Sie präsentieren sich am besten, wenn man kleine Stückchen der frischen Drüse in 2proz. Osmiumsäure fixiert, welche die Körnchen intensiv bräunt.“ (Mikroskopische Anatomie der Wirbeltiere, Berlin und Leipzig 1921, S. 103.) Ich möchte auch hier nach ihm die Bezeichnung „Körnerzellen“ gebrauchen.

Nach 2tägiger Aufbewahrung (Hämalaun-Eosinfärbung):

Die *Endstückzellen* sind etwas kleiner, geschrumpft, an der oberflächlichen Partie des Stückes bestehen oft weite Lücken zwischen dem Drüsenacinus und dem lockeren Interstitium. Ihr Protoplasma ist bläulich-rötlich, also weniger stark mit Hämatoxylin gefärbt, die Wabenstruktur ist im allgemeinen gut erhalten, nur in der oberflächlichen Partie des Stückes ist sie etwas unregelmäßig grobnetzig. Der Zellkern ist überall gut gefärbt und verhält sich ganz genau wie beim frisch fixierten Präparat.

Ausführungsgang: Das Protoplasma erscheint hier normal, die Kerne sind oft ein wenig chromatinreich, selten leicht pyknotisch. Die Lage der Zellen zum Gange entbehrt oft der Regelmäßigkeit.

Schaltstück: Normal.

Körnerzellen: Im allgemeinen sind sie etwas weniger auffallend, der Zelleib ist weniger rot, etwas heller.

Nach 4tägiger Aufbewahrung: Die Schrumpfung des Parenchyms hat etwas zugenommen.

Endstückzellen: Die Zellgrenzen sind etwas undeutlich, das Protoplasma ist blaurötlich, die Wabenstruktur nicht so scharf ausgeprägt, vielmehr etwas verwaschen und grobmaschig, lichter; der Kern läßt sich kaum vom normalen unterscheiden.

Ausführungsgang: Der Kern ist chromatinreich, hier und da mäßig pyknotisch; die Gruppierung häufig durch Zellverschiebung gestört.

Schaltstück: Nichts Besonderes.

Körnerzellen: *Ganz undeutlich*, Zelleib licht, rötlich; blaßrote Tropfen oder Schollen sind darin zu finden. Zuweilen sind diese Zellen überhaupt nicht mehr zu finden (unter 10 Versuchsfällen 7 positiv, 3 negativ).

Nach 8tägiger Aufbewahrung:

Endstück: Das Protoplasma ist viel grobmaschiger und unregelmäßiger, in der Peripherie des Stückes grob vakuolär. Der Kern ist mehr oder weniger tief mit Hämatoxylin gefärbt. Ganz vereinzelt sieht man deutlich pyknotische oder stark geschrumpfte und zugleich ganz blaß gefärbte ausgelaugte Kerne. Es ist schwer zu bestimmen, ob diese Kerne den gewöhnlichen Endstückzellen oder den Körnerzellen angehören, welch letztere jetzt ihre besonderen Merkmale am Protoplasma eingebüßt haben.

Ausführungsgang: Der Kern ist im allgemeinen chromatinreicher, zuweilen deutlich pyknotisch, Wandhyperchromatose wurde auch gefunden, nicht selten waren stark geschrumpfte und zugleich ganz schwach gefärbte Kerne vorhanden. Manchmal ging die Veränderung bis zum Kernschwund, besonders in den kleinen Speichelröhrchen.

Schaltstück: Kern tiefer gefärbt.

Körnerzellen: Nur in 2 Fällen unter 11 Versuchsfällen wurden rötliche Tropfen oder Schollen im verwaschen wabigen Protoplasma beobachtet.

Nach 12tägiger Aufbewahrung:

Endstück: Die Zellgrenzen im allgemeinen undeutlich, zuweilen aber deutliche Trennung bzw. Lockerung der Zellverbände erkennbar. Protoplasma rötlich, Wabenstruktur verwaschen, Maschenraum unregelmäßig und gröber, Kernbefund wie der vorige.

Ausführungsgang: Die pyknotische Kernveränderung ist zuweilen sehr hochgradig. Man sieht sehr stark geschrumpfte unregelmäßige, splitterartige Kernreste, die bald tief mit Hämatoxylin, bald ganz schwach gefärbt sind. Vollständiger Kernschwund nicht selten, besonders an den kleinen Speichelröhrchen. Kernwandhyperchromatose zuweilen gefunden. In einigen Fällen ist der Basalteil des Zelleibs der kleinen Speichelröhrchen körnig oder schollig zerfallen.

Schaltstück: Kern tiefer gefärbt, zuweilen mehr oder weniger unregelmäßig eckig.

Körnerzellen: In einem Falle wurden vereinzelt Zellen gefunden, die spärliche blaßrötliche Körnchen im Protoplasma enthielten. *Sonst fehlten Körnerzellen gänzlich.*

Nach 3wöchiger Aufbewahrung:

Endstück: Zellgrenzen undeutlich; Protoplasma rötlich, Struktur ziemlich verwaschen, Maschenraum etwas gröber. Der Kern im allgemeinen tief gefärbt (wie bei 8tägigen Präparaten); nicht selten sind sie

ganz schwach gefärbt und verwaschen oder pyknotisch, oder sie sind stark geschrumpft, unregelmäßig eckig oder zackig geformt und haben zugleich an Färbbarkeit verloren. Man konnte sogar Kernschwund feststellen.

Ausführungsgang: Die Zellen sind mitunter von der Membrana propria abgehoben und ins Lumen gefallen. Kern im allgemeinen mäßig stark pyknotisch, zuweilen jedoch auch sehr stark; ganz schwach gefärbte oder schwächer gefärbte und geschrumpfte Kerne werden oft angetroffen; Wandhyperchromatose war auch ziemlich häufig.

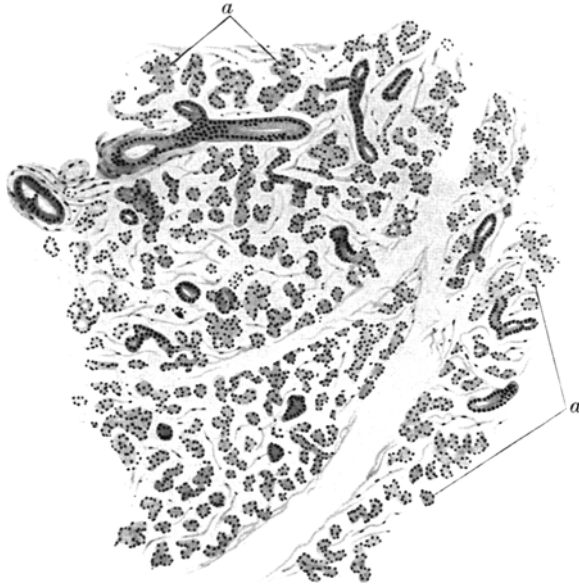


Abb. 1. Schnitt durch ein 120 Tage lang in Kochsalzlösung bei $+1^{\circ}\text{C}$ gehaltenes Stück. Hämalaun-Eosin-Färbung. Leitz Oc. IV. Obj. 1. a = geschrumpfte Drüsenalveolen.

Schaltstück: Kern tief gefärbt.

Körnerzellen: Nur selten und ganz vereinzelt findet man die Zellen mit einigen rötlichen Tropfen.

Nach 6 wöchiger Aufbewahrung:

Endstück: Zellgrenzen undeutlich, Protoplasma rötlich, manchmal mehr oder weniger verwaschen, körnig. Die Kernveränderungen wie bei 3 wöchigen Präparaten, selten leichte Wandhyperchromatose gefunden.

Ausführungsgang: Die Veränderungen wie bei den vorigen Präparaten.

Schaltstück: Bald deutlich, bald verschwommen, Kern mehr oder weniger pyknotisch.

Körnerzellen: Ganz vereinzelt fand ich hier Zellen mit einigen kleinen rötlichen Körnchen. Der Kern ist meistens pyknotisch oder überhaupt nicht mehr zu finden.

Nach 8wöchiger Aufbewahrung:

Endstück: Die Veränderungen des Protoplasmas wie bei den 6wöchigen Präparaten, nur alle Veränderungen noch stärker als bisher.

Ausführungsgang: Kernpyknose vorgeschritten; Kernschwund häufiger.

Schaltstück: Oft nicht deutlich; Kern pyknotisch.

Körnerzellen: Wie bei den vorigen Präparaten.



Abb. 2. Dasselbe Präparat. *a* = geschrumpfte Drüsenalveolen, *b* = Ausführungsgang. Leitz Oc. IV. Obj. 9.

Nach 17wöchiger Aufbewahrung:

Hier handelt es sich nur um 3 Stückchen, von denen ich eins 119, eins 120 und eins 135 Tage lang aufbewahrt habe. An den Präparaten des 135 Tage lang aufbewahrten Stückes konnte man Kernveränderungen feststellen, die noch fortgeschrittener waren als die bei den nur 8 Wochen lang aufbewahrten, während die 119 und 120 Tage lang aufbewahrten Stücke keine wesentlichen Unterschiede von den 8 Wochen lang aufbewahrten Stücken zeigten. (Abb. 1 u. 2.)

Altmannsche Granulafärbung:

Nach 2 tägiger Aufbewahrung:

Granula der Endstückzellen wie normal, die Granula der Speicheldrüsen

ein wenig dichter. Körnerzellen zeigen kaum merkbare Veränderungen.

Nach 4 tägiger Aufbewahrung: Endstückzellen fast wie normal. In den Zellen der Speicheldrüsen sind die Granula im allgemeinen gut gefärbt, aber zuweilen etwas blasser und die Kontur unscharf. Die Stäbchenanordnung ist mehrfach undeutlich. Selten findet man in der Zellbasis beträchtlich vergrößerte, längliche Granula unklarer Entstehung (Zusammenfluß oder Quellung?). Die granulafreien Innenräume der Zellen sind oft undeutlich oder verschwunden. Granulafreie Zellen, deren Protoplasma ganz licht flockig und gelblich-bräunlich gefärbt ist, sieht man zuweilen. Die Körnerzellen sind etwas schwächer rot gefärbt.

Nach 8 tägiger Aufbewahrung: Die Granula der Endstückzellen sind in normaler Größe und Anordnung erkennbar, aber nur blaß-rötlich gefärbt. In den Speicheldrüsenzellen sind die Granula zuweilen größer, die Farbe ist etwas blasser. Um den Kern herum findet man oft

einen hellen Hof. Körnerzellen sind im allgemeinen undeutlich und nicht mehr rot gefärbt, sondern braungelblich.

Nach 12 tägiger Aufbewahrung: Endstückgranula blaßrötlich oder gelblich-bräunlich. Speichelhöhrenggranula sind noch rot oder rötlich färbbar. Körnerzellen im allgemeinen nicht mehr zu finden; nur in einem Falle sind reichlich grobe, braungelbe Granula gefunden worden.

Nach 3 wöchiger Aufbewahrung: Endstückzellgranula braungelblich oder etwas mehr rötlich. Speichelhöhrenggranula rötlich oder bräunlich-gelblich, Stäbchenanordnung bald noch ziemlich gut erhalten, bald aber ganz undeutlich, granulalose Zellen häufiger. Körnerzellen wie bei den vorigen Präparaten.

Nach 5—6 wöchiger Aufbewahrung: Keine rote Granulafärbung mehr nachweisbar.

Nach 8—10 wöchiger Aufbewahrung: Keine rote Granulafärbung; aber in den Endstückzellen sind die dunkelgelben Granula noch erkennbar; auch in den Zellen der Speichelhöhren sind klumpige, grobe, verwaschene Granula erkennbar; keine Stäbchenanordnung. Als Reste von Körnerzellen kann man zuweilen Zellen mit groben gelben Tropfen bemerken.

Zusammenfassung: Bei der Aufbewahrung schrumpft das Drüsenepithel. Das Protoplasma der Endstückzellen, welches an frisch fixierten Präparaten bei Hämalaun-Eosinfärbung mehr bläulich gefärbt zu sein pflegt, wird mit der Zeit stärker oxyphil = stärker rot färbbar und färbt sich nach 12 Tagen nur mehr stark mit Eosin. Die Wabenstruktur des Zellprotoplasmas ist nach 2 tägiger Aufbewahrung noch gut erhalten, abgesehen von der Oberfläche des Stückes, wo der Zelleib unregelmäßig grobnetzig oder vakuolig ist. Nach 4 Tagen wird diese Struktur mehr oder weniger verwaschen, unregelmäßig, die Zellgrenzen werden etwas undeutlich. Der Kern der Endstückzellen ist während 4 tägiger Aufbewahrung fast unverändert, nach 8 Tagen tiefer gefärbt; von dieser Zeit ab tritt *Pyknose und Chromatinschwund* mit Schrumpfung deutlich hervor; nach 3 Wochen werden diese Veränderungen noch häufiger; es zeigt sich zunächst spärlicher Kernschwund. Aber die meisten Kerne bleiben sogar bei 17 wöchiger Aufbewahrung noch gut erhalten (s. Abb. 1 u. 2). Die Epithelien der Ausführungsgänge sind nach 12 Tagen zuweilen am Basalteil der Zelle körnig oder schollig zerfallen, nach 3 Wochen stellenweise von der Membrana propria ins Lumen abgehoben. Die Kerne sind schon nach 2 Tagen etwas dunkler gefärbt, nach 4 Tagen ab und zu pyknotisch oder nicht mehr in ordentlicher Reihe. Nach 8 Tagen beginnt das Auftreten stark geschrumpfter entfärbter Kerne; Wandhyperchromatose wird auch gefunden; Kernschwund besonders in den kleinen Speichelhöhren. Nach 12 Tagen nehmen die Veränderungen nach Stärke und Umfang zu. Das weitere Fortschreiten der Veränderung

ist nach längerer Aufbewahrungsdauer sehr gering. Die Schaltstücke werden nach 6 Wochen im allgemeinen undeutlich, ihre Kerne sind nach 8 Tagen pyknotisch, also früher als in den besonders widerstandsfähigen Endstücken, deutlich später als in den Ausführungsgängen. Die Körnerzellen verlieren rasch ihre eigentümlichen Protoplasmabefunde und werden von den übrigen Endstückzellen schwer unterscheidbar, so daß sie bei Hämalaun-Eosinfärbung nach 8—12 Tagen kaum zu finden sind.

Bei der *Altmann*schen Färbung sind die Granula der Endstückzellen innerhalb von 4 Tagen gut erhalten, erst nach 8 Tagen werden sie mit Säurefuchsin weniger leicht darstellbar; nach 5—6 Wochen tritt keine rote Färbung mehr ein, aber die Granula selbst sind noch in den 8—10 wöchigen Präparaten erhalten. Die Granula der Speicheldrüsen werden nach 2 Tagen etwas dichter; nach 4 Tagen sieht man zuweilen gröbere Granula. Der granulafreie Innensaum der Epithelzellen ist oft undeutlich; ganz granulose, lichte Zellen werden selten gefunden. Die Verbindung mit Säurefuchsin wird nach 8 Tagen im allgemeinen weniger fest; nach 3 Wochen ist die Stäbchenanordnung zuweilen ganz undeutlich; nach 5—6 Wochen tritt keine rote Färbung mehr ein. Die Körnerzellen färben sich nach 4 Tagen weniger rot und weniger braun, das Protoplasma wird heller und lichter; nach 8 Tagen keine rote Färbung mehr, die Körner werden weniger. Nach 12 Tagen sind sie kaum mehr zu finden. Während der ganzen Versuchsdauer fand ich kein granuläres Auftreten in der sudanfärbbaren Substanz. Die Ausführungsgangsepithelien waren bei den aufbewahrten Präparaten mit Sudan III diffus gelblich gefärbt. (In einigen Fällen fand ich bei den frisch fixierten Präparaten in den Endstückzellen einige Fetttropfen, aber diese Fälle wurden von der weiteren Beobachtung ausgeschlossen.)

Während also für die gewöhnliche Hämatoxylinfärbung die Erhaltung des Gewebes bis 17 Wochen ausgezeichnet erscheint, so daß bei Betrachtung mit schwacher Vergrößerung kaum Abweichungen vom Normalen vorhanden zu sein scheinen, zeigt die Granulafärbung doch frühzeitig, schon nach 8 Tagen, eine tiefgreifendere Schädigung an. Auch das Verschwinden der Körnerzellen ist in diesem Sinne zu deuten. Man muß aber hervorheben, daß ein endgültiger Entscheid über die Vitalität solcher Zellen mit dieser rohen Methodik nicht getroffen werden kann. Hierüber können unserer Voraussetzung gemäß nur die Reimplantationen in den Körper lebender Tiere und die Prüfung ihres Verhaltens unter solchen Umständen etwas Bestimmtes aussagen.

II. Die Veränderungen an den aufbewahrten und dann transplantierten Stücken.

Makroskopisch findet man nach der Implantation die Stücke abgeplattet, ihre Konsistenz hat zugenommen; mit dem umgebenden sub-

cutanen Gewebe sind sie durch spärliches zartfaseriges, gefäßhaltiges Gewebe locker verbunden.

Die histologischen Beobachtungen der sich an den unmittelbar nach der Entnahme implantierten Kaninchensubmaxillardrüsen abspielenden regressiven und progressiven Veränderungen wurden von *Lubarsch* bereits systematisch aufgeführt und sehr genau geschildert. Er implantierte das Stückchen der Speicheldrüse in Lymphknoten, Leber, den Bauchraum, unter die Haut, besonders in die Niere; nach ihm tritt 72 Stunden nach der Implantation in der Peripherie

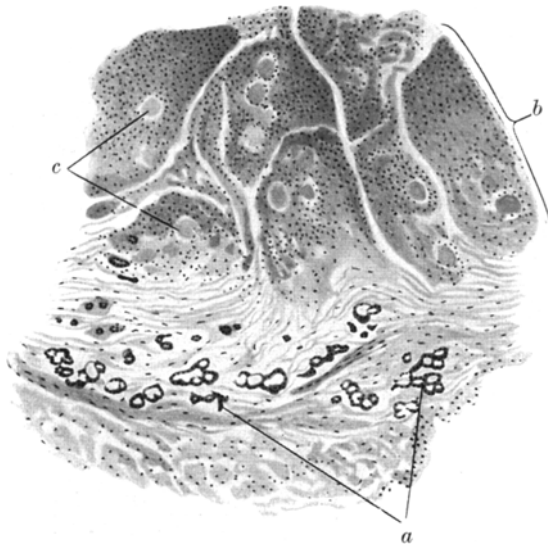


Abb. 3. Kaninchen Nr. 2. Der periphere und mittlere Teil des Implantats, das nach 4 tägigem Verweilen in Kochsalzlösung bei $+1^{\circ}\text{C}$ in den Körper gebracht und nach 6 Tagen herausgenommen war. *a* = wuchernde Epithelien. *b* = kernlose Parenchymreste. *c* = Ausführungsgänge (kernlos). Die Kerne der Bindegewebszellen sind gut erkennbar. H.-E.-Färbung. Leitz Oc. I. Obj. 4.

des Stückes eine Regeneration der Epithelien auf, die nach 90–96 Stunden noch deutlicher wird; die neugebildeten Epithelien haben die Neigung, sich um zugrunde gegangene Speichelläppchen und Ausführungsgänge herumzulegen. Nach 5 Tagen ist der Regenerationsprozeß besonders ausgesprochen und kennzeichnet sich in zahlreichen soliden Epithelzapfen, die meist bereits längliche Form und verzweigte Gestalt angenommen haben. Die Kerne sind groß. Nach 6 Tagen ist die Wucherung weiter nach dem Zentrum zu vorgedrungen, so daß vielfach keine scharfe Abgrenzung mehr zwischen Wucherungs- und nekrotischer Zone vorhanden ist. In der Zeit vom Ende des 7. bis zum 9. Tage erreicht die Wucherung ihren Höhepunkt, die Mitosen sind am zahlreichsten. Die zwischen den Epithelzapfen liegenden Bindegewebszellen

sind nur zum Teil als alte Bindegewebszellen anzusehen, während der größere Teil sich als neugebildet erweist. Vom 11.—13. Tage kommt die Epithelwucherung allmählich zum Stillstand, die Epithelien werden

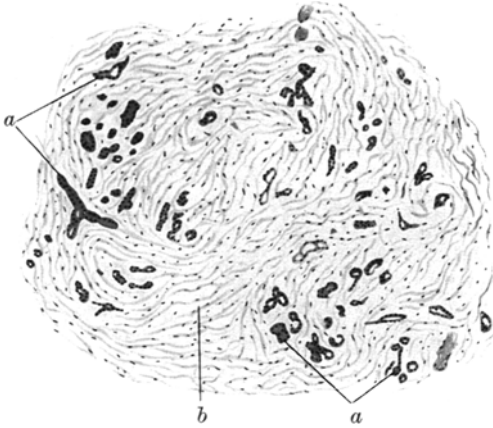


Abb. 4. Kaninchen Nr. 16. Der periphere Teil des Replantats, das nach 11 tägigem Verweilen in Kochsalzlösung bei +1° C in den Körper gebracht und nach 6 Tagen herausgenommen war. *a* = wuchernde Epithelien. *b* = Zwischen- gewebe. H.-E.-Färbung. Leitz Oc. I. Obj. 4.

den niedriger und kleiner, das Bindegewebe nimmt auf Kosten der epithelialen Teile zu; aber nach $\frac{1}{4}$ Jahr fand *Lubarsch* noch einen Rest von Drüsensubstanz in der Hauptmasse der bindegewebigen Narbe.

Am Transplantat, welches bei meinen Versuchen ausschließlich ihrer Absicht gemäß 5-6 Tagen nach der Implantation untersucht wurde, konnte ich folgende 3 Zonen unterscheiden: 1. eine zentrale, strukturell noch relativ gut erhaltene Zone, 2. eine mittlere vielfach kern-

lose Zone und 3. eine periphere Regenerations- und Resorptionszone.

In der zentralen Zone sind die Endstückzellen sehr oft dissoziiert,

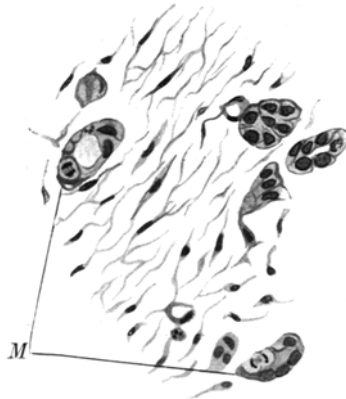


Abb. 5. Dasselbe Präparat. Zwei Mitosen (*M*) in den wuchernden Epithelien. Leitz Oc. IV. Obj. 4.

rundlich geformt, das Plasma dicht und rot gefärbt, die Umgebung des Kernes zuweilen etwas heller; auch findet man manchmal Vakuolen. Der Zellkern ist chromatinreich, meistens mehr oder weniger diffus gefärbt. Die Struktur ist demnach verwaschen. Manche Kerne haben sogar die Färbbarkeit verloren oder sind überhaupt gänzlich verschwunden. In den Speicheldrüsen sind die Epithelien oft von der Membrana propria ins Lumen abgehoben, der Zelleib ist diffus rot, der Kern pyknotisch; Kernschwund, Kernwandhyperchromatose und Chromatolyse werden zuweilen gefunden. Das Schaltstück ist undeutlich; Körnerzellen sind nicht mehr

zu finden. Längs des inter- und intralobulären Bindegewebes findet man eine Masse von Zelldetritus und Kernfragmenten, darunter viele mit Eosin rot gefärbte Körnchen, die allem Anschein nach von Leukocyten stammen. Nicht selten sieht man hier noch gut erhaltene, jedoch

auch schon karyorrhektische Leukocyten. Diese Detritusmassen werden auch in geringer Menge zwischen den einzelnen Acinis oder zwischen den einzelnen dissoziierten Epithelzellen aufgefunden.

In der zweiten, mittleren Zone herrscht weit vorgeschrittene Zellnekrose vor; fast sämtliche Epithelien haben ihre Kerne verloren, das Protoplasma ist rot oder rötlich, schollig oder flockig, eine Zellgrenze existiert nicht mehr. Das Lumen der Ausführungsgänge ist oft von den abgestoßenen kernlosen Zellen ausgefüllt. Zwischen den noch ungefähr erkennbaren Drüsenalveolen oder um die Ausführungsgänge herum sind hier und da spindelige, meist tief ge-

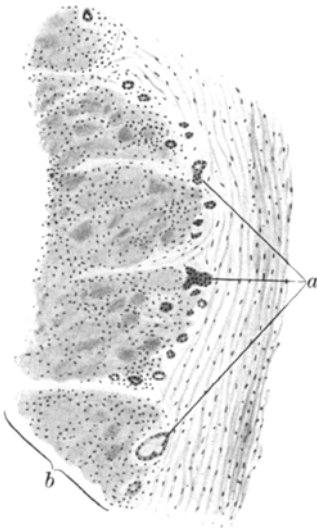


Abb. 6. Kaninchen Nr. 61. Der periphere und mittlere Teil des Replantats, das nach 19tägigem Verweilen in Kochsalzlösung bei $+1^{\circ}\text{C}$ in den Körper gebracht u. nach 6 Tagen herausgenommen war. *a* = wuchernde Epithelien. *b* = nekrotisierte Parenchymzellkerne mit deutlichem Bindegewebszellkern. H.-E.-Färbung. Leitz Oc. I. Obj. 4.

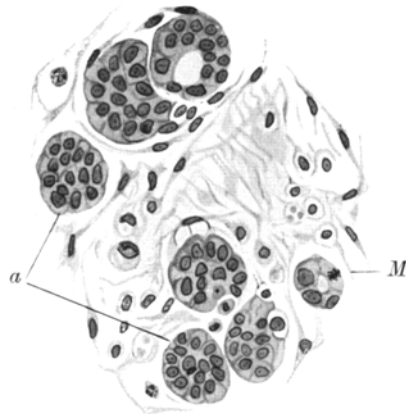


Abb. 7. Kaninchen Nr. 67. Der periphere Teil des Replantats, das nach 20tägigem Verweilen in Kochsalzlösung bei $+1^{\circ}\text{C}$ in den Körper gebracht und nach 6 Tagen herausgenommen war. *a* = wuchernde Epithelien. *M* = Mitose. H.-E.-Färbung Leitz Oc. IV. Obj. 6.

färbte Bindegewebszellkerne zu finden. In dieser Zone sind die Kernfragmente nicht erkennbar. In dem Grenzgebiet zwischen den beiden Zonen bleiben die Epithelzellkerne ganz blaß oder ungefärbt.

Die dritte, periphere Zone besteht aus dem lockeren, faserigen Gewebe mit jungen bindegewebigen Zellen (s. Abb. 4 u. 5), mäßig reichlichen mono- und polynucleären Wanderzellen und sich regenerierenden Epithelzellen, welche letztere, wie ich unten noch näher schildern werde, je nach der Art des Falles und der Aufbewahrungsdauer nicht immer auftreten.

Wie *Lubarsch* bereits beschrieben hat, ist die Grenze zwischen den letzten beiden Zonen nicht scharf; die großen, mehr oder weniger

blasigen Bindegewebszellkerne werden nicht nur in der peripheren, sondern auch oft weit innerhalb der mittleren Zone angetroffen, andererseits bleiben die kernlosen Parenchymreste inselartig in der Peripherie des Stückes liegen. Während die vorangegangene Aufbewahrungsdauer auf die Bildung der zentralen und der mittleren Zone keinen merkbaren Einfluß ausübt (nur scheint innige Verwachsung mit der Umgebung die Bildung der kernlosen Zone zu begünstigen), *ist die Epithelregeneration in der peripheren Zone von der Aufbewahrungsdauer stark abhängig*. So wurde bei 4 und 5 tägigen Präparaten (4 bzw. 5 Tage lang aufbewahrt und dann implantierten Präparaten) in allen Versuchsfällen ausnahmslos die Epithelregeneration gefunden (Abb. 3), während bei 8 tägigen Präparaten der positive Ausfall bedeutend ungünstiger sich gestaltete; ich erhielt hier 3 positive und 2 negative unter 5 Versuchsfällen. Nach 8 Tagen wurde das Ergebnis schlechter. So bekam ich bei einem 11 tägigen Präparat 1 positives [Abb. 4 u. 5] (nur 1 Fall untersucht), bei einem 14 tägigen 2 positive und 2 negative, bei einem 19—21 tägigen 4 positive (Abb. 6 u. 7) und 5 negative und zuletzt bei einem 31—32 tägigen 2 positive und 3 negative.

Die Resultate der Epithelregeneration möchte ich noch einmal tabellarisch wiedergeben:

Tabelle I.

Nummer der Versuchstiere im Protokoll	Aufbewahrungsdauer i. d. Lösung Tage	Implantationsdauer Tage	Resultat	Bemerkungen
II	4	6	+	Leichte Vereiterung histologisch nachgewiesen
III	4	5	+	
V	4	6	+	
VI	4	5	+	
IX	4	5	+	
X	4	5	+	
XI	4	5	+	
XIV	4	5	+	
XV	4	5	+	
XVIII	5	5	+	
XIX	5	5	+	Keine serienmäßige Untersuchung, sondern nur einzelne Schnitte untersucht.
XXII	5	5	+	
X	8	5	—	
XI	8	5	+	
XIII	8	6	+	
XIV	8	5	—	
XV	8	5	+	
XVI	11	6	+	
XVI	14	5	+	
XXIII	14	5	—	2 Stücke implantiert und beide +
XXV	14	6	—	
XXXVI	14	5	+	

Tabelle (Fortsetzung).

Nummer der Versuchstiere im Protokoll	Aufbewahrungsdauer i. d. Lösung Tage	Implantationsdauer Tage	Resultat	Bemerkungen
LXI	19	6	+	2 Stücke implantiert, beide +
LXII	19	6	+	2 Stücke implantiert, ein Stück +, das andere —
LVI	20	6	—	2 Stücke implantiert, beide —
LVII	20	6	+	2 Stücke implantiert, beide +
LVIII	20	6	+	
XXXIII	21	5	—	
XXXV	21	5	—	
XXXVI	21	5	—	
XXXVII	21	6	—	
LXXVII	31	6	—	2 Stücke implantiert, beide —
LXXVIII	31	6	+	2 Stücke implantiert, beide +
LXXV	32	6	—	2 Stücke implantiert, 1 +, 1 —, viel Leukocyten
LXXVI	32	6	—	2 Stücke implantiert, beide —
LXXXI	32	6	—	2 Stücke implantiert, beide —

Faßt man die Zahlen dieser Tabelle zusammen, so erhält man folgende Tabelle:

Tabelle II.

Dauer der Aufbewahrung in Na-Cl-Lösung Tage	Zahl der Versuchsfälle	Resultat	
		positiv	negativ
4—5	12	12	0
8	5	3	2
11	1	1	0
14	4	2	2
19—21	9	4	5
31—32	5	2	3

Jedenfalls geht aus dieser Übersicht hervor, daß nach einer einwöchigen Explantation das Ergebnis einer Reimplantation noch ein ganz vorzügliches genannt werden muß, während später die Ergebnisse weniger günstig erscheinen, aber doch immer derart, daß eine wesentliche Verschlechterung innerhalb der ersten 4 Wochen *nicht* zu verzeichnen ist und sich bis zu diesem Zeitpunkt auch an unserem Materiale noch ganz einwandfreie Zeichen der erhaltenen Vitalität durch die Methodik der Reimplantation beibringen lassen.

Aber auch die Extensität und die Intensität der Epithelregeneration nimmt mit der Aufbewahrungsdauer allmählich ab. Bei 4tägigen Präparaten reicht die Epithelregeneration ziemlich weit in die nekrotische Zone hinein, und zwar in breiter Ausdehnung, so daß sie manchmal fast in der ganzen Umgebung des Stückes auftritt. Die Schläuche oder die Stränge sind lang, vielfach verästelt, die Zapfen sind reichlich und

dicht. Bei den Präparaten mit längerer Aufbewahrungsdauer sind die Schläuche kürzer und weniger verästelt, die Zapfen geringer, die Ausdehnung wird immer beschränkter, so daß man bei einem 31tägigen Präparat (Abb. 8) nur an einer Stelle eine kleine Gruppe von Epithelzellhaufen, bei einem 32tägigen Präparat (Abb. 9) nur einen kleinen Y-förmigen, zum Teil ausgehöhlten Epithelstrang finden konnte.

Wenn also auch im allgemeinen die Vitalität des Explantats bis zum Ende der ersten Woche erhalten scheint, so ergibt die genauere Untersuchung zweifelsfrei, daß sie stetig absinkt, was sich in dem immer schwächeren Ausfall regenerativer Leistung ausdrückt.



Abb. 8. Kaninchen Nr. 88. Der periphere Teil des Replantats, das nach 31tägigem Verweilen in Kochsalzlösung bei $+1^{\circ}\text{C}$ in den Körper gebracht und nach 6 Tagen herausgenommen war. *a* = wuchernde Epithelien. *b* = kernlose Parenchymreste. *c* = Blutgefäß. H.-E.-Färbung. Leitz Oc. I. Obj. 4.

Es muß außerdem bemerkt werden, daß hier die individuellen Verschiedenheiten eine gewisse Rolle spielten, die ich vorläufig nicht weiter analysieren kann. Die großen jungen Bindegewebszellkerne wurden bei jeder Aufbewahrungsdauer in der peripheren und meistens auch in der mittleren Zone gefunden; ihre Bildung ist nicht so deutlich von der Aufbewahrungsdauer abhängig wie bei den Epithelien. Jedoch ist schwer auszuschließen, daß sich ihnen eingewanderte Zellen des Ammentiers beimischen.

Zwischen den noch relativ gut erhaltenen Epithelien in der Zentralzone, wo reichliche Kerntrümmer gefunden werden, sammeln sich massenhaft Stäubchen von Fettsubstanz, die zum Teil in den unscharf begrenzten, rundlichen oder ovalen Protoplasmen enthalten, aber größtenteils frei den Zelltrümmern beigemischt sind. Zuweilen sieht man verfettete Leukocyten in den noch erkennbaren Blutgefäßen. In der mittleren kernlosen Zone sind diese freien Fettstäubchen nicht mehr zu finden, vielmehr sieht man hier im Interstitium elliptische, spindelige oder sternförmige Zellen, die mit Fetttröpfchen voll beladen sind. (Resorptive Verfettung durch Aufräumzellen.) In den Epithelzellen der Ausführungsgänge findet man selten einige Fetttröpfchen. In der peripheren Zone sieht man viele fettkörnchenhaltige Fibro-

blasten. In der mittleren Zone sind diese Zellen oft sehr groß und enthalten viele kleine, runde Fetttröpfchen. In der peripheren Zone sind sie kleiner und enthalten oft größere, unregelmäßige Fettkörnchen. In der Zone der Epithelien sind die Zellen oft sehr groß und enthalten viele kleine, runde Fetttröpfchen. In der Zone der Bindegewebszellen sind die Zellen oft sehr groß und enthalten viele kleine, runde Fetttröpfchen. In der Zone der Leukocyten sind die Zellen oft sehr groß und enthalten viele kleine, runde Fetttröpfchen. In der Zone der Fibroblasten sind die Zellen oft sehr groß und enthalten viele kleine, runde Fetttröpfchen.

blasten, Leukocyten und Histiocyten. Die regenerierten Epithelien sind meistens fettfrei und höchst selten fettkörnchenhaltig.

III. Die Veränderungen an den in Blutplasma explantierten Stücken.

Bei der näheren Verfolgung der verschiedenen Versuchstypen wie der sofortigen Explantation derselben nach kurzem ($\frac{1}{2}$ —1 Stunde) Verweilen außerhalb des Körpers, der Verpflanzung in das individual-eigene oder nur artgleiche Plasma, habe ich keine so bedeutsamen Unterschiede im Verhalten der geprüften Gewebe gefunden, daß ich hier in eine eingehende Besprechung der jeweils erzielten Befunde eintreten möchte. Ich will daher eine mehr summarische Darstellung meiner Beobachtungen geben.

Innerhalb meiner Beobachtungsdauer konnte ich im Explantat ungefähr zwei Zonen unterscheiden, nämlich: die zentrale, in ihrer Struktur relativ gut erhaltene Zone, welche letztere mit der Bebrütungszeit sich immer nach dem Zentrum zu verbreitet. Die Epithelregeneration tritt am Rand des Stückes und in der Peripherie der kernlosen Zone auf.

Bei den 2 Tage lang bebrüteten Präparaten ist in der Zentralzone die Alveolarzeichnung etwas undeutlich, das Proto-plasma der Endstückzellen mit Eosin blaßrot gefärbt, die Wabenstruktur mehr oder weniger verwaschen, die Maschenräume zuweilen etwas gröber. Der Kern dieser Zellen ist im allgemeinen noch gut erhalten, selten pyknotisch oder chromatolytisch. Das Epithel der Ausführungsgänge ist oft von der Membrana propria abgehoben. Der Zelleib ist diffus rot, der Kern leicht pyknotisch, stark geschrumpfte und chromatolytische Kerne wurden zuweilen gefunden. Körnerzellen wurden nicht beobachtet. Das interstitielle Gewebe ist noch gut erhalten. In der Peripherie dieser Zone zeigen die Epithelkerne öfters stärkere Pyknose oder starke Schrumpfung mit Chromatolyse (einfache Chromatolyse wurde auch gefunden). Etwas seltener sieht man hier Kernwandsprossung und Kernwanddegeneration.

Die periphere kernlose Zone ist in dieser Bebrütungszeit noch schmal und nimmt die Breite von einigen Reihen Drüsenalveolen ein. Hier

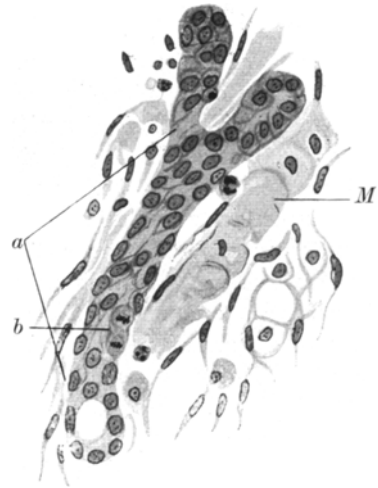


Abb. 9. Kaninchen Nr. 75. Der periphere Teil des Replantats, das nach 32tägigem Verweilen in Kochsalzlösung bei $+1^{\circ}\text{C}$ in den Körper gebracht und nach 6 Tagen herausgenommen war. *a* = wuchernde Epithelien. *b* = nekrot. Parenchymreste. *M* = Mitose. H.-E.-Färbung. Leitz Oc. IV. Obj. 6.

sind die Epithelkerne ganz verschwunden oder nur schattenartig erkennbar. Das Protoplasma der Endstückzellen färbt sich mit Eosin rot, es ist unregelmäßig grobnetzlig oder schollig. Die Zellgrenzen sind ganz verschwunden, manchmal erkennt man nur eine klumpige rote Masse, die einer früheren Drüsenalveole entspricht. Im Ausführungsgang ist das Protoplasma auch zerfallen und in eine rote, schollige oder homogene Masse verwandelt; das Lumen ist oft von den abgefallenen Wandelementen verstopft. Zuweilen sieht man hier pyknotische oder karyorrhektische Kernreste, auch kann man vereinzelt etwas chromatinreiche, aber sonst gut erhaltene Kerne von Ausführungsgangs-Epithelien feststellen. Im Interstitium findet man hier und da längliche oder spindelige, gutgefärbte Kerne.

In der Peripherie dieser Zone sieht man vereinzelt große, rundliche oder ovale, blasige Kerne mit einigen großen Nucleolen. Das entsprechende Protoplasma ist bald von der umgebenden, roten, flockigen Masse schwer zu unterscheiden, bald aber scharf begrenzt, kubisch oder polygonal, rötlich oder rötlich-blau gefärbt, zuweilen ist eine zartnetzige Struktur zu konstatieren. Die Zellen werden oft in Gruppen gefunden und zuweilen um ein kleines Lumen angeordnet. So kann man sie zuweilen an der Membrana propria eines Ausführungsganges direkt unter den abgestoßenen, zugrunde gehenden Epithelienresten beobachten. Mitosen können in diesen Zellen gefunden werden. Man sieht auch große junge Kerne der interstitiellen fixen Zellen. Am Rand des Stückes und seltener im angrenzenden Blutplasma befinden sich vereinzelt ziemlich große rundliche Zellen, in deren hellem Protoplasma meistens gelbes Fe-Pigment nachgewiesen werden kann; ihre Kerne sind ziemlich chromatinarm, oval oder leicht eingekebt, meistens exzentrisch.

Nach 4—5tägiger Bebrütung ist in der Zentralzone die Pyknose und Chromatolyse der Endstückzellkerne häufiger angetroffen worden; auch die Schrumpfung, die Chromatolyse und der Schwund der Ausführungsgangszellkerne ist nicht selten; aber bisweilen bleiben noch gut erhaltene blasige Kerne dieser Epithelzellen.

Die Kerne des Stützgewebes sind noch gut erkennbar, zuweilen etwas pyknotisch. In der Peripherie dieser Zone sind die Kerne der Epithelien meistens hyperchromatisch, diffus gefärbt mit verwaschener Zeichnung; oft sieht man Kernwandsprossung, meistens in Gestalt kleiner Auswüchse. Man sieht auch kleine (aber in der Größe verschiedene) Chromatinkörner um den Kern herum oder von demselben entfernt, auch sogar außerhalb des Zelleibes zwischen den Zellen. Etwas seltener kann man eine Auflösung der Kernwand feststellen. Das Protoplasma der Epithelien ist hier vakuolig oder schollig.

Die periphere kernlose Zone ist viel breiter als bei 2tägiger Bebrütung. Zuweilen bleiben hier noch die Zellen der Ausführungsgänge

mit leicht pyknotischen Kernen erhalten. Chromatinkörner kann man nur sehr wenig, in Gruppen angeordnet, beobachten.

Die Kerne des Stützgewebes sind pyknotisch, aber am äußersten Rande dieser peripheren, im allgemeinen kernlosen Zone sind sie oft groß und deutlich strukturiert.

Die Epithelregeneration ist deutlich, die neugebildeten Epithelien ragen am Rande des Stückes knospen- oder zapfenartig ins umgebende Blutplasma hinein. Eine Lumenbildung ist sehr häufig. (Die eingehende Darstellung des histologischen Verhältnisses gibt *T. Mitsuda*, auf dessen Arbeit ich verweisen möchte.) Die Zahl der pigmenthaltigen rundlichen Zellen im Blutplasma ist etwas vermehrt. Außerdem kann man hierbei im Plasma eine Auswanderung von spindeligen Zellen beobachten.

Nach 7tägiger Bebrütung sind die oben beschriebenen Kernveränderungen in der Zentralzone noch häufiger angetroffen worden. Die periphere kernlose Zone wird immer breiter. Die Epithelregeneration tritt in breiter Ausdehnung auf, im sonst feinnetzigen Protoplasma sieht man nicht selten gröbere Vacuolen. Pigmenthaltige runde Zellen sind oft weit vom Stück entfernt im Plasma zu finden.

Nach 11tägiger Bebrütung sind die Veränderungen an der bedeutend verkleinerten zentralen Zone noch weiter vorgeschritten; die Epithelkerne sind diffus gefärbt und verwaschen, Kernwandsprossungen sind weit im Innern dieser Zone festgestellt. Kernschwund ist auch oft gesehen worden.

Die periphere kernlose Zone ist sehr breit; gröbere Vakuolen in den regenerierten Epithelzellen sind häufiger gefunden, die Kerne derselben sind zuweilen mehr oder weniger schwach gefärbt und verwaschen. Die Kerne der spindeligen Zellen und der pigmenthaltigen rundlichen Zellen am Rand des Stückes und im Blutplasma sind meistens pyknotisch. Man sieht hier und da Kernfragmente am Rande des Stückes.

Nach 19tägiger Bebrütung ist noch eine kleine Zentralzone erkennbar; der Kernschwund ist sehr häufig. Die periphere kernlose Zone ist sehr breit. Die Kerne der regenerierten Epithelien sind pyknotisch oder chromatolytisch, der Zelleib verwaschen, mehr oder weniger körnig oder schollig, oft vakuolig. Die Kerne des Stützgewebes sind auch stark pyknotisch.

Bei der Fettuntersuchung findet man nach 2tägiger Bebrütung in der schmalen peripheren Zone mehrere spindelige, langgestreckte oder sternförmige Zellen mit mäßig feinen Fetttröpfchen. Sie sind zwischen den Alveolen oder um die Ausführungsgänge herum gelagert. In den Epithelzellen der Ausführungsgänge dieser Zone sind zuweilen feine Fettkörnchen zu finden. Alle Zellen eines Querschnittes sind oft nicht gleichmäßig verfettet; zuweilen sieht man die Fettgranula nur in der inneren (gegen das Lumen gekehrten) Hälfte; hier sind auch die Fettgranula größer und dichter.

Nach 4tägiger Bebrütung sind die fetthaltigen Zellen im Interstitium zahlreicher, größer und bauchiger; die Fetttropfen sind dichter, öfters zu größeren Tropfen zusammenfließend. Am äußersten Rande des Stückes und im umgebenden Plasma findet man vereinzelt fettkörnchenhaltige rundliche Zellen mit einem ovalen oder leicht eingekerbten Kern. Die Verfettung der Ausführungsgangsepithelien ist etwas häufiger als bei den vorigen Präparaten beobachtet worden.

Die regenerierten Epithelhaufen am peripheren Rande des Stückes nehmen Fetttropfen, die zuweilen in größere Tropfen zusammengefloßen sind, in sich auf. In den zerfallenen kernlosen Endstückzellen findet man keine Fettkörnchen.

Nach 7tägiger Bebrütung wird die Verfettung der interstitiellen Zellen und der Ausführungsgangsepithelien noch häufiger. Kuglige, mit Fetttropfen voll beladene Zellen am peripheren Rand und im Plasma sind reichlich vorhanden. Die Fettkörnchen sind hier noch etwas größer, zahlreicher und ganz dicht.

Nach 11tägiger Bebrütung sieht man kein weiteres deutliches Fortschreiten der Verfettung, zuweilen kann man eine schlechte Kernfärbung in den mit Fettkörnchen voll beladenen kugligen Zellen am Rand des Stückes und im Plasma konstatieren.

Nach 19tägiger Bebrütung ist keine merkbare Vermehrung der Verfettung festzustellen.

Zusammenfassung: Bei der 2tägigen Kultur sind die Zellen in der noch breiten Zentralzone im allgemeinen ziemlich gut erhalten; deutliche Kernveränderungen (Pyknose und Chromatinschwund) der Epithelien sind nur selten angetroffen worden. Die periphere Zone der fortschreitenden Auslaugung ist schon vorhanden, jedoch noch schmal; neben dem Kernschwund sieht man hier Kernschatten. An der Grenze zwischen der zentralen und der peripheren Zone kann man zuweilen stärkere Pyknose oder diffuse Hyperchromatose und karyorrhektische Erscheinungen beobachten. Mit der längeren Dauer der Bebrütungszeit verbreitert sich die periphere Zone immer mehr gegen die Zentralzone hin, indem die karyorrhektischen Kernveränderungen meistens dem totalen Kernschwund vorangehen, so daß schon bei einer 11tägigen Kultur die genannten typischen karyorrhektischen Kernveränderungen überall in der Zentralzone angetroffen worden sind; doch ist bei einer 19tägigen Kultur der Kernuntergang im Zentrum noch nicht vollständig.

Die Stützgewebszellkerne verschwinden im allgemeinen später. Die beginnende Epithelregeneration ist schon nach 2tägiger Bebrütung andeutungsweise zu erkennen. Nach 4—5—7tägiger Kultur wird die Zellneubildung immer deutlicher, und bei einer 7tägigen Kultur beginnt schon die regressive Veränderung (Vakuolenbildung im Zelleib), die sich in der 11tägigen Kultur deutlich durch die diffuse, schwache Kern-

färbung der Epithelien und die Pyknose der kugligen Zellen erkennbar macht. Nach 19tägiger Kultur sind die Kerne der regenerierten Epithelien chromatolytisch.

Das Fett tritt nur an der Peripherie des Stückes auf; bei 2tägiger Kultur findet man es in den Zellen der Ausführungsgänge und des Interstitiums, auch in den glatten Muskelzellen der in dieser Zone zufällig getroffenen Arterien sind Fetttröpfchen gefunden worden.

Nach 4 Tagen sieht man Fett in den regenerierten Epithelien und in den in das Plasma auswandernden Zellen.

Bis zur Dauer von 7 Tagen vermehrt sich in der Kultur die Fettmenge immer mehr, denn fetthaltige Zellen werden öfter angetroffen, die Tröpfchen werden größer, zahlreicher und dichter. Nach 11tägiger Bebrütung bemerkt man keine Fettvermehrung.

In der Zentralzone und in den kernlosen Resten der Drüsenzellen in der peripheren Zone treten keine Fetttröpfchen auf.

In der Kaninchensubmaxillardrüse befinden sich wechselnde Mengen von Fettzellen, welche individuell sehr stark schwanken. So ist bei einem Tiere die Drüse mit zahlreichen Fettzellen durchsetzt und schon bei makroskopischer Besichtigung gelblich und weich, während bei anderen Tieren die Fettzellen in geringer Anzahl vorhanden sind, so daß in einem Schnitte des explantierten Stückchens nur einige Fettzellen gefunden werden konnten. Trotz dieser erheblichen Schwankung an Fettzellenzahl treten die Fetttröpfchen in den Zellen des Explantats fast konstant und in annähernd gleicher Verteilung auf. Man kann mit großer Wahrscheinlichkeit daraus schließen, daß diese Fetttröpfchen größtenteils mit diesen Fettzellen in keinem wesentlichen Zusammenhang stehen. Hierauf komme ich später noch zusammenhängend zu sprechen.

A. Die Veränderungen an den von der normalen Zirkulation abgeschnittenen Zellen.

Hauser war der erste, der 1886 über die histologischen Veränderungen an aseptisch aufbewahrten Organen berichtete. Eine systematische Untersuchung darüber wurde jedoch erst von *F. Kraus* (1887) ausgeführt. Er hat das Material (Leber, Niere, Speicheldrüse, Milz, Ganglienzellen, Herzmuskel) meist ohne Zusatzflüssigkeit in feuchter Kammer, zum Teil mit verschiedenen Zusatzflüssigkeiten, bei einer Temperatur von 37—39° C aufbewahrt. Nach ihm ist bei der aseptischen Aufbewahrung die Kernveränderung (die Veränderung der Chromatinanordnung, Fragmentierung und Schwund) am auffallendsten und wesentlich. Beim Drüsenparenchym tritt der Kernschwund am schnellsten auf; nach ihm ist das Speicheldrüsen Gewebe nach 24 Stunden fast kernlos. *Edwin Goldmann* (1888) prüfte die *Krausschen* Versuche nach und bekam bei der Niere und Leber ähnliche Ergebnisse, während beim Muskelgewebe die Kerne innerhalb

seiner Beobachtungsdauer (10 Tage) erhalten bleiben. *Lubarsch* (1905 Allg. Path. I, S. 43) sah in den Speicheldrüsenstückchen von Kaninchen, die 48 Stunden steril und „trocken“ aufbewahrt wurden, reichlich pyknotische und chromatolytische Kerne, vereinzelt auch zierliche Kernwandsprossungen.

Bei meiner Untersuchung der in der Kälte mit Zusatz von NaCl-Lösung aufbewahrten Kaninchensubmaxillardrüse ist die histologische Veränderung im allgemeinen sehr gering, das Gewebe ist sehr gut erhalten, wenn auch bei genauer Untersuchung das Gewebe nicht ohne Veränderung bleibt. An den Endstückzellen wird das Protoplasma stärker oxyophil; die Struktur wird verwaschen; Pyknose, Chromatolyse und Kernschwund tritt vereinzelt auf; an den Ausführungsgangsepithelien kann man einen scholligen Zerfall des Protoplasmas, Pyknose, Chromatolyse, Karyolyse, Wandhyperchromatose, ein Verschwinden der Körnerzellen, eine Veränderung der *Altmannschen* Granula usw. feststellen. Bei 8-tägigen Präparaten sind diese Veränderungen ziemlich deutlich, aber der Fortschritt derselben bei längerer Aufbewahrungsdauer ist sehr langsam, so daß zwischen den 6- 8- und 17-wöchigen Präparaten kaum merkbare Unterschiede bestehen.

Ich habe auch die sonst ganz gleich behandelten Submaxillardrüsenstückchen bei einer Temperatur von 37° C 4—8 Tage lang aufbewahrt und habe auch bei diesen Präparaten eine fast ebenso gut erhaltene Zellstruktur beobachten können.

Der Grund dieser Differenz in den Resultaten von *Kraus* und *Lubarsch* einerseits und mir liegt wahrscheinlich darin, daß diese Autoren das Gewebe ohne Zusatz von physiologischer NaCl-Lösung aufbewahrten.

Mit dieser Annahme stimmt das Resultat von *Oka* (1920) überein, der bei Leber und Niere die autolytischen Veränderungen untersuchte und bemerkte, daß der autolytische Kernschwund bei fehlendem Zusatz von Kochsalzlösung rascher auftritt, obwohl die früheren Autoren, z. B. *Dietrich-Hegler*, keinen Unterschied der Kernveränderungen zwischen den mit und ohne NaCl-Lösungszusatz aufbewahrten Geweben gesehen hatten.

Daß die Aufbewahrungstemperatur das histologische Bild erheblich beeinflußt, ist schon von *Kraus*, *Goldmann* und *Schmaus-Albrecht* angegeben. Nach *Oka* verläuft die Kernschmelze (bei Leber und Niere) bei Körpertemperatur oder einer dieser nahe kommenden Temperatur am schnellsten, deutlich verlangsamt sie sich bei Zimmertemperatur, erheblich gehemmt wird sie durch abnorm niedrige (wenige Grade über 0) oder abnorm hohe (56°) Temperaturen. *Dietrich-Hegler* sahen bei Leber und Niere erhebliche quantitative Unterschiede der Kernveränderungen zwischen Körper- und Zimmertemperatur, aber im Falle des Muskels nur geringgradige. Bei meiner Beobachtung bis zu 8 Tagen

konnte ich nur sehr unbedeutende Unterschiede zwischen den histologischen Veränderungen der bei $+1^{\circ}\text{C}$ und bei $+37^{\circ}\text{C}$ aufbewahrten Stückchen beobachten.

Trotz dieser geringen und sich langsam entwickelnden histologischen Veränderungen bei der möglichst indifferenten Aufbewahrung in Kochsalzlösung zeigten die Stückchen bei der Transplantation und plasmatischen Explantation sehr rasche, deutliche und ausgedehnte regressive Veränderungen. So trat bei der Plasmakultur schon nach 2-tägiger Bebrütung in der Zentralzone eine Veränderung auf, die einer Veränderung bei 8-tägiger Aufbewahrung in Kochsalzlösung entspricht.

Besonders bemerkenswert ist hier das Auftreten der Kernschwundprozesse in der Peripherie des Stückes. Der Epithelkern wird zuerst hyperchromatisch oder pyknotisch, verliert die eigentliche Zeichnung, zeigt dann typische Wandsprossung oder Wanddegeneration, verliert immer mehr die chromatische Substanz und wird zuletzt ganz unsichtbar. So wird die periphere kernlose Randzone gebildet. Es kommt aber auch einfache Chromatinauslaugung vor ohne vorherige Chromatinumlagerung. Mit diesen Kernveränderungen zeigt das Protoplasma weitere regressive Veränderungen. Mit der Bebrütungszeit schreiten diese Veränderungen immer von der Peripherie gegen das Zentrum des Stückes hin fort.

Ganz ähnliche regressive Veränderungen habe ich auch bei den einfach mit Blutserum desselben Tieres *in vitro* kultivierten Präparaten gesehen, während hier die Zonenverhältnisse gewöhnlich nicht so scharf sich abhoben wie bei Plasmakulturen.

Die Gründe hierfür sind in dem wesentlich gesteigerten Zellstoffwechsel in der „Plasmakultur“ zu suchen. Wenn auch diese für die Epithelien nur in sehr bedingtem Maße als „physiologisch“ gelten darf, so entspricht ihr Medium doch wenigstens *vorübergehend* einem solchen, in dem die Zellen ihren Stoffwechsel ungehemmt aufnehmen können. Daher verläuft hier jeder Prozeß sehr viel schneller, bis zur Ausbildung von Zuständen, die regressive Veränderungen der Form hervorrufen. Gleichzeitig wird ähnlich, wenn auch nicht so so vollkommen wie im Transplantat, die Möglichkeit einer Auswaschung durch das umgebende Medium geboten. Zweifellos kommen nämlich *Diffusionsströme* in Betracht, welche von dem explantierten Stück in das Medium hinausführen. Man kann sich sehr leicht von ihrer Existenz überzeugen, wenn man bei blutreicheren Explantaten das Fortschreiten einer *hämolytischen Hofbildung* verfolgt, die dem Auswachsen bzw. Auswandern von Zellen oft vorangeht. Diese Diffusionsströme werden die Auslaugung in ähnlicher Weise befördern wie im Körper die Lymphströmung.

Während bei der Plasma- und Serumkultur diese *karyorrhektischen* Veränderungen sehr typisch sind und gut verfolgt werden können,

sind sie bei den Transplantaten nicht so typisch. Hier sieht man vielmehr Pyknose, *Chromatolyse* und *Karyolyse*.

Bei seiner Untersuchung der experimentellen Anämisierung der Niere, wies *Litten* (1880) darauf hin, daß, um nachweisbare histologische Veränderungen der abgestorbenen Zellen hervorzurufen, es des Absterbens im lebenden Gewebe, d. h. einer stattfindenden Zirkulation bedarf, indem er in dieser Hinsicht der *Weigertschen* Lehre von Koagulationsnekrose zustimmt und sie unterstützt. *Kraus* meint dagegen, daß der Kernschwund eine dem Zelltode überhaupt folgende Erscheinung und als ein chemischer und molekular-physikalischer Prozeß innerhalb der Zellen aufzufassen ist; der Einfluß der stattfindenden Zirkulation (Durchströmung im Sinne *Weigerts*) auf den Kernschwund ist nach ihm zweifelhaft oder höchstens nur von untergeordneter Bedeutung. *Goldmann* widersprach dieser Annahme, indem er behauptete, daß man zwar bei der aseptischen Aufbewahrung den Kernschwund bemerkt, aber die Ursache dieser Veränderung auf die physikalisch-chemische Auslaugung der imbibierten Flüssigkeit zurückzuführen ist und die Kerndekomposition, die *Kraus* an den verschwindenden Kernen beobachtete, nur ein Stadium der Chromatinlösung sei; ferner wies er darauf hin, daß der Kernschwund bei Durchströmung toter Gewebe mit plasmatischer Flüssigkeit im Körper z. B. beim Infarkt viel rascher als bei einfacher Imbibition im Reagensglasversuch erfolgt.

Arnheim (1890) erhielt an Stückchen (Leber und Niere), die 24 Stunden in verschiedenen Salzlösungen (z. B. 10proz. NaCl-Lösung, 0,5—1% Ammoniak, 10—20% phosphorsaures Natron, 0,5 proz Soda-lösung, 10% Ammonium- und Magnesiumsulfat, besonders in einer Lösung von 5,0 NaCl, 0,5 Nasulf., 0,2 Nacarb., 0,2 Naphosph., Aq. dest. 1000) bei Bruttemperatur verweilen, völligen Kernschwund am Rand des Stückes (wenn die Kapsel der betreffenden Organe abgezogen war); bei den Schnitten war der Kernschwund schon nach 12—18 Stunden überall vollständig. Bei Anwendung ganz schwacher Lösungen und nach sehr kurzer Einwirkung der gewöhnlichen Mittel trat eine diffuse Färbung der Kerne ein, welche schwächer als die reguläre Kernfärbung war. Häufig sah er die Randstellung von Chromatin oder einzelne Körner im Gewebe. Das Protoplasma wurde dabei körnig und zeigte bei diffuser Färbung eine große Verwandtschaft zum Eosin und Pikrinsäure. Nach ihm spielt demnach für das Zustandekommen das Eindringen kernlösender Flüssigkeit (Blutserum, NaCl-Lösung) eine große Rolle.

Bekanntlich haben *Schmaus-Albrecht* (1894) die Kernveränderungen in der Niere bei der Nierenarterienunterbindung und bei der aseptischen Aufbewahrung sehr genau beobachtet und verschiedene Formen unterschieden, die heute allgemein anerkannt sind.

Sie trennten Karyorrhexis von Chromatinschwund und von Karyolyse. Der Chromatinschwund kann zustande kommen entweder einfach bei den abgestorbenen Zellen, was aber in ihren Fällen verhältnismäßig selten gefunden wurde, oder mit den karyorrhektischen Veränderungen zusammen. Der Chromatinschwund wird durch die Auslaugung von der durchströmenden oder durchtränkenden Flüssigkeit wesentlich beeinflußt; aber sie hielten mit *Arnheim* als erste Ursache dennoch eine chemische Umwandlung des Chromatins in einen andern, in den Körpersäften löslichen Körper für notwendig.

Die Stellen, welche nach dem Absterben einer Durchströmung mit Blut ausgesetzt waren, zeigten raschen, innerhalb von 12 Stunden sich vollziehenden Chromatinschwund; innerhalb der abgestorbenen, der Durchströmung mit Blut nicht zugänglichen Partien zeigte sich in den ersten Tagen Karyorrhexis, ohne wesentliche Entfärbung, erst später auch letztere, und die achromatische Struktur des Kerns war noch lange erkennbar. Sie sahen auch ähnliche Vorgänge bei einem aseptisch „feucht“ oder in NaCl-Lösung aufbewahrten Gewebsstück. Diese Autoren wiesen ferner darauf hin, daß die Bedingungen, unter welchen überhaupt Karyorrhexis auftritt, nicht an das Leben der Zellen, ja nicht an die Anwesenheit derselben im lebenden Körper gebunden sind, daß aber, je mehr diese sich von dem Aufenthalt innerhalb des lebenden Organismus entfernten, desto mehr auch im allgemeinen die karyorrhektischen Figuren an Zahl und typischer Ausbildung verloren. Hierzu sind wesentlich einerseits die Gegenwart einer genügenden Menge von Flüssigkeit, andererseits eine entsprechende Temperatur. Was die Flüssigkeitsmenge betrifft, so schien es ihnen am günstigsten zu sein, wenn das Organstück einfach „feucht“ gehalten wird, *wobei sogar noch etwas Transsudat aus demselben heraustretet*. Die Sprossungen wenigstens traten bei reichlicher Durchtränkung unter sonst gleichen Verhältnissen viel spärlicher auf. Eine wirkliche Durchströmung würde der Ausbildung der Karyorrhexis durch rasche Chromatinlösung hinderlich sein.

Wenn man die Ergebnisse dieser Autoren überblickt und mit meinen vergleicht, so ist es sicher, daß das Zustandekommen des Chromatin- bzw. Kernschwundes in der peripheren Zone bei der freien Transplantation mit der von der Umgebung durchströmenden oder durchtränkten Körperflüssigkeit in innigster ursächlicher Beziehung steht, und diese Annahme gilt, wie bereits hervorgehoben, auch für das Auftreten des Kernschwundes bei den Explantaten. Wenn dennoch quantitative Unterschiede im Verhalten bei Explantation und Implantation bestehen, derart, daß im Transplantat der einfache Chromatin- und Kernschwund vorherrscht und die typische Karyorrhexis gering ist, während im Explantat (im Plasma und Serum) nach derselben Zeitdauer die karyorrhektischen Veränderungen sehr häufig und typisch auftreten, so wird

dies durch die Auffassung von *Schmaus-Albrecht* verständlich, daß beim ersten Fall die Durchströmung der Flüssigkeit sehr stark ist und so die Kernsubstanz rasch ausgelaugt wird, während im letzteren Fall die Durchtränkung allmählicher vor sich geht und die karyorrhektischen Vorgänge daher ziemlich ungestört ablaufen können.

Bei den Transplantaten verwickelt sich das histologische Bild der inneren Zone noch durch völlig in Trümmer zerfallende Leukocyten, die naturgemäß bei Explantaten völlig fehlen.

Beim Auftreten von Karyorrhesis im Explantat ist ihre Lokalisation eigentümlich. Diese Kernveränderungen (besonders typische Kernwandsprossung) treten zuerst nicht im Innern des Stückes, sondern in der Peripherie des Stückes bzw. in der Peripherie der Zentralzone auf, wo sie an die schon ausgebildete periphere kernlose Zone angrenzt; mit der Zeit schreiten sie gegen das Zentrum hin fort, und erst nach einer gewissen Zeitdauer sieht man diese Veränderungen überall in der Zentralzone. Man kann von innen nach der Peripherie des Stückes hin verschiedene Stadien der karyorrhetischen Kernveränderungen verfolgen.

Aus dieser eigentümlichen Lokalisation der Karyorrhesis bei der Explantation in Plasma und Serum und aus dem Befund bei der einfachen Aufbewahrung in physiologischer NaCl-Lösung (sowohl bei 1° C als auch bei 36° C), wobei die Veränderung bedeutend schwächer ist und die soeben beschriebenen Verhältnisse ganz fehlen, ergibt es sich, daß die Durchtränkung der absterbenden oder abgestorbenen Zellen mit Körperflüssigkeit nicht nur mit dem Zustandekommen von Chromatin- bzw. Kernschwund, sondern auch mit den karyorrhektischen Vorgängen in irgendwelchen ursächlichen Beziehungen steht.

Der Umstand, daß im Zentrum anfangs die Veränderungen sehr gering bleiben, kommt nicht daher, daß sich diese Partie in einem günstigeren Ernährungszustande als die Peripherie befindet, sondern von dem mangelhaften Einfluß der von außen her durchtränkenden Flüssigkeit.

Daraus kann man mit großer Wahrscheinlichkeit folgern, daß das Zustandekommen der typischen Karyorrhesis im Explantat der Speicheldrüse durch die Einwirkung der langsam durchtränkenden Körperflüssigkeit mehr gefördert wird, als wenn das Gewebe einfach im Zustand der organeigenen Feuchtigkeit bleibt.

Der Befund, daß bei Serumkultur die örtliche Verteilung von karyorrhetischen und karyolytischen Erscheinungen im allgemeinen etwas unregelmäßiger ausfällt als bei Plasmakultur, ist vielleicht auf die vollkommene Durchtränkung des lappig gebauten Drüsengewebes mit Serum zurückzuführen.

Was die Natur der kernlösenden Flüssigkeit anbelangt, so dachte *Weigert* an Plasma, indem es als Koeffekt der Zellkoagulation den Kernschwund verursacht.

Nach *Arnheims* Auffassung wird das Chromatin von den abgestorbenen Zellen so wenig festgehalten, daß es ihnen auch durch Agentien (Serum, NaCl-Lösung) entzogen wird, welche, obwohl sie ihn beständig durchströmen, den lebenden Kern nicht zu verändern vermögen. Er nahm als kernlösende Flüssigkeit die Alkalisalzlösung an und legt kein Gewicht auf die Differenz zwischen Serum und NaCl-Lösung.

Albrecht sah (1900) die Kernwandsprossungen an Gewebszellen verschiedener Art, insbesondere an Endothelzellen in Schnitten, die in Chlorcalciumlösung gebracht waren.

Nach meiner Untersuchung an der Speicheldrüse ist die graduelle Verschiedenheit der Kernveränderungen zwischen den in Plasma bzw. Serum einerseits und in physiologischer NaCl-Lösung andererseits aufbewahrten Stückchen unter sonst ganz gleichen Bedingungen sehr deutlich. Während in Plasma und Serum nach einiger Zeit in bestimmter Lokalisation sehr deutliche Kernveränderungen auftreten — und das stimmt im großen und ganzen mit den Befunden von *Arnheim* überein — sind die Veränderungen in aseptischer NaCl-Lösung nach derselben Zeit äußerst gering, und die besonders in der Peripherie des Stückes auftretende kernlose Zone, die *Arnheim* bei seinen Versuchen bemerkte, wurde niemals beobachtet; mir scheint es sogar wahrscheinlicher, daß die postmortale und nekrobiotische Kernveränderung durch die physiologische NaCl-Lösung mehr oder weniger gehemmt wird, vermutlich einem Absterben bei allgemein gehemmter Lebenstätigkeit entsprechend.

Jedenfalls möchte ich aus den obenerwähnten Ergebnissen für das Zustandekommen der im lebenden Körper unter aseptischen Bedingungen vor sich gehenden nekrobiotischen oder postmortalen Veränderungen ein großes Gewicht auf die Einwirkung der Körpersäfte legen, und aus diesem Grunde möchte ich der Annahme von *Dietrich-Hegler* beitreten, wenn diese Autoren äußern, daß die Bedeutung des endocellulären Enzyms bei der Entstehung der histologischen Veränderungen der Autolyse und der Nekrobiose viel geringer ist, als *Jacob* gelegentlich meinte.

Im folgenden möchte ich kurz einige Ausführungen über die *Verfettungsfrage* machen.

Es gibt viele Arbeiten, die sich mit dem Auftreten von Fetten oder fettähnlichen Substanzen im aseptisch aufbewahrten oder von der normalen Zirkulation abgetrennten Geweben beschäftigen (bei aseptischer Aufbewahrung: *Hauser, Kraus, Wentscher, Lindemann, Albrecht, Dietrich-Hegler, Kawamura*; beim anämischen Infarkt: *Recklinghausen, Litten, Israel, Fischler, Kawamura*; bei Transplantation: *Hagemeister, Ribbert, Schneider, Dietrich, Richter, Griesser*).

Nach meinen Untersuchungen bei aseptischer Aufbewahrung von 2–120 Tagen im Eisschrank trat keine mit Sudan III oder Nilblausulfat färbbare Substanz auf.

Über das Auftreten von Fett bei Transplantation sind schon von den obengenannten Autoren viele Untersuchungen angestellt worden, und ich kann hier nichts weiteres hinzufügen.

Über die Zellverfettung bei Plasmakultur ist von *Lambert-Hanes* (1913) berichtet worden. Nach diesen Autoren häufen sich bei der Deckglaskultur die Fettkörnchen rasch im Protoplasma derjenigen Zellen an, die aktive amöboide Bewegungen machen; diese Körnchen sind isotrop und mit Sudan III färbbar; sie nehmen an Zahl mit dem Alter der Zellen zu, bis das Cytoplasma nach 5–10 Tagen Bebrütung von ihnen ausgefällt wird. Über die Genese dieser Verfettung hatten diese Autoren die Ansicht, daß es sich hier wahrscheinlich um eine aktiv aufbauende Funktion der Zelle handelt und daß das Fett von der Zelle aus den Bestandteilen des im Kulturplasma enthaltenen Fettes synthetisiert wird, es soll eine Schwächung aufbauender Zelltätigkeit zeigen und stellt eine Infiltration, keine Degeneration dar. Wenn die mit Fett angefüllten Zellen aus dem alten Plasma ins neue überführt wurden, so war der Fettgehalt der Zellen während der ersten Tage nach dem Transport deutlich vermindert. Der erneuerte Nahrungsvorrat scheint, nach diesen Autoren, in irgendeiner Weise den Zellstoffwechsel verbessert zu haben.

Bei meiner Untersuchung mit linsen- bis erbsengroßen Speicheldrüsenstückchen tritt die Fettsubstanz nur in denjenigen Zellen auf, die sich in der Peripherie des Stückchens befinden, und zwar in den ersten Bebrütungstagen in den vereinzelteten Bindegewebszellen, in den Wanderzellen und in den Ausführungsgangsepithelien, welche letztere ja zwar in der sonst kernlosen Zone liegen, aber meistens noch relativ gut erhaltene Kerne haben. In dem Stadium, in welchem die Epithelregeneration deutlich bemerkbar ist, findet man die Fettsubstanzkörner auch in den neugebildeten Epithelien, und zwar ganz am Rand des Stückchens. Mit der Zeit werden die Tröpfchen dichter und größer, und so werden die fettkörnerhaltigen Zellen öfter angetroffen; die anfangs spindelig geformten Bindegewebszellen werden bedeutend bauchiger. Die fetttröpfchenhaltigen, aber kernlosen Ausführungsgangsepithelien kann man jetzt häufiger beobachten. Ungefähr am 11. Bebrütungstage erreicht die Verfettung den höchsten Grad.

Was die physikalische und mikrochemische Beschaffenheit dieser Substanz betrifft, so ist sie mit Sudan III gelbbrot färbbar, mit Nilblausulfat tiefblau (selten sind rötlich-bläuliche Körnchen beigemischt), durch Osmium wird sie geschwärzt (Nachbehandlung mit Xylol), in Glycerinwasser ist sie nicht doppelbrechend, das *Smith-Dietrichs*che Färbeverfahren fällt positiv aus.

Schon aus diesen Reaktionen ergibt sich, daß es sich nicht um Neutralfette oder Cholesterinester handelt. Der Befund, daß diese Körnchen

in den Zellen der Zentralzone und in den karyorrhektischen Zellen an der Grenze beider Zonen fehlen und in der peripheren Zone wenigstens in den ersten Bebrütungstagen nur in den morphologisch gut erhaltenen Zellen gefunden werden, spricht für die Annahme, daß das Auftreten dieser Substanz mit dem umgebenden Plasma in engster Beziehung steht und mit der Erhaltung des Zellebens innig verknüpft ist.

Man kann wohl diese Substanz als zu den Lipoiden gehörig ansehen, die von den früheren Forschern am Rande der anämischen Infarkte und der Transplantate gefunden worden sind.

Es wäre sehr interessant, wenn man auf die Frage der Herkunft dieser Fettsubstanz näher eingehen könnte, da es mir in vielen Fällen unklar geblieben ist, ob die Fettsubstanz, die am Rand der Transplantate gefunden wird, vom umgebenden Medium in die Zelle transportiert ist, wie *Hagemeister*, *Foà*, *Griesser* u. a. meinen, oder ob diese Substanz von den freiwerdenden fettartigen Bestandteilen der zugrunde gegangenen Zellen stammt, wie *Dietrich* es aus der chemischen Bestimmung wahrscheinlich gemacht hat („resorptive Verfettung“ ist in einem Teil meiner Beobachtungen wenigstens wahrscheinlich), oder ob eine Anhäufung abnormer Stoffwechselprodukte vorliegt, wie sie einem anderen, größeren Teil meiner Beobachtungen als nächstliegende Erklärung sich darbietet.

Meine Befunde, daß die Fettsubstanz nur in der peripheren Zone auftritt, wo ein vorgeschrittener Zerfall der Zellen stattfindet, aber zugleich das Stück in innigem Austausch mit Plasma steht und die Tätigkeit der erhalten gebliebenen Zellen am stärksten ist, außerdem der Umstand, daß sie in der physiologischen NaCl-Lösung (bei 37° und bei 1° C) nach derselben Zeit nicht gefunden wird, wobei nur ein geringer Zellverfall und zugleich keine Zellproliferation auftritt, stimmen gut zu dieser Vorstellung.

Nachdem ich den qualitativ ganz ähnlichen Verfettungsprozeß auch bei der Serumkultur gefunden habe (die Fettsubstanz befindet sich nur in der peripheren Zone in den Ausführungsgangsepithelien, in den Stützgewebszellen und in Wanderzellen, die Proliferation besonders der Epithelien ist meist ganz ausgeblieben, und dementsprechend ist die Menge der Fettsubstanz am peripheren Rand viel geringer als bei der Plasmakultur), wollte ich das Gewebe in dem fettsubstanzfreien Serum züchten, aber es gelang mir *nicht*, die Fettsubstanz aus diesem Kulturmedium zu entfernen, in welchem ich nach *Bangscher* Mikromethode von Anfang an kein Neutralfett und kein Cholesterin, aber Gruppen von mit Alkohol extrahierbaren Substanzen — Seifen, Cholesterinestern und Phosphatiden (als Fettsäure berechnet) — deutlich nachweisen konnte, ohne daß bisher ihre genauere Bestimmung im einzelnen gelungen wäre.

Somit kann ich über die Herkunft dieser Fettsubstanz keine entscheidende Antwort geben. Nur möchte ich hier an die Angabe von *Kawamura* erinnern, der sagt, daß bei der exogenen Lipoidbildung Phosphatide und Seifen eine gewisse Rolle spielen.

B. Überlebensfähigkeit.

Wenn man einen kurzen Rückblick auf die Literatur über die *Vita propria* der Gewebszellen von Warmblütlern wirft, so ist zu erwähnen, daß *Ollier* schon 1859 entdeckte, daß das Periost vom Kaninchen noch 24 Stunden nach dem Tode des Tieres mit Erfolg überpflanzt werden kann. *Grohé* (1899) gelang die Transplantation des Kaninchenperiosts 100 Stunden nach dem Tode des Tieres. *Morpurgo* (1899) bekam beim Hühnerperiost bis zu 8 Tagen positive Transplantationsresultate. *Saltykow* (1900 und 1901), der die aseptisch in Agarröhrchen aufbewahrten Schwänze von Ratten subcutan transplantierte, fand, daß nicht nur Periost, sondern auch Knorpel- und Muskelzellen bis zu einer Aufbewahrungsdauer von 14 Tagen regenerationsfähig sind. Nach *Marchand* (1901) sind die Muskelkerne noch 4—5 Tage nach der Entnahme aus dem Körper wucherungsfähig. Die Überlebensfähigkeit des Hautepithels ist von *Wentscher* und *Enderlen* untersucht worden. *Wentscher* (1898) gibt an, daß er bei einem 22 Tage lang „trocken“ aufbewahrten Hautlappen Regeneration (Zellteilungsfiguren) nach Transplantation gesehen habe. Kurz darauf machte *Enderlen* (1898) die Nachprüfung dieses Versuches und konnte bei 4 Tage lang aufbewahrten Hautlappen die Regenerationsfähigkeit nachweisen, während bei 5—6 Tage lang aufbewahrten die Resultate negativ ausfielen.

Über die Überlebensfähigkeit der Drüsenzellen geben bis jetzt nur die Untersuchungen *Lubarschs* und seines Schülers *Prochownik* Aufschluß. *Lubarsch* fand 1898, daß ein Submaxillardrüsenstück vom Kaninchen, welches 3 Tage lang im sterilen Gläschen im Dunkeln und in der Kälte aufbewahrt worden war, mit positivem Erfolg in die Niere eingepflanzt werden konnte. *Prochownik* (1903) setzte die Versuche fort. Er bewahrte die Stückchen der Submaxillarspeicheldrüse, Schilddrüse, Hoden, Mamma und Pankreas unter verschiedenen Bedingungen auf und transplantierte nach verschiedenen Zeitabständen. Während die Resultate von Mamma und Pankreas stets negativ waren, bekam er ein positives Implantationsresultat bei der Submaxillardrüse bis zu 54½ Stunden, bei Hoden und Schilddrüse bis zu 48 Stunden Aufbewahrung im Eisschrank. Die Grenze bei der Speicheldrüse bleibt also etwas hinter dem Resultat *Lubarschs* zurück, was aber, wie er selbst annimmt, auf die ungünstigen äußeren Bedingungen zurückzuführen ist, unter denen er arbeiten mußte.

Im Jahre 1907 hatte *Lubarsch* diese Versuche wieder aufgenommen. Er bewahrte dabei die Speicheldrüsenstückchen im Eisschrank bei

Temperaturen von $+8$ und $+2^{\circ}\text{C}$ und hatte gesehen, daß diese Stückchen nach 10, 12 und 14 Tagen immer noch mit positivem Regenerationsresultat transplantiert werden konnten.

Nun ist es durch meine Untersuchungen festgestellt, daß die Speicheldrüse noch erheblich länger überleben kann; bei einer Temperatur von 1°C konnte ich eine Vita propria bis 32 Tage feststellen.

Aber mit dieser erheblich langen Dauer ist noch nicht die maximale Grenze der Vita propria erreicht, da ich meine Versuche nicht noch länger ausgedehnt habe und die höchsten — individuell wohl verschiedenen — Grenzwerte nicht festlegen konnte.

Wie Ehrlich u. a. bei Mäusetumoren und Lubarsch bei Submaxillardrüsen bemerkte, wird die regenerative Wucherung mit der Aufbewahrungsdauer geringer.

Lubarsch wies nach, daß die 10, 12 und 14 Tage lang aufbewahrten Stückchen viel geringere regenerative Wucherung zeigten als die direkt nach Herausnahme implantierten, und machte darauf aufmerksam, daß eine gewisse Übereinstimmung in der Vitalität der normalen Zellen und der Geschwulstzellen vorhanden ist.

In den von mir erhaltenen Ergebnissen haben sich bei 4–5tägigen Stückchen in allen Versuchen ausnahmslos positive Regenerationserscheinungen der Epithelien gezeigt, vorausgesetzt, daß die Stelle nicht eiterte (ja sogar bei nicht unerheblicher Eiterung wurden noch hier und da geringe Regenerationserscheinungen gesehen, wie sie schon Prochownik beobachtete). Nach 8 Tagen sinkt die Ergiebigkeit der Epithelregeneration mit der Zeit allmählich.

Hand in Hand mit diesem zeitlichen Nachlassen der Erfolge wird die Intensität und die Extensität der Epithelregeneration immer beschränkter (wenn man auch hier eine gewisse individuelle Verschiedenheit berücksichtigen muß), so daß bei 31 und 32 Tagelang aufbewahrten Stückchen nur an einer Stelle winzige Zellhaufen oder kurze Schläuche neugebildet sind.

Man kann daraus schließen, daß zwar das Speicheldrüsengewebe 32 Tage lang bei $+1^{\circ}$ außerhalb des Tierkörpers seine Vita propria erhalten kann, aber seine Regenerationskraft durch dieses langdauernde Aufbewahren erheblich beeinträchtigt wird.

Dieses Resultat stimmt mit dem oben erwähnten Ergebnis von Lubarsch überein und bietet seiner Anschauung eine weitere Stütze.

Daß auf die Erhaltung der Vita propria eine gewisse Kälte günstig wirkt, ist schon lange bekannt. So hat Ollier bei seinem Transplantationsversuch gefunden, daß das Periostgewebe besser auf Eis als bei Zimmertemperatur konserviert wird. Morpurgo fand, daß das bei $3-6^{\circ}\text{C}$ gehaltene Hühnerperiost noch nach 192 Stunden lebensfähig ist, bei einer Temperatur von 15°C nur 168 Stunden und bei $40-41^{\circ}\text{C}$ nur noch 100 Stunden nach dem Tode lebensfähig ist. Busse, der im

operativ ausgeschnittenen menschlichen Nasenpolypen noch 18 Tage die Flimmerbewegung sah, bewahrte das Material in einer Eiskammer oder bei einer Temperatur von 4°C auf. *Wentscher* bewahrte die Hautlappen in einem kühlen Raume oder nötigenfalls im Eisschrank auf.

Lubarsch hat schon in seiner ersten Mitteilung angegeben, daß das Stück der Speicheldrüse im Dunkeln und in der Kälte aufbewahrt war, nachher konservierte er das Material bei $+8$ und $+2^{\circ}\text{C}$.

Prochownik erhielt positive Transplantationsresultate bei der Speicheldrüse nur bis zu einer Aufbewahrungszeit von 18 Stunden bei Bruttemperatur, während er bei Eisschranksaufbewahrung bis $54\frac{1}{2}$ Stunden lang ein positives Resultat erhalten konnte.

Ich habe auch 2 Versuchsfälle, bei denen ich in einem das Material 4 Tage lang, im anderen 5 Tage lang bei 37°C im Reagensglas mit NaCl-Lösung aufbewahrt habe; alle diese Versuche fielen jedoch negativ aus.

Diese Versuchszahl ist zwar sehr gering, aber es ist doch auffallend, daß andererseits bei den 4–5 Tage lang im Eisschrank aufbewahrten Stückchen das Resultat ohne eine einzige Ausnahme immer positiv ausgefallen ist. Danach kann man wohl sagen, daß die *Vita propria* der Speicheldrüse bei 37°C erheblich kürzer erhalten bleibt als bei $+1^{\circ}\text{C}$. So stimmen meine Ergebnisse wieder mit denen der früheren Autoren überein. Diese Tatsache stützt wieder *Lubarschs* Auffassung über das Zustandekommen der anämischen Nekrosen bzw. Infarkte, wenn er bemerkt, daß die Absperrung des Blutzuflusses nicht durch ungenügende Nahrungszufuhr verderblich wirkt, sondern dadurch, daß die noch weiter arbeitenden Zellen schädliche Stoffwechselprodukte hervorbringen, die infolge der Aufhebung des Kreislaufes nicht fortgeschafft werden, sondern liegen bleiben und die Zellen vergiften, es sich also in der Regel um eine anämisch-autotoxische Nekrose handelt.

Natürlich wird jede Art von Zellen gegen die Blutabspernung in verschiedenem Grade resistent sein, und es ist sehr möglich, daß diejenigen Organe, bei denen wir gewöhnlich im lebenden Körper anämische Infarkte finden, gegen Blutabspernung weniger resistent sind als die Speicheldrüse, was aber nur eine graduelle Verschiedenheit der betreffenden Zellen bedeutet und entweder von den quantitativen und qualitativen Verhältnissen der Stoffwechselprodukte oder von der Resistenz gegen diese Stoffwechselprodukte abhängt.

Mir ist es aufgefallen, daß trotz der großen Unterschiede der Transplantationsresultate die histologisch nachweisbaren Unterschiede zwischen den bei $+37^{\circ}$ und bei $+1^{\circ}\text{C}$ aufbewahrten Stückchen sehr gering sind und auf der anderen Seite auch die histologischen Unterschiede zwischen verschieden lange aufbewahrten Stücken ziemlich gering sind. Weiterhin werden die *Altmannschen* Granula unfärbbar, bevor die Zellen ihre Regenerationsfähigkeit bei einer Reimplantation

verlieren, so daß es mir vorläufig nicht möglich ist, aus dem histologischen Bilde des aufbewahrten Stückchens einen sicheren Rückschluß auf die Regenerationsfähigkeit bei der Transplantation zu ziehen.

Die Frage, welcher Kältegrad für die Erhaltung des eigenen Zelllebens optimal ist, und ob diese Optimaltemperatur je nach der Zellart etwas verschieden ist, bleibt noch ganz offen; wichtig ist nur eine tunliche Herabsetzung des zellulären Umsatzes, die Herstellung einer *Vita minima*, wie wir sie von den Ruhezuständen niederer Organismen her seit langem kennen.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich Herrn Geheimrat *Lubarsch* für die mir bei meiner Arbeit erteilten Anregungen meinen innigsten Dank aussprechen.

Gleichzeitig danke ich auch Herrn Dr. *Kuczynski* für seine liebenswürdige Unterstützung bei den Explantationsversuchen, die in der mikrobiologischen Abteilung des hiesigen pathologischen Instituts unternommen worden sind.

Literaturverzeichnis.

- Albrecht*, Pathologie der Zelle. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 7. Jahrgang 1900—1901. — *Altmann*, Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. Leipzig 1893. — *Arnheim*, Koagulationsnekrose und Kernschwund. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **120**. 1890. — *Barfurth*, Regeneration und Transplantation. Wiesbaden 1916. — *Busse*, Über das Fortleben losgetrennter Gewebsteile. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **149**. 1897. — *Cameron, O.* und *Brownlee*, The effect of low temperatures on coldblooded animals. Ref. Zentralbl. f. d. ges. experim. Med. 1914. — *Carraro, A.*, Über Regeneration in den Speicheldrüsen. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **3**, Heft 1. 1909. — *Dannehl*, Über die cadaveröse Veränderung der Altmannschen Granula. Inaug.-Dissert. Berlin 1892. — *Dietrich* und *Hegler*, Die morphologischen Veränderungen aseptisch aufbewahrter Organe in ihren Beziehungen zur Autolyse und fettigen Degeneration. Arbeiten aus d. pathol. Institut zu Tübingen. Bd. 4. 1904. — *Dietrich*, Experimente über Fettbildung. Verhandl. d. pathol. Ges., 9. Tagung 1906. — *Dietrich*, Wandlungen der Lehre von der fettigen Degeneration. Arb. a. d. pathol. Inst. Tübingen **5**. 1906. — *Dietrich*, Über den Fettgehalt pathologisch veränderter Nieren. Verhandl. d. deutsch. pathol. Ges. XI. Tagung, 1907. — *Dietrich*, Die Störungen des zellulären Fettstoffwechsels. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat., 13. Jahrg., II. Abt. 1909. — *Dürken*, Einführung in die Experimentalzoologie. Berlin 1919. — *Ehrlich*, Experimentelle Carcinomstudien an Mäusen. Arb. a. d. Inst. f. exp. Therap. Frankfurt a. M. 1906. — *Enderlen*, Über die Anheilung getrockneter und feucht aufbewahrter Hautläppchen. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **48**. 1898. — *Ernst*, Handbuch der allgemeinen Pathologie, herausgegeben von Krehl-Marchand, Bd. III, Abt. 1 u. 2. — *Fischler*, Über den Fettgehalt von Niereninfarkten, zugleich ein Beitrag zur Frage der Fettdegeneration. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **170**. 1902. — *Fuckel*, Über die Regeneration der Gl. submaxillaris und infraorbitalis beim Kaninchen. Inaug.-Diss. Freiburg i. Br. 1896. — *Goldmann, E.*, Über die morphologischen Veränderungen aseptisch aufbewahrter Gewebstücke und deren Beziehung zur Koagulationsnekrose. Fortschr. d. Med. 1888. — *Grawitz*, Biologische Studie über die Widerstandsfähigkeit lebender tierischer Gewebe. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 1897. — *Griesser*, Versuche über Fettbildung in implantierten Organen. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol.

Anat. **51**. 1911. — *Grohé*, Vita propria der Zellen des Periosts. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **155**. 1899. — *Hegemeister, F.*, Beiträge zur Kenntnis des Fettschwundes und der Fettbildung in ihrer Abhängigkeit von Zirkulationsstörungen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **172**. 1903. — *Heidenhain, M.*, Plasma und Zelle. Jena 1911. — *Held, H.*, Beobachtungen am tierischen Protoplasma. Arch. f. Anat. u. Physiol., Anat. Abt., Jahrg. 1899. — *Kawamura*, Die Cholesterinesterverfettung. Jena 1911. — *Klebs*, Allgemeine Pathologie, 1889, Teil II. — *Kraus, Fr.*, Über die in abgestorbenen Geweben spontan eintretenden Veränderungen. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **22**. 1887. — *Krause, R.*, Mikroskopische Anatomie der Wirbeltiere I. Berlin und Leipzig 1921. — *Lambert und Hanes*, Beobachtungen an Gewebskulturen in vitro. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **211**. 1913. — *Lever*, Die freie Transplantation, I. Teil, Stuttgart 1919. — *Lindemann*, Über pathologische Fettbildung. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **25**. 1899. — *Lipschütz*, Allgemeine Physiologie des Todes. Braunschweig 1915. — *Litten*, Untersuchungen über den hämorrhagischen Infarkt und über die Einwirkung arterieller Anämie auf das lebende Gewebe. Zeitschr. f. klin. Med. **1**. 1880. — *Lubarsch*, Realenzyklopädie II. — *Lubarsch*, Über Gewebs-embolien und Gewebsverlagerungen. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges., I. Tagung, 1898. — *Lubarsch*, Zur Lehre von den Geschwülsten und Infektionskrankheiten. Wiesbaden 1899. — *Lubarsch*, Allgemeine Pathologie, I. Bd., I. Abt. Wiesbaden 1905. — *Lubarsch*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **5**. 1907. — *Marchand*, Transplantation in den Fragen der Wundheilung. Stuttgart 1901. — *Morpurgo*, Die Vita propria der Zellen des Periosts. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **157**. 1899. — *Müller, E.*, Drüsenstudien. Arch. f. Anat. u. Physiol., Anat. Abt., Jahrg. 1896. — *Nussbaum*, Über den Bau und die Tätigkeit der Drüsen. Arch. f. mikroskop. Anat. **13**. 1877; **5**. 1878; **16**. 1879. — *Oka*, Zur Frage der postmortalen Autolyse der Zellgranula. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **228**. 1920. — *Opel*, Lehrbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Wirbeltiere, III. Teil, 1900. — *Opel*, Explantation. Handwörterbuch der Naturwissenschaften, Bd. III, S. 812 u. 818. 1913. — *Pincussen*, Mikromethodik. Leipzig 1921. — *Prochowik*, Über Widerstands- und Lebensfähigkeit epithelialer Zellen. Zeitschr. f. allg. Physiol. **3**, 1. 1903. — *Richter*, Die Veränderungen in der Bauchhöhle implantierter Organe in ihren Beziehungen zur fettigen Degeneration. Arb. a. d. pathol. Inst. Tübingen **5**. 1906. — *Ribbert*, Über Veränderungen transplanterter Gewebe. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen **6**. 1898. — *Ribbert*, Die morphologischen Verhältnisse bei Gegenwart von Fett in den Zellen und ihre Vermehrung für die Frage nach der Herkunft des Fettes. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges., VI. Tagung 1904. — *Ribbert*, Einige Mitteilungen zur Transplantation und Regeneration. Verhandl. d. Ges. dtsh. Naturforsch. u. Ärzte. 80. Versammlung. 1908. — *Saltykow*, Über Transplantation zusammengesetzter Teile. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen **9**. 1900. — *Saltykow*, Neue Versuche über die Vita propria. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen **12**. 1901. — *Schmaus und Albrecht*, Über Karyorhexis. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **138**, Suppl.-Heft. 1894. — *Stechelmacher*, Experimentelle Nekrose und Degeneration der Leber. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **57**. 1913. — *Weigert*, Über Croup und Diphtherie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **70**. 1877; **72**. 1878. — *Weigert*, Kritische und ergänzende Bemerkungen zur Lehre von der Koagulationsnekrose mit besonderer Berücksichtigung der Hyalinbildung und der Umprägung geronnener Massen. Dtsch. med. Wochenschr. 1885. — *Weigert*, Koagulationsnekrose oder Nekrose mit Inspissation. Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **11**. 1891. — *Wentscher*, Experimentelle Studien über das Eigenleben menschlicher Epidermiszellen außerhalb des Organismus. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **24**. 1898.