

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

Vergleichende Untersuchungen über die Homotransplantation von Rattenohrknorpel und Benzpyrensarkomen.

Von

MICHAEL WAGENFELD.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. September 1949.)

Über die Homotransplantation von normalen und malignen Geweben ist bisher schon viel mit unterschiedlichen Ergebnissen gearbeitet worden. Auffallend ist, daß vergleichende Untersuchungen nur sehr selten angestellt wurden. RÖSSLER, der die histologischen Vorgänge bei der Transplantation von Tiertumoren und normalem Lebergewebe untersucht, zieht zum Vergleich eigene Versuche mit Leber und Experimente von LETTERER über die Homotransplantation von Lebergewebe heran. Dabei findet er, daß die malignen Impftumoren und das normale Lebergewebe sich im wesentlichen gleich verhalten. Bei beiden setzen mit geringen zeitlichen Unterschieden Degenerationsprozesse ein, denen die Implantate zum allergrößten Teil innerhalb kurzer Zeit zum Opfer fallen. Nur in der äußersten Randzone bleiben bei beiden einzelne Zellen längere Zeit am Leben. Beim Lebergewebe gehen auch diese schließlich zugrunde, bei den Tumoren entwickelt sich aus ihnen der Transplantatumor. Diese starke Regenerationsfähigkeit der überlebenden Tumorzellen ist das einzige Merkmal, das die transplantierten Impfgeschwülste grundsätzlich vom transplantiertem Lebergewebe unterscheidet, also für Tumortransplantate spezifisch ist. Hinsichtlich der Degenerationsprozesse ergeben sich nur zeitliche Unterschiede, während der Ablauf der Vorgänge — im Zentrum Autolyse infolge mangelnder Ernährung, in der Peripherie Heterolyse durch den Angriff der Wirtssäfte — völlig gleich ist. RÖSSLER zieht daraus den Schluß, daß die autolytischen und heterolytischen Prozesse bei allen Gewebsarten — nur mit zeitlichen Unterschieden — auftreten.

Diese Ergebnisse an einem in verschiedener Hinsicht abweichendem Material nachzuprüfen, ist Ziel dieser Arbeit. Es interessiert die Frage, ob sich bei Verwendung eines für die Homotransplantation besser geeigneten Normalgewebes und von Tumoren, die nicht wie die von RÖSSLER verwendeten Impftumoren seit Jahrzehnten mittels Homotransplantation gezüchtet waren, weitergehende Übereinstimmungen erzielen lassen. Vor allen Dingen erscheint die Diskrepanz zwischen dem sehr schlecht transplantablen Lebergewebe und den regelmäßig angehenden

Tiertumoren sehr groß. Die von RÖSSLE verwendeten Geschwülste sind ja durch immer wiederholte Transplantationen so virulent geworden, daß sie bei fast jeder Verimpfung angehen. Aus diesem Grund wurden bei den folgenden Versuchen durch Benzpyren erzeugte Rattensarkome verwendet. Zum Vergleich wurde an Stelle von Leber, die nach LEXER, AXHAUSEN u. a. bei Homotransplantation regelmäßig abstirbt, Rattenohrknorpel herangezogen.

Zu den Versuchen wurden ausgewachsene Händlerratten aus verschiedenen Zuchten im Gewicht von 120–240 g verwendet. Aus etwa walnusgroßen Benzpyrensarkomen wurden für die Transplantation etwa ohrknorpelgroße Scheibchen excidiert, wobei darauf geachtet wurde, daß keine makroskopisch sichtbaren Nekrosen mitverpflanzt wurden. Sie wurden so dünn geschnitten, wie es sich mit dem Skalpell erreichen ließ. Im Durchschnitt waren sie etwa doppelt bis dreimal so dick wie die Perichondrium-Knorpel-Transplantate. Unmittelbar nach der Entnahme wurden sie einem anderen Tier in die Schultergegend geplatzt. Nach Incision der Haut wurden sie tief in eine mit der Pinzette vorgeformte Tasche zwischen Haut- und Körpermuskel geschoben, so daß sie mindestens $1\frac{1}{2}$ bis 2 cm von der Hautwunde entfernt lagen. Insgesamt wurden auf diese Weise 41 Sarkomscheibchen von 10 Benzpyrensarkomen bei nicht-blutsverwandten Tieren homolog transplantiert. Nur 3 von ihnen gingen nicht an. Nach Zeiträumen, die zwischen $4\frac{1}{2}$ Std und 69 Tagen schwankten, wurden die Tiere durch Chloroform getötet und die Implantate mit dem umgebenden Gewebe excidiert. Als „angegangen“ wurden alle Transplantate bezeichnet, bei denen mikroskopisch eine deutliche Neubildung lebenskräftiger Zellen festgestellt wurde.

Die nicht-transplantierten Benzpyrensarkome zeigten mikroskopisch dicht liegende Spindelzellen, die in Zügen angeordnet waren und nur geringe Schwankungen in der Größe erkennen ließen. Riesenzellen waren außerordentlich selten. Mitosen fanden sich sehr häufig.

Zusammengefaßt ergibt sich an verschiedenen Zeitpunkten nach der Einpflanzung der folgende Befund:

Bei allen Sarkomtransplantaten stehen in den ersten Tagen degenerative Prozesse im Vordergrund.

Schon nach $4\frac{1}{2}$ Std kann man eine schwach ausgebildete Dreischichtung der Transplantate feststellen, wie sie auch RÖSSLE bei seinen Versuchen beobachtete. Sie kommt dadurch zustande, daß im Zentrum stärkere, am Rand schwächere Nekrobioseerscheinungen — Pyknose, Protoplasmaverdichtung — auftreten, während eine sehr breite Intermediärzone normalen Tumor zeigt. Die äußerste Zellschicht ist gut erhalten.

Nach 24 Std ist die Dreischichtung deutlicher. Der Nekroseherd im Zentrum ist größer und die Zellen sind durch die nekrobiotischen Prozesse auseinandergerückt, so daß das Gebiet sehr zellarm erscheint. Auch die Randzone ist verbreitert und in etwa gleicher Stärke von nekrobiotischen Zellen durchsetzt, erscheint aber durch zahlreiche eingewanderte Leukocyten zellreicher. Die Intermediärzone ist gut erhalten. Sie ist sehr schmal geworden, in ihren peripheren Anteilen liegen mehrfach degenerierende Leukocyten. Der äußerste Saum des Implantates wird von frisch aussehenden Tumorzellen, die mehrfach Mitosen zeigen, gebildet. Dicht unter ihm fallen viele sehr große Zellen und Tumoriessenzellen auf.

Am 2. Tag sind beide Nekroseprozesse weiter fortgeschritten. Das Zentrum erscheint zellärmer als am 1. Tag, oft ist es mäßig hämorrhagisch imbibiert. Die

Randzone erscheint trotz der eingewanderten Leukozyten ebenfalls zellarm. Die Intermediärzone erscheint nur noch als schmaler, mehrfach unterbrochener Streifen; sie zeigt intakte Tumorzellen, untermischt mit zugrundegehenden Leukozyten. Nur der Randsaum ist noch frisch erhalten. Unter ihm sind wieder sehr große Zellen und Tumorrisenzellen zu finden.

Am 3. Tag ist in den meisten Präparaten die Dreischichtung geschwunden. Es ist nur eine gleichmäßig ausgebildete Nekrose zu erkennen, die immer von einem Saum lebender Tumorzellen umgeben ist. Unter diesem Saum liegen wieder Tumorrisenzellen sowie viele große Zellen, aber spärlicher als am 2. Tag.

Am 4. Tag ist in keinem Fall mehr eine Aufteilung in verschiedene Zonen zu erkennen. Die Transplantate sind fast völlig zellfrei, nur die Zellen des äußersten Randsaums sind lebensfrisch und teilungsfähig. Das Zentrum zeigt fast regelmäßig mehr oder weniger große Verflüssigungsherde, die oft Hämorrhagien aufweisen.

Vom 7. Tag an findet man in fast allen Präparaten größere oder kleinere Zerfallshöhlen, mit denen die degenerativen Prozesse ihren Abschluß finden. Von jetzt an treten die regenerativen Prozesse, die von der Peripherie her einsetzen, in den Vordergrund. Die Zerfallsherde werden zunehmend von außen nach innen eingengt und schließlich ganz durchwachsen.

Sofort nach der Transplantation setzt auch die Regeneration ein:

Nach $4\frac{1}{2}$ Std sind im Spaltraum um den Tumor viele abgeschilferte Tumorzellen zu finden, die sich als dünner Saum an der peripheren Wand der Wundhöhle und besonders dicht in den Polhöhlen abgesiedelt haben. In diesen Zellen sind oft Teilungsfiguren zu finden.

Nach 24 Std sind die Sarkomzellen im Spaltraum außerordentlich vermehrt; von den Polhöhlen aus macht sich geringe Infiltration in das Wirtsgewebe bemerkbar. Die am Tumorrand überlebenden Zellen zeigen oft Mitosen, sind aber insgesamt nicht vermehrt.

Am 2. Tag sind die Tumorzellen wenig in das Wirtsgewebe eingedrungen und liegen hier zwischen allen Arten von Entzündungszellen. Von den Polen aus streifige Infiltration in das zwischenmuskuläre Bindegewebe in größerer Ausdehnung als von den Seitenwänden der Höhle aus.

Am 3. Tag ist die Infiltration um ebensoviel weiter vorgeschritten wie an den beiden vorhergehenden Tagen zusammen, wieder besonders von den Polhöhlen aus. Gleichzeitig sind die Zellen rückläufig in den Spalt gewuchert, haben ihn jedoch noch nicht ganz überbrückt. In geringer Entfernung vom Tumor sind einige Sarkomzellen in einer kleinen Vene zu finden. Auf der Körperseite geringe Infiltration in die bindegewebigen Septen der Rückenmuskulatur.

Nach 4 Tagen hat die Neubildung den Spaltraum mehrfach überbrückt, am dichtesten in den Polhöhlen. Der Saum lebender Tumorzellen am Rande des Implantates ist jetzt auch etwas verdichtet und verbreitert. Die Infiltration in das Wirtsgewebe hat weitere Fortschritte gemacht. Man findet jetzt auch Infiltration in das Platysma.

Am 6. Tag sind die Spalträume zwischen Transplantat und Wundbett fast überall geschlossen. Der Tumor ist in breiter Schicht in das Wirtsgewebe eingedrungen, an der vorderen Grenze der soliden Infiltration greifen kurze strahlige Ausläufer in das dicht von Entzündungszellen durchsetzte Gewebe hinein. Zwischen den Tumorzellen sind oft noch Reste des abgestorbenen Wirtsgewebes zu erkennen.

Vom 7. Tag an ist der Spaltraum bei allen Transplantaten völlig geschlossen. Von der Peripherie des großen soliden Tumors dringen Sarkomzellen teils einzeln, teils in streifigen Verbänden in das nekrotische Zentrum des Implantates ein. Im Wirtsgewebe hat sich die solide Infiltrationszone vergrößert, wieder besonders im Bindegewebe zwischen Haut- und Körpermuskel, jedoch ist jetzt auch die

Muskulatur in breiter Front befallen, der zarte Hautmuskel stärker als die derbe Rückenmuskulatur. Das Platsma ist bei mehreren Präparaten schon von Tumorzellen durchwachsen.

Wesentliche Änderungen treten von nun an nicht mehr ein. In der Peripherie wächst der Tumor wie jedes andere nicht transplantierte Benzpyrensarkom schnell weiter ins Wirtsgewebe hinein. Der solide Tumor vergrößert sich fortschreitend und schiebt meist kurze, strahlige Ausläufer vor sich her. Zentral durchwächst er in den folgenden Tagen das nekrotische Transplantat. Diese Wiederdurchwachsung geht jedoch langsamer vor sich als die Wucherung in das Wirtsgewebe hinein. Sie ist erst am 17. Tag restlos abgeschlossen, so daß man nicht mehr erkennen kann, daß hier jemals eine Nekrose stattfand. Erst nach langer Zeit, zwischen dem 28. und 69. Tag ändert sich das Bild wieder, da jetzt erneut eine zentrale Nekrose auftritt.

Auch die Reaktion des Wirtsorganismus setzt schnell und heftig ein:

4 $\frac{1}{2}$ Std nach der Implantation ist die Wundhöhle von Exsudat ausgefüllt, das vereinzelte Leukocyten enthält. Das Gewebe um das Wundbett herum ist in weiter Umgebung von Entzündungszellen durchsetzt. Am Tumorrand findet man ganz vereinzelt Leukocyten.

Nach 24 Std ist die Wand der Höhle von einem dünnen Fibrinschleier ausgefüllt, in dem reichlich Entzündungszellen liegen. Das Exsudat im Spalt ist geronnen, an den Fibrinfäden sitzen Entzündungs- und Geschwulstzellen. Leukocyten sind in größerer Anzahl schon bis zur Grenze von Rand- und Intermediärzone in das Implantat eingedrungen, die am weitesten zentral liegenden zeigen häufig Zeichen von Nekrobiose. Im Wirtsgewebe sind die Entzündungszellen stark vermehrt, jenseits von Haut und Körpermuskel sind sie jedoch relativ spärlich.

Am 2. Tag hat sich der Fibrinschleier zu einer Kapsel verdickt die etwa zu gleichen Teilen Fibroblasten und Sarkomzellen aufweist. Im Implantat sind mehr Leukocyten zu finden als am Tage vorher, auch sind sie tiefer eingedrungen.

Nach 3 Tagen ist die Kapsel dicht von Tumorzellen durchsetzt, zwischen denen zugrunde gehende Fibroblasten und Leukocyten liegen. An den Polen ist sie völlig durchbrochen. Vor den ins Wirtsgewebe eindringenden Tumorzellen liegt ein dichter Wall von Entzündungszellen. Im Implantat sind die Leukocyten bis an die zentrale Grenze der Intermediärzone vorgedrungen. In den zentralen Anteilen des Implantates sind sie ausnahmslos nekrotisch. Im Wundbett findet man gegenüber den vorhergehenden Tagen nur wenige Leukocyten.

Am 4. Tag ist die Kapsel überall durchbrochen. Im Spaltraum sind nur noch ganz vereinzelt Leukocyten zu erkennen. Die im Transplantat liegenden sind fast alle nekrotisch. Jetzt finden sich auch reichlich Entzündungszellen jenseits der vom Tumor angegriffenen Muskulatur.

Vom 6. Tag an ändert sich das Bild nicht mehr. In den Implantaten sind keine Entzündungszellen mehr zu finden. Um den vordringenden Tumor liegt ein dichter Wall von Entzündungszellen, der sich erst in weiter Entfernung vom Tumor langsam im Gewebe verliert.

Etwas anders ist das Bild bei den nicht angegangenen Implantaten.

Am 6. Tag findet man eine derbe aus Granulationsgewebe bestehende Kapsel um das abgestorbene Implantat. Im Implantat sind keine fremden Zellen zu erkennen. Nur ganz vereinzelt sind in der gleichmäßigen Nekrose überhaupt Kerntümer zu erkennen. Im Wirtsgewebe verlieren sich die Entzündungszellen schon in geringer Entfernung vom Implantat.

Zwei entgegengesetzte Vorgänge beherrschen also das Bild, das sich nach der Transplantation von Benzpyrentumoren zeigt. Einmal die

sofort nach der Verpflanzung einsetzende Degeneration, zum anderen die etwas später beginnende, aber dann ebenso schnell verlaufende Regeneration, die von den in der Randzone überlebenden Zellen ausgeht.

Die Degenerationsvorgänge lassen deutlich 2 unabhängig voneinander verlaufende Vorgänge unterscheiden. Daß diese keine gemeinsame Ursache haben können, geht aus der zwischen beiden liegenden Intermediärzone und aus dem unterschiedlichen Tempo, in welchem beide ablaufen, hervor. Die zentrale Nekrose ist wahrscheinlich durch Ernährungsstörungen bedingt, denn die um sie herumliegende Schicht normaler Zellen schließt Einflüsse, die vom Wirtsorganismus ausgehen, aus. Der von der Randzone nach innen fortschreitende Prozeß, der nach $4\frac{1}{2}$ Std nur sehr schwach ausgeprägt ist, aber schnell den Vorsprung der zentralen Nekrose einholt, scheint dagegen vom Wirtsgewebe auszugehen. Für diese Annahme spricht die Leukocyteinwanderung, die jedoch ursächlich nichts mit dem Nekrobiosevorgang zu tun zu haben scheint. Erstens findet man Nekrobiose schon zu einem Zeitpunkt, an dem die Leukocyten nur ganz vereinzelt am Rande des Implantates zu finden sind. Und zweitens ist sie immer gleichmäßig ausgeprägt und nie fleckig um einzeln liegende oder in Gruppen auftretende Leukocyten herum angeordnet. Die Ursache ist also wohl in erster Linie in Einwirkungen der in den Tumor eindringenden Wirtssäfte zu suchen, wie auch RÖSSLE und LETTERER annehmen.

Weshalb aber fallen die in der äußersten Randzone bei allen Transplantaten zu allen Zeitpunkten überlebenden Zellen diesem weit verbreiteten Untergang nicht zum Opfer? Es ist auffällig, daß es gerade die am Rand liegenden und die in den Spaltraum abgewanderten Zellen sind, die nie Nekrobiose zeigen, aber häufig Kernteilungsfiguren erkennen lassen. Es sind also Zellen, bei denen etwa die Hälfte ihrer Oberfläche — oft mehr — von dem im Spaltraum angesammelten Exsudat gespült wird. Es gibt eine Erklärung für diese Erscheinung. Vermöge ihrer großen Resorptionsfläche sind diese Zellen imstande, so viele Nährstoffe aus dem Exsudat aufzunehmen, daß ihre Widerstandsfähigkeit gegenüber den aggressiven Substanzen bedeutend erhöht wird. Für diese Erklärung spricht der Umstand, daß man in den ersten 3 Tagen unmittelbar unter dem lebenden Randsaum eine größere Anzahl Riesenzellen findet. Wenn im Serum neben den lytischen Substanzen Aufbaustoffe vorhanden sind, die im Überschuß deren zerstörende Wirkung aufheben oder wenigstens hemmen können, dann kann man das Auftreten dieser Riesenzellen so erklären, daß sie zwar noch genügend Nährstoffe erhalten, um einige Tage länger am Leben zu bleiben, dabei aber in ihrer Teilungsfähigkeit durch die lytischen Substanzen schwer gestört sind.

Nach Ablauf von etwa 17 Tagen ist das Transplantat im allgemeinen völlig von lebenden, dicht liegenden Tumorzellen durchwachsen. Die

Reaktion des Wirtsgewebes auf die Einpflanzung des fremden Tumorstückes ist nach Durchbrechung der Kapsel nicht mehr von der Stromareaktion bei nicht transplantierten Benzpyrengeschwülsten zu unterscheiden. Nach 17 Tagen kann man daher in den meisten Fällen weder makroskopisch noch mikroskopisch feststellen, ob es sich um einen transplantierten oder einen am Ort entstandenen Tumor handelt.

Die Vergleichsexperimente wurden gleichfalls an erwachsenen Händerratten aus verschiedenen Zuchten durchgeführt. Das Transplantationsmaterial wurde folgendermaßen gewonnen:

Nach Abziehen der Haut wurde der Ohrknorpel mit seinem Perichondrium und den anhaftenden Resten von Bindegewebe und Muskulatur an der Basis abgetrennt. Sofort nach der Entnahme wurden die Präparate genau wie die Benzpyrensarkomscheibchen einem anderen Tier in die Schultergegend gepflanzt. Insgesamt wurden auf diese Weise 34 Transplantationen durchgeführt, die sämtlich angingen. Nach Zeiträumen zwischen 24 Std und 52 Tagen wurden die Tiere mittels Chloroform getötet und die Implantate mit dem umgebenden Gewebe excidiert.

Mikroskopisch besteht der Rattenohrknorpel nach Abziehen der Haut aus etwa 3—5 Zellschichten sehr fetthaltiger Knorpelzellen (ROMEIS bezeichnet ihn als „Fettknorpel“), die große Vacuolen und ganz an den Rand gepreßte Kerne zeigen. Eigescidet wird der Knorpel von je einer dünnen Schicht sehr dichten und schmalkernigen Perichondriums, das auch in den innersten Lagen beim erwachsenen Tier fast nur schmale, strichförmige Kerne zeigt. Beiderseits vom Perichondrium liegen dünne Stränge von Bindegewebe und die besonders auf der Außenseite gut ausgebildete Ohrmuskulatur.

Zusammengefaßt ergibt sich bei den Ohrknorpeltransplantaten an verschiedenen Zeitpunkten nach der Transplantation der folgende Befund:

Da sich die einzelnen Bestandteile des heterogen zusammengesetzten Ohrknorpeltransplantates verschieden verhalten, sollen sie getrennt besprochen werden.

Das Ohrbindegewebe und die Septen der Ohrmuskulatur sind nach 24 Std vollständig und gleichmäßig von Leukocyten durchsetzt. In vielen Bindegewebszellen macht sich Pyknose bemerkbar, einzelne Fasern zeigen Quellung.

Am 2. Tag ist die Degeneration weiter fortgeschritten, die Leukocyten sind vermehrt.

Vom 3. Tag an sind auch in der Ohrmuskulatur Degenerationserscheinungen festzustellen. Man findet Pyknose einzelner Zellkerne sowie Verlust der Querstreifung einzelner Muskelfasern. Die Degeneration des Bindegewebes ist weit fortgeschritten, man findet kaum noch intakte Zellkerne, die Fasern sind zum Teil gequollen, zum Teil sind sie sehr verdichtet und stärker angefärbt als die Fasern des umliegenden Wirtsbindegewebes.

Am 4. Tag scheinen alle Bindegewebszellen gleichmäßig nekrotisch; in der Muskulatur hat die Degeneration etwa ein Drittel aller Muskelfasern ergriffen.

Vom 5. Tag an beginnt auch die Nekrose der Gefäße des Bindegewebes. Lebensfrische Fibrocyten sind im Bindegewebe nicht mehr mit Sicherheit zu erkennen. Die Muskulatur zeigt nicht mehr pyknotische Kerne als am 4. Tag, Querstreifung ist nur noch in relativ wenigen Fasern zu erkennen.

Am 10. Tag ist die Degeneration des Bindegewebes völlig abgeschlossen, die Muskulatur ist etwa zur Hälfte noch ziemlich gut erhalten.

Am 14. Tag sind im Ohrmuskel noch reichlich lebende Zellen zu finden. Bis zum 52. Tag sind neben schattenhaft verdämmernden nekrobiotischen Muskelfasern noch lebende Zellen zu finden. Proliferationserscheinungen können weder im Bindegewebe noch in der Muskulatur mit Sicherheit festgestellt werden.

Das Perichondrium zeigt in den ersten 4 Wochen nie Degenerationszeichen. Erst vom 28. Tag an macht sich an wenigen, sehr kleinen Stellen beginnende Auffaserung und Pyknose in der äußersten Zellschicht des dem Wirtsgewebe zugewendeten Blattes bemerkbar und zwar meist an den Außenseiten von Biegungen.

Vom 48. Tag an findet man vereinzelt Lymphocyten zwischen den aufgerissenen Fasern. Die Pyknose scheint etwas weiter fortgeschritten; sie erreicht in keinem Fall das zentrale Blatt des Perichondriums.

Am 52. Tag ist das periphere Blatt an vereinzelten kleinen Stellen völlig zerstört. Die Fasern sind auseinandergedrängt und zerrissen, sie sind stärker angefärbt als die Fasern des intakten Perichondriums. Kerne sind hier nur noch als pyknotische Bröckelchen zu finden.

Die alten Ohrknorpelzellen zeigen nie irgendwelche Erscheinungen, die auf Proliferationsvorgänge hindeuten. An Stellen, an denen das Perichondrium zufällige Operationsverletzungen aufweist und die Knorpelzellen nicht bedeckt, sind seine Kapseln am 6. Tag von Leukocyten durchsetzt. Von den Knorpelzellen ist an solchen Stellen nichts mehr zu erkennen. Vom 10.—14. Tag an setzt eine sehr langsam fortschreitende Nekrobiose auch an den perichondriumbedeckten Stellen ein, die am 52. Tag etwa die Hälfte des transplantierten Knorpels ergriffen hat. Diese Nekrobiose findet man hauptsächlich da, wo das Perichondrium keine Proliferationserscheinungen zeigt, und an den Stellen, an denen im Perichondrium Degeneration zu finden ist.

Während der ganzen beobachteten Zeit stehen jedoch proliferative Prozesse im Perichondrium weitaus im Vordergrund. Sie spielen sich hauptsächlich im inneren (zentralen) Blatt des meist zusammengerollten Perichondrium-Knorpel-Transplantates ab.

Nach 24 Std sind besonders an den Innenseiten von Biegungen die ersten Regenerationszeichen erkennbar. Einzelne Zellen sind vergrößert und haben sich abgerundet, ihre Kerne sind rund und saftig geworden, insgesamt ist die Struktur des Perichondriums in den innersten Schichten aufgelockert.

Nach 2 Tagen ist das innere Blatt um das 2—3fache der normalen Dicke verstärkt. In den locker liegenden großen Zellen sind mehrfach Mitosen zu finden. In den alten Knorpelzellen sind auch nach langem Suchen keine Proliferationszeichen zu finden.

Am 3. Tag schreitet die Proliferation weiter fort, beginnende Wucherung findet man jetzt auch im äußeren Blatt. Die Knorpelzellen zeigen auch jetzt weder Kernvergrößerung und -abrundung noch Mitosen.

Vom 4. Tag an sind in der Wucherungszone ganz vereinzelt junge Knorpelzellen zu finden, die einen feinen Hof bläulich gefärbter Grundsubstanz gebildet haben. Sie liegen ausnahmslos in den inneren Perichondriumschichten. Während in den sie umgebenden Perichondriumzellen ab und an Mitosen anzutreffen sind, zeigen diese neugebildeten nie Kernteilungsfiguren.

Am 6. Tag ist der junge Knorpel stark vermehrt. Seine Zellen liegen in Nestern und lassen deutlich Knorpelkapseln erkennen. Mitosen sind nie in ihnen zu finden. Ihre Grundsubstanz ist bei Hämalaun-Eosinfärbung stärker blau gefärbt als die des alten Knorpels, der auch jetzt keine Proliferation erkennen läßt. Die Wucherungszone ist weiter verdickt — oft bis zum 5—8fachen der Norm.

Am 7. Tag sind die Knorpelknollen stark vergrößert. Sie sind durch feine bindegewebige Septen voneinander abgetrennt. An der Grenze von Knorpelneubildung und Perichondrium findet man junge Knorpelzellen in allen Stadien der Entstehung. Die Wucherungszone des Perichondriums ist nicht mehr dicker geworden. In Perichondriumzellen sind oft Mitosen zu finden.

Am 10. Tag erreicht die Wucherungszone etwa das 10fache der Norm. Die Knorpelzellen haben sich weiter vergrößert. Sie bestehen aus kleinen Knorpelzellen, die keine Fettvacuolen zeigen und einen runden saftigen Kern aufweisen. Mitosen werden nicht in ihnen gefunden. Grundsubstanz ist reichlicher als bei altem Knorpel vorhanden, und stärker blau gefärbt (bei Hämalaun-Eosinfärbung).

Bis zum 52. Tag bleibt das Bild von jetzt an im wesentlichen gleich. Die Wucherungszone des Perichondriums verdickt sich im inneren Blatt noch bis zum 12—15fachen der Norm und weist auch am 52. Tag noch reichlich Mitosen auf. Das periphere Blatt des Perichondriums beteiligt sich schwächer an der Proliferation. Innen findet man zunehmend mehr und größere Knorpelknollen, die dicht nebeneinander liegen und oft eine Zellordnung erkennen lassen, die an Säulenknorpel in Epiphysen erinnert. Vom 42. Tag an macht sich in einigen besonders großen Knollen zentrale Degeneration bemerkbar. Man findet zunächst Risse und Sprünge in der Grundsubstanz, etwas später, am 48. Tag Kernpyknose und kleine Vacuolen im Protoplasma. Diese Erscheinungen sind jedoch im beobachteten Zeitraum nur sehr gering ausgeprägt.

Das Wirtsgewebe ist nach 24 Std in weiter Umgebung dicht von Entzündungszellen durchsetzt. Leukocyten sind in alle Schichten des Implantates mit Ausnahme des Perichondriums eingedrungen. Um das Transplantat herum hat sich eine feine Kapsel aus Fibrinfäden gebildet, die viele Entzündungszellen enthält. An den Fibrinfäden des geronnenen Exsudates im Wundspalt liegen ebenfalls viele Entzündungszellen.

Am 2. Tag sind die Entzündungszellen schon reichlich in den peripheren Anteilen des Implantates zu finden. Die Kapsel ist derber geworden, ihre Fibrinfäden dicker. Die Leukocyten sind im Wirtsgewebe und im Transplantat stark vermehrt. Nur das Perichondrium weist keine fremden Zellen auf.

Am 3. Tag sind die Entzündungszellen weiter in das Implantat eingedrungen und liegen streckenweise als dichter Saum am Perichondrium.

Am 5. Tag ist das gesamte Ohrbindegewebe von Entzündungszellen durchsetzt. Vom Wundspalt aus sprossen kleine Gefäßchen in das Implantat ein, einzelne gefüllte Gefäßchen ziehen aus dem Wirtsgewebe in das Perichondrium hinein. An einigen Stellen, an denen das Perichondrium verletzt war und der alte Knorpel frei liegt, sind Leukocyten in die Kapseln eingedrungen. Von diesen Stellen aus macht sich jedoch in keinem Fall eine Infiltration zwischen den intakten Perichondriumblätter bemerkbar, auch werden nie junge, neugebildete Knorpelzellen befallen.

Am 7. Tag findet man eine dicke Kapsel aus Granulationsgewebe um das Implantat. Das in das Ohrbindegewebe und die Ohrmuskulatur eingedrungene Granulationsgewebe hat derbe Fasern gebildet, seine Fibroblasten sind zum großen Teil in Fibrocyten umgebildet, es enthält noch reichlich Lymphocyten und Leukocyten. An 2 Gefäßen des Ohrbindegewebes liegen Riesenzellen.

Vom 8. Tag an wird es schwierig festzustellen, was Ohrbindegewebe und was eingewanderte Wirtszellen sind. Mit Sicherheit ist außer dem völlig intakten

Perichondrium nur die zum Teil nekrotische Muskulatur und pyknotischen Fibrocytenkerne sowie gequollene Bindegewebsfasern als Transplantatgewebe zu erkennen. Die Kapsel hat sich dicht um das Implantat herumgezogen. Ein Spaltraum ist nirgends mehr zu finden. Mehrfach sieht man Gefäße aus dem Wirtsgewebe in das Perichondrium hineinziehen.

Am 10. Tag sind die Entzündungszellen jenseits der Kapsel im Wundbett spärlich geworden. Aus dem Implantat sind die Leukocyten fast völlig geschwunden, dafür liegen größere Haufen von Lymphocyten im Implantatgewebe, besonders in der Nähe des Perichondriums.

Am 13. Tag weist die Kapsel nur noch Fibrocyten auf, sie hat sich weiter verdichtet und noch enger um das Implantat herumgezogen. Das im Implantat liegende Wirtsgewebe zeigt ebenfalls fast nur noch schmale Ruhekerne. Man findet fast ausnahmslos Fibrocyten dazwischen eingestreut große Haufen Lymphocyten. Vereinzelt noch Mastzellen.

Vom 17. Tag an ist im Implantat neben vereinzelt schattenhaft erkennbaren nekrotischen Muskelfasern nichts mehr vom Ohrbindegewebe und der Muskulatur zu erkennen. Das allein intakte Perichondrium scheint mit dem Wirtsgewebe fest verwachsen.

Vom 36. Tag an findet man geringe Infiltration von Lymphocyten in die aufgelockerten und aufgefaseren äußersten Schichten des Perichondriums an vereinzelt kleinen Stellen der Außenseiten von Biegungen.

Am 42. Tag sind hier die Lymphocyten etwas weiter in die Tiefe gedrungen, haben sich aber nicht vermehrt.

Am 52. Tag sind an einer sehr kleinen Stelle Lymphocyten und Fibroblasten durch das abgestorbene Perichondrium an den Außenseiten von Biegungen bis in die Knorpelkapseln des alten Implantatknorpels vorgedrungen. In proliferierenden Anteilen des Perichondriums findet man nie fremde Zellen.

Die verschiedenen Teile des Perichondrium-Knorpel-Transplantates verhalten sich also sehr unterschiedlich. Bindegewebe und Muskulatur gehen nach der Implantation zum großen Teil zugrunde, wobei sich zeitliche Unterschiede bemerkbar machen. Das Bindegewebe scheint nach 4 Tagen völlig abgestorben, während die Muskulatur in der Zeit vom 3.—13. Tag zum großen Teil abstirbt. Die am 13. Tag noch vorhandenen Muskelzellen bleiben im beobachteten Zeitraum im allgemeinen erhalten, zeigen aber keine eindeutigen Proliferationserscheinungen. Ob auch beim Bindegewebe einzelne Zellen lange am Leben bleiben, kann wegen des einwachsenden Granulationsgewebes nicht entschieden werden. Auch die implantierten Knorpelzellen gehen nach der Transplantation zugrunde. Sie sind dabei sehr abhängig vom Perichondrium. Da wo es fehlt, erliegen sie dem Angriff der Wirtssäfte und des Granulationsgewebes sehr schnell: wo der Perichondriumüberzug intakt ist, unterliegen sie einer sehr langsamen, zögernd einsetzenden Nekrobiose, die oft am 52. Tag noch nicht abgeschlossen ist.

Anders verhält sich das Perichondrium. Bei ihm stehen die Regenerationsprozesse dauernd im Vordergrund und halten bis zum 52. Tag in unveränderter Stärke an. Degenerationserscheinungen machen sich erst nach Ablauf der 4. Woche bemerkbar und treten nur da auf, wo Wucherungserscheinungen fehlen. Die Proliferation setzt oft zuerst

an den Innenseiten von Biegungen ein, also dort, wo durch einen Druck in Längsrichtung der Zellen die Strukturauflockerung und die Zellabrundung begünstigt wird. Im inneren Blatt sind die Wucherungserscheinungen am deutlichsten, während sie im äußeren Blatt erst später einsetzen, schwächer ausgeprägt sind und nicht solange anhalten. Die Regenerationerscheinungen ergreifen nie gleichzeitig das gesamte Transplantat. In allen Präparaten findet man Stellen, die keine Wucherung zeigen. Die ersten, jungen Knorpelzellen treten schon am 4. Tag auf und vermehren sich dann rasch. Diese Vermehrung geschieht ausschließlich durch Neubildung junger Knorpelzellen aus Perichondriumzellen, in denen häufig Mitosen nachzuweisen sind. Nach Ausbildung der Knorpelkapsel wurde in keinem Fall mehr eine Mitose gefunden. Auch sichere amitotische Teilungsbilder waren nicht nachzuweisen. Vom 6. Tag an sind zunehmend mehr und größere Knollen von jungem Knorpel zu finden, die oft durch feine bindegewebige Septen voneinander getrennt sind. In diesen Knollen liegen die Zellen meist völlig regellos durcheinander, nur vereinzelt macht sich säulenförmige Anordnung wie in Epiphysenknorpel bemerkbar. Diese Zellen unterscheiden sich vom normalen Ohrknorpel durch das Fehlen von Fettvacuolen und die reichlicher abgeschiedene Grundsubstanz. Die Masse des implantierten Knorpels wird meist durch die Neubildung weit überschritten. In älteren Präparaten ist die 8—10fache Menge nicht selten. Wenn man von der alten Knorpelspange absieht, sieht das Implantat etwa vom 17. Tag an durch die Entdifferenzierung und das nicht mehr organotypische, sondern nur noch histotypische Wachstum einem benignen Chondrom ähnlicher als dem Ohrknorpel, aus dem es stammt.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, daß das Perichondrium gegenüber Nahrungsentzug durch Gefäßdurchtrennung und gegenüber schädlichen Einflüssen der Wirtssäfte außerordentlich resistent ist; die Proliferationserscheinungen setzen unabhängig von ungestörter Ernährung gerade an den Stellen ein, an denen man eine ischämische Nekrose erwarten müßte. Da sie hier in unveränderter Stärke anhalten, während später in der Peripherie ein geringfügiger Nekrobioseprozeß einsetzt, muß man annehmen, daß die Ernährung des Implantates ausreichend ist. Die periphere Nekrose kann daher kaum auf autolytische Prozesse zurückgeführt werden. Auch Lymphocyten kann man als Ursache ausschließen, da die Nekrose unabhängig davon eintritt, ob an der befallenen Stelle Lymphocyten angehäuft sind oder nicht. Man muß also heterolytische Einwirkungen der Körpersäfte des Wirts annehmen, vielleicht in Verbindung mit physikalischen Schädigungen durch den Zug, der an den Biegungsaußenseiten herrscht. Die neugebildeten Knorpelknollen sind gegenüber Nahrungsentzug empfindlicher

als das Perichondrium. Sobald sie eine gewisse Größe erreicht haben, beginnt zentral eine Nekrose einzusetzen, die auf schlechte Diffusionsverhältnisse hindeutet.

Die in der Nähe des Implantates verbleibenden Lymphocyten sind ein Zeichen dafür, daß sich der Wirtsorganismus nicht einfach mit der Tatsache des Vorhandenseins eines fremden Gewebsstückes abfindet obwohl er es mit Blut versorgt, wie die aus der Kapsel in das Implantat ziehenden Gefäße erkennen lassen. Im beobachteten Zeitraum sind keine Anzeichen zu finden, die darauf hindeuten, daß das eingepflanzte Perichondrium zu einem Teil des Wirtsorganismus wird. Würde es das, dann müßte man erwarten, daß sich das Grenzgebiet von Implantatknorpel und Wirtsgewebe nicht oder nur unwesentlich von der Grenze zwischen nichttransplantiertem Knorpel und normaler Umgebung unterscheidet, was hier durchaus nicht der Fall ist. Legt man den strengen Maßstab von LEXER an, dann kann man nicht von einer Anheilung, sondern nur von einer Einheilung sprechen. Das Perichondrium-Knorpel-Homotransplantat verhält sich — mindestens in den ersten 7—8 Wochen nach der Verpflanzung — trotz starker Wucherung und trotz erfolgter Gefäßverbindung prinzipiell wie ein Fremdkörper.

Ob die sehr geringen Nekrobioseerscheinungen, die bei älteren Präparaten im Perichondrium zu finden sind, Zeichen einer Heterolyse sind oder als reine Zufallsbefunde angesehen werden müssen, kann bisher nicht entschieden werden, da Beobachtungen über mehr als 52 Tage noch ausstehen.

Vergleicht man die Ergebnisse beider Transplantationsserien miteinander, so lassen sich nur wenige Analogien finden. Am ehesten noch im Verhalten der Benzpyrensarkome und des beim Perichondrium-Knorpel-Transplantat mitverpflanzten Muskel- und Bindegewebes; zwar scheinen die sofort nach der Implantation einsetzenden Nekrosevorgänge verschieden, jedoch ist das Fehlen einer Aufteilung in verschiedene Zonen bei der Degeneration des Muskel- und Bindegewebes kein grundsätzlicher Unterschied. Das Bindegewebe und die Muskulatur sind in wesentlich dünnerer Schicht transplantiert als die Benzpyrensarkome und zeigen lockerere Gewebsstruktur als die Tumoren. Sie setzen daher dem Eindringen der Wirtssäfte mit ihren zerstörenden Substanzen geringeren Widerstand entgegen. Die Nekrobiosevorgänge verlaufen bei den Tumoren und dem Bindegewebe in etwa gleichen Zeiträumen, bei der Muskulatur etwas langsamer. Jedoch sind in der Muskulatur wie in den Tumoren lange Zeit überlebende Zellen zu finden. Daß diese Zellen nicht wie bei den Tumoren nur am Rande liegen, sondern gleichmäßig im ganzen Muskel verteilt sind, läßt sich wieder aus der sehr dünnen Schicht der Muskulatur erklären. Der Hauptunterschied besteht darin, daß die beim Tumor überlebenden Zellen sich schnell

vermehrten, eine Tatsache, die sich aus der starken Regenerationskraft der Sarkomzellen erklärt. Starke Regenerationskraft zeichnet ja alle Tumoren aus, gleichgültig ob sie transplantiert wurden oder nicht.

RÖSSLE findet bei seinen Impftumoren die gleichen Erscheinungen. Auch bei ihnen bleiben in der Randzone einzelne Zellen am Leben, die eine starke Regenerationskraft besitzen und von denen die Neubildung ausgeht.

RÖSSLE findet, daß die Autolyse schon in den ersten Stunden in Form von Kernpyknose und verdichtenden Veränderungen im Protoplasma beginnt, während die Heterolyse erst später einsetzt, dann aber schneller verläuft. Die zwischen beiden zunächst intakt bleibende Intermediärzone verschwindet durch die Ausdehnung beider Nekrobioseprozesse binnen weniger Tage. Die Heterolyse ist nicht bei jedem Tumor und bei jeder Tierart gleich stark ausgebildet. Sie kann gehemmt werden, wenn das Implantat dem Wundbett sehr fest anliegt oder wenn es zufällig durch eine bindegewebige Kapsel oder sonstiges mittransplantiertes Gewebe vor dem Einfluß der Körpersäfte des Wirtes geschützt wird. Die Reaktion des Wirtsgewebes führt zur bindegewebigen Abkapselung. Bevor jedoch die zunächst nur aus einem feinen fibrinösen Schleier bestehende Kapsel sich festigen kann, ist das Schicksal des Implantates schon entschieden: Entweder Abkapselung und Untergang oder Vordringen der Krebszellen und Ausbildung des lebensfähigen Transplantattumors. Die krebsige Neubildung geht ausschließlich aus wenigen fortpflanzungsfähigen Zellen in den Randgebieten des Implantates hervor. Es bleiben um so mehr Zellen am Leben, je virulenter der Tumor ist. Das weitere Krebswachstum breitet sich in Richtung des geringsten Widerstandes aus.

Dieselben Vorgänge, nur insgesamt etwas langsamer, sieht LETTERER nach der homoplastischen Verpflanzung von Leber in die Bauchhöhle: Aufteilung in 3 verschiedene Zonen und Überleben einzelner Zellen am Rande des Implantates. Hier zeigen diese Zellen aber keine Wucherungserscheinungen und sterben schließlich doch noch ab.

Weiter bringt diese Arbeit einen neuen Beweis dafür, daß auch gewisse normale Gewebe mit Erfolg homotransplantiert werden können. Auf diese Tatsache weist schon AXHAUSEN hin. Er zählt neben dem Perichondrium eine ganze Reihe gut homolog transplantabler Gewebe auf; und zwar: Epiphysenknorpel (auch ohne Perichondrium), Periost, Knochenmark, Fascien und Sehnen. Ganz allgemein führt er 3 Faktoren an, die die Homotransplantation begünstigen. 1. Wenig ausgeprägte Differenzierung (damit in Zusammenhang: Anspruchslosigkeit hinsichtlich der Ernährung), 2. hohe Regenerationsfähigkeit und 3. Verwendung möglichst dünner, membranartiger Körper, da bei „dicken die vita propria schon erschöpft sein wird, noch bevor die Ernährungsflüssigkeit den Weg zu den Zellen gefunden hat“.

Die Wucherungsfähigkeit ist fast das einzige Analogon, das sich beim Vergleich von transplantiertem Perichondrium und Benzpyren-sarkom ergibt. In allen anderen Punkten, abgesehen von der Reaktion des Wirtsgewebes in den ersten 24 Std, zeigen sich grundsätzliche Unterschiede. Während der größte Teil des Tumors zugrunde geht, bleibt das Perichondrium im beobachteten Zeitraum zum allergrößten

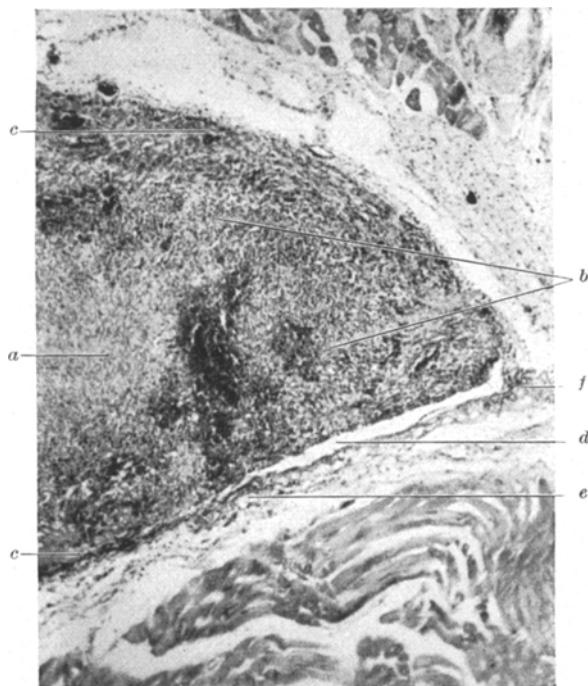


Abb. 1. Benzpyrensarkomtransplantat am 4. Tag nach der Verpflanzung. Hämatoxilin-Eosinfärbung. Vergr. 65mal.

a Zentrale Nekrose; *b* Intermediärzone; *c* schon stark gewucherter Randsaum; *d* Rest des Wundspaltes; *e* Absiedlung auf der Körperseite des Wundspaltes; *f* geringgradige Infiltration am Pol.

Teil erhalten. Während die Neubildung des Tumors von der Peripherie ausgeht, tritt sie beim Perichondrium zunächst ausschließlich in den zentralen Anteilen im inneren Blatt auf und ist hier auch während der ganzen Versuchsdauer am stärksten ausgeprägt. Und während das Benzpyrensarkom von dem Augenblick an, in dem das nekrotische Transplantat wieder von frischem Tumor durchwachsen ist, sich wie ein am Implantationsort entstandenes Sarkom verhält, also, wenn man so will, zu einem Teil des Wirtskörpers geworden ist, ist dem Perichondrium-Knorpel-Homotransplantat immer anzumerken, daß es ein Fremdkörper ist. Zeitliche Analogien lassen sich ebenfalls nur hin-

sichtlich der Regeneration feststellen, insofern, als beide Transplantate sofort nach der Implantation mit der Proliferation beginnen. Das Tumortransplantat proliferiert jedoch erheblich schneller als das Perichondrium.

Beim Vergleich der Ergebnisse mit den Befunden von RÖSSLE und LETTERER fällt zunächst auf, daß die Benzpyrensarkome sich bei der



Abb. 2. Benzpyrensarkomtransplantat am 7. Tag nach der Verpflanzung Hämatoxylin-Eosinfärbung. Vergr. 65mal.

a Zentrale Nekrose, *b, b* intakter neugebildeter Tumor; *c* Körpermuskulatur; *d* nekrobiotische Reste von durchwachsender Körpermuskulatur.

Homotransplantation genau so verhalten wie die Impftumoren, daß also zwischen Tumoren, die durch jahrzehntelang wiederholte Homotransplantation besonders leicht verpflanzbar geworden sind und solchen, die zum erstenmal transplantiert wurden kaum Unterschiede bestehen. Daß von 41 Sarkomscheibchen 3 nicht angingen, spricht nicht dagegen, da auch die Impftumoren nicht immer 100%ig angehen. Das Überleben von Zellen am Rand und die rapide Vermehrung dieser Zellen ist also kein Specificum der Impftumoren. Im Gegenteil scheinen bei dem Benzpyrensarkomen sogar mehr Zellen am Leben zu bleiben (soweit man das ohne besondere Versuchsreihen beurteilen kann). Man gewinnt den

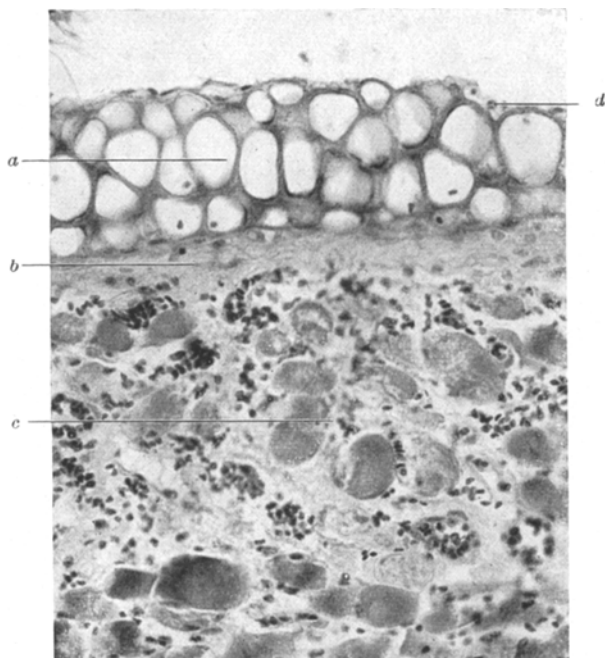


Abb. 3. Ohrknorpeltransplantat 2. Tag nach der Verpflanzung. Hämogiobin- und Eosinfärbung. Vergr. 350mal.

a Ohrknorpel; *b* Perichondrium, frei von Entzündungszellen; *c* Ohrmuskulatur, durchsetzt von Entzündungszellen; *d* in perichondriumentblöste Knorpelzellen eingedrungene Leukocyten.

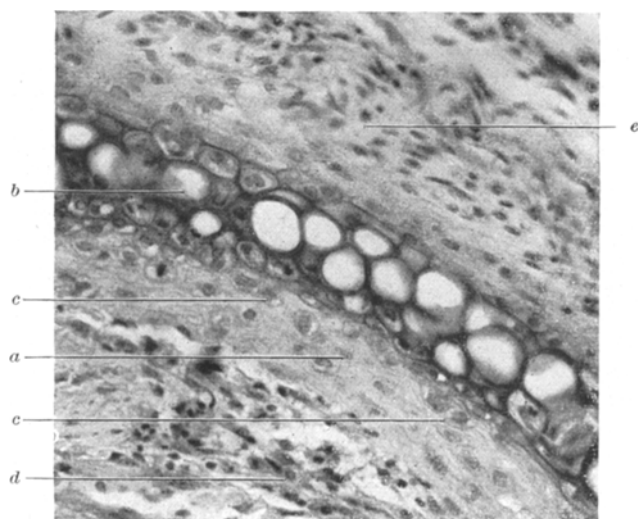


Abb. 4. Ohrknorpeltransplantat am 5. Tag nach der Verpflanzung. Hämatoxylin-Eosinfärbung. Vergr. 350mal.

a Stark gewuchertes Perichondrium; *b* implantierter Ohrknorpel; *c, c* junge Knorpelzellen im Perichondrium; *d* von Entzündungszellen durchsetztes nekrobiotisches Bindegewebe des Implantates; *e* Bindegewebe des Wundbettes.

Eindruck, als seien die Benzpyrensarkome widerstands- und überlebensfähiger als die Impftumoren. A. FISCHERS Meinung, daß „alle durch cancerogene Substanzen hervorgerufenen malignen Tumoren“ einer Homotransplantation „dieselben Schwierigkeiten“ in den Weg stellen wie Normalgewebe, bestätigt sich für die von uns verwendeten Benzpyrengeschwülste nicht.

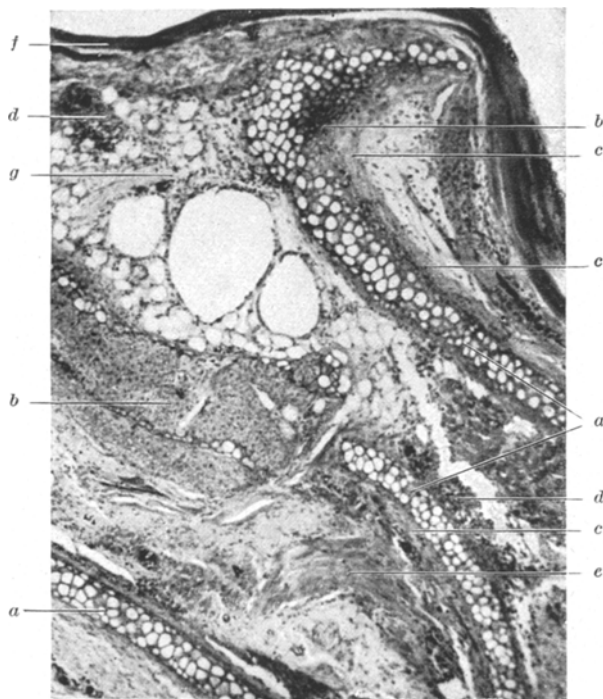


Abb. 5. Ohrknorpeltransplantat am 13. Tag nach der Verpflanzung. Hämatoxylin-Eosinfärbung. Vergr. 65mal.

a, a Implantierter Ohrknorpel; *b, b* neugebildete Knorpelknollen und Knorpelflächen; *c, c* gewuchertes Perichondrium; *d, d* Häufchen von Entzündungszellen; *e* Ohrmuskulatur, zum Teil noch intakt, zum Teil nekrotisch; *f* Körpermuskel des Wundbettes; *g* von Entzündungszellen durchsetztes Fettgewebe des Implantates.

Hinsichtlich der Tumoren ergeben sich also trotz des sehr unterschiedlichen Transplantationsmaterials nur geringe Differenzen zu RÖSSLES Ergebnissen. Die implantierten Zellen der Benzpyrentumoren gehen etwas langsamer zugrunde als die von Impftumoren, und es bleiben insgesamt mehr Zellen am Leben. Auch das Ohrbinde- und Muskelgewebe zeigt keine prinzipiellen Unterschiede zum Lebergewebe. Das Perichondrium jedoch verhält sich grundsätzlich anders. Durch das Fehlen der autolytischen Nekrose und das fast restlose Ausbleiben von Heterolyseerscheinungen nimmt es unter den besprochenen Geweben

eine Sonderstellung ein. RÖSSLES Meinung, daß Heterolyse und Autolyse bei allen Gewebsarten als Transplantationsfolgen auftreten, wird durch diesen Befund nicht bestätigt. Das Ausbleiben der Autolyse scheint von der Anspruchslosigkeit der Gewebe, vielleicht auch, wie AXHAUSEN annimmt, von der Dicke abzuhängen. Zentrale, d. h. autolytische Nekrose fand AXHAUSEN nur bei dickeren Sehnen, nicht bei „dünnen, membranartigen Gebilden“.

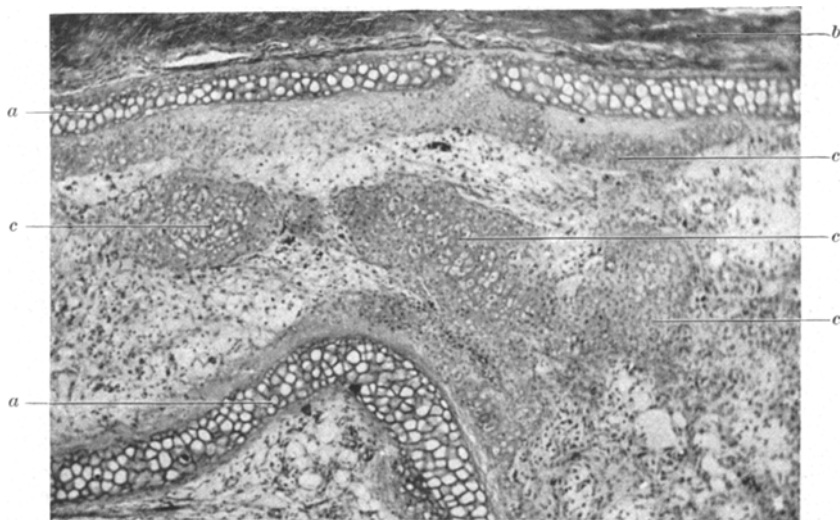


Abb. 6. Ohrknorpeltransplantat am 42. Tag nach der Verpflanzung. Hämatoxylin-Eosinfärbung. Vergr. 65mal.

a Alter implantierter, unveränderter Ohrknorpel; *b* Muskulatur des Wundbettes; *c*, *c* neugebildeter Knorpel, hauptsächlich im Zentrum des Implantates.

Versucht man auf Grund der eigenen Versuchsergebnisse und unter Berücksichtigung von RÖSSLES, LETTERERS und AXHAUSENS Befunden Gesetzmäßigkeiten aufzustellen, die das Tumortransplantat von den genügend untersuchten Normalgewebstransplantaten unterscheiden, so bleibt nur die ungleich stärkere und schnellere Regenerationsfähigkeit der Tumoren übrig. Alle anderen histologischen Erscheinungen, die man beim homolog transplantierten Tumor findet, treten auch bei normalen Geweben, wenn auch in verschiedenem Ausmaß und mit zeitlichen Unterschieden, in Erscheinung.

Prinzipiell bestehen also histologisch die gleichen Unterschiede zwischen transplantierten Tumoren und allen Normalgeweben, die auch nichtverpflanzte Tumoren von allen ruhenden Normalgeweben unterscheiden. Nur die immer in gleicher Weise und in gleicher zeitlicher Abfolge auftretenden Reaktionen des Wirtsgewebes, die mit starker Exsudation und Auswanderung von Leukocyten einerseits und mit

demarkierender Entzündung und mindestens einem Versuch der Ausbildung einer Kapsel andererseits einhergehen, sind bei allen Homotransplantaten gesetzmäßig zu finden. Ob auch beim Perichondrium schließlich eine heterolytische Nekrose auftritt, wie die sehr gering ausgeprägten Veränderungen nach dem 28. Tag andeuten könnten, kann noch nicht entschieden werden.

Kurz zusammengefaßt sind als wichtigste Ergebnisse folgende Punkte hervorzuheben:

1. Bei der Homotransplantation von Rattenohrknorpel mit anhängenden Geweben bleibt allein das Perichondrium immer in toto erhalten und zeigt deutliche und anhaltende Regenerationszeichen. Die Muskulatur geht zum großen Teil innerhalb der ersten 14 Tage zugrunde, einzelne Zellen bleiben jedoch im ganzen beobachteten Zeitraum am Leben. Ob auch beim Bindegewebe, das in den ersten 4 Tagen fast restlos zugrunde geht, einzelne Zellen am Leben bleiben, kann wegen des einwachsenden Granulationsgewebes nicht entschieden werden. Die Knorpelzellen sind in ihrer Überlebensfähigkeit vom Perichondrium abhängig, unterliegen aber zum großen Teil trotz Perichondrium-schutzes einer langsamen Nekrobiose.

2. Benzpyrensarkome lassen sich ohne Schwierigkeiten erfolgreich homolog transplantieren. Sie gehen in der ersten Woche nach der Verpflanzung zum überwiegenden Teil zugrunde. In den Randgebieten bleiben Zellen am Leben, die schnell und reichlich regenerieren und einen neuen Tumor bilden.

3. Die Neubildung von Knorpelzellen geht beim Rattenohrknorpel ausschließlich vom Perichondrium aus. Der neugebildete Knorpel unterscheidet sich vom ursprünglichen Rattenohrknorpel durch Fehlen von Fettvacuolen und durch knolliges Wachstum.

4. Während die Regeneration bei den Benzpyrensarkomen ausschließlich von der Peripherie ausgeht, tritt sie bei dem Perichondrium überwiegend in den zentralen Anteilen des Implantates auf.

5. Diese Untersuchungen brachten einen neuen Beweis dafür, daß entgegen der landläufigen Meinung bestimmt Gewebe erfolgreich homolog transplantiert werden können.

Literatur.

AXHAUSEN: Med. Klin. 1911. — FISCHER, A.: Communic. IInd internat. Camp. against Canc. 1936. — Scientia (Milano) 1940. — LETTERER: Zit. nach RÖSSLE. — LEXER: Die freien Transplantationen. Berlin 1919. — RÖSSLE: Sitzgsber. preuß. Akad. Wiss. Physik.-math. Kl. 1936 III. — ROMEIS: Taschenbuch der mikroskopischen Technik. München-Berlin 1943. — STERN: La Culture des Tissus de Cancer. Paris 1937.

Dr. M. WAGENFELD, Berlin-Schlachtensee, Seesteig 20.