

Aus der Abteilung für Experimentelle Zellforschung (Prof. Dr. ELSE KNAKE)  
des Kaiser-Wilhelm-Instituts für Zellphysiologie (Berlin-Dahlem).

## Über die Gefäßversorgung von Haut- und Lebertransplantaten.

Von

HEINZ TIEDEMANN.

Mit 8 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 25. März 1949.)*

Größere, aus dem Gewebezusammenhang gelöste Transplantate müssen der anämischen Nekrose verfallen, wenn sie nicht rechtzeitig zu dem Gefäßsystem des Wirtes in Beziehung treten. Der Einheilungsprozeß ist erst mit der völligen Wiederherstellung einer normalen Blutzirkulation im Transplantat beendet, wie schon GARRÉ betont (1898).

Die bisherigen Untersuchungen über die Gefäßversorgung von Transplantaten normaler Gewebe sind nicht zahlreich. Gefäßinjektionen hat nur ENDERLEN gemacht (1897). Er verglich histologisch die Anheilung dünner Epidermis-lappen (THIERSCH) und dickerer Hautlappen (KRAUSE) und verpflanzte die Haut teilweise auf Glieder, die amputiert werden mußten. Die Amputationsstümpfe wurden von der Arterie aus mit blauem Leim injiziert. Zwei Tage nach der Transplantation lassen sich nur Gefäße des THIERSCH-Transplantates injizieren. Nach 3 Tagen sind im KRAUSE-Transplantat nur die nahe am Rande des Transplantates gelegenen Capillarschlingen des Papillarkörpers injiziert. Die injizierten Blutbahnen weisen neben degenerierten Zellen auch gut erhaltene Zellen auf. ENDERLEN schließt daraus, daß das Endothel aus den Gefäßen des Mutterbodens in die Lumina der Gefäße des Transplantates hineinwuchert. Er kann aber nicht ausschließen, daß das Nebeneinander lebensfähiger und degenerierter Endothelien dadurch zustande kommt, daß nur ein Teil der Endothelzellen zugrunde geht. In dem nach 5 und 7 Tagen injizierten Transplantat (nach KRAUSE) nimmt die Zahl der injizierten Gefäße zur Mitte und nach oben hin bedeutend ab. Es sind auch völlig degenerierte Gefäße injiziert. „So ergibt sich, daß das Eindringen der Injektionsmasse in die Gefäße des Lappens nicht die Lebensfähigkeit derselben beweist.“

Die Epidermis des KRAUSE-Transplantates geht in den ersten Tagen bis auf Reste der Basalschicht zugrunde. In der Epidermis der THIERSCH-Transplantate finden sich leukocytenhaltige Degenerationsherde. Epithelneubildung ist am ausgesprochensten dort, wo Injektion besteht (nach 7 Tagen). Die Cutis aller Transplantate zeigt in der ersten Zeit ebenfalls Degenerationserscheinungen und Leukocyteninfiltration. Später findet ENDERLEN besonders in der Umgebung der Gefäße eine kleinzellige Infiltration. Er nimmt an, daß nahezu die ganze Cutis durch Granulationsgewebe ersetzt wird. Einen wesentlichen Unterschied im Vergleich mit einer gewöhnlichen Narbe findet er aber darin, daß sich das neugebildete Gewebe den alten Formen gut anpaßt.

GARRÉ und GOLDMANN<sup>6</sup> kommen (bei Transplantation nach THIERSCH) ebenfalls zu der Ansicht, daß weitaus die Mehrzahl der alten Gefäße des Transplantates verödet und degeneriert. Nur eine kleine Anzahl von Gefäßen nimmt am dritten Tage ihre Funktion wieder auf. Zu diesem Zeitpunkt beginnen auch aus dem Wundbett neue Gefäße in das Transplantat einzuwachsen. GARRÉ nimmt an, daß die Ernährung bis zur Wiederherstellung der Zirkulation durch osmotischen Austausch oder durch Nährstoffe, die die Leukocyten mitbringen könnten, vor sich geht. Er glaubt, daß die Epithelwucherung von der Gefäßversorgung unabhängig ist. GOLDMANN ist der Ansicht, daß die Transplantate in der ersten Zeit auf „plasmatische Zirkulation von Lymphe“ angewiesen sind.

Gefäßinjektionen hat GOLDMANN nur an Impftumoren ausgeführt<sup>5</sup>.

Aus diesen Arbeiten ergibt sich also, daß die Blutzirkulation in Teilen des Transplantates (menschliche Haut) frühestens nach 2 bis 4 Tagen wieder aufgenommen wird. Es wird angenommen, daß die Gefäße des Transplantates weitgehend zugrunde gehen und durch neueinsprossende ersetzt werden. Über das Ausmaß und die Art der Ernährung der Transplantate bis zur vollen Wiederherstellung der Blutzirkulation gehen die Meinungen auseinander. Inwieweit zwischen Auto-, Homo- und Heterotransplantation Unterschiede hinsichtlich der Zirkulationsverhältnisse bestehen, wurde nicht untersucht.

Um das Problem der Gefäßversorgung von Hauttransplantaten weiter zu klären, wurden Rattenhauttransplantate autoplastisch und homoplastisch in subcutan gebildete Taschen verpflanzt. Die Transplantate wurden nach Tuscheinjektion der Wirtstiere nach 1 bis 51 Tagen histologisch untersucht. Ferner wurde Meerschweinchenhaut und Mäusehaut auf Ratten verpflanzt und 5—13 Tage später nach Injektion untersucht. Außerdem wurde Rattenhaut auf Mäuse übertragen.

Das Ausmaß der Blutzirkulation in Transplantaten kann nur nach Injektion des Gefäßsystems am lebenden Tier richtig beurteilt werden (s. Methodik). Nicht injizierbare Transplantatgefäße können nach 7 Tagen noch Erythrocyten enthalten, die so gut mit Eosin färbbar sind, daß sie von frischen Erythrocyten kaum unterschieden werden können. Auch die Endothelien nichtinjizierter Gefäße können vollkommen normal aussehen. So wird eine Wiederaufnahme der Zirkulation vorgetäuscht. Andererseits können kleine Capillaren in dem vergrößerten Bindegewebe des Transplantates ohne Injektion schwer erkennbar sein. Durch Gefäßinjektion sind auch Rückschlüsse über das Ausmaß der Zirkulation in einzelnen Gefäßen durch *vergleichende* Betrachtung des Gehaltes der Gefäße an Injektionsmasse möglich. Die Weite der Gefäße kann nach Injektion nicht sicher beurteilt werden, da sie durch das zusätzliche Flüssigkeitsvolumen und wahrscheinlich auch durch vasoconstrictorische und -dilatatorische Reaktionen, die durch die Tuscheinjektion ausgelöst werden, beeinflusst wird.

Die Transplantation in subcutane Taschen hat Vorteile und Nachteile. Der größte Nachteil dieser Methode ist, daß das Transplantat allseitig von den Säften und vom Bindegewebe des Wirtes umgeben wird. Die Verhältnisse werden dadurch kompliziert. Daß die Transplantate nach einiger Zeit zugrunde gehen, steht damit im Zusammenhang. Die Ergebnisse dieser Methode können nicht

ohne weiteres mit den Ergebnissen der Transplantation auf die Körperoberfläche verglichen werden. Vorteile der Methode sind: 1. Alle im Bereich des Transplantates gelegenen Epithelien müssen tatsächlich vom Transplantat abstammen. 2. Die Transplantate können im Gegensatz zu den auf Oberflächen verpflanzten nicht austrocknen. 3. Das Verhalten der nach dieser Methode transplantierten Hautstücke kann mit dem Verhalten von anderen in subcutane Taschen verpflanzten Organstücken verglichen werden.

### Haut, Auto- und Homotransplantate.

Es werden zunächst die Ergebnisse der Auto- und Homotransplantation besprochen. Aus den Befunden nach Gefäßinjektion läßt sich schließen, daß nach 3 Tagen einzelne Bezirke der Transplantate bis unter die Epidermis durchblutet werden. In anderen Transplantaten hat die Zirkulation noch nicht wieder begonnen. Im nicht-injizierten Gebiet sind Haarbälge und Talgdrüsen zwar noch vorhanden, aber stark geschädigt. — Nach 5 Tagen ist die Blutversorgung wesentlich besser geworden. Besonders nahe dem Boden der Transplantate hat die Zahl der injizierten Gefäße zugenommen (Abb. 1, 2). Zum Papillarkörper hin nimmt sie ab. Der Injektionsgrad, beurteilt am Tuschegehalt der Gefäße, ist oft schlechter als in der normalen Haut. Manche Gefäße enthalten neben vielen Erythrocyten nur wenige Tuscheteilchen. — Man wird in der Annahme, daß das Blut in diesen Gefäßen nur langsam strömt, wohl nicht fehlgehen. Auch in den am besten injizierten Gebieten sind meist nicht alle Gefäße an der Zirkulation beteiligt. Die Ernährung muß deshalb auch in diesen Gebieten schlechter sein als in der gesunden Haut. Im nichtinjizierten Bereich sind Haarbälge und Talgdrüsen nach 5 Tagen weitgehend abgestorben.

Im injizierten Papillarkörperbereich liegen auch nichtinjizierte, sicherlich transplantateigene Gefäße (mit teilweise ausgelaugten Erythrocyten), die nicht geschädigt sind. Da außerdem ein Stadium, in dem die Gefäße stark geschädigt waren, nicht vorangegangen ist, muß man annehmen, daß zumindest die injizierten *Papillarkörpergefäße* dem Transplantat angehören. *Sie bleiben also erhalten und werden an das Gefäßsystem des Wirtes angeschlossen.* Ein Teil der zahlreichen Gefäße am Boden des Transplantates wird dagegen aus der Umgebung einwachsen.

Im nichtinjizierten Bereich sind zahlreiche Gefäße zugrunde gegangen. Injizierbar sind bei unseren Rattenhauttransplantaten (im Gegensatz zu den Befunden ENDERLENS) fast nur solche Gefäße, die überwiegend nicht degenerierte Endothelzellen haben und die sich von denen der normalen Haut kaum unterscheiden.

In gutaussehenden 10—14 Tage alten Transplantaten ist die Zahl der injizierten Gefäße genau so groß wie in der normalen Haut. In schlecht aussehenden Transplantaten, deren Epithel weitgehend abgestorben ist, sind nur wenige Gefäße injiziert; viele sind zugrunde

gegangen. Später wachsen in einen Teil dieser Transplantate Gefäße ein, ein Teil bleibt gefäßarm. Auch die schlecht erhaltenen Transplantate sind nach 6 Wochen noch nicht von Granulationsgewebe ersetzt.

Einen Tag nach der Transplantation sehen die Transplantate auffallend schlecht aus. Die Epithelkerne sind zum Teil degeneriert. In

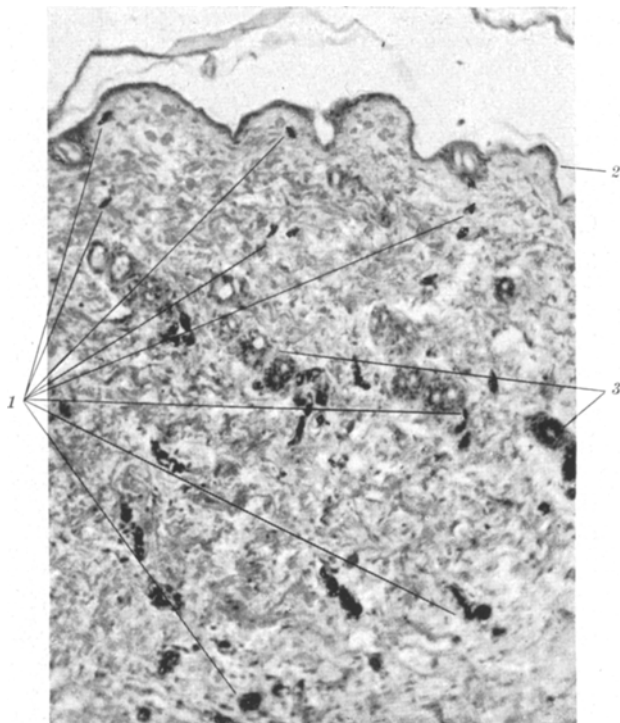


Abb. 1. Rattenhaut Homotransplantat 5 Tage. Gefäße mit Tusche injiziert. Vergr. etwa 90mal. 1 Injizierte Gefäße; 2 Einschichtige Epidermis; 3 Haarbälge.

der Epidermis haben Nekrosen auch die Basalschicht erfaßt. Die Hornschicht wird lamellös aufgespalten. Leukocyten dringen aus dem umgebenden Gewebe durch die Epidermis in den Papillarkörper ein. Am Boden des Transplantates dringen sie in den Bindegewebsspalten und in einzelnen Gefäßen vor.

Die hochgradige Schädigung der Epidermis der THIERSCH- und KRAUSE-Transplantate (GARRE, GOLDMANN, ENDERLEN) ließ sich durch Nährstoffmangel erklären. Bei den subcutanen Transplantaten können die nährstoffhaltigen Körpersäfte durch die aufgesplitteten Hornlamellen zwischen die Epithelzellen vordringen. Hier liegt ein besonderes Problem.

Am 3. Tage beginnt Epithel mit querliegenden, ovalen Kernen von den Seiten des Transplantates aus sich über die der Epidermis gegen-

überliegende Wundfläche hinüberzuschieben. Das Epithel wächst ein- bis zweischichtig auf der freien Wundfläche weiter vor. Schließlich treffen sich die von beiden Seiten ausgehenden Epithelzüge. So entstehen Cysten, wie sie schon RIBBERT und L. LOEB beschrieben haben (Abb. 3). Stellenweise stirbt die Epidermis über weite Strecken völlig ab. Wird sie nicht bald wieder vom erhaltenen Epithel aus ersetzt, so verwächst

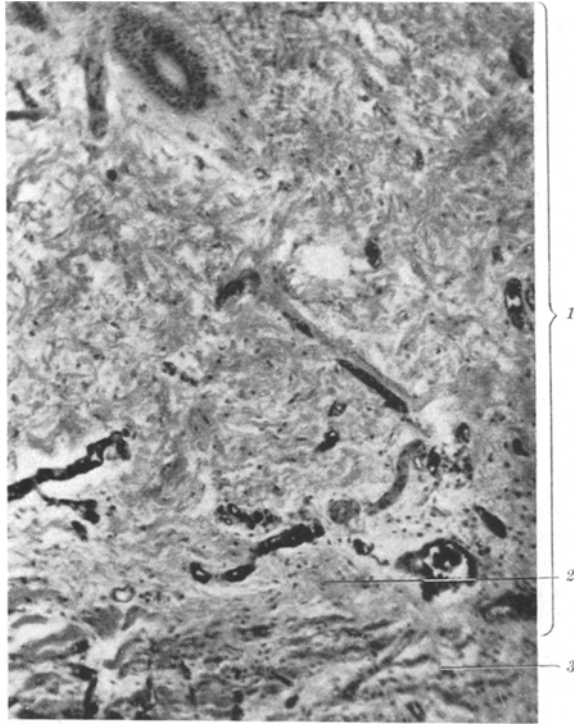


Abb. 2. Rattenhaut Homotransplantat 5 Tage. Gefäße mit Tusche injiziert. Vergr. etwa 100mal. 1 Transplantat; 2 Boden des Transplantates; 3 Transplantatbett.

das unter der Epidermis liegende Bindegewebe mit der gegenüberliegenden Wundfläche. Es entsteht also entweder eine große Cyste oder es entstehen mehrere kleine. In manchen Transplantaten geht die Epidermis vollständig zugrunde. Der Cysteninhalt besteht aus Talg, Hornmassen und zum Teil Haaren. Kleinere Cysten können auch aus Haarbälgen hervorgehen.

Die rechtzeitig an die Zirkulation wieder angeschlossenen Gebiete zeigen Regenerationserscheinungen. Die Haarbälge nehmen normales Aussehen an, Haare wachsen nach. Im Epithel 14 Tage alter, gut erhaltener Cysten finden sich reichlich Mitosen.

Große Epithelcysten werden später ganz vom Bindegewebe des Transplantates umgeben, das vom Bindegewebe des Wirtes durch gröbere Faserung und zum Teil unterschiedliche Verlaufsrichtung der Fasern sicher zu unterscheiden ist. Wahrscheinlich kommt diese Umformung mechanisch durch den Druck des Cysteninhalts auf die mittleren Teile des Transplantates zustande. Nach seitwärts und oben kann

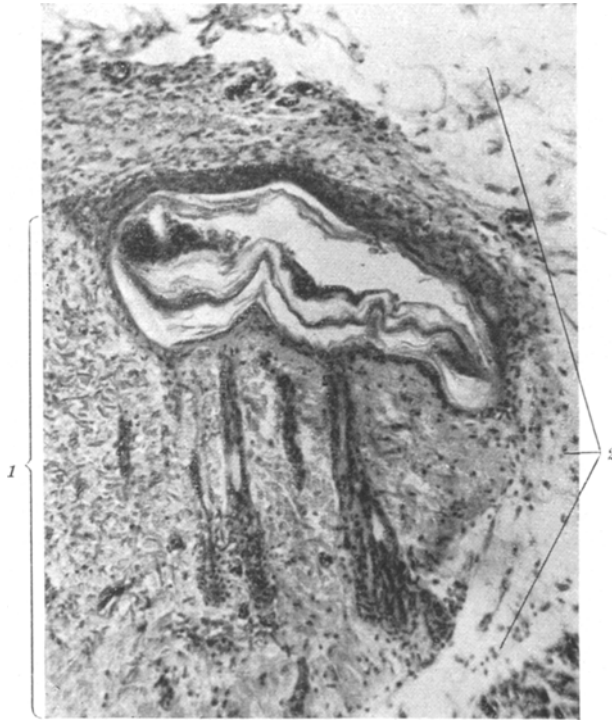


Abb. 3. Rattenhaut Homotransplantat 5 Tage. Gefäße mit Tusche injiziert. Kleine Cyste an einer Seite des Transplantates. Vergr. etwa 125mal. 1 Transplantat; 2 Umgebendes Bindegewebe.

der Cysteninhalt gegen das Widerlager des umgebenden Bindegewebes und der Hautmuskulatur des Wirtes nicht ausweichen.

Nach 3—4 Wochen wird die epitheliale Wand auch in den größten Cysten immer dünner. Die Kerne werden oval und liegen quer. Die Grenze zwischen Cystenepithel und Bindegewebe wird zellreich und unscharf. Neben Fibroblasten liegen hier auch oft zahlreiche Lymphocyten und Plasmazellen. Das übrige hyaline Bindegewebe ist kernarm. Manche Haarbälge laufen der Cystenwand fast parallel. Es geht zuerst das Cystenepithel und dann das Epithel der Haarwurzelscheiden zugrunde. Der Cysteninhalt wird nur noch vom hyalinen Bindegewebe

des Transplantates umgeben. — Man gewinnt den Eindruck, daß das Epithel zwischen dem hyalinen, kernarmen Bindegewebe des Transplantates und den Horn- und Talgmassen im Innern der Cyste zerdrückt wird.

Riesenzellen liegen im Transplantat überall dort, wo nach dem Zugrundegehen der Epithelzellen Hornmassen direkt an das Bindegewebe angrenzen. Die Hautmuskulatur der Transplantate degeneriert frühzeitig.

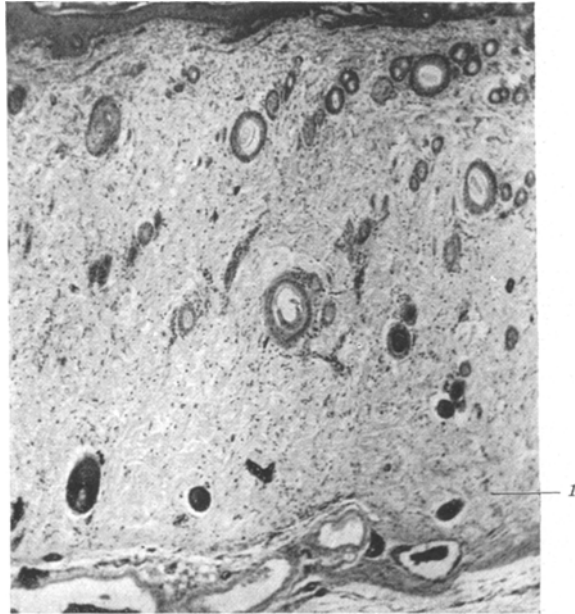


Abb. 4. Rattenhaut Autotransplantat 21 Tage. Gefäße mit Tusche injiziert. Ausschnitt aus der Cystenwand. Vergr. etwa 80mal. 1 Boden des Transplantates.

Hauptsächlich in der Umgebung und in der Subcutis der Transplantate liegen Erythrocyten frei im Gewebe, wohl infolge von Blutungen bei der Operation. Zum Teil mögen die Erythrocyten auch aus geschädigten oder zugrunde gegangenen Gefäßen stammen.

In dem gefäßreichen Bindegewebe der Umgebung liegen zahlreiche Mastzellen, die auch GOLDMANN beschreibt. Einzelne Mastzellen liegen auch im Transplantat.

Die besterhaltenen Gebiete liegen vorwiegend an den Seiten der Transplantate. Man kann das darauf zurückführen, daß hier die Ernährungsbedingungen und die Bedingungen für den Wiederbeginn der Zirkulation besonders günstig sind. Der Anschluß transplantateigener Gefäße bzw. das Einwachsen neuer Gefäße kann sowohl am Boden des Transplantates als auch an den Seitenwänden erfolgen.

Die Gefäße des Wirtes können nur dann rechtzeitig an die des Transplantates angeschlossen werden, wenn das Transplantat mit dem Bett ohne Zwischenlagerung einer dicken Exsudatschicht fest verklebt, wie auch ENDERLEN betont. Das baldige Einwachsen neuer Gefäße hat ebenfalls eine feste Verklebung zur Voraussetzung. Den Chirurgen ist aus klinischer Erfahrung lange bekannt, daß größere

Hämatome die Anheilung von Epidermis-transplantaten verhindern. Diese Frage hat große praktische Bedeutung.

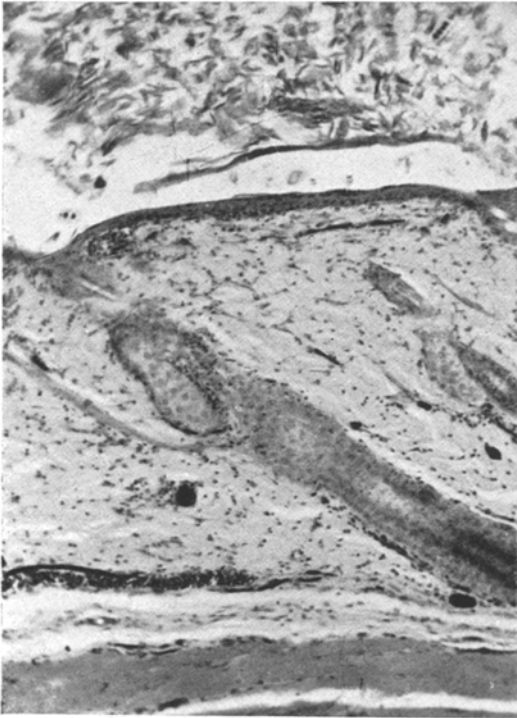


Abb. 5. Rattenhaut Homotransplantat 27 Tage. Gefäße mit Tusche injiziert. Ausschnitt aus der Cystenwand. Vergr. etwa 100mal.

Zwischen Auto- und Homotransplantaten

besteht in den vorliegenden Präparaten in der ersten Zeit, auch hinsichtlich der Zirkulationsverhältnisse, kein Unterschied. Auch in späteren Stadien ist kein deutlicher Unterschied festzustellen. Es gibt einerseits Autotransplantate, deren Epithelien bis auf wenige Zellen zugrunde gegangen sind, während sich andererseits auch aus Homotransplantaten große Cysten mit gut erhaltenen Haarbälgen und Talgdrüsen bilden (Ab-

bildung 5). Auch die Autotransplantate gehen nach einiger Zeit zugrunde. Außerdem ist die Zahl der älteren Transplantate noch zu klein. Es soll deshalb auf dieses Problem nicht weiter eingegangen werden.

Nach den Versuchen von SCHÜRMANN und von TERBRÜGGEN war es möglich, daß das in den Wundspalt ausgetretene Serum die Hauttransplantate in der ersten Zeit nach der Transplantation schädigt.

SCHÜRMANN fand, daß 2—3 mm große Rattenleberstückchen in inaktiviertem Embryonalextrakt 4 Tage ohne Schädigung erhalten bleiben. Die Einwirkung von Plasma auf Leberstückchen führt nach 8 Stunden zur Randnekrose (mit



Ablassen der Leberzellkerne). In nicht inaktiviertem Serum ist die Randnekrose noch stärker ausgeprägt. Die Entkernung des Zentrums beginnt erst nach 24 Stunden. In Tyrodelösung liegende Leberstückchen werden nach 24 Stunden ebenfalls kernlos. Die Entkernung schreitet aber von innen nach außen fort. Die nekrotisierende Wirkung des Serums von erwachsenen Kaninchen und Hühnern ist gering. Bindegewebe ist widerstandsfähig. TERBRÜGGEN fand bei in homologem Serum aufbewahrten Leber- und Nierenstückchen vom Kaninchen Randnekrose. In der Mitte sehen größere Leberstückchen noch nach 36 Stunden normal aus. Herzmuskulatur wurde weniger geschädigt. Endothelkerne und Bindegewebskerne wurden zum Teil rhektisch. — Die Natur des schädigenden Faktors ist noch unbekannt.

Wegen dieser Erfahrungen wurden Hautstücke, die in gleicher Weise wie die Transplantate vorbehandelt waren (s. Methodik), nach 12- und 36stündigem Aufenthalt in Ringerlösung und in frischem Rattenserum histologisch untersucht. Die Explantate waren geschädigt. Nach 12 Stunden sind die Kerne der Epidermis teilweise geschrumpft oder pyknotisch. Nach 36 Stunden ist das Epithel nicht viel stärker geschädigt als nach 12 Stunden. Das Bindegewebe erscheint aber jetzt homogener und zum Teil kernärmer. Der Unterschied zwischen den in Ringerlösung und den in Serum aufbewahrten Rattenhautstückchen ist nicht groß. Aber nur bei den in Serum aufbewahrten Explantaten finden sich einzelne Nekrosen in der Epidermis, die 10—15 Zellen breit sind. Die Kerne sind hier nur noch als Schatten zu erkennen. Diese Nekrosen gleichen denen, die in viel größerem Ausmaß bei den 1 Tag alten Auto- und Homotransplantaten (S. 464) zu sehen sind.

Die Rattenhautexplantate sind wesentlich weniger geschädigt als 24 Stunden alte Hauttransplantate. Es ist demnach unwahrscheinlich, daß das Serum allein die Veränderungen in den Transplantaten bewirkt. SCHÜRMANN warnt vor einer Verallgemeinerung seiner Ergebnisse: „Es würde die Organisation des lebenden tierischen Gewebes zu einfach genommen werden, würde man der humoralen Milieuänderung alles zuschreiben.“ Welche anderen Faktoren an der Schädigung der Transplantate beteiligt sind, z. B. die proteolytischen Fermente der Leukocyten, kann nur durch weitere Versuche entschieden werden.

Man muß auch daran denken, daß die Transplantate bakteriell geschädigt sein können. Eine massive Infektion wird natürlich zu ihrem Untergang führen, aber selbst in einem Fall (17 Tage altes Autotransplantat), in dem sich im subcutanen Gewebe ein Absceß gebildet hatte, lag am Rande des Abscesses mehrschichtiges Transplantatepithel. Demnach und nach den in vitro-Versuchen ist es unwahrscheinlich, daß eine latente Infektion für den Transplantationserfolg von Bedeutung ist.

**Haut-Heterotransplantate.**

Um das Verhalten von Haut bei Heterotransplantation mit dem Verhalten bei Auto- und Homotransplantation zu vergleichen, muß man Heterotransplantate auf Tiere verpflanzen, deren Verhalten bei Auto- und Homotransplantation unter sonst gleichen Versuchsbedingungen gut bekannt ist. In der Reaktion auf Heterotransplantate

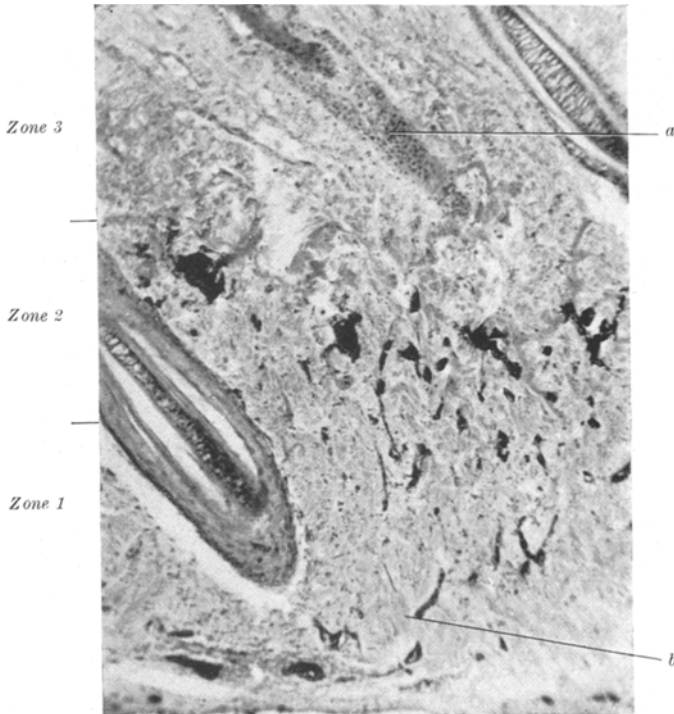


Abb. 6. Meerschweinchenhaut Heterotransplantat (Wirt Ratte) 7 Tage. Tuscheinjektion. Vergr. etwa 100mal. *a* Pyknotische Epithelkerne der Haarwurzelscheiden; *b* Boden des Transplantates.

bestehen charakteristische Unterschiede, die von der Tierart abhängig sind und nicht etwa der Heterotransplantation zugeschrieben werden dürfen.

Die Heterotransplantate (Maus-Ratte; Meerschweinchen-Ratte; Ratte-Maus) sind viel stärker geschädigt als die Auto- und Homotransplantate. Haarwurzelscheiden und Talgdrüsen sind nach 5 bis 7 Tagen (unsere frühesten untersuchten Stadien) weitgehend zugrunde gegangen. Einzelne Zellbezirke sehen aber noch ganz normal aus. Das Epithel beginnt sogar, sich über die gegenüberliegende Wundfläche hinüberzuschieben.

Daß bei Heterotransplantaten in den ersten Tagen Zellen erhalten bleiben und sich sogar vermehren können, haben für subcutane Haut-Heterotransplantate schon RIBBERT (Mensch-Kaninchen; Meerschweinchen-Kaninchen) und L. LOEB und ADDISON (Meerschweinchen-Kaninchen; Meerschweinchen-Hund; Meerschweinchen-Taube; Taube-Huhn; Taube-Meerschweinchen; Taube-Kaninchen) festgestellt (zit. nach SCHÖNE).

Nach 5—7 Tagen ist das Bindegewebe des Transplantates kernarm oder kernlos. Die transplantateigenen Gefäße sind (vielleicht bis auf

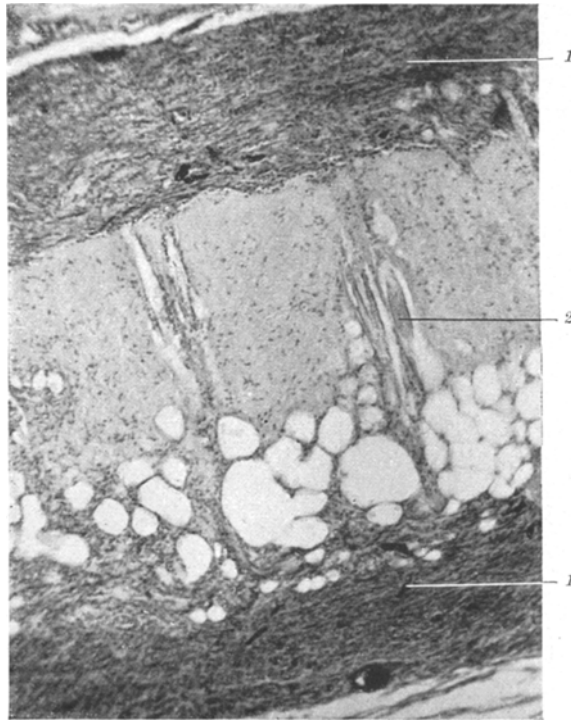


Abb. 7. Mäusehaut Heterotransplantat (Wirt Ratte) 9 Tage. Gefäße mit Tusche injiziert. In dem noch nicht substituierten Teil des Transplantates sind die Gefäße nicht injiziert. Vergr. etwa 90mal. 1 Granulationsgewebssaum; 2 Abgestorbenes Transplantat.

wenige Ausnahmen, s. histologische Befunde: Mäusehaut auf Ratte 5 Tage) zugrunde gegangen. Nur am Boden des Transplantates und dort, wo nach dem Absterben der Epidermis von oben her Granulationsgewebe einwächst, liegen mit Tusche injizierte (Abb. 6, Zone 1) oder nur mit Erythrocyten vollgestopfte Gefäße mit zum Teil gut gefärbten Endothelzellen: Vielleicht in die alten Bahnen aus der Umgebung einwachsende Capillaren, in denen teilweise Stase eingetreten ist. Im Innern der Transplantate sind keine Gefäße injiziert (Abb. 6,

Zone 3; Abb. 7). In einigen Transplantaten ist die Tusche im Bereich der nekrotischen Gefäße diffus in das Gewebe ausgetreten (Abb. 6, Zone 2). In manchen Transplantaten liegen auch in der Cutis zahlreiche Erythrocyten frei im Gewebe. — Man muß demnach annehmen, daß ein Teil des in das Transplantat einströmenden Blutes in die nekrotischen Gefäße und weiter in das Bindegewebe gelangt.

Die Umgebung der Transplantate ist hyperämisch. Sie werden von einem dichten Netz von Gefäßen umgeben. Bei der Ratte ist die entzündliche Reaktion besonders stark. In dem breiten Granulationsgewebsswall liegen zahlreiche Leukocyten und Lymphocyten. Ein Mäusehauttransplantat ist schon nach 9 Tagen weitgehend durch Granulationsgewebe ersetzt (Abb. 7). Rattenhautstückchen auf der Maus sterben ebenfalls schnell ab. Die Reaktion des umgebenden Bindegewebes ist aber *sehr* viel geringer.

Die starke Schädigung der Heterotransplantate ist nicht allein durch Anoxämie zu erklären, sondern muß als Ausdruck von Abwehrvorgängen des Wirtsorganismus aufgefaßt werden. Inwieweit diese humoraler (Cytotoxine) und inwieweit sie cellulärer Natur sind, muß weiter geklärt werden. Nachdem in Lymphocyten und im lymphatischen Gewebe  $\gamma$ -Globulin nachgewiesen ist<sup>15</sup>, braucht aber zwischen beiden Reaktionsarten biochemisch kein prinzipieller Unterschied zu bestehen.

### Leber, Auto- und Homotransplantate.

Die Versuche mit Hauttransplantaten zeigten, daß die im Innern des Transplantates gelegenen Gewebe nur bei rechtzeitigem Wiederbeginn der Zirkulation erhalten bleiben. Es fragte sich, wie die Durchblutungsverhältnisse bei subcutaner Transplantation von Organstückchen, z. B. von Leberstückchen, liegen, die weitgehend der Nekrose verfallen (BENEKE, CAMERON u. OAKLEY, LETTERER, RÖSSLE, TH. SCHÄFER, L. LOEB).

Aus diesem Grunde wurden Ratten-Leberstückchen autoplastisch und homoplastisch in subcutane Taschen verpflanzt. (9 Autotransplantate, davon 3 injiziert; 3 Homotransplantate, davon 1 injiziert. 15½ Stunden bis 12 Tage.)

Es kommt zur Ausbildung einer peripheren Zone totaler Nekrose und einer zentralen Zone, in der das Plasma der Leberzellen koaguliert ist, ihre Kerne aber noch strukturiert und auffallend gut färbbar sind. RÖSSLE nennt die periphere Zone, in der die Kerne nur noch als Schatten zu erkennen sind, die heterolytische, die zentrale Zone die autolytische. Zwischen beiden Zonen liegt ein Ring von Leukocyten und ihrem Kernschutt. Die Grenze zwischen der meist ungleich breiten heterolytischen Zone und der autolytischen Zone deckt sich nicht immer mit der Grenze des Leukocytenringes. Sternzellen bleiben auch in der heterolytischen Zone erhalten. Zwischen den nekrotischen, zum Teil schmalen Leberzellbalken dieser Zone liegen stellenweise zahlreiche

Erythrocyten, die teils ausgelaugt, teils kräftig gefärbt sind. Die subcutanen Rattenleber-Auto- und -Homotransplantate sind von einem außerordentlich breiten Granulationsgewebssaum, in dem zahlreiche Lymphocyten liegen, umgeben (Abb. 8). Nach 12 Tagen hat Granulationsgewebe das Transplantat weitgehend ersetzt. In den peripheren Abschnitten des Granulationsgewebes liegt Hämosiderin. Außerdem liegt überall im Granulationsgewebe reichlich hellbraunes Pigment, das keine Berliner-Blau-Reaktion gibt.

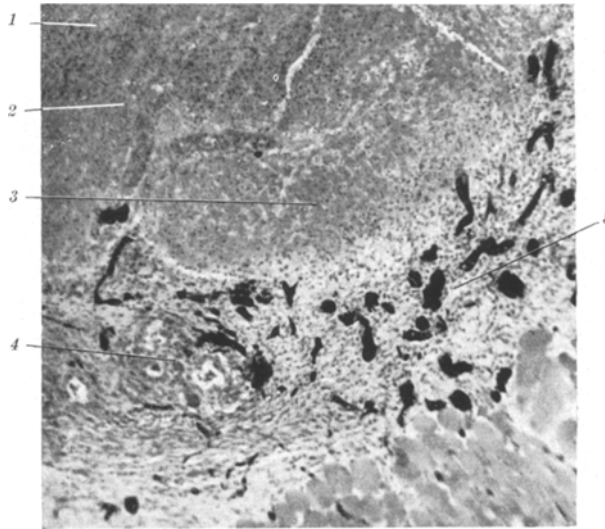


Abb. 8. Rattenleber Autotransplantat 6 Tage. Gefäße mit Tusche injiziert. Vergr. etwa 100mal. 1 Autolytische Zone mit erhaltenen Kernen; 2 Leukocytenrümpfer; 3 Entkernte heterolytische Zone; 4 Gallengangsregenerate; 5 Gefäßreiches Granulationsgewebe.

In der Peripherie eines 12 Tage alten Transplantates liegen im Granulationsgewebe mehrere von zahlreichen Capillaren und Fibroblasten umgebene Leberzellreihen. In der Peripherie der Transplantate wachsen von Fibroblasten umschlungene Gallengänge mit zum Teil auffallend hohem Epithel aus.

Im wesentlichen zeigen die subcutanen Rattenlebertransplantate die gleichen Veränderungen, die CAMERON und OAKLEY, LETTERER, RÖSSLE und TH. SCHÄFER bei intraperitonealen Rattenleber- und Mäuselebertransplantaten genau beschrieben haben. — Das Erhaltenbleiben einzelner peripherer Leberzellgruppen ist schon mehrfach bei Auto- und Homotransplantaten beobachtet worden (RÖSSLE, TH. SCHÄFER, CAMERON und OAKLEY). RÖSSLE führt das Überleben dieser Zellen darauf zurück, daß sie sich zur Zeit der Transplantation gerade in Stoffwechselruhe befanden. Gallengangswucherungen sind gleichfalls übereinstimmend beschrieben worden. TH. SCHÄFER sah sie auch in den ersten Tagen in geringerem Ausmaß bei Heterotransplantaten (Maus-Ratte).

6 Tage nach der Transplantation wurden Lebertransplantate injiziert. Im breiten Granulationsgewebssaum sind zahlreiche weite Capillaren mit Tusche gefüllt. Im Transplantat selbst sind keine Gefäße injiziert, nur an einzelnen Stellen ist Tusche eine kurze Strecke (höchstens bis zum peripheren Rand des Leukocytenringes) zwischen die nekrotischen Leberzellbalken vorgedrungen.

Die besonders starke Schädigung der peripheren Teile wird einer der Gründe sein, die die rechtzeitige Gefäßversorgung der zentralen Teile verhindern. Diese gehen wohl durch Anoxämie und durch Nährstoffmangel zugrunde. Vielleicht wirken daneben auch noch anfangs gebildete Stoffwechselprodukte, die nicht abtransportiert werden können.

### Methodik.

Die schwarzweißen und Albino-Händlerratten wogen 110—200 g. Die Mäuse waren durchschnittlich 20 g schwer. Operiert wurde in Äthernarkose. Die Hauttransplantate wurden aus der Lendengegend entnommen und in Taschen der Rückenhaut gelegt. Diese Taschen wurden möglichst in der gefäßreichen Bindegewebsschicht dicht unterhalb des Hautmuskels angelegt. Sie wurden durch Einzelnähte verschlossen. Die rasierten und jodierten Transplantate wurden vor der Einpflanzung zum Teil wenige Minuten in Ringerlösung aufbewahrt, zum Teil wurden sie sofort, nach Abstreifen des anhaftenden Blutes, verpflanzt. Die Lebertransplantate wurden in Taschen gesteckt, die in gleicher Weise präpariert waren.

Die Injektion erfolgte in Narkose mit Tusche (Perltusche G. WAGNER), die im Verhältnis 1:2 mit Ringerlösung verdünnt und einmal in der Wärme filtriert war. Die verdünnte Tusche wurde körperwarm injiziert. Mit zentrifugierter Tusche waren die Ergebnisse der Injektion nicht besser. Bei Ratten wurden 20—25 cm<sup>3</sup> verdünnte Tusche unter mäßigem Druck herzwärts in die Bauch-aorta gespritzt. Die Gekrösewurzel wurde zur Herabsetzung des Tuscheverbrauchs abgeklemmt. Während der Injektion traten klonische Krämpfe auf. Der Tod erfolgte kurz nach der Injektion. Bei dieser Methode bleibt also die Durchspülung des Gefäßsystems mit Tusche weitgehend der Herzaktion überlassen. Bei Verwendung einer ausreichenden Tuschemenge gibt die Methode gute Ergebnisse.

Die Injektion der Mäuse erfolgte nach der Methode, die GOLDMANN<sup>5</sup> angegeben hat. 5—10 cm<sup>3</sup> verdünnte Tusche wurde in das Herz gespritzt.

Tiere, bei denen die Haut, die das Transplantat bedeckte, nekrotisch war und spontan gestorbene Tiere wurden nicht berücksichtigt. Transplantate, die sich zusammengerollt hatten, wurden nicht beurteilt.

### Histologische Befunde.

Im folgenden werden die histologischen Präparate (Fixation: Formol, zum Teil Bouin; Färbung: Hämatoxylin-Eosin; zum Teil Stufenschnitte) zusammenfassend — soweit das die oft großen Differenzen zwischen einzelnen gleichaltrigen Transplantaten zulassen — beschrieben.

### Auto- und Homotransplantate.

(25 Autotransplantate, davon 15 injiziert; 25 Homotransplantate, davon 18 injiziert.) Die Transplantate waren etwa 1 × 1,5—2 cm groß und im histologischen Präparat gemessen 1100—2200  $\mu$  dick. Sie bestehen aus der Cutis und zum Teil der Subcutis und dem Hautmuskel. Über das Schicksal der einzelnen Transplantate unterrichtet Tabelle 1.

Tabelle 1. *Haut, Auto- und Homotransplantate:*

Tage	Autotransplantate		Homotransplantate	
	Epithel	Gefäßinjektion	Epithel	Gefäßinjektion
1	++ S	—	++ S	—
3	+ (+) S	—	++ S	—
	+	—	+ (+)	—
	++	++	+ (+)	+
	+ (+)	—	+ (+)	—
5	+		+	
	++	++	+	—
			++	++
6			+ (+)	+
			+ (+)	
			+ (+)	
7	+ (+)	++	++	++
	+ (+)			
9	—	+	++	++
10			+	
13	++	++		
14			+ (+)	
15	+		—	
	+			
	+			
17	+ (+)			
	(+)	—		
	++	++	+	+
18			—	+
21	++	++		
	++	++	—	—
27			—	+ (+)
28			++	++
34	—		—	—
37	—			
	+ (+)			
42	+ (+)	++	—	—
	+ (+)	+ (+)	(+)	—
	(+)		+ (+)	+ (+)
51			—	

*Epithel:*

++ Epidermis und Anhangsgebilde in großen Teilen des Transplantates zusammenhängend erhalten. + Epithel stellenweise zusammenhängend erhalten. — Einzelne Epithelzellen sind erhalten. S Epithel zwar größtenteils erhalten, aber stark geschädigt.

*Gefäßinjektion:*

a) 1—7 Tage ++ Stellenweise reichliche Gefäßinjektion bis in den Papillarkörper. + Stellenweise reichliche Gefäßinjektion in der Subcutis und den angrenzenden Teilen der Cutis. — Einzelne Gefäße in der Subcutis und den angrenzenden Teilen der Cutis injiziert. — Keine Gefäße im Transplantat injiziert.

b) 9—42 Tage ++, +, — bezieht sich auf die *Zahl* der im Transplantat injizierten Gefäße.

In einer Zeile stehende Transplantate wurden auf das gleiche Tier verpflanzt.

*Autotransplantat 1 Tag alt.* Die Epidermis ist ein- bis zweischichtig. Die Zellkerne sind zum großen Teil geschrumpft oder pyknotisch. Streckenweise ist auch die Basalschicht zugrunde gegangen. Man sieht fast nur noch Kernschatten. Es finden sich aber auch Stellen, an denen die Kerne nicht geschädigt sind. In der Basalschicht haben sich an Stelle der zugrunde gegangenen Epithelien kleine Höhlen gebildet. Das Stratum corneum ist lamellös aufgesplittert. Haarbalg- und Talgdrüsenepithelien sind in einem Transplantat größtenteils gut erhalten, in einem andern Transplantat stärker geschädigt. Die Endothelzellen und Bindegewebszellen des Transplantates sind größtenteils nicht geschädigt und gut färbbar. Die Gefäße des Transplantates sind nicht injiziert. In ihnen liegen kräftig gefärbte Erythrocyten. Die zum Transplantat gehörige Hautmuskulatur hat die Querstreifung verloren. Im Transplantatbett sind die Gefäße erweitert. Die Histiocytenkerne sind vollsaftig. Fibroblasten fehlen. Im Wundspalt liegen Fibrinfäden, Erythrocyten und zahlreiche Leukocyten, die stellenweise durch die Epidermis bis in den Papillarkörper und in Bindegewebsspalten an der Unterseite des Transplantates vorgedrungen sind.

*Homotransplantat 1 Tag alt.* Wie Autotransplantat: 1 Tag alt. In einem Transplantat sieht man im Wundspalt an der Oberseite des Transplantates größere Bakterienthromben. Sie liegen zum Teil über gut erhaltener Epidermis.

*Autotransplantat 3 Tage alt.* 1. In einem Bereich, in dem der Boden des Transplantates mit dem umgebenden Bindegewebe fest verhaftet ist, sind weite Gefäße bis in den Papillarkörper injiziert. Auch ein größeres Gefäß in der Subcutis des Transplantates enthält Tusche. In einigen Gefäßen liegen einzelne Tuschekörnchen, andere Gefäße sind vollständig mit Tusche ausgefüllt. Die Endothelkerne der injizierten Gefäße sind überwiegend gut erhalten. Die Kerne nichtinjizierter Gefäße sind zum Teil gut färbbar, in manchen Gefäßen aber pyknotisch oder ganz geschwunden. Haarbälge und Talgdrüsen sind an den injizierten Stellen nicht geschädigt. Im übrigen Transplantat ist das Epithel der Haarwurzelscheiden nur einschichtig, zum Teil ist es ganz zugrunde gegangen. Die Epidermis ist auch im injizierten Bereich nicht durchgehend erhalten. An den besterhaltenen Stellen ist sie dreischichtig. Das Bindegewebe ist kernarm und gequollen. Nur am Boden des Transplantates liegen saftige, gut gefärbte Bindegewebskerne. Im Wundspalt und um Transplantatgefäße finden sich mäßig reichlich Leukocyten. Einige weite Gefäße am Boden des Transplantates sind mit Leukocyten vollgestopft. Im Bindegewebe der Umgebung mit zahlreichen Capillaren liegen neben Histiocyten und Fibroblasten Mastzellen.

2. Das Epithel der Haarbälge und Talgdrüsen ist mehrschichtig erhalten. Die Epidermis ist nur an einer Seite gut erhalten, sonst zugrunde gegangen.

3. Es ist kein Gefäß des Transplantates injiziert. Epidermis, Haarbälge und Talgdrüsen sind überwiegend stark geschädigt. Auch in den geschädigten Bezirken liegen noch einzelne gut färbbare Zellen. An einer Seite sind die Epidermis und deren Anhangsgebilde besser erhalten. Auch die Gefäßendothelien sind in diesem Gebiet und nahe dem Boden des Transplantates gut erhalten. Im stark geschädigten Gebiet sind die Endothelkerne größtenteils pyknotisch oder abgebläbt. Die Muskulatur des Transplantates ist wachstümlich degeneriert. Die Kerne des gequollenen Bindegewebes sind größtenteils pyknotisch oder rhektisch. Leukocyten sind tief in das Transplantat vorgedrungen. Im Wundspalt an der Oberseite des Transplantates sieht man Bakterienthromben.

*Homotransplantat 3 Tage alt.* 1. An einer Seite sind Gefäße bis in den Papillarkörper, im übrigen Transplantat ist nur ein Teil der Subcutisgefäße injiziert. Der Grad der Injektion ist verschieden. Die Transplantatgefäße enthalten aber fast alle weniger Tusche als die Gefäße der normalen Haut. Manche Gefäße im



sonst injizierten Bereich enthalten nur Erythrocyten, aber keine Tusche. Die Endothelkerne auch der nichtinjizierten Gefäße sind zum Teil erhalten. Einige Gefäße haben die Endothelauskleidung ganz verloren. An einer umschriebenen Stelle liegt Tusche frei im Gewebe. Die Epidermis ist an den Seiten mehrschichtig, sonst nur einschichtig oder ganz zugrunde gegangen. Talgdrüsen und Haarbälge sind im injizierten Bezirk an der Seite und am Boden des Transplantates gut erhalten. Die Veränderungen im Bindegewebe des Transplantates und die Reaktion des Wirtes gleichen denen, die bei den Autotransplantaten (3 Tage alt) beschrieben wurden. In der Subcutis liegen viele Erythrocyten.

2. Gefäße der Cutis sind geringgradig injiziert. Im Wundspalt liegen neben Leukocyten auch Lymphocyten.

3. Im Transplantat sind keine Gefäße injiziert. Das Endothel der Gefäße ist größtenteils erhalten. Epidermis und Epithel der Anhangsgebilde sind in einem Bezirk zusammenhängend erhalten, sonst nur einzelne Zellen und Zellkomplexe. Mastzellen liegen im Bindegewebe der Umgebung.

*Autotransplantat 5 Tage alt.* In einem seitwärts gelegenen Drittel des Transplantates ist ein Teil der Gefäße bis in den Papillarkörper injiziert. Die Endothelien sind in diesem Gebiet kaum geschädigt. Die Gefäße in der nichtinjizierten Mitte des Transplantates sind zum Teil geschädigt. Endothellose Gefäßschatten sind selten. Haarbälge sind im injizierten Gebiet erhalten. Auch die Bindegewebszellen sind hier weniger geschädigt und zahlreicher als in der Mitte. Von einer Seite schiebt sich ein- bis zweischichtiges Epithel mit ovalen, querliegenden Kernen über die der Epidermis gegenüberliegende Wundfläche zungenförmig hinüber. An der anderen Seite besteht eine kleine Cyste. In der Mitte fehlt die Epidermis. Das Bindegewebe des Transplantates ist hier mit der Wundfläche verwachsen. In der Basalschicht der Epidermis liegen Leukocyten. Im umgebenden Bindegewebe sieht man viele Mastzellen und Lymphocyten.

*Homotransplantat 5 Tage alt.* 1. Fast das gesamte Transplantat ist bis in den Papillarkörper injiziert. Aber nur ein Teil aller Gefäße ist mit Tusche gefüllt (Abb. 1). Die Zahl der injizierten Gefäße ist nahe dem Boden des Transplantates am größten (Abb. 2). Der Injektionsgrad der Gefäße ist unterschiedlich. Sie sind zum Teil ganz mit Tusche gefüllt, zum Teil enthalten sie neben vielen Erythrocyten nur wenige Tuschepartikel. Die Wand gut injizierter Gefäße ist mit überwiegend ungeschädigten Endothelien ausgekleidet. Die Wände der nichtinjizierten Gefäße sind zum Teil kernlos, zum Teil unterscheiden sie sich nicht von den mit Tusche gefüllten. Sie enthalten meist kräftig gefärbte Erythrocyten. Von einer Seite aus schiebt sich Epithel über die gegenüberliegende Wundfläche hinüber. An der anderen Seite hat sich eine kleine Cyste gebildet (Abb. 3). Epidermis und Haarbälge sind ein- bis mehrschichtig. Ein kleiner Teil der Epidermis ist ganz zugrunde gegangen. Talgdrüsen finden sich nur vereinzelt. In dem gefäßreichen Gewebe der Umgebung liegen neben Histiocyten und Fibroblasten Lymphocyten. Lymphocyten liegen auch im Transplantat. Einzelne Leukocytenansammlungen liegen zwischen der abgehobenen Hornschicht und dem Papillarkörper.

2. Nur im unteren Teil der Cutis sind Gefäße injiziert. Die Endothelkerne sind auch in nichtinjizierten Gefäßen zum Teil gut erhalten. Stellenweise sind die nichtinjizierten Gefäße stark geschädigt. Am Boden des Transplantates liegt ein größeres thrombosiertes Gefäß. In nichtinjizierten Gefäßen liegen Fibrinfäden, einige enthalten noch kräftig gefärbte Erythrocyten. Epidermis und Anhangs-

gebilde sind vorwiegend dort, wo Gefäße injizierbar sind, mehrschichtig erhalten. Man sieht in und unter der Epidermis nur noch wenige Leukocyten.

*Autotransplantat 7 Tage alt.* In dem an den Seiten gelegenen Gebiet sind die Gefäße bis in den Papillarkörper, im übrigen Transplantat nur in der Subcutis injiziert. Die nichtinjizierten Gefäße in der Mitte des Transplantates gehen zugrunde. Das Epidermisepithel hat sich über die Wundfläche weiter vorgeschoben. Der Hautmuskel ist wachstümlich degeneriert. In der Subcutis des Transplantates liegen Erythrocyten frei im Gewebe. In dem der Epidermis gegenüberliegenden Granulationsgewebe liegen Riesenzellen.

*Homotransplantat 7 Tage alt.* Die Mehrzahl der Gefäße im unteren Teil der Cutis und ein Teil der Gefäße des Papillarkörpers ist injiziert. Nichtinjizierte Gefäße sind teilweise nur schattenhaft zu erkennen. Im gut injizierten Bezirk liegende Haarbälge unterscheiden sich nicht von denen der normalen Haut. In der Subcutis liegen Erythrocyten frei im Gewebe.

*Autotransplantat 9 Tage alt.* Nur einzelne Epithelien sind zusammenhanglos erhalten. Mehrere Granulationsgewebezüge mit Plasmazellen und gut injizierten Gefäßen wachsen in das Transplantat ein.

*Homotransplantat 9 Tage alt.* In einer Hälfte des Transplantates sind zahlreiche Gefäße bis in den Papillarkörper injiziert. Die Zahl der injizierten Gefäße nimmt zur Epidermis hin ab. Auch nichtinjizierte Gefäße tragen hier zum Teil noch gut gefärbte Endothelien. In der anderen Hälfte enthalten nur in der Subcutis und in dem an diese angrenzenden Teile der Cutis gelegene Gefäße Tusche. Die Gefäße des Papillarkörpers sind in diesem Bezirk nur als Schatten zu erkennen. Epidermis, Haarbälge und Talgdrüsen haben in dem gut injizierten Teil normales Aussehen.

*Autotransplantat 13—15 Tage alt.* Es bestehen mehrere Epithelcysten. Das Epithel der Cysten ist auf der Seite des Transplantates mehrschichtig. Die Struktur des Papillarkörpers ist nicht erhalten. Einzelne Haarbälge und Talgdrüsen finden sich auch da, wo die Epidermis zugrunde gegangen ist. Nur in einem Transplantat entspricht die Zahl der injizierten Gefäße der der normalen Haut. Das Bindegewebe ist hyalin und kernarm. Im gefäßreichen Granulationsgewebe der Umgebung und vereinzelt auch im Transplantat liegen Lymphocyten. Zahlreiche Riesenzellen umgeben Hornmassen an der Oberseite des Transplantates.

*Homotransplantat 14 Tage alt.* 1. An den Seiten bestehen Cysten. Sonst sind nur noch wenige Haarbälge und ganz vereinzelt Talgdrüsen zu sehen.

2. Fast alle Epithelien sind zugrunde gegangen. An den Seiten sind einige Gefäße injiziert. Sonst sind Gefäße fast nur als Schatten zu erkennen. Einzelne Erythrocyten liegen frei im Gewebe. Rings um das Transplantat liegen Lymphocyten und Plasmazellen. An einer Stelle dringt Granulationsgewebe in das Transplantat ein.

*Autotransplantat 17—21 Tage alt.* Es besteht eine große Cyste mit mehrschichtigem Epithel, die neben Hornmassen auch Leukocyten enthält (Abb. 4). Vor allem an den Seiten münden in die Cyste Haarbälge und Talgdrüsen. Im Stratum germinativum sieht man reichlich Mitosen. Gefäße sind im ganzen Transplantat injiziert. Nur wenige (nicht injizierte) Gefäße sind degeneriert. Im Bindegewebe des Transplantates, das die Cyste rings umgibt, liegen besonders unter dem Cystenepithel saftige Bindegewebskerne. (Diese Zone entspricht dem ehemaligen Stratum papillare, dessen Struktur nicht mehr erhalten ist.) Im

umgebenden Bindegewebe finden sich zahlreiche Gefäße und kleine Lymphocyteninfiltrate.

2. Es bestehen mehrere kleine und größere Cysten im Transplantat und an der Grenze von Transplantat und umgebendem Bindegewebe. Epithelien mit spindelförmigen, querliegenden Kernen kleiden die Cysten ein- bis zweischichtig aus. In größere Cysten münden Haarbälge mit Talgdrüsen. Der Wand kleiner Cysten liegen Haarbälge an. Sie stehen nicht mit diesen in Verbindung. Im Epithel erkennt man einzelne Mitosen. Die Zahl der gut injizierten Gefäße entspricht etwa der der normalen Haut. Am Boden des Transplantates ist ein weites, nicht-injiziertes Gefäß mit Lymphocyten vollgestopft. Bindegewebszellen mit großen saftigen Kernen sind ebenfalls in den meisten Gebieten in normaler Zahl vorhanden. Das Bindegewebe des Transplantates geht stellenweise unmerklich in das der Umgebung über, an anderen Stellen haben die Fasern verschiedene Verlaufsrichtung. In der gefäßreichen Umgebung des Transplantates liegen mehr oder weniger zahlreiche Lymphocyten.

3. Streckenweise tragen die Cysten kein Epithel mehr. An anderen Stellen ist die Grenze zwischen Cystenepithel und Bindegewebe unscharf. Auch in der Basalschicht liegen Keratohyalinkörnchen. Talgdrüsen liegen an den Seiten des Transplantates. Nur vereinzelt sind Gefäße mit gut gefärbten Endothelkernen injiziert. Teilweise sind nichtinjizierte Gefäße als Schatten zu erkennen. Das kernarme Bindegewebe ist hyalin. Zahlreiche Riesenzellen liegen dort, wo das gefäßreiche Granulationsgewebe der Umgebung an die Cysten angrenzt.

*Homotransplantat 17—21 Tage alt.* 1. Die Epidermis ist zugrunde gegangen. Im Bindegewebe des Transplantates liegen mehrere Haarbälge und Talgdrüsen. Gefäße sind injiziert.

2. Es bestehen hornhaltige Cysten, die nur zum Teil von Epithel bekleidet sind. Von den Haarbälgen sind nur noch einzelne, im kernarmen groben Bindegewebe liegende Zellen zu sehen. Die injizierten Gefäße sind ungleichmäßig verteilt. Besonders zahlreich sind sie an vereinzelter Stellen, an denen Granulationsgewebe mit Fibroblasten in das Transplantat einwächst. In einem größeren Gefäß am Boden liegt ein Thrombus in Organisation. Im Transplantat sieht man Riesenzellen. In der Umgebung liegen Lymphocyten und Plasmazellen, die auch stellenweise das Bindegewebe des Transplantates infiltrieren.

*Autotransplantat 34—37 Tage alt.* 1. Es besteht eine große Cyste, die rings vom Bindegewebe des Transplantates umgeben ist. Haarbälge und Talgdrüsen münden hauptsächlich an den Seiten in die Cyste. Dicht unter dem Cystenepithel und um die Haarbälge liegen zahlreiche Fibroblasten und Histiocyten. Dadurch wird die Grenze zwischen Epithel und Bindegewebe unscharf. Sonst ist das Bindegewebe kernarm. In der Umgebung sieht man zahlreiche Mastzellen.

2. An einer Seite liegt eine kleinere Hornzyste. Es sind nur einzelne Epithelzellen vorhanden. Das umgebende, gefäßreiche Granulationsgewebe, in dem Infiltrate rundkerniger Zellen liegen, zieht an vereinzelter Stellen in das Transplantat hinein. Im Transplantat liegen in der Umgebung der Cyste Plasmazellen und Riesenzellen.

*Homotransplantate 27—37 Tage alt.* 1. Es besteht eine große Cyste, deren Inhalt neben Haaren aus einer konsistenten, grau-weißen Masse besteht. Das abgeflachte Epithel ist ein- bis zweischichtig. Haarbälge und Talgdrüsen gleichen stellenweise denen der normalen Haut (Abb. 5). An einschichtigen Haarwurzelscheiden, die fast parallel zur Epidermis der Cyste verlaufen, liegen Riesenzellen.

Wo die Grenze zwischen Epidermis und Bindegewebe unscharf wird, liegen Lymphocyten und Histiocyten. Die im ganzen Transplantat gut injizierten Gefäße sind hier zahlreicher. Die Cyste ist rings vom Bindegewebe des Transplantates umgeben.

2. Entspricht etwa Autotransplantat 34—37 Tage alt 2.

*Autotransplantat 42 Tage alt.* Die Wand kleiner und großer Horncysten ist von abgeplattetem Epithel, in dessen Basalschicht zahlreiche Keratohyalinkörnchen liegen, ausgekleidet. Manche Haarbälge haben mehrschichtiges Epithel. Wo die Grenze zwischen Epithel und Bindegewebe unscharf wird, liegen außer Fibroblasten und Histiocyten auch einzelne Lymphocytenansammlungen. In einem Transplantat sind gleich viel Gefäße wie in der normalen Haut, im anderen weniger Gefäße als in dieser injiziert. Am Boden des Transplantates liegt ein mit Lymphocyten vollgestopft Gefäß.

*Homotransplantat 42 Tage alt.* 1. Das Transplantat entspricht etwa den Autotransplantaten. Es sind aber weniger Talgdrüsen und nur einschichtige Haarwurzelscheiden erhalten. Das grobe Bindegewebe ist kernarm. Es sind nur wenige Lymphocyten zu sehen.

2. Es sind nur noch einzelne einschichtige Haarwurzelscheiden vorhanden. Das Bindegewebe des Transplantates ist ausgesprochen gefäßarm. Nur an einer Stelle wächst aus der mit vielen Lymphocyten durchsetzten Umgebung Granulationsgewebe in das Transplantat ein.

*Autotransplantat 51 Tage alt.*

*Homotransplantat 51 Tage alt.* Die Veränderungen, die zur Destruktion der Cysten führen (s. Autotransplantat 34—37 Tage, 42 Tage; Homotransplantat 27—37 Tage, 42 Tage) sind weiter fortgeschritten. In die Cyste des Autotransplantates mündende Haarbälge laufen der Cystenwand, die von einschichtigem, stark abgeflachtem Epithel bekleidet ist, fast parallel. Die Cyste des Homotransplantates hat die Epithelauskleidung verloren. Nur noch Epithelien der Haarwurzelscheiden sind vorhanden. Der Cysteninhalt verkalkt. Lymphocytenansammlungen sind im umgebenden Bindegewebe und im sonst kernarmen Bindegewebe der Transplantate beim Homotransplantat etwas zahlreicher. In das Homotransplantat wächst an einem Pol Bindegewebe aus der Umgebung ein.

### Heterotransplantate.

#### A. Mäusehaut auf Ratten (6 injizierte Transplantate).

5 Tage alt. 1. Von der Epidermis sind außer vereinzelt, gut färbbaren Epithelzellen nur noch abgeblaßte oder pyknotische Kerne zu sehen. Die Kerne der im Innern der Transplantate gelegenen Haarwurzelscheiden- und Talgdrüsenzellen sind größtenteils pyknotisch oder rhyktisch. Das gequollene, ungleich stark mit Eosin angefärbte Bindegewebe ist kernarm bis kernlos. Es enthält viel Leukocyten und Kerntrümmer. Die Mehrzahl der Leukocyten liegt in den Haarbälgen und deren Umgebung. Es sind nur vereinzelte Gefäße direkt am Boden des Transplantates injiziert. Dort liegen auch junge Bindegewebszellen. In schattenhaft erkennbaren Gefäßen sieht man noch zum Teil gut gefärbte Erythrocyten. Nur noch wenige Endothelien sind erhalten. Die Muskulatur des Transplantates hat die Querstreifung verloren und zerfällt. Im umgebenden Gewebe liegen Lymphocyten, Plasmazellen und zahlreiche Gefäße, die schon makroskopisch als dichtes, die Transplantate umgebendes Netz imponieren.

2. An den Seiten sind Epidermis und Haarbälge nicht geschädigt. Epithel zieht wie bei Auto- und Homotransplantaten eine Strecke weit über die gegenüberliegende Wundfläche. Die übrige Epidermis ist zugrunde gegangen. An einer Seite, an der auch saftige Bindegewebszellen liegen, sind Cutisgefäße injiziert. Weite, mit Erythrocyten vollgestopfte Capillaren der Subcutis enthalten mehr oder weniger Tusche. Zwischen ihnen liegen zahlreiche Erythrocyten frei im Gewebe. Nur die injizierten Gefäße haben größtenteils gut färbbare Endothelkerne.

7 Tage alt. Nur einzelne pyknotische oder rhektische Bindegewebskerne liegen im Transplantat. Gefäße sind nicht injiziert. Weite, mit Erythrocyten vollgestopfte Capillaren in der Subcutis haben nur teilweise gut gefärbte Endothelkerne. Alle anderen Gefäße sind zugrunde gegangen. In der Subcutis liegen Fibroblasten.

9 Tage alt. Vom Transplantat ist außer den Umrissen der Haarbälge nichts mehr erhalten. Das Bindegewebe des Transplantates ist eine homogene Masse, in der Leukocytenansammlungen liegen. Ein breiter Granulationsgewebssaum mit zahlreichen Capillaren, Lymphocyten und Leukocyten dringt gegen das Transplantat vor (Abb. 7). Außer den mit dem Granulationsgewebe einsprossenden Capillaren sind nur ganz vereinzelt am Rande des Transplantates endothellose Gefäße injiziert.

13 Tage alt. Granulationsgewebe hat das Transplantat weitgehend substituiert. Gefäße scheinen in alten Gefäßröhren vorzuwachsen. Sie durchsetzen das ganze Transplantat. An einer Stelle sind Tusche und Erythrocyten in das Gewebe ausgetreten.

#### *B. Meerschweinchenhaut auf Ratte (8 injizierte Transplantate).*

5 Tage alt. Die Epidermis ist völlig nekrotisch. Die Kerne der noch vorhandenen Haarbälge sind rhektisch oder pyknotisch. Die transplantateigenen Gefäße sind nur als Schatten sichtbar. Sie sind nicht injiziert. Im Stratum papillare und am Boden des Transplantates liegen in der Umgebung von neu einwachsenden Gefäßen reichlich Erythrocyten. An der Grenze zum umgebenden Granulationsgewebe sind weite, mit Tusche oder Erythrocyten gefüllte Gefäßlumina mit nur wenigen Endothelzellen besetzt. Zwischen den Gefäßen liegen Fibroblasten. Im Transplantat und im Wundbett liegen neben wenigen Leukocyten Lymphocyten.

7 Tage alt. Vereinzelte Epithelzellen sind noch gut färbbar. Dort, wo im Transplantat Fibroblasten liegen, sind auch Gefäße mit überwiegend gut gefärbten Endothelkernen injiziert. Weiter zur Mitte zu sind Tusche und Erythrocyten frei in das Gewebe ausgetreten (Abb. 6). Gefäße sind in diesem Gebiet nicht oder nur als Schatten zu sehen. Im homogenen gequollenen, ungleichmäßig gefärbten, stellenweise kernlosen Bindegewebe liegen neben wenigen Leukocyten Plasmazellen. Das umgebende Granulationsgewebe ist sehr gefäßreich.

9 Tage alt. An einer Seite liegt mehrschichtige, gut gefärbte Epidermis. Im übrigen Transplantat ist sie völlig zugrunde gegangen. Auch einzelne Kerne von Haarbalg- und Talgdrüsenzellen sind auffallend gut strukturiert. Vom Rande dringt Granulationsgewebe mit vielen injizierten Gefäßen in das Transplantat ein.

#### *C. Rattenhaut auf Mäuse (4 injizierte Transplantate).*

14 Tage alt. Das Transplantat ist bis auf wenige Epithelzellen zugrunde gegangen. Es ist kein Gefäß injiziert. Das Granulationsgewebe in der Umgebung

ist sehr gering entwickelt. Nur in einem Teil der Peripherie liegen einzelne Fibroblasten.

*19 Tage alt.* Im völlig zugrunde gegangenen Transplantat ist kein Gefäß injiziert. Nur an den Polen beginnt lymphocytenhaltiges Granulationsgewebe einzuwachsen.

*20 Tage alt.* Bindegewebe mit injizierten Gefäßen dringt allseitig in das tote Transplantat ein.

### *Zusammenfassung.*

Rattenhaut wurde auto- und homoplastisch in subcutane Taschen verpflanzt. Außerdem wurde Mäusehaut und Meerschweinchenhaut heteroplastisch auf Ratten und Rattenhaut auf Mäuse nach der gleichen Methode transplantiert. Die Auto- und Homotransplantate wurden nach Tuscheinjektionen nach 1—51 Tagen histologisch untersucht. Die Heterotransplantate wurden nach 5—20 Tagen untersucht.

24 Stunden nach der Transplantation sind die Epidermis und die Haarbälge der Auto- und Homotransplantate stark geschädigt. Die Einwirkung von Wirtsserum allein bedingt diese Schädigung nicht. *3—5 Tage nach der Transplantation ist ein Teil der Gefäße des Transplantates bis in den Papillarkörper injiziert. Haarbälge und Talgdrüsen sind nach 5 Tagen nur noch an injizierten Stellen erhalten. In den früheren und mittleren Stadien (1—14 Tage) besteht kein Unterschied zwischen Auto- und Homotransplantaten. In den späteren Stadien (2—7 Wochen) läßt sich kein deutlicher Unterschied feststellen. In den ersten Tagen (1—5) wandern Leukocyten in die Transplantate ein. Später überwiegen Lymphocyten und Plasmazellen bei weitem. Nach 5—7 Wochen gehen auch die Transplantate, die große Epithelcysten gebildet haben, zugrunde, wahrscheinlich infolge Druckatrophie.*

Zwischen Auto- und Homotransplantaten einerseits und Heterotransplantaten andererseits besteht ein sehr wesentlicher Unterschied. *Nach 5—9 Tagen sind Bindegewebe und Gefäße der Heterotransplantate vollständig zugrunde gegangen. Nur einzelne Epithelzellen können sich noch halten. Während das Bindegewebe auch der mangelhaft erhaltenen Auto- und Homotransplantate nach 6 Wochen noch nicht durch Granulationsgewebe substituiert ist, sind auf die Ratte übertragene Heterotransplantate schon nach 14 Tagen weitgehend durch Granulationsgewebe ersetzt.*

Leukocytaire und lymphocytaire Reaktion sind weitgehend unspezifisch.

In den subcutanen Rattenleber-Auto- und Homotransplantaten besteht nach 6 Tagen noch keine Blutzirkulation. Die entzündliche Reaktion des Wirtsgewebes ist sehr viel stärker als bei den Haut-Auto- und Homotransplantaten. Es bildet sich ein breiter, gefäßreicher Granulationsgewebswall.

### Literatur.

- <sup>1</sup> BENEKE, R.: Beitr. path. Anat. **74** (1935). — <sup>2</sup> CAMERON and OAKLEY: J. Path. a. Bacter. **38** (1934). — <sup>3</sup> ENDERLEN: Dtsch. Z. Chir. **45** (1897). — <sup>4</sup> GARRÉ: Beitr. klin. Chir. **4** (1889). — <sup>5</sup> GOLDMANN: Beitr. klin. Chir. **72** (1911). — <sup>6</sup> GOLDMANN: Beitr. klin. Chir. **11** (1894). — <sup>7</sup> LETTERER: Verh. dtsh. path. Ges. **27** (1934). — <sup>8</sup> LOEB, L.: The Biological Basis of Individuality Ch. c. Thom. Springfield a. Baltimore 1945. — <sup>9</sup> RIBBERT: Arch. Entw.mechan. **6** (1898). — <sup>10</sup> RÖSSLE, R.: S.ber. preuß. Akad. Wiss., Physik.-math. Kl. **1936**. — <sup>11</sup> SCHÄFER, TH.: Beobachtungen an auto- homo- und heteroplastisch intraperitoneal transplantierten Leberstückchen. Diss. Berlin 1937. — <sup>12</sup> SCHÖNE: Die heteroplastische und homöoplastische Transplantation S. 19. Berlin: Springer 1912. — <sup>13</sup> SCHÜRMANN: Verh. dtsh. path. Ges. **29** (1936). — <sup>14</sup> TERBRÜGGEN, A.: Beitr. path. Anat. **98** (1936/37). — <sup>15</sup> WHITE and DOUGHERTY: Endocrinology (Am.) **36**, 207 (1943). Zit. nach Dtsch. Gesdh.wes. **2**, 334 (1947). — KASS, E. H.: Science (N. Y.) **101**, 385 (1945). Zit. nach Dtsch. Gesdh.wes. **2**, 334 (1947).
-