

Über die Überpflanzung von abgetöteten Bindegewebsstücken.

Erwiderung an Fr. Weidenreich und A. Busacca.

Von

J. Nageotte (Paris)¹⁾.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 11. Juni 1926.)

In 2 in diesem Archiv erschienenen Arbeiten²⁾ behandeln Prof. *Weidenreich* und Dr. *Busacca* die Ergebnisse von Untersuchungen, mit denen ich mich seit 10 Jahren unter dem Titel „Greffes mortes de Tissu conjonctif“, „Überpflanzung von abgetötetem Bindegewebe“ beschäftige³⁾.

Weidenreich hat eine sehr genaue Beobachtung mitgeteilt, deren einziger Mangel darin besteht, daß es eine einzige ist. Man muß doch aber, um ein ernst zu nehmendes Urteil über eine so verwickelte Frage abzugeben, eine größere Anzahl verschiedener Fälle, in verschiedenen Stadien, studiert und alle Verlaufsmöglichkeiten verfolgt haben, die sich aus der Art des verwendeten Gewebes ergeben. Im übrigen stimme ich mit dem Verfasser in bezug auf die Richtigkeit und den Wert, jedoch nicht über die Deutung, der von ihm beschriebenen Bilder, völlig überein. Also werde ich mich mit ihm nur über die durch die beobachteten Tatsachen aufgerollten allgemeinen Probleme auseinanderzusetzen haben.

Die sich hier ergebenden Fragestellungen sind nicht ganz einfach und müssen möglichst genau geführt werden.

1. Kann das Gewebe eines bindegewebigen Pfropfstückes, das in Alkohol oder Formalin abgetötet und dann in das Gewebe eines lebenden Tieres verpflanzt wird, wieder, wie ich es mitgeteilt habe, von lebenden Fibroblasten aus dem Gewebe des Wirts besiedelt und mit Gefäßen versorgt werden, ohne Rücksicht auf Knochen und Knorpel?

Dieser 1. Punkt ist augenscheinlich so weit geklärt: *Weidenreich* hat wie ich die Besiedelung von Sehngewebe durch typische Fibroblasten

¹⁾ Aus dem Französischen übersetzt.

²⁾ *Fr. Weidenreich*, Über die Transplantation konservierter Sehnen. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **250**. 1924. — *Archimede Busacca*, Über die Transplantation konservierter Sehnen. Im Anschluß an die Arbeit von *Fr. Weidenreich*, *Ibidem* **258**. 1926.

³⁾ Es ist überflüssig, zu betonen, inwiefern diese Benennung von der üblichen abweicht. Das Ergebnis wird, hoffe ich, den gebrauchten Ausdruck rechtfertigen.

und seine Vascularisation festgestellt; außerdem erkennt er an, daß die *Fibroblasten sich zu den in Formalin gehärteten kollagenen Fasern wenigstens topographisch genau so verhalten, wie zu den lebenden Fasern des Körper selbst.*

2. Kann sich das Gewebe eines toten Pfropfes mit den Wirtsgeweben so vereinigen, wie sich bei per primam-Heilung die beiden Schnittflächen mit einander vereinigen? Dies würde also die Herstellung einer Verbindung zwischen der unversehrt erhaltenen kollagenen Fasern des Transplantates und denen des Gewebes des Wirts bedeuten.

3. Der Versuch zeigt die nackte Tatsache, daß unter bestimmten Bedingungen ein totes Pfropfstück, das in das Wirtsgewebe eingewachsen ist, bei Betrachtung mit bloßem Auge die Eigenart seiner Form und seines Aussehens dauernd unverändert beibehält (Abb. 1); er zeigt ferner, daß der Pfropf wieder von Fibroblasten und Gefäßen besiedelt wird und sich dann mikroskopisch nicht mehr von lebendem Gewebe unterscheidet (Abb. 2). Sind nun seine kollagenen Fasern, die sich morphologisch nicht verändert haben, die gleichen, die mit überpflanzt wurden, oder sind sie ebenso wie die Zellen ersetzt worden?

Mit anderen Worten: kann der Organismus die Grundsubstanz eines abgetöteten Bindegewebstransplantates mit neuen Zellen versehen und dauernd in diesem Zustande erhalten, ohne daß eine Verdrängung eintritt, indem das Transplantat den Charakter eines lebenden Gewebes annimmt — gleich ob es als Ersatz für einen Substanzverlust dient (funktionelle Pfropfung), oder ob es nur einfach unter die Haut eingeführt ist, wo es nutzlos liegen bleibt (nicht funktioneller Pfropf)? Und wenn dies zutrifft, hat dann dieses alte Gewebe *alle* Eigenschaften wieder angenommen, die seiner Rolle im lebenden Gewebe entsprechen, also auch die, sich zu verändern und sich anzupassen, falls physiologische oder pathologische Bedingungen eintreten, die eine solche Veränderung notwendig machen?

Nach einer langen und gründlich durchgeführten Versuchsreihe stehe ich nicht an, alle diese Fragen zu bejahen. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einige allgemeine Ansichten über die Natur und Eigenschaften der Bindesubstanz, die bisher für ganz sicher galten, nachzuprüfen. Hier liegt sicher der Grund für den Widerstand, der meiner Meinung in diesem Punkt entgegengesetzt wird.

Und doch sind die Tatsachen so einfach und sprechen alle in demselben Sinne. Um sie klarzulegen und verständlich zu machen, muß man nur methodisch arbeiten, recht viel und möglichst einfache Operationen ausführen und jedesmal die toten Pfropfstücke mit den entsprechenden lebend verpflanzten vergleichen. Unter den Fehlerquellen ist eine besonders zu fürchten: die nichteitrige Infektion der experimentellen Wunde, die so häufig ist und doch so oft verkannt wird.

In meinen früheren Schriften (*Nageotte I*) habe ich auseinandergesetzt, wie die Beobachtung von aseptischen Narben mir die Fehler der gegenwärtig anerkannten Theorie, daß die Bindesubstanz von einem cellulären Ektoplasma stammt und für sich lebt, gezeigt hat. Durch Überlegungen über die intercelluläre Entstehung der Bindesubstanz kam ich dazu, tote Pfröpfe zu verwenden, und dabei drängte sich mir die Theorie von der „Wiederbelebung toter Pfröpfe“ auf. Manche haben geglaubt, ich verkünde ein Wunder; dabei verstand ich unter „Wiederbelebung“ nur die Tatsache, daß ich einen toten Pfropf, den ich verpflanzt hatte, nach einigen Wochen lebend wieder fand, und zwar dank der Einwanderung lebender Zellen vom Wirtskörper, aber auch dank dem Umstande, daß seine *unveränderte* kollagene Grundsubstanz, wie ich bewies, seine Funktionen wieder aufgenommen hatte, nachdem es in den Säftestrom eines lebenden Körpers eingeschaltet war; unter dieser Bedingung sind sicherlich die durch Alkohol oder Formalin erzeugten Veränderungen rückbildungsfähig. Darin sah ich eine Bestätigung meiner Beobachtungen am Vernarbungsprozeß aseptischer Wunden: das Bindegewebe besitzt bemerkenswerte physikalisch-chemische Eigenschaften, aber es ist doch nur das Gerüst des lebenden Gebäudes, gewissermaßen die Wohnung der lebenden Zellen. Für sich betrachtet, „lebt“ es nicht; daher bleibt es brauchbar, selbst nach der Durchtränkung mit Flüssigkeiten, die alle lebenden Bestandteile unfehlbar töten.

Es gibt 2 frühere Theorien zur Erklärung von Versuchsergebnissen, die mit den hier behandelten zu vergleichen sind.

Die 1. stammt von *P. Bert* (1866). Dieser glaubte an das Überleben von Rattenschwänzen, die er mit Erfolg unter die Rückenhaut transplantierte, nachdem sie vorher so behandelt wurden, daß ihre Gewebe sicher abgetötet waren. Sein Irrtum bestand darin, daß er die Verpflanzbarkeit eines Gewebes als Beweis *a priori* für das Fortbestehen seines Lebens ansah. Damit schloß er sich aber nur den noch jetzt über Transplantationen herrschenden Vorstellungen an. In Wirklichkeit gilt die klassische Begriffsbestimmung der Überpflanzung, welche die Notwendigkeit des Lebens des Pflropfstückes besagt, nur für die aus speziell differenzierten Zellen bestehenden Gewebe, wie z. B. für das Lebergewebe; nicht aber läßt sich diese Definition vollständig anwenden auf das Bindegewebe, dessen undifferenzierte Zellen ersetzt werden können, während der kollagene Bestandteil, der hier der Hauptbestandteil ist, bestehen bleibt und an das Wirtsgewebe anheilt, gleichgültig ob das Pflropfgewebe tot oder lebend ist; also bleibt die Individualität des tot überpflanzten Pflropfes erhalten, der bald weder mit bloßem Auge noch durch das Mikroskop von einem lebend überpflanzten Pflropf zu unterscheiden ist.

Die 2. Theorie ist die von *Lister*; er fand Catgutnähte wieder, die ihre Form beibehalten zu haben schienen, obgleich ihr Gewebe zur Zeit der

Leichenöffnung den Charakter von lebendem Gewebe hatte. Daraus schloß er, daß das tote Gewebe nach und nach durch lebendes Gewebe ersetzt worden sei. Dies ist der Ursprung der *Substitutions- oder Gerüsttheorie*, welche, auf gehärtete Gewebe angewendet, kürzlich wieder zu Ehren gekommen ist, von der meine Gegner erfüllt sind, ebenso wie die Forscher, die vor mir wissentlich tote Pfropfstücke verwendet haben: *Salzer* für die Hornhaut und *Guthrie* für die Carotis.

Weiterhin werde ich die Gründe nachprüfen, die *Weidenreich* und *Busacca* zur Unterstützung der *Listerschen* Theorie bringen; um aber eine Grundlage für meine Ausführungen zu schaffen, muß ich zunächst meine Behauptungen begründen. Zu diesem Zwecke will ich nicht auf die früher

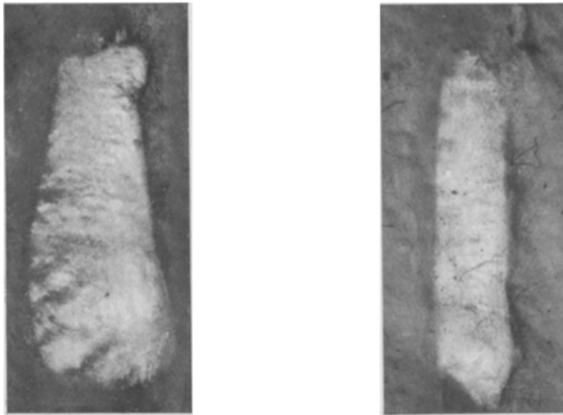


Abb. 1. Homoplastischer Sehnenpfropf unter der Haut der Außenfläche des Kaninchenohrs. Versuchsdauer 8 Monate. Zwei Hautstücke, von der Innenseite gesehen, mit Pfropfen in der Tiefe des Unterhautzellgewebes. Der eine Pfropf (links) wurde lebend verpflanzt, der andere durch 24 Stunden langes Aufbewahren in 70proz. Alkohol abgetötet. Präparat nach Kayserling, Einbettung in Gelatine, 4,5fache Vergrößerung.

von mir veröffentlichten Tatsachen und Lichtbilder zurückgreifen, sondern lieber eine neue Erfahrung mit einigen Einzelheiten mitteilen.

Zwei 3 Monate alten Kaninchen werden unter die Haut des Ohrs und der Schulter je 7 lebende und 7 tote Sehnenpfropfstücke eingepflanzt. Die Stücke waren etwa 1 cm lang aus der Pfote eines erwachsenen Kaninchens entnommen. Die lebenden Pfropfe wurden sofort überpflanzt, die toten erst am nächsten Tage, nachdem sie einen Tag lang in 70proz. Alkohol aufbewahrt waren. Das eine Kaninchen wurde nach 8 Monaten, das andere nach 9 Monaten getötet. Ihr Gewicht hatte sich seit der Operation um das Anderthalbfache vermehrt. Alle 28 Pfropfstücke wurden wiedergefunden. Die lebend überpflanzten unterschieden sich nicht von den in Alkohol aufbewahrten; alle sahen aus wie die in Abb. 1 vergrößert dargestellten. Die Betrachtung des frischen Präparates mit

bloßem Auge ist hier äußerst wichtig: die Pflropfstücke sind genau dieselben wie zur Zeit der Operation. Am allgemeinen Wachstum der Gewebe ihres Wirts haben sie nicht teilgenommen, aber sie haben sich auch nicht im geringsten verkleinert. Ihr Gewebe ist geschmeidig und sieht genau aus wie das einer normalen Sehne. Sie hängen allseitig mit dem Unterhautbindegewebe zusammen, das durchsichtig ist und ihre kleinsten Einzelheiten erkennen läßt, und heben sich vom grauen Grunde durch ihre weiße Farbe und ihren schillernden Glanz ab. Alle Falten, alle Stauchungen und Verbiegungen, die sie bei der Einführung in den durch die Hohlsonde eröffneten engen Raum erlitten hatten, waren unverändert erhalten geblieben¹⁾. Insbesondere waren ihre Schnittflächen glatt geblieben; später werden wir sehen, was sich in Wirklichkeit an den Enden der durchschnittenen Fasern abgespielt hat. Ferner ist ausdrücklich festzustellen, daß die Verbindung der Pflropfe mit dem weichen Zellgewebe keinerlei pathologischen Charakter trägt. An der Berührungsstelle findet man keine Cystenmembran, keine Verdickung, keine Trübung des Zellgewebes. Kurz: zwischen Pflropfstück und Zellgewebe bestehen offenbar dieselben Beziehungen, wie zwischen diesem und den Nerven und Gefäßen, die es in normalem Zustande durchziehen.

Die histologische Untersuchung aller Pflropfstücke des 1. Kaninchens mit Ausnahme der beiden makroskopischen Präparate (Abb. 1) und mehrerer Pflropfstücke des 2. Kaninchens hat zunächst gezeigt, daß zwischen den lebend und tot überpflanzten Stücken kein Unterschied besteht 1. in bezug auf Anzahl und Verteilung der Fibroblasten im kollagenen Gewebe, 2. in bezug auf die Erhaltung dieses Gewebes und 3. in bezug auf seine Verkittung mit den Geweben der Umgebung. Diese 3 Punkte werde ich nacheinander behandeln.

Die Besiedelung der Fibroblasten war, aus noch näher zu bestimmenden physiologischen Gründen, in diesen beiden Versuchen weniger regelmäßig als in vielen vorhergehenden: manche Gegenden sind normal besiedelt, andere spärlicher, aber es findet sich keine scharfe Grenze zwischen den Gebieten, wo die Zellen zahlreicher, und denen, wo sie weniger zahlreich sind, und die Sehnenfasern ziehen ohne jede Veränderung aus den fibroblastenreicheren nach den fibroblastenärmeren Gebieten. *In bezug auf die Zahl und Verteilung der Fibroblasten sind die lebend verpflanzten Pflropfstücke in genau demselben Zustand wie die tot verpflanzten.* Wie bei meinen früheren Versuchen und bei dem von *Weidenreich*, sind die in den Pflropfen angesiedelten Zellen ausschließlich Fibroblasten²⁾, die alle spezifischen Eigenschaften der Sehnenzellen angenommen haben: die Kerne, die auf Längsschnitten die Form von sehr langen, an den

¹⁾ Deshalb ist der lebende Pflropf in Abb. 1 keulenförmig.

²⁾ Mit Ausnahme der Stellen, von denen später die Rede sein wird, in denen eine Knochen-Knorpel-Metaplasie des Gewebes eingetreten ist.

Enden abgerundeten Stäben haben und häufig zwiegespalten erscheinen, gestatten in dieser Hinsicht keinen Zweifel. Außerdem *besitzen diese Zellen normale Beziehungen zu den Sehnenfasern*. Weidenreich hat seinerseits dasselbe beobachtet; Busacca und die anderen Italiener, die sich

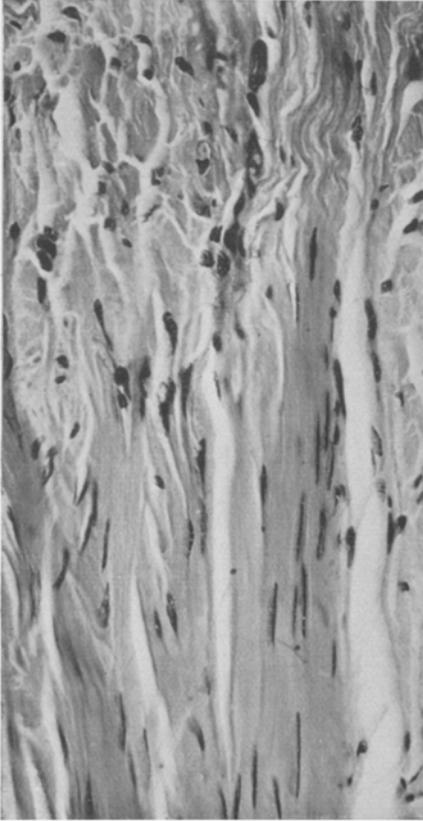


Abb. 2. Derselbe Versuch wie Abb. 1. Längsschnitt durch das Ende eines Pfropfs, der nach Abtötung in Alkohol verpflanzt wurde. Die künstlichen Schnittflächen der Sehnenfaserbündel sind völlig verschwunden. Ununterbrochener Übergang zwischen diesen Faserbündeln und dem Unterhautbindegewebe des Wirtskörpers. Härtung in Hellyscher Flüssigkeit. Färbung mit Hämalaun-Eosin-Orange. Mikrophotographie in 350facher Vergrößerung.

mit dieser Frage beschäftigt haben, glaubten zu sehen, daß die in das Pfropfstück eingewanderten Fibroblasten sich mit einem Wall von feinsten Fäserchen umgeben, die aus ihrem Exoplasma stammen. Dieser Irrtum ist zu erklären aus dem Aussehen mancher Längsschnitte an denjenigen Stellen, wo die Scheiden des Peritendineum zwischen die sekundären und tertiären Sehnenfaserbündel eindringen; das alte Gewebe dieses Peritendineums haben die Forscher sicher für neugebildetes Gewebe gehalten. Es vereinigt sich sehr frühzeitig mit den Wirtsgeweben und nimmt seine früheren Eigenschaften leichter wieder an, als die sekundären und tertiären Sehnenfaserbündel, die es umhüllt.

Aber die Untersuchung guter Längsschnitte und besonders die der Querschnitte beweist, daß die Fibroblasten, die ins Innere der sekundären Faserbündel eingedrungen und in die Zwischenräume, die die alten primären Faserbündel der Sehne voneinander trennen, gelangt sind, um diese durchaus keine neuen Fasern bilden; die alte genügt ihnen; sie finden

darin die ihnen zusagende Wohnung und verändern sie nicht.

Der schnigige Bestandteil hat keinerlei Veränderung erlitten. In den Querschnitten findet man ein normales Peritendineum und unveränderte primäre, sekundäre und tertiäre Sehnenfaserbündel. Ebenso zeigen die

Längsschnitte die völlige Unversehrtheit der primären Bündel, die genau dieselbe Form und dasselbe Aussehen haben wie in normalem Zustande. Man sieht keine Spuren von Erosion, Zerstörung oder Wiederaufbau, und es ist ganz offenkundig, daß *anatomisch am Sehnenbestandteil nichts fortgefallen oder hinzugekommen ist*; sei das Pfropfstück lebend oder tot überpflanzt, die Bündelgewebsbündel, die wir zu sehen bekommen, sind dieselben, die im Augenblick der Überpflanzung vorhanden waren.

Die Untersuchung des frischen Präparates mit bloßem Auge, die hierin sicherer ist als die mikroskopische Untersuchung, zeigt weiterhin, daß dieses Gewebe die wesentlichen Merkmale des Sehnenstoffes beibehalten hat, nämlich Undurchsichtigkeit, weiße Farbe, schillernden Glanz. Dies ist nicht nur auf die Richtung der Fasern zurückzuführen, die wohl zum Teil das schillernde Aussehen, nicht aber die Undurchsichtigkeit erklären können; es kommt daher, daß der kollagene Bestandteil der Sehne von dem des weichen Bindegewebes oder dem der Hornhaut abweicht. Gewiß kommen im Organismus mehrere Arten von Kollagen vor; alle haben optische Eigenschaften, die für einige von ihnen sehr charakteristisch sind, aber alle färben sich ungefähr gleich; daher kann man sie im Präparat höchstens an der Struktur des von ihnen gebildeten Gewebes unterscheiden. Immerhin nimmt in der Eosinorangemischung das Sehnenkollagen eine stärkere gelbe Farbe an als das Bindegewebskollagen; *Weidenreich* hat gezeigt, daß bei *Weigertscher* Fibrinfärbung sich die Fasern des Sehnenwesens viel stärker färben als die von jungem Narbengewebe; ebenso ist bei der *van Gieson*-Methode der Ton des Rot verschieden. Nach *Mallory* jedoch färbt sich alles gleich. Wahrscheinlich sind das nur Isomere oder Mischungen des Kollagens mit verschiedenen anderen Stoffen in verschiedenem Verhältnis. Wie dem auch sei, die verschiedenen Abarten des Kollagens erscheinen unter normalen Verhältnissen unter dem Einfluß noch unbekannter Einflüsse an anatomisch und physiologisch bestimmte Körpergebiete gebunden, und zwar so, daß einige von ihnen geradezu spezifischen Charakter besitzen, der bei Verpflanzung in andere Gebiete erhalten bleibt, das unzerstörbare Merkmal des Pfropfes bildet und seinen Ursprungsort erkennen läßt.

Wenn der kollagene Bestandteil der Sehnenpfropfe, die lebend oder tot in die Ohrgegend verpflanzt sind, nach 9 Monaten seine stoffliche und anatomische Eigenart beibehält, so kann man sagen, daß in ihm seit der Zeit der Überpflanzung kein Ersatz durch andere Gewebe stattgefunden hat. Eine ganz entsprechende Tatsache habe ich bei toten und lebenden Hornhautpfropfen im Kaninchenohr beobachtet (*Nageotte* 5): nach 5 Monaten hatten die Scheibchen ihren Stoff unverändert erhalten, das Hornhautgewebe, mit Sternzellen besiedelt, hatte die ihm eigene Durchsichtigkeit beibehalten.

Von besonders großem Nutzen für das Verständnis der Wiederbelebung toter Pfröpfe ist mir die Überpflanzung kleiner Stücke toten oder lebenden Gewebes erschienen, die ich unter die Haut der Außenseite des Kaninchenohrs verpflanzt hatte; diese Versuchsanordnung bietet nämlich u. a. den Vorteil, daß diese Gewebe den besonderen physiologischen Bedingungen entzogen werden, unter denen sie sich beim lebenden Tier gebildet haben, und sich in einer indifferenten Umgebung befinden.

Pflanzt man ein Stück toter Sehne in eine Sehne, oder ein Stück toter Hornhaut in einen Hornhautdefekt, wie *Salzer* es mit Erfolg gemacht hat, so kann man immer annehmen, daß der „tote“ Bestandteil nach und nach, durch einen im übrigen nicht sichtbaren Vorgang, durch einen „lebenden“, der in der Umgebung seinen Ursprung hat, ersetzt wird. Wie soll man sich aber vorstellen, daß sich im zelligen Bindegewebe des Kaninchenohrs zum Ersatz des „toten“ Pfröpfstückes ein „lebendes“ spezifisches Gewebe bildet, das morphologisch und stofflich *Sehnen- und Hornhautgewebe* darstellt? Mit sehr viel gutem Willen könnte man diese Hypothese höchstens für Pfröpfe aus lebendem Gewebe gelten lassen, die ihre spezifischen Zellen behalten haben; handelt es sich aber um tote Pfröpfe, deren sämtliche Zellen von den gewöhnlichen Fibroblasten des weichen Bindegewebes stammen, so wäre doch eine derartige Deutung äußerst unwahrscheinlich. Man müßte annehmen, daß die Zellen, die bei Berührung mit dem „toten“ Gewebe umgewandelt sind, dadurch instand gesetzt würden, den Bau eines „lebenden“ Einschlags in die Wege zu leiten, der dann alle stofflichen und morphologischen Eigenschaften des „toten“ Gewebes behalte und diesen in der Weise ersetzte, daß er auf die Dauer seine ursprüngliche Eigenart beibehalte.

Weiterhin werde ich das prüfen, was *Busacca* zugunsten des Gewebersatzes in den Sehnenüberpflanzungen sagt; aber ich will an dieser Stelle aussprechen, wie man sich davon überzeugen kann, daß auch in den funktionellen Pfröpfen keinerlei Ersatz stattfindet. Mit Recht erinnert *Weidenreich* daran, daß man auch ohne Pfropf die Wiederherstellung eines Sehnensubstanzverlustes erreichen kann, und zwar mit Hilfe des weichen Peritendineums, das in allen Sehnenwunden der Sitz einer sehr deutlichen Zellwucherung ist. Damit die Sehne aber eine regelrechte Form annehmen kann, muß die Sehnenscheide, in der sie wie in einer Muschel liegt, erhalten bleiben. Die Sehne, die man dann erhält, kann zwar schon nach einem Monat annähernd die Dicke und Bewegungsfreiheit einer normalen Sehne haben, besteht aber noch aus einem durchsichtigen Gewebe, dem die optischen Eigenschaften des normalen Sehnen Gewebes fehlen. Die toten funktionellen Sehnenpfröpfe verhalten sich ganz anders: sie liefern auch dann gute Ergebnisse, wenn das ganze Wundgebiet durch die Verwundung zerrissen ist; während des ganzen

Verlaufs ihrer Einheilung behält das Gewebe die Undurchsichtigkeit, die weiße Farbe, das schillernde Aussehen und die Zugfestigkeit, die für normales Sehngewebe charakteristisch sind. Was die Aufsaugungs- und Verdrängungsbilder betrifft, die *Weidenreich* bringt und beschreibt, so ist da ein Unterschied zu machen. Anders als er deutete ich seine Abb. 5; ich sehe darin den Schrägschnitt eines vom inneren Peritendineum umgebenen sekundären Faserbündels, das in den tangential geschnittenen Stellen sehr breit erscheint; natürlich färben sich die Sehnenfasern anders als die des Peritendineums, das sie umgibt. Die in Abb. 6 genau dargestellten Bilder sind mir dagegen wohlbekannt; ich fand sie in einem 3 Monate alten funktionellen Sehnenpfropf, der vollständig und überreichlich besiedelt war. Aber derselbe etwas lockerere Zustand der Bindesubstanz, der im Pfropf stellenweise bestand, setzte sich oberhalb und unterhalb des Pfropfes in immer dünner werdenden Streifen auf die Sehne des Wirts fort. Nichtsdestoweniger hatte der Pfropf das weißschillernde Aussehen einer normalen Sehne [*Nageotte I*, S. 474, Abb. 136, 137 und 138]¹⁾.

Weidenreich nimmt an, daß an den Stellen, wo die Fibrillen deutlicher sind und die Bindesubstanz sich etwas anders färbt, 2 verschiedene Vorgänge im Gange sind: 1. der Abgang des toten Gewebes, 2. sein Ersatz durch lebendes Gewebe. Da er zu Hypothesen gezwungen ist, gibt er zu, daß dieser Ersatz sich wohl in der Form des normalen Bindegewebsfaserersatzes, d. h. der physiologischen Reparation, abspielen könnte; würde dies nun mit der Annahme gleichbedeutend sein, daß sich die „toten“ Fasern wie „lebende“ Fasern verhalten? Aber nichts beweist ja, daß das beobachtete Bild einen Substanzerersatz anzeigt. Ebensogut könnte es sich um eine einfache physikalische Umwandlung handeln, z. B. um eine Wasseraufnahme; könnte sie hervorgerufen sein durch das Auftauchen der jungen Fibroblasten, die sich ja in einem ganz anderen Zustand physiologischer Tätigkeit befinden als die alten trägen Sehnenzellen, deren Stelle sie einnehmen. Tatsächlich löst jede Heilung von Sehngewebe, auch wenn keine Infektion stattgefunden hat, einen sehr starken Reizzustand aus, ganz gleich, ob es sich um einfache Narbenbildung, spontanen Ersatz oder toten Pfropf handelt; die Fibroblasten nehmen Jugendformen an und wuchern äußerst reichlich. Da ist es nicht weiter verwunderlich, wenn im Gewebsgerüst einige Veränderungen eintreten, ob es sich nun um das einem Reiz unterworfenen Gewebe einer lebenden Sehne oder um das eines sich wieder belebenden toten Pfropfes handelt. Man könnte auch die mehr oder weniger langdauernde Wir-

¹⁾ Bei dieser Beobachtung sind Zahlenfehler vorgekommen, die ich richtigstellen muß: in den histologischen Präparaten ist der Pfropf 1 cm lang, nicht, wie in der Operationsbeschreibung gesagt ist, 2,5 cm. Abb. 136 zeigt ihn in 7facher, nicht in 10facher Vergrößerung.

kung einiger winziger Entzündungsherde annehmen, die sich in den ersten Tagen sehr schnell entwickelt haben könnten und spurlos verschwunden wären; ich jedenfalls habe oft Beobachtungen gemacht, die mich zu der Annahme veranlaßt haben, daß der *praktisch* aseptische Heilungsverlauf einer Wunde durchaus nicht die streng *bakteriologische* Keimfreiheit in den 1. Tagen nach der Operation voraussetzt. In jedem Falle ist die von *Weidenreich* beschriebene und von mir oben erwähnte Veränderung im Gewebsgerüst sehr gering; in manchen neubesiedelten Teilen scheint sie unsichtbar zu sein, wie man an *Weidenreichs* Abb. 1 erkennt; ich selbst habe sie in den ins Ohr verpflanzten Sehnen, wo sich die Vorgänge weniger stürmisch als in den funktionellen Pfröpfen abspielen, und wo außerdem die Asepsis leichter und vollständiger gewahrt werden kann, niemals gesehen.

Ferner ist der normale Ersatz oder die physiologische Wiederherstellung der Sehnenfasern, die *Weidenreich* als sichere Tatsache hinstellt, nur eine Vorstellung, nämlich eine Übertragung der am Knochen beobachteten Erscheinung auf die Sehne. Aber am Knochen sieht man die Erscheinung, während man sie an der Sehne nicht sieht, sondern nur annimmt, was nicht dasselbe ist. Und tatsächlich beweisen die Feststellungen über tote und lebende Sehnenpfröpfe im Kaninchenohr, die ich oben erwähnt habe, daß das Sehngewebe, wenn nicht irgendeine pathologische Zerstörungsursache im Spiele ist, gar nicht wiederhergestellt zu werden braucht, um dauernd in seiner ursprünglichen Form erhalten zu bleiben; 9 Monate sind eine sehr lange Zeit im Leben eines Kaninchens. Dem könnte man allerdings den nicht funktionellen Zustand entgegenhalten; aber die Funktion der Sehne bedingt keinerlei chemische Veränderungen und kann infolgedessen keine physiologische Abnutzung herbeiführen. Eine Umwandlung der Bindesubstanz anzunehmen, würde bedeuten, dasjenige, was sich in den Zellen abspielt, ganz subjektiv auch auf die Interzellulärsubstanzen zu verallgemeinern. Das Kollagen entsteht, worauf ich bestche, und was *Weidenreich* selbst sehr genau beobachtet hat, außerhalb der Zelle; es ist ein faseriges Gerinnsel, das *Weigert* schon in die Gruppe des Fibrins einordnete¹⁾: es nimmt zu und nimmt ab, je nachdem, ob die Bedingungen der Umgebung der Koagulation günstig sind, aber niemals hat irgendeine objektive Beobachtung darin das Vorkommen einer Umwandlung ergeben, die mit der dem Zellenleben zugrunde liegenden vergleichbar wäre.

¹⁾ Beiläufig eine Richtigstellung: Niemals habe ich gesagt, wie *Weidenreich* und verschiedene andere verstanden haben, daß das *gesamte* Bindegewebe der Narben aus dem Fibrin entsteht; ich habe diese Umwandlung nur an einigen bestimmten Punkten der Narbenbildung beschrieben. Dieser Vorgang, den ich für theoretisch äußerst wichtig halte, bildet augenscheinlich nur einen ganz geringen Teil des Narbengewebes.

Solange die physikalisch-chemischen Eigenschaften des kollagenen Gewebes sich gar nicht oder nicht endgültig verändern, bleibt diese Substanz, ohne ersetzt zu werden, im Körper verwendbar. Nun ergibt sich, daß weder Alkohol noch Formalin derartige Veränderungen, die nicht mehr rückgängig zu machen sind, bewirken, wenigstens wenn der Aufenthalt in diesen Flüssigkeiten nicht allzulange dauert. Aber beide Härtungsmittel sind in ihrer Wirkung verschieden, und auf diesen Punkt muß man näher eingehen. Nach der Einwirkung von Alkohol beginnt die Wiederbesiedelung sehr früh: vom 4. oder 5. Tage an sieht man an einigen begrenzten Stellen Fibroblasten in den Rand des Pfropfes eindringen; dies beweist, daß die durch den Alkohol gesetzte Veränderung, wenn nur die Härtung nicht zu lange gedauert hat, in den Körperflüssigkeiten sehr schnell rückgängig gemacht wird. Zu meinen Versuchen verwende ich gewöhnlich Pfropfstücke, die in 70proz. Alkohol 1 Tag gelegen haben. Bei 1¹/₂ Jahre alten Pfropfstücken habe ich noch die Verwachsung der Sehnenfasern mit dem Wirtsgewebe und seine Wiederbesiedelung mit Fibroblasten erzielt, aber diese war auf einen sehr engen Raum an der Schnittfläche des Pfropfes begrenzt; offenbar konnte die Bindesubstanz nicht mehr in den Zustand ihrer ersten Unversehrtheit zurückversetzt werden. Das Formalin ergibt eine Härtung, die langsamer umkehrbar ist; bei Pfropfstücken, die einen Tag in 10proz. Formalin gehärtet sind, muß man auf den Beginn der Wiederbesiedelung ungefähr 3 Wochen warten; nachher ist sie aber ebenso gut wie nach Alkoholbehandlung. Dies erklärt warum *Polettini*, dessen Pfropfstücke zunächst lange in Formalin, dann in starkem Alkohol gehärtet waren, bevor er sie ins Kaninchenohr pflanzte, in diesen beim Herausnehmen nach 20 Tagen die Erscheinung der Wiederbesiedelung nicht gesehen hat und sie bestreitet. Ich aber habe das Lichtbild eines Pfropfes veröffentlicht, der 14 Tage lang in Formalin gelegen hatte und nach 2¹/₂ Monaten wieder völlig besiedelt war (*Nageotte I*, S. 443, Abb. 124). Der lange Zeitraum, während dessen die formalingehärtete Bindesubstanz die Fibroblasten noch nicht anzieht, wird augenscheinlich vom Organismus gebraucht, um durch seine physikalisch-chemische Einwirkung die Härtung des Pfropfes rückgängig zu machen; dies ist lehrreich, besonders in Anbetracht der Geschwindigkeit, mit der die alkoholgehärtete Bindesubstanz ihre alten Eigenschaften wieder annimmt.

Nun habe ich mich zu der Erscheinung zu äußern, daß der Zwischenraum zwischen den Sehnenfasern des toten oder lebenden Pfropfstückes und den Fasern des weichen Bindegewebes ununterbrochen ausgefüllt wird. *Weidenreich* hat die Grenze zwischen dem neugebildeten Narbengewebe und den Schnittflächen des Sehnenpfropfes äußerst sorgfältig untersucht, aber er hat nur eine einzige Phase des Vorgangs gesehen, der sich in diesem Zeitpunkt entwickelt. Er hat genau beschrieben, welche ge-

bogene Form während dieser Phase die Enden der Sehnenfasern annehmen. Er zögert jedoch mit der Deutung der Beziehungen zwischen diesen Feste



Abb. 3. Homoplastischer Hundesehnenpropf, in 70proz. Alkohol abgetötet, in eine Sehne gepflanzt, aus der ein Stück von gleicher Länge vorher herausgeschnitten wurde. Zufällige Trennung der Naht und Entfernung der Teile voneinander. Versuchsdauer 14 Tage. Zahlreiche Hämatien in der Wunde, wie immer beim Hunde. Ein Fibroblast dringt zwischen das erste und zweite Bündel links. Am Ende des zweiten Bündels, das nicht angenagt ist, sitzt ein Leukocyt, der sich auf dem ungefärbten Lichtbild schlecht abhebt. Die Schnittflächen der Sehnenfaserbündel sind verunstaltet durch das Eindringen von kollagenen Fasern des Narbengewebes; ununterbrochener Übergang zwischen diesen Fasern und denen des Sehnenwes. Härtung in Hellyscher Flüssigkeit. Schnitt-dicke 5 μ . Färbung nach Mallory. Mikrophotographie in 1000facher Vergrößerung.

Besiedlung schon begonnen hat. Dann folgt die von *Weidenreich* beschriebene Phase, wo die Schnittfläche der Bündel völlig sichtbar bleibt, wo aber ihre Form sich infolge ihrer Vereinigung mit Fasern geringerer

und den Narbenfasern, weil er eine Färbemethode benutzt hat, die das junge Narbenge-webe anders färbt als das Seh-nengewebe, wodurch man den ununterbrochenen Übergang zwischen beiden nur schwer verfolgen kann. Ich habe selbst diesen Zustand abgebildet, und zwar an einem 2 $\frac{1}{2}$ Monate alten Pfropf im Kaninchenohr, und ich hatte ihn als das Er-gebnis des Eindringens der feinen Fasern des weichen Bindegewebes in die Schnitt-flächen der Sehnenbündel be-trachtet (*Nageotte I*, S. 89). Diese Deutung drängt sich ganz von selbst auf, wenn man et-was dickere, mit Eosinorange gefärbte Schnitte oder ganz dünne und gleichgerichtete Schnitte betrachtet, die nach *Mallory* gefärbt sind (Abb. 3); gestützt wird sie durch metho-dische Beobachtung der auf-einander folgenden Phasen des ganz langsamen Entwick-lungsvorgangs der nichtfunktion-ellen Pfröpfe, deren Enderge-bnis in Abb. 2 abgebildet ist.

Im Anfangsstadium, das für die formalingehärteten Pfröpfe länger dauert, erscheint die Schnittfläche der Sehnenbün-del glatt, wie das schneidende Instrument sie geschaffen hat, auch dann noch, wenn die

Mächtigkeit, die unter Substanzkontinuität vor sich geht, verändert hat (Abb. 3). Endlich, in einer 3. Phase, *verschwinden die Schnittflächen der Sehnenfaserbündel vollständig, weil sie von verdickten Narbengewebsfasern bedeckt und verhüllt werden*; in diesem Augenblick ist das Gleichgewicht erreicht, der Vorgang kommt zum Stillstand, und von der Naht bleibt keine sichtbare Spur erhalten. Die Sehnenfaserbündel des Pfropfes werden unmittelbar fortgesetzt, entweder durch Faserbündel derselben Größenordnung und derselben Natur, wenn ein funktioneller Pfropf ans Ende einer lebenden Sehne genäht ist (*Nageotte I*, S. 474), oder durch ein Bündelchen feinsten Fasern, die sich sofort im weichen Bindegewebe verlieren, wenn der Pfropf unter die Haut der Ohrmuschel gepflanzt ist. In letzterem Falle ist das Kollagen der Fasern, die die Sehnenfaserbündel verlängern, von anderer Art und besitzt in frischem Zustande sehr bestimmte optische Eigenschaften, die ein Erkennen der Grenzen des Pfropfs mit bloßem Auge möglich machen (Abb. 1); im mikroskopischen Präparat dagegen ist der Farbunterschied in diesem Stadium zu schwach, um die Übergangszone zwischen Pfropfstück und Wirtsgewebe zu unterscheiden (Abb. 2). Man sieht nur Strukturunterschiede, und in erster Linie fällt auf, daß *keine freie Endigung von Sehnenfaserbündeln mehr besteht*. Die Sehne ist an ihren groben parallelen Faserbündeln und ihren besonderen Fibroblasten leicht zu erkennen, das weiche Zellgewebe an seinen dünneren, nach allen Richtungen gewundenen Faserbündeln und an seinen sternförmigen Fibroblasten; die Grenze zwischen beiden erscheint aber verwischt. Im übrigen ist es klar, daß der Richtungswechsel zwischen den Fasern des weichen Bindegewebes und denen der Sehne, auch wenn der Einschnitt scharf gewesen und während der Operation keine mechanischen Formveränderungen an seinen Enden stattgefunden haben, eine Feststellung der Kontinuität dieser Bestandteile nur an den günstigsten Stellen der histologischen Schnitte erlaubt. Solche Stellen finden sich z. B. in Abb. 2 oben und rechts, wo man aufs deutlichste sieht, wie ein *Sehnenfaserbündel durch ein Bündelchen dünner und gewellter Fasern in seinem Verlauf fortgesetzt wird*; soweit man an einem Längsschnitt feststellen kann, haben die Äste zusammen denselben Durchmesser wie der Stamm. Augenscheinlich war da, wo dies Ästebündel entstand, ursprünglich eine glatte Schnittfläche des Sehnenfaserbündels, dann wurde diese infolge des Eindringens wenig zahlreicher dünner Fasern festenförmig; dann haben sich diese Fasern der weichen Bindegewebe vervielfacht und verdickt, bis jede Spur der Verlötung verschwand; es blieb nur der mikroskopisch erkennbare Wechsel der Textur und der am frischen Präparat mit bloßem Auge erkennbare Wechsel des Stoffes.

Dieselbe Erscheinung zeigen lebende und tote Hornhautpfropfe im Kaninchenohr (*Nageotte 5*). Die Schnittflächen der Scheibchen verschwin-

den sehr schnell infolge der ununterbrochenen Vereinigung ihrer Substanz mit dem weichen Bindegewebe. Wenn die offenkundige Gewebsvereinigung auf Ineinandergreifen der Hornhautlamellen und der zwischen sie dringenden Bindegewebsfasern zurückzuführen wäre, wie *Polettini* meint, so würden die künstlichen Schnittflächen der Lamellen dauernd zu sehen sein, was nicht der Fall ist.

In einer neuen Arbeit habe ich versucht, diesen ganzen Vorgang durch physikalische Betrachtungen zu erklären, die sich aus der Fasertheorie des Bindegewebes ergeben, wie ich sie auffasse (*Nageotte 6*). Ich will hier nicht darauf zurückkommen, aber über einen Punkt muß ich noch sprechen, der *Weidenreich* veranlaßt hat, an der Natur des Zusammenhanges zwischen Narbengewebe und Sehne zu zweifeln. Er gibt wohl zu, daß in funktionellen Sehnenpfröpfen sich Sehnenfaser mit Sehnenfaser durch Vernähung der Schnittflächen miteinander vereinigen lassen, und stellt die von mir beschriebenen Tatsachen nicht in Abrede; aber die Vereinigung zwischen verschiedenen Arten von Kollagen erscheint ihm unwahrscheinlich. Und doch kommt ununterbrochener Übergang von Bindegewebsfasern, die den verschiedensten Arten angehören, im Normalzustande vor; das beste Beispiel dafür ist der kontinuierliche Übergang der Bindegewebsfasern der Cornea in die der Sclera; der Übergang zwischen beiden erfolgt allmählich ohne jede sprungweise Änderung. Ebenso verhält es sich mit dem Grundgewebe des Knorpels, das sich durch die Fasern des intermediären Bindegewebes des Perichondriums in die Fasern des umgebenden Bindegewebes fortsetzt.

Experimentell konnte ich sehr genau die Kontinuität zwischen den Schnittflächen der Fußsohlenhaut des Meerschweinchens und den „synaptischen“ Fasern beobachten, welche die Wundränder so sehr schnell vereinigen (*Ranvier*). Die synaptischen Fasern sind nichts anderes als Balken von Hyalin, ein Stoff von dem man einerseits die Beziehung zur Bindesubstanz (*v. Recklinghausen*) und andererseits zum Fibrin (*Weigert*) kennt. Ihre Substanz ist daher sehr verschieden von der des normalen Kollagens. Dennoch ist der ununterbrochene Übergang dieses Gewebes in die Schnittenden der Fasern völlig einleuchtend. (*Nageotte I*, S. 385, Abb. 108). Da die Hyalinbalken dünner sind als die groben Fasern der Haut, so geschieht die Vereinigung durch einen Stamm von regelmäßiger Kegelform, und bei *van Gieson*-Färbung sieht man, wie die Färbung dieses Kegels ganz allmählich von Rot ins Gelb übergeht, nämlich von Rot an der breiten Grundfläche, wo er mit dem Kollagen in Verbindung steht, zu Gelb an der kleinen Deckfläche, wo das Hyalin beginnt, welches sich bekanntlich gelb färbt. Aber diese Verbindung ist nicht dauerhaft, weil Hyalin, ebenso wie Fibrin, und im Gegensatz zu den echten Kollagenarten, keinen Bestandteil des Organismus dauernd bilden kann.

Die Versuchsergebnisse, von denen ich eben gesprochen habe, geben,

glaube ich, entscheidende Fingerzeige in bezug auf die Wiederbesiedelung und neue Gefäßversorgung des kollagenen Anteils der toten Pfröpfe, die dauernde Erhaltung dieses Anteils, ohne daß er ersetzt wird, und die Rückkehr auf dem neuen Boden der Eigenschaften die er an der Ursprungstelle besaß, endlich in bezug auf seine Vereinigung mit dem Wirtsgewebe durch kontinuierlichen Übergang. Um meine Theorie der „Wiederbelebung“ der toten Pfröpfe völlig sicherzustellen, muß ich nunmehr zeigen, daß die durch Alkohol oder Formalin gehärtete Binde substanz *alle* ihre ursprünglichen Eigenschaften wieder annimmt, also auch die, sich umzuwandeln, wenn die Umstände sie dazu zwingen. Endlich bleibt noch eine Frage, die ich bis zum Schluß gelassen habe, weil sie nicht von dem zu trennen ist, was man die Pathologie des Pfropfes nennen könnte, nämlich die Frage der Phago cytose, und allgemein gesprochen, die der Zerstörung der Gebilde, die aus dem einen oder anderen Grunde nicht zu Bestandteilen des Wirtsgewebes werden können.

Was den 1. Punkt betrifft, so brauche ich nur auf meine früheren Arbeiten zu verweisen und 2 Beispiele anzuführen: 1. die Vorgänge im funktionellen Pfropf aus totem Nervengewebe (*Nageotte I*, S. 93, 425, 445, 448). 2. die Durchdringung von Bindegewebspfröpfen mit jener merkwürdigen knöchern-knorpeligen Neubildung (*Nageotte I*, S. 457), die den ins Kaninchenohr gepflanzten toten Pfröpfen eigentümlich ist, die auch in mehreren in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Präparaten eingetreten war. Im toten Nerv werden die Scheiden, nachdem sie neu besiedelt sind und sich verdickt haben, wie bei der Wallerschen Degeneration, durchdrungen, verschoben und in der Form verändert durch einen Einbruch junger Nervenfasern, und zwar in einem Maße, daß bei Beendigung der Nervenregeneration von den alten Nervenscheiden nichts mehr übrig ist, was der Form nach noch erkennbar wäre. Man bemerkt jedoch keine Erosionserscheinungen und es findet von Anfang bis zu Ende nur ein Evolutionsvorgang statt; die Operation, die beim chirurgischen Ersatz von Nervensubstanzverlusten, nützliche Ergebnisse erzielt, verdient also nur dann den Namen einer Transplantation von totem Gewebe, wenn man ausschließlich die 1. Stadien des Vorgangs in Betracht zieht, wo die Individualität der wieder von Fibroblasten besiedelten Nervenscheiden noch erhalten ist. Noch anschaulicher ist vielleicht das 2. Beispiel: das neugebildete knöchern-knorpelige Gewebe stellt in Wirklichkeit eine Umwandlung des überpflanzten Gewebes dar, die sich auf ein begrenztes Gebiet beschränkt; außerhalb dieses Gebiets bleibt der größte Teil des Pfropfes unverändert. Die histologische Untersuchung zeigte aufs Deutlichste, in den Sehnenpfröpfen¹⁾ noch besser

¹⁾ Bei toten Sehnenpfröpfen ist dieser Zwischenfall viel seltener oder vielleicht nur langsamer als bei denjenigen aus anderem Bindegewebe; ich hatte ihn vor der oben erwähnten Erfahrung noch nicht beobachtet.

als in denen aus anderem Bindegewebe, daß der kollagene Anteil des Pfröpfstückes nicht zerstört wird, um durch Knochen- oder Knorpelmassen ersetzt zu werden; es ist dieser Anteil selber, der durch eine in allen Stadien verfolgbare Entwicklung wächst, sich verändert und sich umwandelt, indem er nach und nach die Eigenschaften des Knorpels und des Knochens annimmt. Kurz: das Gewebe der tot überpflanzten Pfröpfstücke verhält sich in diesem Falle wie ein lebendes Gewebe, in das eine Neubildung einwächst. Das Kollagengerüst wird nicht zerstört, sondern gleichsam durchdrungen und trägt zum Aufbau des Geschwulststromas bei; dabei wird es zu einer Entwicklung veranlaßt, die je nach Lage des Falles sein Wachstum oder seine Abnahme bedingt.

Vom physikalisch-chemischen Standpunkt aus, der allein wirklich erklären kann, haben wir noch Mühe, den Mechanismus dieser Entwicklung des Bindegewebes zu verstehen, dieses einfachen faserigen Niederschlages inmitten der so komplizierten Umgebung des Organismus. Wir müssen uns also für den Augenblick an die experimentelle Morphologie halten, die *nicht den geringsten Unterschied zwischen den sog. lebenden und dem sog. toten Kollagen zeigt*: beide verhalten sich unter dem Einfluß der im lebenden Gewebe herrschenden physiologischen Faktoren völlig gleich.

Ich komme endlich zu den Zerstörungerscheinungen, die im toten Pfropf auftreten, sowohl im Beginn seiner physiologischen Wiederbelebung wie im Verlauf der pathologischen Erscheinungen, die den Vorgang aufhalten und ihn daran hindern können, zu einer normalen Heilung zu führen.

Es gibt keinen Grund, auf der Zerstörung der toten Zellen zu bestehen; sie geschieht im allgemeinen durch Phagozyten, zunächst durch polynucleäre, die absterben und sehr schnell verschwinden, dann durch mononucleäre, die sich langsamer zurückziehen, in demselben Maße, wie die Fibroblasteneinwanderung fortschreitet. Aber die besonderen Bedingungen, die sich aus dem anatomischen Bau der verschiedenen Arten von Pfröpfen ergeben, bringen sehr große Unterschiede bei diesem Vorgang mit sich. Die Phagozyten können in einen toten Pfropf nicht sehr weit eindringen, besonders wenn sein Gewebe so fest wie das Sehnenewebe ist, und *tatsächlich* ist die Reinigung des eingepflanzten Gewebes größtenteils der lösenden Tätigkeit der Körperflüssigkeiten zu verdanken. Nur eine Einzelheit will ich flüchtig erwähnen, die eine Vorstellung von der Art der lösenden Stoffe in den Körpersäften gibt: im überlebenden Teil eines toten Knorpelpfropfs bleiben die Leichen der Zellen dauernd unverändert — die zerstörenden Säfte dringen nicht durch.

Viel bemerkenswerter ist der schlagende Gegensatz zwischen dem toten Protoplasma, das sich wie ein Fremdkörper verhält, und dem gehärteten

Bindegewebe, das, nicht anders als das Bindegewebe irgendeines lebenden Gewebes, nicht die geringste Abwehrreaktion des Organismus hervorruft. *Weidenreich* hat die unbedingte Richtigkeit dieser letzteren Tatsache anerkannt. Er versucht sie zu erklären durch einen Vergleich mit dem Widerstand gegen die Verdauungssäfte, den das Casein durch Formalinhärtung erwirbt. Darum handelt es sich jedoch nicht; es besteht keine Beziehung zwischen der Verdaubarkeit einer ins Gewebe eingeführten Substanz und ihrer Fähigkeit, einen Phagocytenzustrom hervorzurufen, wie wir durch das klassische Beispiel vom Kieselgur wissen. Das in Alkohol oder Formalin gehärtete kollagene Bindegewebe kann durch die Fermente der Phagocyten völlig verdaut werden, aber es zieht diese Zellen nicht an, *es ruft keine Phagocytose hervor*. Anders ausgedrückt: keinerlei Trieb bringt die Phagocyten zur Berührung mit dem gehärteten Bindegewebe, das sich von diesem Gesichtspunkt aus genau wie lebendes Bindegewebe verhält. Dies trifft zu, solange die kollagene Substanz keine Veränderungen erlitten hat, durch die sie völlig ihre Immunität verliert. In oberflächlichen aseptischen Verbrennungswunden der Haut eilen an die Stellen, wo die Alteration beginnt, die Polynucleären in Mengen zwischen den Bindegewebsfasern herbei und dringen in den Schorf ein, soweit der Sauerstoffmangel es ihnen gestattet. Sie häufen sich in dicken Mänteln um die Fasern herum an und sterben ab. Ihre Fermente zerteilen das Collagen und bringen den Schorf zur Ablösung. Das gleiche Ergebnis erhält man durch einfache Austrocknung der entblößten Gewebe. Aber ein anderer, viel wichtigerer Grund für die Umkehrung der Eigenschaften des Bindegewebes den Phagocyten gegenüber ist die Gegenwart von Giften, besonders von Bakteriengiften; daher kommt der Gegensatz zwischen dem Unversehrtbleiben der lebenden oder toten Pfröpfe, wenn der Vernarbungsprozeß aseptisch verläuft, und ihrer Veränderung oder völligen Zerstörung, sobald eine Infektion hinzukommt. Wenn der Forscher darauf nicht achtet und sich nicht vor operativen Infektionen hütet, so setzt er die entzündlichen Verwicklungen auf Rechnung des Vernarbungsvorganges, den er zu studieren glaubt.

So kommt es, daß die allgemein herrschenden Ansichten über die histologischen Erscheinungen bei der Einheilung der Pfröpfstücke größtenteils auf der Beobachtung infizierter Präparate beruhen. Die von *Borst* und *Enderlen* beschriebenen, von *Weidenreich* angeführten Zerstörungen des Bindegewebes von lebenden Pfröpfen stammen von einem hinzugekommenen Entzündungsvorgang, denn sie finden sich nicht in Pfröpfstücken, die sich keimfrei entwickelt haben. *Busacca* ist bei toten Pfröpfen in denselben Irrtum verfallen: die Abb. 1 seines hier veröffentlichten Aufsatzes zeigt das typische Bild des infizierten Pfröpfes. Auch mir sind einige Versuche mißglückt, und ich kenne sehr wohl diese Ansammlung

von Einkernigen, die sich den eingewanderten Fibroblasten beimengen, die Form von Plasmazellen annehmen und sich mit Riesenzellen umgeben, die manchmal ungeheuer groß und von einem büstenartigen Rande umgeben sind. Es erscheinen keine Polynucleären, die Schädigung schreitet sehr langsam fort, aber sie führt zur meist völligen, zuweilen nur teilweisen Zerstörung des Pfröpfes. Diese Schädigungen haben nichts zu tun mit dem normalen Einheilungsvorgang der Pfröpfe, und deshalb habe ich sie nicht berücksichtigt, als ich von diesem Vorgang sprach.

Andere Forscher, die Arbeiten über tote Transplantate veröffentlicht haben, befinden sich in derselben Lage wie *Busacca*; so haben z. B. *Fici* und *Speciale*, die funktionelle tote Arterientransplantate studiert haben, nur infizierte Präparate vor Augen gehabt. Dies ist übrigens nicht verwunderlich, denn die funktionelle Überpflanzung von toten oder lebenden Arterientransplantaten ist ein äußerst schwieriger Eingriff, dessen Gelingen gleichzeitig eine sehr große Erfahrung und ausgezeichnete Technik voraussetzt. Über diesen Punkt habe ich gemeinsam mit dem leider verstorbenen Professor *Sencert*, der ein sehr geschickter Chirurg war, Untersuchungen angestellt. Wir operierten mehr als 20 Hunde doppelseitig und erhielten nur ein einziges, völlig gelungenes Stück und ein 2., das nach 3 Wochen allerdings infolge von Infektion zu verenden begann, aber immerhin einige für die Lösung des Problems nützliche Stellen ergab.

Sehr auffallend ist, daß keiner der Forscher die wahre Natur der von ihm beobachteten Schädigungen geahnt hat. Gewöhnlich wird diese nicht-eitrigige Form der Infektion, die so häufig bei Tierversuchen vorkommt, völlig verkannt, und nirgends findet man einen Hinweis auf sie; nur *A. Carrel* erwähnt sie kurz und schreibt ihr die Mehrzahl der Mißerfolge seiner Pfropfversuche mit Arterienstücken zu (20—25%); er bemerkte, daß der Prozentsatz der Mißerfolge von einer Versuchsreihe zur anderen wechselte und zunahm, „during the period when the asepsis of the laboratory was doubtful“. Die meisten Forscher aber glauben, sobald sie die Wunde sich *primär* schließen sehen, vor jeder infektiösen Komplikation sicher zu sein, und rechnen, unbeschwert von jeder Kritik, alles, was sie sehen, zu dem Vorgang, den sie beobachten wollen.

Mit aus diesem Grunde empfehle ich, möglichst einfache Operationen vorzunehmen. Bringt man Pfröpfe in kleinen Stücken unter die Haut des Kaninchenohrs, so gelingt es fast sicher, die Infektion zu vermeiden. Trotzdem gib es immer noch manchmal verunglückte Versuchsreihen, deren Mißlingen wohl meist auf Fehler bei der Vorbereitung der Pfröpfe zurückzuführen ist. An einem Kaninchen kann man nacheinander 12 Pfröpfe entnehmen, indem man beide Ohrmuscheln rings um die Pfropfstücke, die man unter der Haut fühlt, umschneidet; dieses Vorgehen ist sparsam und liefert eine Reihe gleichartiger Präparate ver-

schiedenen Alters, die sich an demselben Tier, unter denselben Bedingungen entwickelt haben.

Die infizierten Präparate sind von den aseptischen sehr leicht zu unterscheiden: im 1. Falle sieht man komplizierte, im 2. einfache Bilder.

Die Bindegewebsnarben, die sich ganz frei von septischen Infektionen entwickelt haben, sind von größter Einfachheit, besonders an den Stellen, wo die Einsperrung vollkommen war, wo sich keine Blutgerinnsel oder Fibrinanhäufungen befunden haben; die Gegenwart eines toten Pfropfstückes an sich bedingt keine Komplikationen. Als Beispiel für eine einfache Narbe gebe ich die Lichtbilder aus einer Arbeit über tote Pfropfstücke aus Aortenwand unter der Haut eines Kaninchenohrs (*Nageotte 4*); am 2. Tage wird die von Fibroblasten freie Adventitia, von wenigen Polynucleären durchsetzt, die an den elastischen Schichten der Externa haltmachen. Die Zellen der Media färben sich nicht mehr. Die Grenzen des Pfropfstückes sind deutlich sichtbar infolge der Störung in der Anordnung des Collagens, sowohl auf der Seite des Wirts wie auf der des Pfropfstückes. *Am 4. Tage würde ein unbefangener Beobachter, der einen mit Hämalaun-Eosin gefärbten Schnitt einer gut eingefassten Stelle untersucht, die Grenze des Pfropfstückes an die Elastica externa verlegen; denn bis dahin ist die Besiedlung mit Fibroblasten bereits vorgeschritten, und die traumatische Schädigung des Gewebes hat sich soweit verwischt, daß keine Grenzlinie zwischen der wiederbesiedelten Adventitia und den Wirtsgeweben mehr besteht; nur die mit Orcein gefärbten Schnitte, die das elastische Gewebe der Adventitia zeigen, gestatten, die wahre Grenze des Pfropfstückes genau zu erkennen.* Das Gewebe der Adventitia und das des Wirtskörpers in der Nachbarschaft enthält noch einige verstreute Mononucleäre, und die Fibroblasten sehen jugendlich aus. Nach 14 Tagen, wenn die Wiederbesiedelung der Media und der elastischen Lagen der Externa noch nicht begonnen hat, ist für das weiche Bindegewebe der Adventitia schon alles beendet. Sie ist endgültig ein Teil des Unterhautzellgewebes geworden, von dem sie nicht mehr zu unterscheiden ist, mit Ausnahme ihres elastischen Gewebes, das als Unterscheidungsmerkmal dauernd erhalten bleibt, aber nur auf orceingefärbten Schnitten sichtbar wird.

Mögen die Histologen diese Bilder mit *Busaccas* Abb. 1 recht genau vergleichen. Selbst diejenigen, die mit der pathologischen Anatomie weniger vertraut sind, werden sofort verstehen, worin sich ein aseptischer Pfropf von einem infizierten Pfropf unterscheidet. Das Bestehenbleiben der zahlreichen Phagocyten nach Abschluß der Zerstörungsperiode des abgestorbenen Protoplasmas genügt schon, um die Anwesenheit eines überflüssigen Faktors zu verraten, nämlich eines Giftes, das meist bakteriellen Ursprungs ist.

Zum Schluß spreche ich den herzlichen Wunsch aus, daß die gegenwärtige Periode der ablehnenden Auseinandersetzungen bald ein Ende

nehmen möge, denn die Forschung hat auf dem Gebiet der Erscheinungen, die zur Wiederbelebung des toten Propfes führen, noch viele positiven Tatsachen zu klären und Schlüsse daraus zu ziehen, die für die wissenschaftliche Lehre ebenso wichtig ist wie für die chirurgische Praxis. Ich erfülle noch die angenehme Pflicht, dem Herausgeber dieses Archivs, der so freundlich war, meinen Aufsatz anzunehmen, meinen besten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

Bert, Paul, Recherches expérimentales pour servir à l'histoire de la vitalité propre des tissus animaux. Thèse de doctorat ès sciences. Paris 1866. — *Lister, J.*, Oeuvres réunies, traduction française. Paris 1892. — *Carrel, A.*, Latent life of arteries. Journ. of exp. med. **12**, 460. 1910. — *Nageotte, J.*, 1. L'organisation de la matière dans ses rapports avec la vie. Paris: F. Alcan 1922 (enthält alle früheren Arbeiten des Verfassers über tote Pfröpfe und Bindesubstanz). 2. Quelques considérations sur la greffe. Presse méd. 1920. 3. Sur la genèse de la substance conjunctive et sur la greffe morte. Arch. per le scienze med. **44**. 1921. 4. Sur la réhabitation et la reviviscence du tissu conjonctif dans les greffes mortes. Libro en honor de D. Santiago Ramon y Cajal. T. 2. Madrid 1922. 5. Sur la greffe sous-cutanée de cornées vivantes et mortes et sur la théorie de la greffe morte en général. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences **178**, 175. 1924. 6. Sur le rétablissement de la continuité de la trame conjonctive coupée, étudié dans les greffes vivantes et mortes de tendon. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **94**, 1130. 1926. — *Fici, S., e Speciale, F.*, Innessi di arterie precedentemente fissate. Ricerche di Morfologia **4**, 249. 1924.

Ferner benutze man die Literaturangaben in den Aufsätzen von *Fr. Weidenreich* und *A. Busacca* (dieses Archiv, Bd. 250 und 258). Endlich findet man eine sehr ausführliche Literaturangabe über tote Transplantate nebst ihrer chirurgischen Verwendung in der Arbeit von *A. Bertocchi*, zit. bei *Busacca*.
