

Aus der Chirurgischen Abteilung, Lasarettet Köping, Schweden
(Direktor: Dr. G. LEVANDER)

Über die Histogenese bei der Regeneration der Magenschleimhaut

Von

GUSTAV LEVANDER

Mit 13 Textabbildungen

(Eingegangen am 2. März 1956)

Unsere jetzige Auffassung über die Regeneration der Magenschleimhaut beruht hauptsächlich auf morphologischen Beobachtungen, die bei der Wundbildung in der Wand des Magensackes gemacht wurden, sowie auf der Lehre über die embryonalen Keimblätter. Das embryonale sowie das postfetale Wachstum sind jedoch während der letzten Jahrzehnte der Gegenstand für eingehende Untersuchungen gewesen, wobei viele neue Ergebnisse und Gesichtspunkte zutage traten. Dieser Fortschritt ist in nicht geringem Grade dadurch möglich geworden, daß man auf eine andere Weise als früher in die *kausalen* Zusammenhänge bei der Differenzierung eines Gewebes einzudringen versuchte. Eines der wichtigsten Ergebnisse dieser Forschungen ist, daß man nunmehr einen gemeinsamen Mechanismus sowohl für das embryonale sowie das postfetale Wachstum ersehen und somit die alte Ansicht bekräftigen kann, daß das Wiedewachsen eines Gewebes eine Rekapitulation der embryonalen Entwicklung ist.

Die Heilung peptischer Wunden oder artefakter Schleimhautdefekte im Magensack geschieht auf eine vom morphologischen Gesichtspunkt aus gesehen typische Weise. Man sieht bei frischen Läsionen wie eine dünne Epithelzunge, die aus niedrigem kubischen Epithel besteht, auf der Oberfläche der Wunde gebildet wird. Dann erhebt sich dieses niedrige Epithel nach und nach zu einem höheren Oberflächenepithel. Unter diesem hohen zylinderförmigen Oberflächenepithel wird dann das spezifische Drüsenepithel gebildet.

Man hat dieses Bild mit der Embryonalentwicklung der Magenschleimhaut verglichen, welche — wie bekannt — auf eine ähnliche Weise stattfindet und hat hervorgehoben, daß das erstere Bild genau ein Spiegelbild des letzten ist. Es halt sich also um eine typische *epigenetische* Entwicklung, sowohl im Embryonalstadium sowie auch im postfetalen. Vom kausalen Gesichtspunkt aus heißt es also mit anderen Worten, den Zusammenhang in dieser epigenetischen Entwicklungs-

kette zu untersuchen, der zwischen dem Granulationsgewebe der Wundoberfläche und der ersten dünnen Epithelanlage bis zum hochdifferenzierten Drüsenepithel besteht.

Eine einfache morphologische Analyse der Gewebereaktionen bei einer Heilung des Geschwüres *in situ* gibt natürlich keine Auskünfte über die kausalen Zusammenhänge. Der Umstand, daß man einen intimen Zusammenhang zwischen dem alten und neugebildeten Epithel sieht, braucht nicht zu bedeuten, daß das letztere als Produkt des ersteren auf die Weise entstanden ist, daß der ursprüngliche Zellverband sich auf der Wundoberfläche durch eine Eigenbewegung ausbreitet, eventuell im Zusammenhang mit Zellteilungen. Um den Zusammenhang zwischen altem und neugebildetem Gewebe beurteilen zu können muß man die beiden Gewebe herauslösen, so daß man sie beide für sich z. B. mit der Implantationsmethode studieren kann.

Bei einer Gewebeimplantation ist es von Bedeutung, daß man die drei verschiedenen Phasen — die Prämiß-, Latenz- und Differenzierungsperiode — jede für sich genau studiert. Die erste Periode ist besonders wichtig. Man kann da das Gewebe außerhalb des Körpers auf verschiedene Weise behandeln und untersuchen, um eine Auffassung über die Vitalität schon vor dem Einlegen zu bekommen. Es hat sich gezeigt, daß man das Gewebe denaturieren kann beispielsweise durch Behandeln mit dem Farbstoff Trypanblau, ohne daß es sein Vermögen, die Regeneration anzuregen, verliert. Im Gegenteil erhält man mit dergleichen denaturiertem Gewebe eine außerordentlich reiche Gewebeneubildung. Beim Versuch z. B. mit quergestreifter Muskulatur, die 48 Std mit Trypanblau behandelt wird, wobei die Muskelstruktur aufgelöst, und die Kerne zu pyknotischen Klumpen umgewandelt werden, die disloziert außerhalb der Muskelfäden liegen, hat man eine viel reichlichere Muskelregeneration erhalten, als wenn man frisches unbehandeltes Muskelgewebe verwandt hätte. (LEVANDER 1956). Auch mit Trypanblau hochgradig denaturierte Magenschleimhaut regt zu einer sehr reichen Neubildung an (LEVANDER 1953). Bei einem vergleichenden Versuch mit frischer unbehandelter Magenschleimhaut und trypanblaubehandelter fand JONSON (1954), daß die letztere genau wie trypanblaubehandelte Muskulatur zu einer reichlicheren Regeneration als die erstere anregte. Dasselbe Ergebnis hat man bei ähnlichen Versuchen mit Endometriumgewebe erhalten (LEVANDER und NORMANN).

Bei der Behandlung von isolierter embryonaler Magenschleimhaut mit dem semikolloidalen Farbstoff Trypanblau dringt die Farbe ziemlich schnell in das Gewebe ein. Nach ungefähr 3 Std ist die ganze Wand diffus gefärbt. Nach einer längeren Behandlungsdauer geschieht eine fortschreitende Auflösung der Zellstruktur. Nach 48 Std ist die ganze

Oberflächenschicht aufgelöst und wird abgestoßen, während die gebliebenen basalen Schleimhautreste zu einem strukturlosen Ruinskelet umgewandelt worden sind, in welchem die pyknotischen, stark blau gefärbten Kernreste unregelmäßig umhergestreut liegen (LEVANDER 1953). Man betrachtet im allgemeinen eine diffuse Färbung der kolloidalen Farbstoffe als Ausdruck für einen Zellschaden. Besonders hat man große Erfahrungen über die Viabilität eines Gewebes und dessen Verhalten zu Farbstoffen bei Gewebekulturen gemacht. Besonders empfindlich für die Färbung soll der Zellkern sein: "A staining of the nucleus by ordinary vital dyes is therefore always a sure sign of the death of the cell." (FISCHER.)

Dieser Umstand, daß ein hochgradig denaturiertes Gewebe beispielsweise nach einer langen Behandlung mit Trypanblau sogar besser als ein normales frisches Gewebe zu einer Regeneration anregen kann, spricht in hohem Grade für die Induktionstheorie. Nach dieser Theorie werden bei dem Zerfall von einem Gewebe spezifische Stoffe freigemacht, die in die Umgebung gelangen können und dort junges omnipotentes Blastemgewebe zu einer spezifischen Differenzierung aktivieren können. Diese spezifischen Aktivatoren haben ihr Gegenstück in den embryonalen Induktoren oder Organisatoren (SPEMANN, LEVANDER).

Um beurteilen zu können, ob es sich um Zellteilung und Bewegung von alten vorgebildeten Zellen handelt oder um Wachstum durch Aktivieren eines vom Beginn nicht spezifischen Blastems aus spezifischen Stoffen — Induktion — müßte ein Vergleich zwischen frischen und denaturierten Geweben einen wertvollen Beitrag leisten. Wenn die erstere Theorie richtig ist, hat man allen Grund, ein besseres Ergebnis zu erwarten, wenn man das Gewebe so vorsichtig wie möglich überträgt, so daß es seine Vitalität in möglichst großem Umfange beibehält, d. h. in frischem Zustand ohne irgendwelche schädliche Behandlung. Geschieht das Wachstum durch ein Freimachen von spezifischen Inductoren, müßte man dagegen ein besseres Ergebnis erhalten, wenn das Gewebe vor der Implantation auf eine angebrachte Art aufgelöst würde, so daß die Inductoren außerhalb der Zelle gelangen und das in der Umgebung liegende Blastemgewebe aktivieren können.

JONSON hat in seinen Versuchen mit frischer und mit trypanblau-behandelter embryonaler Schleimhaut die Implantationspräparate nach 2, 4 und 6 Tagen untersucht. In beiden Serien wurden mit Epithel ausgekleidete Cystenbildungen nur dort erhalten, wo ein Blastem von nicht-differenziertem Gewebe außerhalb des Implantats gebildet wurde. Er schätzte die Epithelregeneration bei frischem Material auf ungefähr $\frac{1}{10}$ von dem, was sich bei mit Trypanblau behandeltem gebildet hatte. Dieser Umstand, daß man eine reichlichere Regeneration bei denaturiertem Material erhält, spricht nach JONSON für die Induktionstheorie.

Er fand jedoch Zellanhäufungen von epithelialeem Aussehen in den frühen Stadien bei Versuchen mit Trypanblau auch außerhalb des Implantates. JONSON erörtert die Möglichkeit, daß es sich hier um dedifferenzierte Epithelzellen handeln könne, die ihre Vitalität zurückerhalten haben, nachdem sie in nutritiven Kontakt mit dem Milieu des Bindegewebes des Wirtstieres getreten sind. JONSON (1953) hat auch gezeigt, daß die mit Trypanblau behandelte Wand des Magensackes nach etwa 10 Std Behandlungsdauer die Fähigkeit verliert, Sauerstoff aufzunehmen. Beim Zusatz von Amnionflüssigkeit fängt jedoch der Verbrauch von Sauerstoff von neuem wieder an. Ob es sich hier um eine Revitalisierung des denaturierten Schleimhautepithels handelt, ist für ihn die Frage. Einige histologische Untersuchungen des denaturierten Materiales nach Kontakt mit der Amnionflüssigkeit sind jedoch nicht gemacht worden. Von Versuchen mit Gewebekulturen ist das Beispiel bekannt, daß die Gewebe in gewissem Umfange ineinander übergehen können, das Muskelgewebe kann histiocytäre Reaktionen hervorrufen, Leukocyten können zu einer Fibroblastbildung anregen usw. Man weiß daher nicht bei JONSONs Trypanblauversuchen, welche Art von Gewebe die Ursache für das Wiederbeginnen des Sauerstoffverbrauches nach dem Kontakt mit der Amnionflüssigkeit ist. Größere Erfahrung bei Implantationsversuchen ist daher wünschenswert. Besonders interessant ist es, die Reaktionen zwischen Implantat und Umgebung bei sehr frühen Stadien nach dem Überführen zu untersuchen.

Material und Methodik

Als Versuchstier wurde das Kaninchen verwandt. Von einem fast vollständig entwickelten Kaninchenfetus wurde der Magensack nach dem Herauspräparieren längs der *Curvatura major* aufgeschnitten und dann in Teile von etwa $0,5 \times 0,5$ cm Größe aufgeteilt. Diese Stücke wurden entweder unmittelbar ohne irgendwelche Behandlung implantiert oder auch bei Zimmertemperatur in einer 1%igen Lösung (Aqua dest.) von Trypanblau (GURR, London, Nr. 2691) aufbewahrt. Die Implantationen wurden in dem subcutanen Bindegewebe des Rückens oder der Seiten gemacht. Nach der Incision in die Haut und der subcutanen Muskelplatte wurde eine tiefe Tasche in dem subcutanen Bindegewebe gemacht, wonach das auf einem schmalen Spatel liegende Implantat in die Tasche eingeführt wurde, so daß das Implantat plan und nicht aufgerollt zwischen die beiden Muskellager zu liegen kam. Implantationen wurden sowohl am Muttertier sowie an 2–5 Monate alten Tieren vorgenommen. Da kein augenfälliger Unterschied in den Ergebnissen zwischen den Implantationen bestand, die an dem Muttertier oder an den Jungtieren gemacht wurden, ist das Material nicht getrennt worden. Bei nicht erbreinen Stämmen verhalten sich auch die Nachkommen zum Muttertier vom genetischen Standpunkt aus in gleicher Weise wie bei irgendeinem anderen Tier gleicher Art. Sämtliche Implantationen sind also homolog gewesen.

Embryonales Material wurde deswegen gewählt, da es sich erwiesen hat, daß die Schleimhaut eines Fetus bei Implantationsversuchen viel besser zu einer Regeneration anregt, als die Schleimhaut von ausgewachsenen Tieren. Embryonales Material ist auch vom aseptischen Gesichtspunkt aus gesehen, vorteilhafter, da man die Versuche ohne irgendwelche störenden Infektionen ausführen

kann. Es besteht die Möglichkeit, daß bei diesen Versuchen das schlechtere Regenerationsvermögen des erwachsenen Tieres auf dem Gehalt von digerierenden Fermenten beruht.

Da die Implantate selbst oft lose in einem in der Mitte mit Flüssigkeit gefülltem Hohlraum liegen, ist es zu empfehlen, bei der Biopsie erst das Tier zu töten und dann sofort das ganze Implantationspräparat in situ zu fixieren (10% Formalin). Nach dem Fixieren Freilegen von Haut- und Muskellager. Die in der Regel flachen und ovalförmigen Präparate wurden auf die Kante gestellt und in der Längsrichtung des Präparates als Serie oder mit dichten Zwischenräumen geschnitten. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin oder nach VAN GIESON.

Die auf diese Weise erhaltenen Schnitte haben wenigstens in frühen Stadien ein typisches Aussehen. Im Zentrum liegt das eigentliche Implantat in einem mit Flüssigkeit gefülltem Hohlraum — im folgenden als Lymphraum bezeichnet. In diesem Lymphraum sieht man auch Zellreaktionen von verschiedener Art. Außerhalb dieser zentralen Bildungen entsteht nach und nach ein organisiertes Gewebe in Form einer mehr oder weniger dicken Kapsel oder Wundbettes. Der an dem Flüssigkeitsraum anliegende Teil der Kapsel besteht aus einer mehr amorph abgezeichneten Membran, während die peripheren und größeren Partien der Kapsel ein junges gefäßreiches Bindegewebe von gewöhnlichem mesenchymalen Blastentyp ausmachen. In diesem Kapselgewebe und teilweise auch auf der Grenze zwischen diesem und dem Lymphraum findet die spezifische Neubildung statt. Das neugebildete Epithel wächst teilweise in Form von mehr oder weniger ausgebreiteten Membranen, die die innere Wand der Kapsel austapezieren und teilweise als ungleich große Cystengebilde in der Kapselwand selbst.

Mit fortschreitender Beobachtungszeit vergrößern die Neubildungen in der Kapselwand ihren Umfang, während das Implantat und die Zellreaktionen im Lymphraum zurückgebildet werden. Es kann unter diesen Verhältnissen etwas uneigentlich erscheinen, den Teil des Implantationspräparates, wo der hauptsächliche Zuwachs stattfindet, als „Kapsel“ zu bezeichnen. Da jedoch die wichtigsten Reaktionen beim Deuten der Histogenese bei der spezifischen Differenzierung während der frühesten Stadien nach dem Übertragen in den zentralen Teilen stattfinden, während die peripheren Gewebeneubildungen noch relativ wenig entwickelt sind, kann der Begriff „Kapsel“ als ein topographischer Begriff bei der morphologischen Gewebeanalyse geeignet erscheinen.

Die Menge des neugebildeten Epithels wird mit + bis +++ bezeichnet. + bedeutet, daß ungefähr $\frac{1}{10}$ der Innenseite der Kapsel mit Epithel ausgekleidet ist, oder/und daß die Kapsel nur eine geringere Anzahl Cystengebilde enthält. ++ bedeutet, daß ungefähr die halbe Innenseite der Kapsel epithelbekleidet ist, oder/und daß sich ungefähr 10 Cystengebilde in der Kapsel befinden. Reichlichere Epithelneubildungen sind mit +++ bezeichnet worden.

I. Implantation von frischer unbehandelter Magenschleimhaut

Beobachtungszeit 24 Stunden. Drei Versuche. Die Implantate liegen bei sämtlichen Versuchen frei im Lymphraum, ohne Epithel- oder Bindegewebeverbindung mit der Umgebung. Deren Oberfläche ist mit einreihigem hohen Epithel ausgekleidet, das in den meisten Fällen eine gut

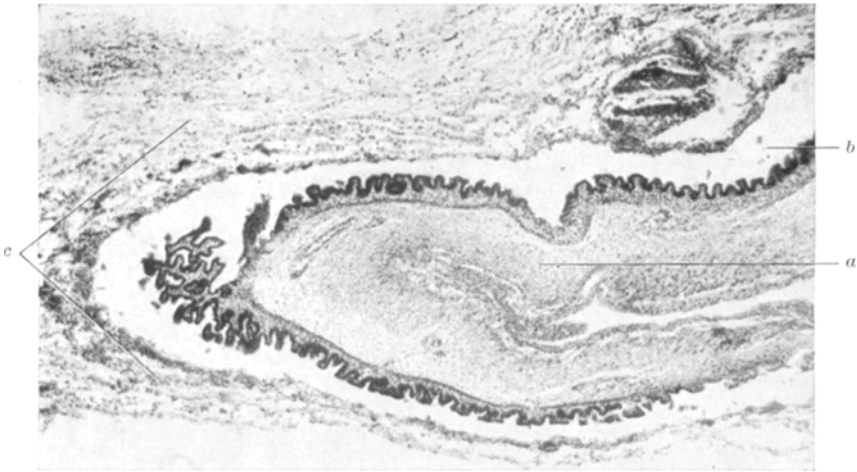


Abb. 1. Implantation von unbehandelter Magenschleimhaut nach einer Beobachtungszeit von 24 Std. *a* Implantat. *b* Lymphraum. *c* Wundbett (Kapsel)

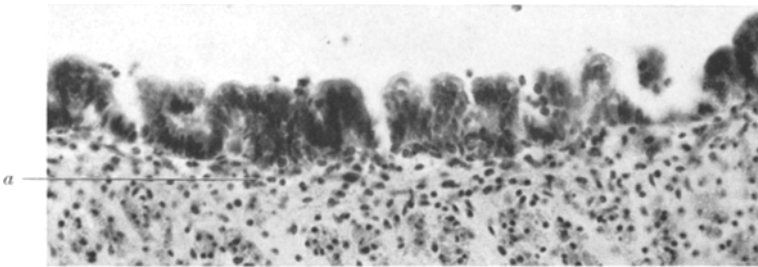


Abb. 2. Detailbild von Abb. 1, stärkere Vergrößerung. Implantat mit einreihigem atypischen Oberflächenepithel mit oftmals peripher gelegenen Kernen. Das Drüsenepithel ist in eine strukturlose Zellmasse mit pyknotischen Kernresten umgewandelt (*a*)

abgezeichnete Zellstruktur mit an der Peripherie liegenden Kernen hat. Keine Mitosen in den Epithelzellen sichtbar (Abb. 1 und 2). Hier und da zeigen die Oberflächenzellen Zeichen von beginnender Degeneration. Das Drüsenepithel ist nur ausnahmsweise abgezeichnet, und ist zum größten Teile zu einer Zellmasse mit pyknotischen Kernresten ohne irgendwelche Organisation umgewandelt worden. Im Lymphraum sparsame oder mäßige leukocytäre Reaktion, aber keine Epithelzellverbände. In sämtlichen Versuchen Wundbett mit einer Innenschicht, die aus einer amorphen Grundsubstanz besteht, welche von Leukocyten oder einzelnen

Blastemkernen durchsetzt ist. In der Außenschicht eine reichliche fibrilläre Zeichnung mit sternförmigen Blastemkernen und leukocytärer Infiltration. Keine Epithelregeneration.

Beobachtungszeit 48 Stunden. Sechs Versuche. Das Implantat hat noch immer dieselbe Zeichnung beibehalten wie in der vorhergehenden Serie, obgleich die Degeneration etwas fortgeschritten ist. Jedoch keine Spur von Drüsenepithel, sondern das Oberflächenepithel ruht auf einer vollkommen nekrotischen Unterlage. Mäßig überwiegend leukocytäre Zellreaktion im Lymphraum. Man beobachte bei einigen Präparaten Phagocytose der einzelnen kleinen, den Epithelzellen ähnlichen Verbänden, die frei im Lymphraum liegen. Die Kapsel im allgemeinen gut entwickelt. Sie hatte dasselbe Aussehen wie in der vorhergehenden Serie, jedoch mit erhöhter Gewebeneubildung. In 4 Versuchen hatte sich ein mehr oder weniger ausgebreiteter Kontakt des Bindegewebes zwischen den nicht epithelausgekleideten Partien des Implantats und dessen Umgebung ausgebildet. In einem Versuche gab es eine geringere Epithelschlinge von niedrigem kubischen Epithel auf der Innenseite der Kapselmembran. Entsprechend dieser Epithelbildung gab es im Lymphraum leukocytäre Zellreaktion mit Phagocytose der pyknotischen Zellreste. In den restlichen Versuchen keine Epithelregeneration.

Beobachtungszeit 3 Tage. Fünf Versuche. Die Implantate in bezug auf ihren epitheltragenden Teil, mit demselben atypischen degenerierten Oberflächenepithel wie in der vorhergehenden Serie, überzogen. Keine Spur von Drüsenepithel. In 2 Versuchen Kontakt des Bindegewebes, aber in keinem Falle Epithelkontakt zwischen Implantat und Umgebung. Mäßige leukocytäre und histiocytäre Zellreaktion und Fibroplasie im Lymphraum. Kapsel gut entwickelt mit reichlichem gefäßführenden Bindegewebe und jungem Blastemgewebe. In keinem Fall Epithelregeneration (Abb. 3).

Beobachtungszeit 4 Tage. Fünf Versuche. Der ursprünglich mit Epithel überkleidete Teil der Implantate ist mit einem niedrigen atypischen Oberflächenepithel ohne Drüsenepithel versehen. Dieses zeigt meistens Zeichen von geringer Vitalität mit verschwommener Kernzeichnung oder von Kernpyknose. Mäßig überwiegende leukocytäre Zellreaktion im Lymphraum. In allen Versuchen Epithelregeneration (+ bis ++) in Form von Cystenbildungen in der Kapselwand oder als mehr oder weniger ausgebreitete Membranbildungen, die auf der Innenseite der Kapsel in intimum Kontakt mit dem darunterliegenden Granulationsgewebe wachsen. Das Aussehen des Epithels wechselt von sehr niedrigem kubischen bis zu höherem zylinderartigen. In einem Falle zeigte das Epithel eine Gruppierung, die an beginnende Drüsenbildung erinnerte. Auch Cysten ohne irgendwelche Epithelbekleidung wurden gefunden. Bindegewebekontakt zwischen Implantat und Umgebung in 3 Fällen. Direkter Kontakt zwischen dem Epithel des Implantates und dem Wundbett (der Kapselmembran) in einem Falle. In diesem Falle wuchs das Epithel auf der Innenseite der Membran auch ohne irgendwelchen Kontakt mit dem Implantat.

Beobachtungszeit 5 Tage. Vier Versuche. Das Implantat ist in sämtlichen Fällen teilweise von einer nekrotischen atypischen Epithelschicht bedeckt. Der Lymphraum weniger entwickelt. Mäßige Entwicklung des Epithels in 3 Fällen (+ bis ++), davon in einem Falle hohes Zylinderepithel mit beginnendem drüsenähnlichem Epithel, umgeben von großen Blastemkernen in einer ödematösen Grundsubstanz.

Beobachtungszeit 6 Tage. Ein Versuch. Sparsame Regeneration von kubischem Epithel zu Cystenbildungen in der Kapsel.



Abb. 3. Implantation von unbehandelter Magenschleimhaut nach 3tägiger Beobachtungszeit. Übersichtsbild. *a* Implantat mit degenerierter Epithelschicht. *b* Lymphraum mit beginnender Fibroplasie und leukocyärer Zellreaktion. *c* Kapselbindegewebe. Keine Epithelneubildung



Abb. 4. Implantation von unbehandelter Magenschleimhaut nach 11tägiger Beobachtungszeit. Regeneration von Oberflächen- und Drüsenepithel. Übersichtsbild

Beobachtungszeit 11 Tage. Drei Versuche. Die Implantate sind nekrotisch und in großem Ausmaße mit der Umgebung zusammengewachsen, mit Hilfe des Bindegewebes. In 2 Fällen sparsame Epithelregeneration in Form von Cystenbildungen, ausgekleidet mit einem niedrigen Epithel. In einem Falle reichliche Regeneration von hohem Zylinderepithel, welches als villöse Gebilde in einer unregelmäßigen Cystenformation wächst (Abb. 4). In diesem Fall auch Epithel vom Drüsentypus unter dem hohen Oberflächenepithel. Der Kontakt zwischen dem Drüsenepithel und dem es umgebenden Blastemgewebe mit seinen großen sternförmigen Kernen, die in einer ödematösen Grundsubstanz liegen, ist sehr intim. Übergangsformen zwischen Epithel und Blastemgewebe sind gewöhnlich (Abb. 5).

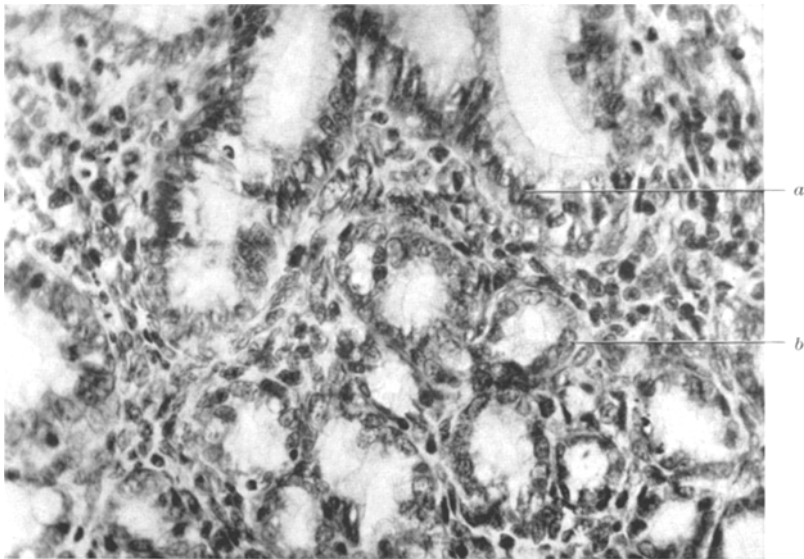


Abb. 5. Detailbild von Abb. 4, stärkere Vergrößerung. *a* Hohes zylindrisches Oberflächenepithel. *b* Drüsenähnliches Epithel mit intemem Kontakt zu dem umgebenden Blastemgewebe. Übergangsformen zwischen Epithel- und Blastemzellen

Beobachtungszeit 13 Tage. Vier Versuche. Mäßige Epithelregeneration (++), in sämtlichen Fällen in Form von Cystenbildungen mit niedrigem kubischen Epithel ohne Drüsentypus. Im übrigen wie die vorhergehende Serie.

II. Implantation von Magenschleimhaut, die 18 Stunden mit Trypanblau behandelt wurde

Beobachtungszeit 4 Stunden. Zwei Versuche. Die Implantate liegen frei im Lymphraum und sind teilweise ausgekleidet mit einem einreihigen atypischen Oberflächenepithel, dessen Kerne eine schlechte Zeichnung haben oder ganz pyknotisch sind. Im Lymphraum leukocytaire Zellreaktion, sowie Anhäufungen von epithelähnlichen Verbänden. Diese Epithelverbände liegen in unregelmäßiger Formation und sind bedeutend degenerierter als die Oberflächenschicht des Implantats. Die Kernzeichnung ist pyknotisch oder fehlt ganz. Die Kapsel besteht aus einer augenfällig lockeren fibrillären oder amorphen Grundsubstanz, in welcher rote Blutkörper und Leukocyten in wechselnder Menge eingelagert sind. Hier und dort lange, spulenförmige Blastemkerne. Keine Epithelregeneration.

Beobachtungszeit 8 Stunden. Zwei Versuche. Die Implantate liegen frei im Lymphraum. Deren mit Schleimhaut bekleideter Teil ist von einem atypischen Oberflächenepithel bedeckt. Das Epithel hat teilweise eine gewisse schwache Kernzeichnung beibehalten. Im Lymphraum wurden ziemlich große Mengen von epithelähnlichen Gewebefragmenten angetroffen, die von einer reichen leukocytären Zellreaktion umgeben waren. Diese unregelmäßig geformten Gewebefragmente weisen verschiedene Stufen der Degeneration auf und sind immer umgeben von einer helleren Zone, die anzeigt, daß sie von der sie umgebenden leukocytären Reaktion isoliert und dabei keine organische Verbindung mit der Umgebung eingegangen sind. Sie

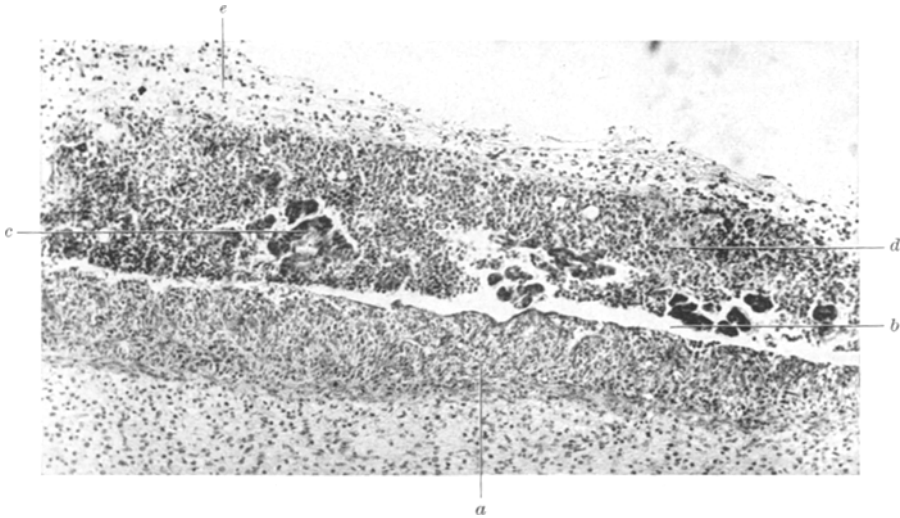


Abb. 6. Implantat, das 18 Std mit Trypanblaulösung behandelt wurde. Beobachtungszeit 16 Std. Übersichtsbild. *a* Implantat mit nekrotischer Schleimhaut. *b* Spaltraum zwischen Implantat und Zellreaktion im Lymphraum. *c* Lymphraum mit unregelmäßig geformten Gewebefragmenten, die isoliert liegen und von einer helleren Zone umgeben sind. *d* Leukocytäre Zellreaktion. *e* Beginnende Kapselbildung

liegen vorzugsweise in der Nähe des Implantats. Die Kapsel ist nun besser ausgebildet mit erhöhter Fibroplasie und leukocytärer Zellreaktion. Im Grenzgebiet zwischen Kapsel und Lymphraum keine Epithelregeneration.

Beobachtungszeit 16 Stunden. Zwei Versuche. Den Implantaten fehlt im großen und ganzen die Epithelbekleidung. Stellenweise zeigt sich Oberflächenepithel, welches degenerierter ist als in der vorhergehenden Serie. Im Lymphraum trifft man auf ziemlich reichliche Mengen von epithelähnlichen Gewebefragmenten, die alle in einer reichlichen leukocytären Zellenreaktion in der Nähe des Implantats liegen und Gegenstand für eine Phagocytose sind. Diese unregelmäßig geformten isolierten Gewebeinseln sind ganz abgestorben und genau wie in der vorhergehenden Serie von einer hellen Zone umgeben (Abb. 6 und 7). Im Lymphraum sieht man auch den Anfang einer Fibroplasie mit langen spulenförmigen Kernen. Außer leukocytären auch verschiedene histocytäre Zellreaktionen. Die Kapsel ist nun besser entwickelt und besteht aus demselben Bildungselement wie in der vorhergehenden Serie. Keine Epithelregeneration.

Beobachtungszeit 20 Stunden. Ein Versuch. Das Implantat wie in der vorhergehenden Serie. Immer noch reichliche Phagocytose der Gewebefragmente im Lymphraum. Die leuko- und histocytären Reaktionen besonders reichlich.

Gesteigerte Menge Fibroplasie im Lymphraum, besonders an der Grenze zwischen Lymphraum und Kapsel. Im Kapselbindegewebe histocytäre Zellreaktionen gut entwickelt. Längs der Kapselmembran sieht man hier und da Stränge von neugebildetem niedrigen Epithel von kubischer Form mit kleinen Auflagerungen, die ihm ein büschelähnliches Aussehen geben. Man kann ohne Schwierigkeiten zwischen durch Phagocytose gebildete Gewebeinseln innerhalb des Lymphraumes und dem neugebildeten Epithel, welches immer längs der Innenseite der Kapselmembran liegt, unterscheiden.

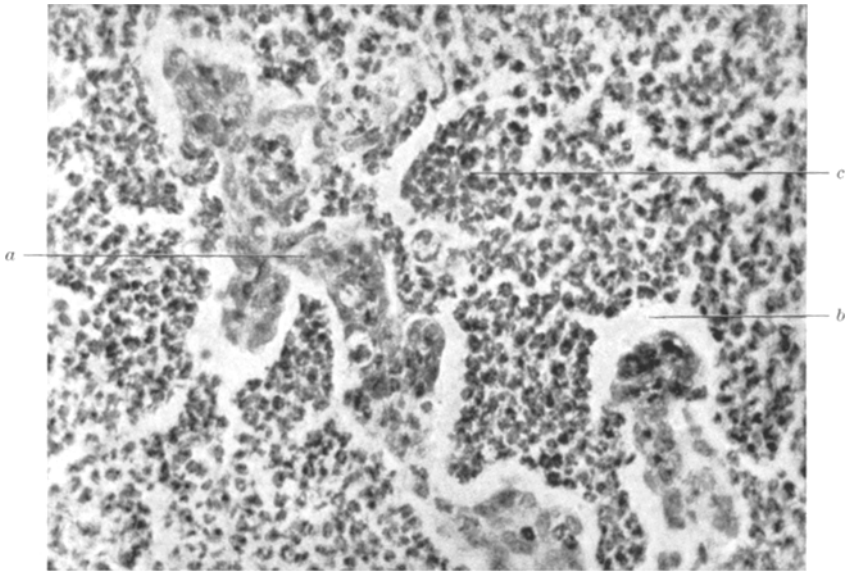


Abb. 7. Detailbild von Abb. 6, in stärkerer Vergrößerung. *a* Isolierte Gewebefragmente, die verschiedene Stadien der Degeneration — von Zellpyknose bis zur vollständigen Auflösung der Zellstrukturen — zeigen. In mehreren Zellen trifft man auf einwandernde Leukocyten. *b* Spaltraum zwischen den isolierten Gewebefragmenten und der sie umgebenden Zellreaktion. *c* Leukocytäre und histiocytäre Zellreaktion im Lymphraum

III. Implantation von Magenschleimhaut, die 24 Stunden mit Trypanblau behandelt wurde

Beobachtungszeit 24 Stunden. Fünf Versuche. Die Implantate liegen in der Regel frei im Lymphraum. Nur ein Fall ergab einen lockeren Bindegewebekontakt zwischen Implantat und Umgebung. Die epithelbekleidete Außenschicht ist zu einer zusammenhängenden stark gefärbten, homogenen Gewebeschicht umgewandelt worden, in der man sogar bei starker Vergrößerung kaum die in der Regel pyknotischen Kerne erkennen kann. Unter diesem dunklen Band nur pyknotische Kernreste des alten Drüsenepithels. Die Implantate im übrigen nekrotisch. Im Lymphraum reichliche celluläre Reaktion, zum überwiegenden Teile aus eosinophilen Leukocyten bestehend, aber auch aus einzelnen Lymphocyten und sternförmigen Blastemkernen, die in eine amorphe, fibrilläre Grundsubstanz eingebettet sind. Bei mehreren Präparaten trifft man stellenweise auf unregelmäßige Zellanhäufungen von epithelialem Aussehen. Sie sind deutlich degeneriert und der Gegenstand für Phagocytose der sie umgebenden Leukocyten.

Der Lymphraum wird nach außen hin von einer Kapsel begrenzt, die ein inneres membranartiges Gebilde von überwiegend amorpher Struktur hat, welches nach VAN GIESON gelb gefärbt ist. Die äußere Partie der Kapsel besteht aus lockerem fibrillärem Gewebe mit schlanken spulenförmigen Kernen, genau so wie bei dem embryonalen jungen Blastemgewebe. Hier und dort Capillaren mit dünnen Wänden. Die ganze Kapsel mehr oder weniger infiltriert von eosinophilen Leukocyten.

Nur ein Versuch zeigte, daß sich in einem begrenzten Gebiet längs der Innenseite der Kapselmembran eine Epithelschlinge von niedrigem kubischen Epithel befand. Diese hatte keinen Kontakt mit dem Implantat. In den übrigen Versuchen keine Epithelregeneration.

Beobachtungszeit 36 Stunden. Sieben Versuche. Die Implantate liegen zum größten Teil frei im Lymphraum. Deren epitheliale Außenschicht besteht aus degeneriertem, niedrigem, atypischen Epithel, welches direkt auf einer nekrotischen Zellenmasse ruht. In einigen Fällen besteht ein ausgebreiteter Bindegewebekontakt mit der Umgebung, aber in keinem Falle irgendwelcher Kontakt zwischen dem degenerierten Epithel und der Umgebung des Implantats. Im Lymphraum in der Regel eine reichliche leukocytaire Zellanhäufung und bei mehreren Präparaten Phagocytose der degenerierten Zellmassen. Das Bindegewebe der Kapsel gut entwickelt und von einer reichlichen Menge Leukocyten durchsetzt. Hier und dort

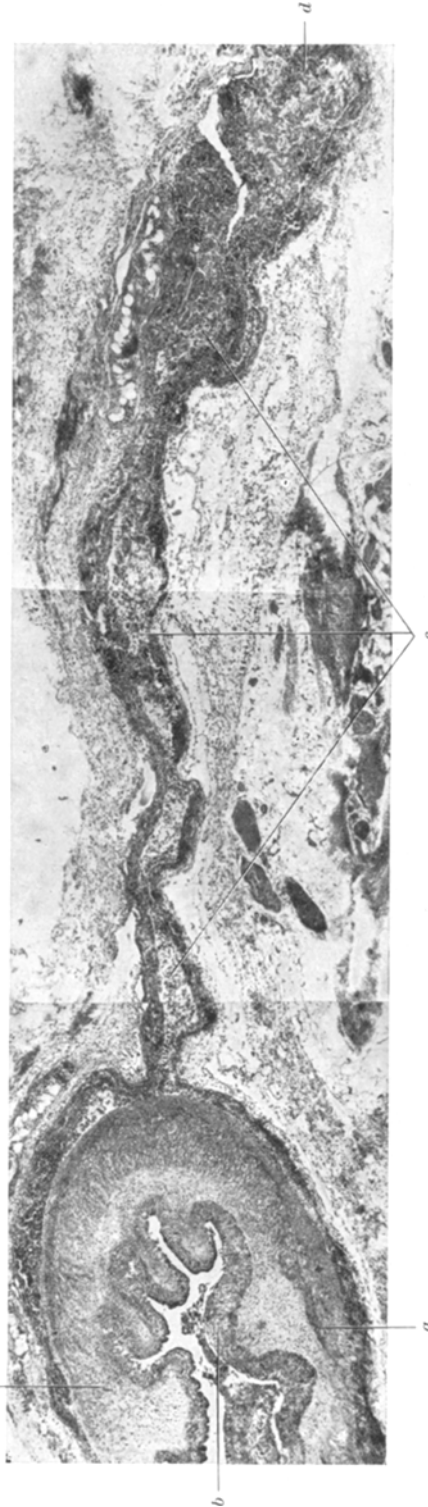


Abb. 8. Implantat, 24 Std mit Trypanblau behandelt. Beobachtungszeit 1,5 Tage. Übersichtsbild. *a* Implantat. *b* Nekrotisches Epithel am Implantat. *c* Lymphraum mit leukocytairem und fibroplastischer Zellreaktion. *d* Beginnende Epithelregeneration (Detailbild in Abb. 9)

Histiocyten von verschiedenem Aussehen, die Trypanblau in Form von kleinen Körnern enthalten.

Sechs Versuche ergaben Epithelregeneration (+ bis ++). Das neugebildete Epithel wuchs oft in großer Entfernung vom Implantats, nicht selten tief eingesenkt in einer der tiefen Spalten der gefalteten Kapselmembran (Abb. 8). Besonders reichlich war die Epithelregeneration an der Grenze zwischen dem Lymphraum und der Innenseite der Kapsel. Hier fand auch eine besonders reichliche Fibroplasie

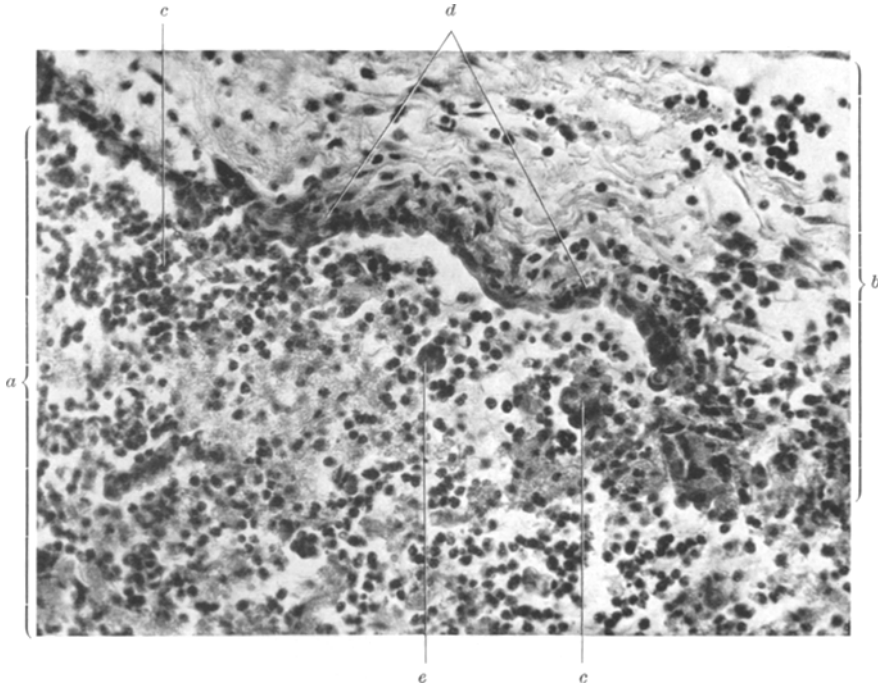


Abb. 9. Detailbild in stärkerer Vergrößerung von Abb. 8 bei *d*. *a* Lymphraum. *b* Kapselbindegewebe. *c* Übergangsformen zwischen Fibroblast und epithelzellähnlichem Gewebe. *d* Epithelregeneration an der Innenseite der Kapselmembran. *e* Große mehrkernige Zellanhäufungen

statt. Zwischen den Blastenzellen der Fibroplasie und den in unregelmäßiger Formation wachsenden blasenförmigen Zellen von epithelialeem Aussehen gab es alle Übergangsformen (Abb. 9). Entlang der Innenseite der Membran lange Reihen von niedrigem kubischen Epithel, welches intimen Kontakt mit dem darunterliegenden Blastengewebe hatte. Keine Anzeichen von Cystenbildungen. Das neugebildete Epithel war niemals weder in Form von Körnern noch diffus blau gefärbt.

An den Stellen, wo der Lymphraum weiter war, konnte man eine zentrale Partie mit überwiegender leukocyitärer Zellenreaktion sehen, während dagegen die Grenzzone zur Kapsel aus einer reichlichen Fibroplasie mit beginnender Epithelregeneration besteht (Abb. 10).

Beobachtungszeit 2 Tage. Sechs Versuche. Die Oberfläche der Implantate nur in geringem Maße mit degeneriertem Epithel bekleidet, welches sich bei schwächerer

Vergrößerung als ein dunkles, homogenes Band abzeichnet. Bei stärkerer Vergrößerung haben die einzelnen Epithelkerne ein pyknotisches Aussehen, und die Zellgrenzen sind zusammengefloßen. Bei 2 Versuchen fehlte das Oberflächenepithel ganz. Der Bindegewebekontakt zwischen der nicht mit Epithel bekleideten Oberfläche des Implantats wurde in 5 Fällen festgestellt. In einem Falle befand sich auch ein Kontakt zwischen dem Epithel, welches an dem einen Pol des Implantats wuchs und dem Epithel der Kapselmembran. In diesem Falle war das Binde-

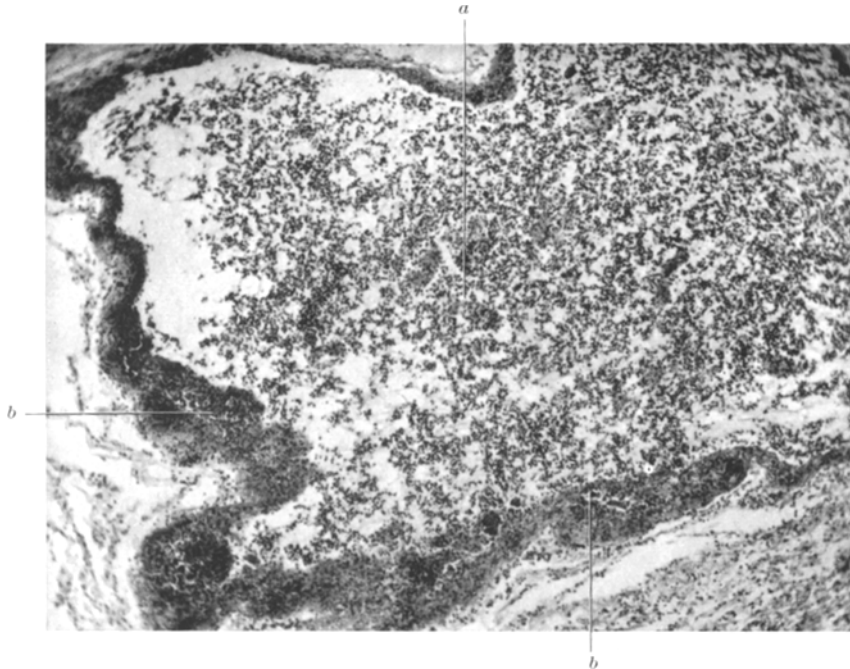


Abb. 10. Eine andere Partie vom selben Präparat wie in Abb. 8. Größerer Lymphraum, der in der Mitte nur leukocytäre Zellreaktionen enthält (a). Bei b Übergangszone zwischen Lymphraum und Kapsel mit reichlicher Fibroplasie und beginnender Epithelregeneration

gewebe von der Umgebung in das Implantat hineingewachsen, entsprechend dem epithelbekleideten Teil des Implantats.

Im Lymphraum ziemlich reichliche leukocytäre Zellenreaktion und stellenweise Phagocytose des zerfallenden Gewebes. An der Grenze zwischen dem Lymphraum und der Kapsel ausgesprochene Fibroplasie. Eine mäßige Epithelregeneration (+ +) wurde in sämtlichen Fällen in Form von einem einreihigen niedrigen atypischen Oberflächenepithel erhalten, welches auf der Innenseite der Kapselmembran in großer Entfernung vom Implantat wuchs oder als kleine Cystengebilde, die mit einem ähnlichen Epithel in der Kapsel selbst ausgekleidet waren, wuchsen. Diese Cystengebilde sind immer in dem lockeren jungen Bindegewebe in der Umgebung des Implantats gewachsen. Man kann sie z. B. in dem jungen Bindegewebe, welches den Kontakt zwischen dem nicht epithelbekleideten Teil und der Umgebung vermittelt, sehen. Bei Serienschnitten kann man verfolgen, daß diese Cystengebilde keinen Kontakt mit dem Epithel des Implantats hatten. Einem Teil der Cystengebilde fehlten die epithelbekleideten Wände. Sie hatten stattdessen eine Endothel-

oder Fibroblastenbekleidung. Es war nicht ungewöhnlich, daß die Cystengebilde in der Grenzschicht zwischen Kapsel und Lymphraum auftraten. In solchen Fällen bestand nicht selten die eine Wand der Cyste aus dem auf der Kapselmembran wachsenden Epithel, während die andere Begrenzung der Cyste nur aus Bindegewebesträngen bestand (Abb. 11).

Beobachtungszeit 3 Tage. 11 Versuche. Die Oberflächen der Implantate nur in geringerer Ausdehnung mit einem pyknotischen Epithel ausgekleidet, welches sich als ein dunkles Band gegen das darunterliegende nekrotische Gewebe ab-

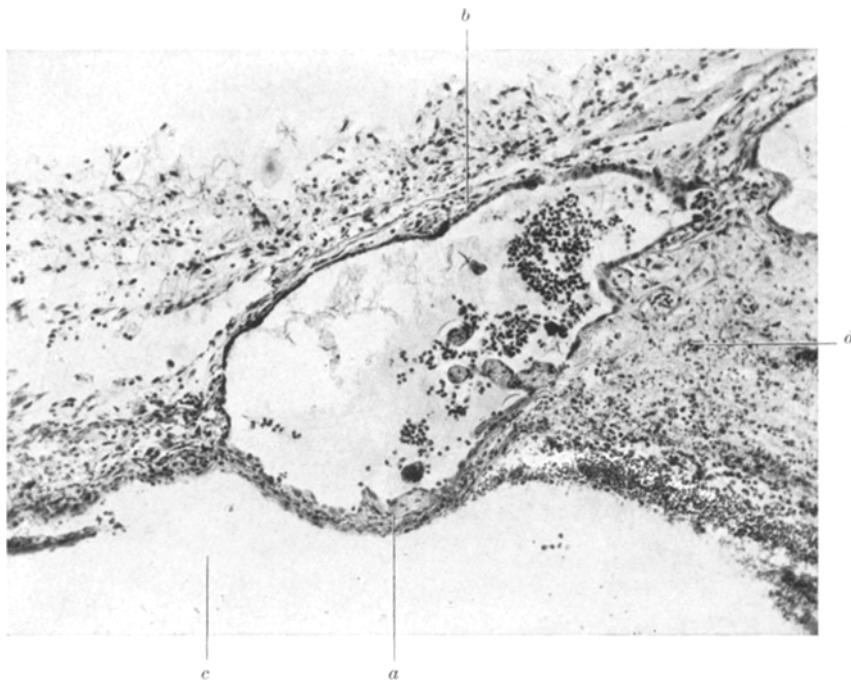


Abb. 11. Implantat, das 24 Std mit Trypanblau behandelt wurde. Beobachtungszeit 2 Tage. Frühzeitige Cystenbildung in der Kapselwand. *a* Die Cystenwand besteht nur aus Bindegewebe. *b* Niedriges, kubisches Epithel. *c* Lymphraum. *d* Kapselbindegewebe

zeichnet. Bei mehreren Präparaten fehlt die Epithelbekleidung ganz. Bei ein paar Fällen waren die Implantate lose im Lymphraum gelegen, während sich bei anderen wieder ein mehr oder weniger ausgesprochener Bindegewebekontakt zwischen Implantat und Umgebung herausgebildet hatte. In einem Falle gab es einen Epithelkontakt zwischen dem Oberflächenepithel des Implantats und der Umgebung. In diesem Falle hatte sich eine sehr reichliche Epithelregeneration gebildet mit hohem Zylinderepithel, fast an der ganzen Kapselinnenseite entlang, und entsprechend der epithelbekleideten Teile des Implantats war das Bindegewebe der Umgang in das Implantat hineingewachsen. Dieses hineinwachsende Bindegewebe hatte überall Kontakt mit dem Epithel des Implantats (s. Abb. 12). Im Lymphraum in der Regel eine mäßige leukocytäre Reaktion.

In sämtlichen Fällen wurde Epithelregeneration erhalten. Bei der Hälfte aller Fälle war diese Epithelregeneration sehr reichlich (+++), mit manchmal hoch differenziertem Oberflächenepithel auf der Innenseite der Kapselmembran sowie

reichliche Cystenbildungen von verschiedener Größe im Kapselbindegewebe oder an der Grenze zwischen Lymphraum und Kapsel. Die Cystengebilde waren ausgekleidet mit niedrigem kubischen und hohem zylindrischen Epithel.

Beobachtungszeit 3,5 Tage. Sieben Versuche. Die Implantate hatten ein noch geringeres nekrotisches Oberflächenepithel als in der vorhergehenden Serie. Bei ein paar Fällen war die Oberfläche mit einer niedrigen endothelähnlichen Membran ausgekleidet. In einem Falle befand sich an dem einen Polende des Implantats eine kleinere Schlinge auf der Oberfläche mit lebendem Epithel, welches Kontakt mit

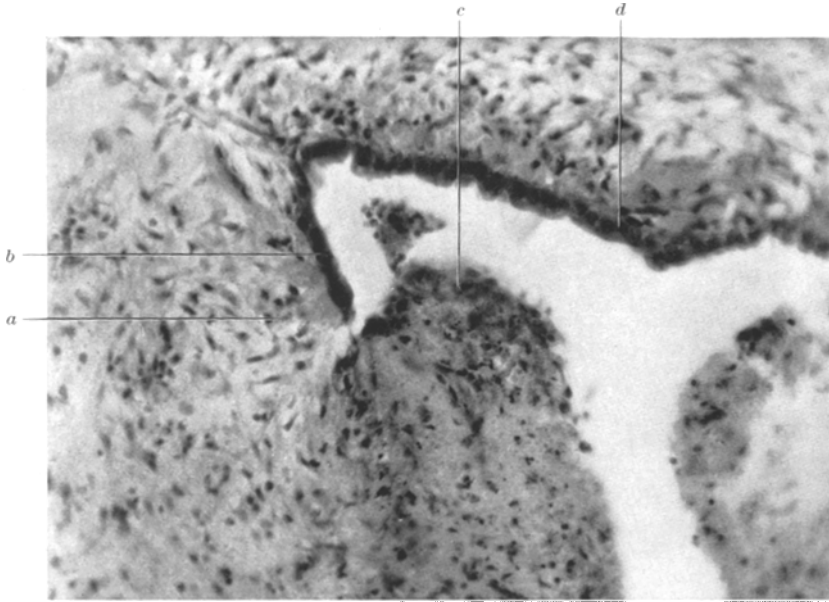


Abb. 12. Implantation von 24 Std mit Trypanblau behandelter Magenschleimhaut. Beobachtungszeit 3 Tage. *a* Bindegewebe wächst in das Implantat hinein. *b* Entsprechend diesem Bindegewebe wächst Epithel am Implantat. *c* Implantat im übrigen nekrotisch und ohne Epithelbekleidung. *d* Epithelbildung an der Innenseite der Kapsel

dem Epithel der Umgebung hatte. In diesem Falle war, wie im Falle der vorhergehenden Serie, das Bindegewebe entsprechend dem epithelbekleideten Gebiet in das Implantat hineingewachsen. Die ganze Innenseite der Kapselmembran war in diesem Falle ausgekleidet mit einem stellenweise zylinderförmigen Epithel (s. Abb. 13). Bei den übrigen Implantaten gab es keine Bekleidung von lebendem Epithel. In 4 Fällen hat es Bindegewebekontakt zwischen dem Implantate und der Umgebung gegeben. In 3 Fällen lag das Implantat lose im Lymphraum. In sämtlichen Fällen wurde Epithelregeneration erhalten, davon in 5 Fällen sehr reichlich (+++). Das neugebildete Gewebe war genau so wie in der vorhergehenden Serie teilweise an der Innenseite der Kapselmembran entlanggewachsen, bei gewissen Schnitten ganz mit einem stellenweise hohen zylinderförmigen Epithel bedeckt und war teilweise als nicht gleich große Cystengebilde an der Grenze zwischen dem Lymphraum und der Kapsel oder ganz im Kapselgewebe gewachsen. Die Cysten hatten stellenweise ein hohes zylinderförmiges Epithel, welches von einem lockeren, embryonalen Blastemgewebe umgeben war. Irgendwelche für das Drüsenepithel typische Bilder konnten nicht beobachtet werden.

Beobachtungszeit 5 Tage. Fünf Versuche. Die Implantate in großem Ausmaße nekrotisch und ohne Epithelbekleidung. Bei ein paar Fällen ist lebendes Oberflächenepithel bei den Partien vorgekommen, wo das Bindegewebe von der Umgebung in das Implantats hineingewachsen war. In sämtlichen Fällen gab es eine sehr reichliche Epithelregeneration (+++) in Form einer Auskleidung der Membraninnenseite, sowie mehr oder weniger große Cystengebilde in der Kapsel. In allen Fällen hatte sich auch Drüsenepithel in wechselndem Grade herausgebildet, welches von einem lockeren, embryonalen Blastemgewebe umgeben war.

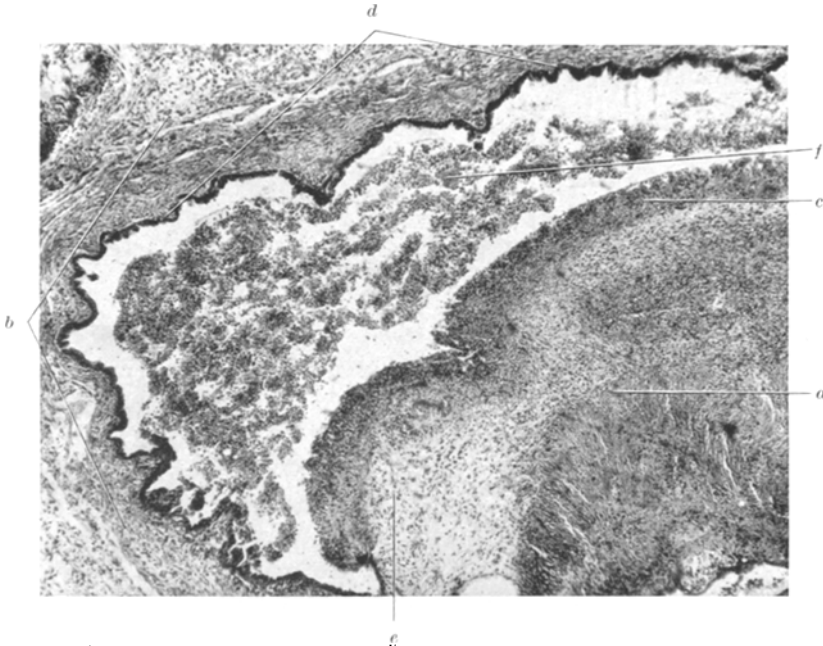


Abb. 13. Implantation von 24 Std mit Trypanblau behandelter Magenschleimhaut. Beobachtungszeit 3,5 Tage. *a* Implantat. *b* Kapselbindegewebe. *c* Totalnekrotische Schleimhaut am Implantat. *d* Epithelregeneration an der ganzen Innenseite der Kapsel. *e* Bindegewebe wächst in das Implantat hinein. *f* Zellreaktion im Lymphraum

Beobachtungszeit 6 Tage. Fünf Versuche. Nekrotische Implantate ohne Epithel. In sämtlichen Fällen bemerkenswert reichliche Epithelregeneration, die an der Innenseite der Kapsel oder in ungleich großen Cystengebilden innerhalb der Kapsel gewachsen waren. In einem Falle beginnende Drüsenepithelbildung.

Beobachtungszeit 7 Tage. Zwei Versuche. Nekrotische Implantate, stellenweise von einer endothelähnlichen Haut bedeckt. In beiden Fällen bemerkenswert reichliche Regeneration des Epithels, mit demselben Aussehen wie in der vorhergehenden Serie. In einem Falle Drüsenepithel, welches von jungem Blastemgewebe umgeben war.

Beobachtungszeit 8 Tage. Zwei Versuche. Das Aussehen der Implantate wie in der vorhergehenden Serie. Bemerkenswert reichliche Epithelregeneration wie in der vorhergehenden Serie. In beiden Fällen wurden drüsenähnliche Epithelbildungen wahrgenommen.

Diskussion

Das Material weist eine Reihe von typischen und regelmäßig wiederkehrenden Reaktionen auf. In Übereinstimmung mit JONSONS Beobachtungen ist nach der Behandlung der Implantate mit Trypanblau die Epithelregeneration größer als nach dem Gebrauch von frischem Material. Das neugebildete Epithel wird, wie auch JONSON anführt, nur dann differenziert, wenn es Kontakt mit dem mesenchymalen Blastemgewebe der Umgebung bekommt. Weiter weisen die Latenzperioden in den verschiedenen Serien charakteristische Variationen auf. In den Implantaten der Trypanblauserie mit 24 Std fand man nur in einem von fünf Fällen unbedeutende Regeneration nach 24 Std. Nach weiteren 12 Std war dagegen in 6 von 7 Fällen eine besonders reichliche Regeneration in Gang gekommen. In den Serien mit frischem Material ist die Latenzperiode länger. Mit Ausnahme von einem Fall mit spärlicher Regeneration nach 2 Tagen hat man in 13 Fällen keine Epithelregeneration unter 4 Tagen erhalten. Von Interesse ist auch das Verhalten des spezifischen Drüsenepithels während der Latenzperiode. In der Trypanblauserie fehlt dieses schon ganz nach 24 Std bei den 24 Std-Implantaten und tritt nicht vor dem 5. Tag auf, wo es ausdifferenziert wird in intimum Zusammenhang mit dem Blastemgewebe der Umgebung. Bei 36 Fällen hat man also nicht in einem Falle irgendeine an Drüsen erinnernde Bilder während einer Beobachtungszeit, die zwischen 1 und 3,5 Tagen variiert, nachweisen können. In der unbehandelten Serie tritt Drüsenepithel in einem Falle am 4. Tage auf. In dieser Serie hat das Drüsenepithel vom Implantat allerdings noch eine schwache Zeichnung nach 24 Std, aber bei den 11 Versuchen mit 2- und 3-tägiger Beobachtungszeit ist alles Drüsenepithel vom Implantat fort. Die Differenzierungsperiode wird hauptsächlich von dem Umstand charakterisiert, daß das neue Epithel als niedriges, kubisches Epithel angelegt wird, welches später stellenweise an Höhe zunimmt und dem Oberflächenepithel der fertigen Magenschleimhaut gleicht. Erst während eines späteren Stadiums kommt ein drüsenähnliches Epithel unter dem hohen Oberflächenepithel dazu. Es ist nichts Außergewöhnliches, daß die ersten Epithelanlagen in einem großen Abstand vom eigentlichen Implantat auftreten. Weiter ist es bezeichnend, daß der Übergang zwischen Latenz- und Differenzierungsperiode schnell geschieht. Plötzlich sind große Flächen von der Innenseite des Wundbettes mit Epithel bedeckt, welches sich überall im selben Entwicklungsstadium befindet, sowohl in der Nähe des Implantates sowie in großem Abstand von diesem. Dieser schnelle Übergang von Latenz- zur Differenzierungsperiode kann in beiden Serien beobachtet werden, wenn er auch bezeichnender in der Trypanblauserie ist, wo man fast von einer explosionsartigen Entwicklung sprechen kann. Diese reichliche Neubildung von lebendem Epithel steht in scharfem Gegensatz

zu der nach und nach ansteigenden Degeneration des Epithels am Implantat, die sowohl unter der ganzen Latenz- sowie auch Differenzierungsperiode stattfindet.

Alle diese Resultate lassen sich gut mit der Induktionstheorie erklären. Ein erhöhter cellularer Zerfall führt dazu, daß spezifische Induktoren leichter und in größerer Menge freigemacht werden und in die Umgebung hinaus gelangen können. Diese werden dann in den mit Flüssigkeit gefüllten Lymphraum aufgenommen, in dem sie sich frei verbreiten können und üben dadurch ihre Wirkung gleichzeitig an mehreren Plätzen innerhalb der umgebenden Kapsel aus, auch in großem Abstand von ihrem Ausgangspunkt. In der neugebildeten Kapsel um den Lymphraum herum liegt, gemäß der Induktionstheorie, die andere Voraussetzung für die Epithelneubildung, nämlich das omnipotente mesenchymale Blastengewebe, welches sich im gleichen Entwicklungsstadium an allen Stellen innerhalb der Kapsel befindet. Die verschiedene Dauer der Latenzperiode in den beiden Fällen findet ihre Erklärung in der verschiedenen Schnelligkeit des Gewebezefalles. In der Trypanblauserie fängt der Zerfall schon während der Prämißperiode an, Induktoren sind also schon freigeworden, wenn das Implantat eingelegt wird, und die Epithelregeneration kann sofort anfangen, sowie sich ein mesenchymales Blastemmilieu in der Umgebung gebildet hat. Beim Übertragen von frischem Material dauert es natürlich eine gewisse Zeit, ehe ein Gewebezefall stattfindet, welches die längere Latenzperiode in diesen Versuchen erklärt. Wenn die Epithelregeneration nach dem Anwenden von frischem Material einmal angefangen hat, so geschieht sie indessen, genau wie in den Trypanblauversuchen, plötzlich und gleichzeitig an ausgedehnten Flächen der Innenseite des Wundbettes.

Zusammenfassend kann man schon jetzt auf Grund der wichtigsten und meist charakteristischen Reaktionen bei diesen Implantationsversuchen mit lebendem und mit Trypanblau behandeltem Gewebe Folgendes sagen: Eine Epithelregeneration entsteht schneller und reichlicher, wenn man Implantate benutzt, die sich beim Einlegen im Zerfall befinden. Epithel differenziert sich nur in Kontakt mit Granulationsgewebe von mesenchymalem Ursprung. Diese Reaktionen finden ihre natürliche Erklärung in der Induktionstheorie. Wenn es sich um einen weiteren Zuwachs von lebenden Epithelzellen vom Implantat her in die Umgebung handeln würde, müßte man natürlich umgekehrte Verhältnisse erwarten. Die besten Ergebnisse würde man erhalten, wenn man frisches unbehandeltes Material anwendet. Man müßte in solchen Fällen sehen können, wie die lebenden Epithelzellen sofort nach dem Übertragen, wenn die Vitalität am größten ist, in der neuen Umgebung weiterwachsen, d. h. die Latenzperiode würde am kürzesten sein bei den Versuchen mit frischem Material. Man müßte weiterhin finden, wenigstens

unter den ersten Stadien des Epithelwachstums, daß dieses in intimum Kontakt mit seiner Matrix auf dem Implantat wächst und erst während eines späteren Stadiums würde das Epithel sich an weiter entfernten Stellen ausbreiten. Trotzdem, daß keine dieser Reaktionen stattfindet, gibt es doch einige Beobachtungen, besonders bei den Versuchen mit Trypanblau, die dazu Anlaß geben, daß auch celluläre Ausbreitung des Epithelgewebes vom Implantat her in die Umgebung eingehender geprüft werden muß.

Beim Beurteilen der Frage, ob Epithelzellen direkt vom Implantat in die Umgebung wachsen können, ist es von Bedeutung zu sehen, in welchem Maße das Epithel am Implantat leben kann, ohne daß das letztere irgendwelchen Gewebekontakt mit der Umgebung bekommt. Beim Übertragen hauptsächlich von frischer Schleimhaut, wird eine einreihige Zellschicht an der Oberfläche des Implantats gebildet, entsprechend dem Oberflächenepithel der alten Schleimhaut. Diese Schicht hat in gewissem Maße einen anderen Charakter als das ursprüngliche Oberflächenepithel. Die Kerne sind in großer Ausstreckung an der Oberfläche gelegen und die Kernabzeichnung ist verschwommen. Die Zellschicht hat jedoch einen gewissen Epithelcharakter und kann am besten als ein atypisches oder dedifferenziertes Epithel bezeichnet werden. Der Umstand, daß die Kerne peripher zum Lymphraum liegen, dürfte darauf beruhen, daß die Nutrition nunmehr von der Oberfläche und nicht wie früher von der Unterlage her kommt. Unter dieser dedifferenzierten Epithelschicht liegt nur ein vollständig nekrotisches Gewebe mit pyknotischen Kernresten als einzig übriggebliebenes Anzeichen für das alte Drüsenepithel. Die Schleimhaut als Gesamtheit kann also ein Übertragen nicht vertragen. Mit zunehmender Beobachtungszeit wird dieses dedifferenzierte Oberflächenepithel der Gegenstand für eine fortschreitende Degeneration. Jonson fand immer pyknotische Kerne in der Oberflächenschicht seiner zweitägigen Implantate von frischem Material. Auch in den Trypanblauserien bekommt man Bilder — jedoch viel undeutlicher —, die an ein solches dedifferenziertes Epithel auf der Oberfläche des Implantat erinnern. Dieses kann jedoch teilweise während eines frühen Stadiums als kleinere Zellanhäufung in Form von mehr oder weniger zusammenhängenden Membranen abgestoßen werden. Insofern das dedifferenzierte Epithel am Implantat selbst geblieben ist wird es ziemlich schnell der Gegenstand einer fortschreitenden Degeneration. Bei den früheren Stadien sieht man niemals einen Kontakt zwischen der Oberflächenschicht des Implantates und einigen neugebildeten Gefäßen. Die Vitalität, die diese Oberflächenschicht des Implantats aufweisen kann, dürfte darauf beruhen, daß es in der neuen Umgebung einen gewissen nutritiven Kontakt mit dem umgebenden Flüssigkeitsraum bekommt. Die Bedingungen, unter welchen ein

solches Implantat lebt, können daher mit den Verhältnissen in einer Gewebekultur verglichen werden. In dem Maße wie das Implantat also nur einen Flüssigkeitskontakt mit seiner Umgebung hat, kann es kein typisches Digestionsepithel von sich selbst ausdifferenzieren. Dieses gilt sowohl für das mit Trypanblau behandelte sowie für das frische Material. Trotzdem es Anzeichen für eine gewisse Vitalität des dedifferenzierten Oberflächenepithels, besonders bei den früheren Stadien des frischen Materiales gibt, ist die Epithelentwicklung dennoch immer regressiv. Jede Form von lebenden Drüsenepithel fehlt ganz während aller Stadien an allen Implantaten.

Als eine Möglichkeit für celluläre Ausbreitung des Epithels vom Implantat zur Umgebung könnte man sich ein weiteres Wachstum des Epithels von den Stellen her denken, wo das Implantat einen direkten Gewebekontakt mit der Umgebung bekommt. Wie bereits hervorgehoben ist, findet in gewissen Fällen schon während eines früheren Stadiums ein Bindegewebekontakt zwischen Implantat und Kapsel statt. In einigen von diesen Fällen sieht man auch eine direkte Continuität zwischen dem Epithel des Implantats und einem Epithel, welches auf der Innenseite der Kapselmembran wächst. Derartige Bilder erhält man jedoch nur unter gewissen Bedingungen. An den Stellen, wo das Implantat mit lebendem Epithel bekleidet ist, ist immer Bindegewebe von der Umgebung in das Implantat hineingewachsen, entsprechend dem epithelbekleideten Gebiet. Oft sieht man nur eine schmale Epithelschlinge auf der Kapselmembran, die auf diese Weise Epithelkontakt mit dem Implantat hat. Gleichzeitig findet man auf demselben Präparat ausgebreitete Epithelbildungen auf der Innenseite der Kapsel, in großem Abstand vom Implantat und ohne irgendwelchen cellulären Epithelkontakt mit diesem. Man kann auch andere Bilder sehen. Die ganze Innenseite der Kapselmembran ist mit einem stellenweise hohen Zylinderepithel bedeckt, während nur auf einer kleineren Partie auf dem Teil des Implantats, der Bindegewebekontakt mit der Umgebung hat, eine kleine Schlinge von kubischem Epithel wächst. Das Implantat hat in diesem Falle auf der ganzen großen Oberfläche, die keinen Bindegewebekontakt mit der Umgebung hat, keinerlei Epithelbekleidung. In solchen Fällen kann man natürlich nicht davon sprechen, daß das Implantat als eine Matrix dient, von der das Epithel in die Umgebung hinauswächst. Man bekommt eher die Auffassung, daß das Epithel von der Umgebung zum Implantat hinüberwächst. Ein Vergleich zwischen gleichaltrigen Implantaten — teils frisch und teils mit Trypanblau behandelt — trägt auch dazu bei, diese Frage zu beleuchten. Im Falle mit Trypanblau ist das ganze Oberflächenepithel auf dem Implantat nekrotisch, während dagegen die ganze Innenseite der Kapsel mit einem Epithel ausgekleidet ist, welches sich stellenweise zu einem

hohen Zylinderepithel entwickelt hat (Abb. 13). Andererseits kann man bei den frischen Implantaten immer noch eine gewisse Abzeichnung des dedifferenzierten Oberflächenepithels des Implantats wahrnehmen, während dagegen die Innenseite der Kapsel keine Epithelbekleidung aufweist (Abb. 3). Trotzdem also die Bedingungen für ein Überwachsen von lebendem Epithel in den Versuchen mit frischem Material besser sein müßten, hat hier keine Epithelregeneration auf der Innenseite der Kapsel stattgefunden. Der Umstand, daß man in einigen Fällen einen gewissen Kontakt zwischen dem Epithel des Implantats und dem der Umgebung sieht, kann also nicht die reichliche Epithelbildung erklären, die ganz plötzlich auf der Innenseite, oftmals ganz ohne irgendwelchen cellulären Epithelkontakt mit dem Implantat entsteht. Ein direkter Gewebekontakt zwischen altem und neuem Gewebe braucht ebenfalls nicht der Ausdruck für einen genetischen Zusammenhang auf cellularer Basis zwischen den beiden Geweben zu sein. Während der Heilung eines Knochens sieht man z. B. immer sehr ausgebreitete und intime Kontakte zwischen altem und neugebildetem Knochengewebe. Trotzdem weiß man, daß das neugebildete Knochengewebe nicht das Ergebnis einer direkten Proliferation in Form von Zellteilungen und Eigenbewegungen des fertiggebildeten verkalkten Knochengewebes ist. Die neuen Knochenanlagen werden immer in der Umgebung des alten Knochengewebes von einem mesenchymalen Blastengewebe differenziert, welches dabei dieselben Entwicklungsphasen durchmacht wie unter der embryonalen Entwicklung des Knochengewebes.

Eine andere Möglichkeit für celluläre Ausbreitung des Epithels in die Umgebung hinein ist ein Abstoßen von äußerlichen Schleimhautteilen des Implantats. Besonders während der frühen Stadien nach der Implantation von trypanblaubehandeltem Material kann man nicht selten auch direkt sehen, wie die Schleimhaut in Form von mehr oder weniger ausgedehnten Schichten oder kleineren Zellanhäufungen von der Unterlage abgelöst wird und sich mit dem Inhalt im Lymphraum mischt. JONSON beschreibt die Reaktionen im Lymphraum nur als eine solide Zellmasse mit diffusen Zellgrenzen und Kernen, die als kleine Fragmente ausgestreut sind. Oft ist es unmöglich zu beurteilen, ob es sich um Epithel handelt oder nicht. Nach JONSON sieht man nur hier und dort Klumpen von deutlicher abgezeichneten Zellen von epithelialeem Aussehen. Aus dem vorliegenden Material geht deutlich hervor, daß Zellreaktionen im Lymphraum während der frühen Stadien aus zwei Hauptkomponenten bestehen. Wir haben zuerst eine außerordentliche reichliche, eosinophile Leukocytose als vorherrschende Zellreaktion, wozu ein Teil Histio- und Lymphocyten kommen und eine mehr oder weniger ausgesprochene Fibroplasie, die in eine amorphe oder fibrilläre Grundsubstanz eingebettet ist. Diese Zellformen sind alle gut abgezeichnet. Die andere

Zellgruppe wird von schlecht abgezeichneten Zellverbänden gebildet, die in mehr oder weniger ausgebreiteten membranartigen Gebilden oder in zusammengedrängten, kleineren, runden Zellformationen zusammenliegen. Diese Zellreaktionen weisen Anzeichen von Zerfall auf. Die reichliche, eosinophile Leukocytose im Lymphraum dürfte als Immunitätsreaktion von seiten des Wirtstieres gegen eine homologe Gewebeübertragung angesehen werden. Sie ist am reichlichsten während der ersten Stadien nach dem Übertragen und ist am ausgesprochensten bei Versuchen mit denaturiertem Material. Ein gesteigerter Gewebezzerfall ist scheinbar auch der Grund für eine erhöhte immunologische Schutzreaktion.

Diese beiden Hauptreaktionen im Lymphraum sind also von ganz verschiedenem Charakter. Teilweise tritt eine aggressive Immunitätsreaktion ein, und teilweise trifft man auf ein abgestoßenes Gewebe, dessen Vitalität in hohem Grade als herabgesetzt angesehen werden kann. Außer dem Umstand, daß die mit Trypanblau behandelte Schleimhaut eine gewisse Degeneration während der Vorbehandlung durchgemacht hat, so weist außerdem der Umstand, daß Teile der implantierten Schleimhaut von ihrem organischen Zusammenhang freigemacht werden, darauf hin, daß diese abgestoßenen Teile eine stark herabgesetzte oder gar keine Vitalität haben dürften. Bei Versuchen mit frischem Material, wo die Schleimhaut dem Aussehen nach zu urteilen nach dem Übertragen eine gewisse Vitalität beibehalten hat, sieht man in frühen Stadien niemals derartige abgestoßene Schleimhautpartien. Im Lymphraum geht mit anderen Worten während der frühen Stadien ein Kampf zwischen lebendem und devitalisiertem Gewebe vor sich. Daß dieser Kampf ungleichmäßig wird, geht aus der ausgebreiteten Phagocytose der abgestoßenen Gewebefragmente hervor. Die Leukocyten dringen in die einzelnen Zellen ein und lösen den ganzen Gewebeverband auf (Abb. 7). In der Trypanblauserie mit 18stündiger Behandlung gab es nach 16stündiger Beobachtungszeit nur Schleimhautreste im Lymphraum, die der Gegenstand für Fagocytose waren. Im übrigen konnten keine epithelartigen Zellverbände angetroffen werden. Bei 24stündigen Implantaten mit 24stündiger Beobachtungszeit war das Ergebnis das gleiche mit Ausnahme eines Falles, der geringe Epithelregeneration längs der Kapselmembran zeigte. Da nur abgestorbenes Gewebe auf diese Art und Weise aufgelöst und phagocytiert wird, kann man mit Sicherheit sagen, daß wenigstens der Hauptteil der abgestoßenen Schleimhautfragmente der mit Trypanblau behandelten Implantate in der neuen Umgebung nicht weiterwachsen kann.

Da das devitalisierte Epithel in eine so aggressive Umgebung, wie scheinbar der Lymphraum nach der Implantation ist, aufgenommen wird, hat man allen Anlaß dazu, sich zu fragen, ob überhaupt einige von den

abgestoßenen Zellverbänden diese phagocytierende Zellbarriere überwinden und in der neuen Umgebung weiterwachsen können. Beim Beantworten dieser Frage ist es von Bedeutung, zwischen den Zellreaktionen des Lymphraumes während früher Stadien und späterer, wo die Epithelregeneration in Gang gekommen ist, zu unterscheiden. Während des erstgenannten Stadiums liegen die abgestoßenen Zellverbände mehr zentral im Lymphraum zu unregelmäßigen Klumpen angeordnet und in der Nähe des Implantats. Man sieht immer eine mehr oder weniger helle, zellfreie Zone zwischen den abgestoßenen Schleimhautpartien und der leukocyitären Reaktion als Zeichen dafür, daß diese Gewebefragmente keinen organischen Kontakt mit ihrer Umgebung haben. Wenn die Epithelregeneration anfängt, wächst das neue Epithel immer an der Innenseite der Kapselmembran entlang oder in der Grenzzone zwischen Kapsel und Lymphraum. In der Grenzzone findet gleichzeitig auch eine bedeutende fibroplastische Gewebeneubildung statt. Es ist typisch, daß gerade die ersten Epithelanlagen in diesem neugebildeten Mesenchymmilieu auftreten. Diese Anlagen liegen überall in intemem Kontakt mit dem sie umgebenden Blastemgewebe in Form von kleinen Schlingen oder geringen Zellanhäufungen. Stellenweise bekommen sie auch Kontakt mit dem niedrigen kubischen Epithel, welches an der Innenseite der Kapselmembran entlang liegt, wodurch die letztere stellenweise ihr „büschelförmiges“ Aussehen bekommt. Diese Lokalisation der ersten Epithelanlagen an der Innenseite der Kapsel und in der fibroplastischen Grenzzone zwischen Kapsel und Lymphraum tritt deutlich an den Stellen hervor, wo der Lymphraum größer ist (Abb. 10). In den zentralen Teilen trifft man auf histiocytäre Elemente ohne irgendwelche Anzeichen von Epithelbildung. Die Grenzzone dagegen mit Blastem- und Epithelbildung zeichnet sich als ein gut abgegrenztes Band längs der ganzen Peripherie ab. Wenn abgestoßene Epithelzellverbände sich wirklich aus eigener Kraft außerhalb des Implantat am Leben erhalten könnten, müßte man diese wahrscheinlich gleichmäßiger verteilt in der ganzen Ausbreitung des Lymphraumes finden.

Die verschiedenen Zellformen des phagocyitären Apparates werden ja allgemein als typische mesodermale Derivate angesehen. Die reichliche Leukocytose während der ersten Stadien, sowie die mehr und mehr zunehmende Fibroplasie innerhalb des Lymphraumes weisen auch auf einen derartigen Ursprung hin. Bei Versuchen mit Trypanblau behandelten Implantaten vom graviden Kaninchenuterus tritt deutlich hervor, daß die epithelähnliche Auskleidung, die an der Innenseite der Kapselmembran geschieht, auch von mesodermaler Herkunft ist (LEVANDER und NORMANN). Wie bekannt, ist die gravide Uterusschleimhaut des Kaninchens teilweise mit großen syncytialen Zellen, die bis zu 30 Kerne enthalten (sog. Deciduazellen), ausgekleidet. Im allgemeinen ist man der

Ansicht, daß diese Zellformen, die vor allen Dingen in den tieferen Partien der Schleimhaut vorkommen, eine mesenchymale Genese haben. Nach der Implantation von derartigem, mit Trypanblau behandeltem Endometrium findet man während der ganzen Latenzperiode außer den phagocytierenden Zellformen und Fibroplasien nur derartige Decidua-zellen, die sowohl im Lymphraum, wie auch in der umgebenden Kapsel wachsen. Sie bilden auch eine zusammenhängende Schicht, die wie ein Epithel große Flächen der Innenseite der Kapselmembran auskleiden. Echtes Endometriumepithel in Form von Cystenbildungen werden erst am 4. Tage in dem Blastengewebe der Kapsel gebildet. Es zeigt sich deutlich, daß diese Decidua-zellen nicht vom Implantat aus wachsen, sondern, nach allem zu urteilen, aus dem mesenchymalen Blastemmilieu des Lymphraumes und der Kapsel neu gebildet werden. Derartige mehrkernige Zellen sieht man auch hier und dort in Trypanblauversuchen mit Magenschleimhaut. Sie liegen ausgebreitet im fibroblastischen Teil des Lymphraumes zwischen den übrigen, epithelähnlichen Zellen und wachsen in intimum Kontakt mit ihrer Umgebung. Wenn man darum in den Versuchen mit Trypanblau behandelter Magenschleimhaut epithelähnliche Verbände mit guter Vitalität im Lymphraum findet, braucht dieses nicht zu bedeuten, daß diese Zellen eine Übertragung überlebt haben und in der neuen Umgebung weiterwachsen, sondern daß sie genau so wie die Decidua-zellen bei entsprechenden Endometriumversuchen aus mesenchymalem Blastengewebe, welches sich immer, auch während der frühen Stadien nicht nur in der umgebenden Kapselmembran, sondern auch im Lymphraum selbst befindet, neu gebildet werden können. Wenn es sich um ein direktes Überwachsen eines vollkommen entwickelten Digestionsepithels vom Implantat zur Umgebung hin handeln würde, müßte man natürlich erwarten, daß man einen Epithelverband im Lymphraum sehen kann, der dieselbe Entwicklungsstufe hat wie die Oberflächenschicht des Implantats. Aber dagegen wird die erste Epithelanlage von einem niedrigen, kubischen Epithel, welches manchmal in den ersten Stadien als büschelartiges Lager wächst, repräsentiert. Gerade diese atypische Epithelform spricht eher dafür, daß diese Epithelzellen genau so wie die Decidua-zellen an dem Platze neugebildet worden sind, an dem sie auftreten, als daß es sich um eine präformierte, voll entwickelte Epithelform, die von dem Flüssigkeitsstrom von einem Platze im Lymphraum zu einem anderen geführt worden ist, handelt. Daß einige vom Implantat abgestoßene Epithelzellen nicht die Epithelgenese in der Umgebung erklären können, geht auch aus den Versuchen mit frischer unbehandelter Magenschleimhaut hervor. In diesen Versuchen sieht man äußerst spärlich auftretende epithelähnliche Zellverbände im Lymphraum. In 14 Versuchen mit einer Beobachtungszeit, die zwischen

1 und 3 Tagen variiert, sah man nur in einem Falle epithelähnliche Verbände, die alle der Gegenstand für Phagocytose waren.

Beim Entstehen der epithelbekleideten Cystenbildungen muß man zwischen dem histogenetischen Faktor, der die Epithelproliferation in Gang bringt und dem morphogenetischen Faktor, der die Cystenformationen bildet, unterscheiden. Folgt man den frühen Stadien, wenn die ersten Anzeichen für Cystenbildungen auftreten, so sieht man gewisse typische Bilder. In der Grenzzone zwischen Lymphraum und Kapsel sammelt sich das Bindegewebe zu zusammenhängenden Streifen an, die Aushöhlungen von verschiedenem Aussehen abgrenzen. In den Trypanblauversuchen mit 1,5 Tagen Beobachtungszeit treten noch keine Anzeichen von Cystenbildungen auf. Bei zweitägigen Versuchen haben sich dagegen längliche oder ovale und runde Cystenformationen gebildet. Diese sind während der frühen Stadien mit einem niedrigen, kubischen Epithel in verschiedener Ausdehnung ausgekleidet. Manchmal trifft man auch auf Cysten ohne Epithelbekleidung und bisweilen ist nur die eine Wandhälfte epithelbekleidet, während die andere — in der Regel die gegen den Lymphraum hin liegende — aus Bindegewebe besteht (Abb. 11). Gerade dieser Umstand, daß die Wände der Cysten in so großem Maße nur aus Bindegewebe aufgebaut sind, gibt Anlaß zu der Annahme, daß die Epithelbildung nicht der primäre Faktor für das Entstehen einer Cystenbildung ist. Eine Cystenbildung entsteht mit anderen Worten nicht auf diese Weise, daß in einer zusammenhängenden Epithelanhäufung eine zentrale Einschmelzung geschieht, die dann die mit Epithel ausgekleidete Aushöhlung ergibt. Wenn man den Zusammenhang zwischen Implantat und umgebende Cystenformation beurteilen will, so ist es offenbar, daß man sich nicht denken kann, daß die Cysten mit den Aushöhlungen auf dieselbe Weise, wie man sich im allgemeinen ein celluläres Überwachsen denkt, direkt vom Implantat auswachsen. Auf dem Implantat gibt es überhaupt keine abgegrenzten Cystenformationen. Da die Cystenbildung auch nicht als Folge einer Epithelgenese angesehen werden kann, auch nicht wenn Histogenese etwas früher als die Morphogenese auftritt, so ist es klar, daß wir hier vor zwei genetisch verschiedenen Prozessen stehen, die parallel miteinander verlaufen. Man hat allen Grund zu vermuten, daß beim morphogenetischen Geschehen humorale Faktoren in Form spezifischer Stimuli, die vom Implantat ausgehen, tätig sind. Daß auch das mesenchymale Blastemgewebe eine bedeutende Rolle spielt, dürfte als sehr wahrscheinlich angesehen werden. DREW hat Reinkulturen von Epithelzellen der Niere und des Mammagewebes *in vitro* gezüchtet ohne dabei eine morphogenetische Differenzierung zu erhalten. Beim Zusatz von Bindegewebe erhielt man dagegen Tubuli und acinöse Gebilde.

Es zeigt sich deutlich, daß vom sowohl histo- wie morphogenetischen Standpunkt ausgesehen ein intimer Zusammenhang zwischen der Epithelgenese und dem neugebildeten, mesenchymalen Blastemgewebe in diesen Implantationsversuchen besteht. Dieses scheint in einem gewissen Gegensatz zur Keimblattspezifität zu stehen. Experimentelle Versuche späterer Zeit zeigen jedoch, daß die sog. Keimblätter nicht die Spezifität besitzen wie man es früher glaubte.

In dieser Hinsicht sind besonders die Potenzprüfungen mit heteroplastischer Ausbeute der verschiedenen Keimblätter des Gastrulastadiums verschiedener Tritonarten besonders beleuchtend. Übertragene Ektoderm nimmt am Differenzieren von mesodermalen Bildungen teil und umgekehrt kann präsumptives Mesoderm Gewebe bilden, das allgemein als ektodermal angesehen wird. Während also die verschiedenen Keimblätter sich gegenseitig ganz ersetzen können, zeigen wieder andere Versuche, daß sie auch voneinander abhängig sind, wenn eine Differenzierung zustande kommen soll. Bei z. B. Exogastrulation wird das Ektoderm, wenn es ohne mesodermale Unterlage ganz sich selbst überlassen bleibt, zu einem leeren Sack verwandelt, dessen Wände eine „homogene, ungeordnete Masse von kubischen Zellelementen“ (SPEMAN) darstellen. Wenn unter diese strukturlose Zellmasse Bindegewebe gelegt wird, werden die Zellen zu einem typischen Hautepithel angeordnet, und wenn man Chordamesoderm zusetzt, erhält man Nervengewebe usw. Dieser Ektodermsack ohne mesodermale Unterlage bei einer Exogastrulation kann in gewisser Beziehung mit den Implantaten unserer Implantationsversuche verglichen werden. Die Implantate haben eine atypische Epithelbekleidung ohne irgendwelche Unterlage von Bindegewebe. Das ganze darunterliegende Drüsengewebe mit dazugehöriger Tunica propria degeneriert schon während eines frühen Stadiums und läßt nur Platz übrig für eine vollkommen nekrotische Zellmasse. Dieses atypische Oberflächenepithel mit seiner nekrotischen Unterlage wird niemals in ein typisches Digestionsepithel differenziert, sondern verschwindet ganz und kann stellenweise von endothelähnlichen Membranen ersetzt werden. Nur an den Stellen, wo dagegen Bindegewebe von der Umgebung in den Implantaten hineinwächst, kann man Zeichen von typischem Digestionsepithel sehen (Abb. 12 und 13).

Es gibt auch Beobachtungen, die zeigen, daß die Gewebe von verschiedenen Keimblättern direkt ineinander übergehen können. HÖRSTADIUS beschreibt z. B. wie Mesenchym aus der als typisch ektodermale Bildung angesehene Neuralleiste gebildet werden kann. Man gebraucht nunmehr auch die Ausdrücke Ektomesenchym bzw. Entomesenchym, um den genetischen Zusammenhang zwischen den verschiedenen Keimblättern zu bezeichnen. Die alte Bezeichnung für die Keimblätter wird hauptsächlich als reiner topographischer Begriff gebraucht.

TOIVONEN hat vor kurzem gezeigt, wie ein embryonaler Induktor durch eine gewisse Behandlung seinen Charakter ändern kann. Er hat dabei seine Versuche gestützt auf die Erfahrungen bei Knochenextraktversuchen nach LEVANDER (1938), ANNERSTEN, BERTELSEN und WILLSTAEDT. TOIVONEN (1953) erhielt typische mesodermale Bildungen wie z. B. Extremitätsanlagen, Muskulatur usw. dadurch, daß er alkoholfixiertes Knochenmark von Meerschweinchen anwendete, welches er bei Triton während des Gastrulastadiums einimpfte. Wenn dieser Induktor auf 80–90° erwärmt wurde, erhielt man dagegen nach dem Einimpfen am selben Platz und Tier

ektodermale Bildungen wie Nervengewebe, Epithel usw. (TOIVONEN 1954). Diese Versuche sprechen dafür, daß die Differenzierung eines Gewebes nicht so sehr an den Platz und Ausgangspunkt in topographischer Bedeutung wie an physikalisch-chemische Eigenschaften des embryonalen Induktor gebunden ist.

Die neuen Gesichtspunkte für eine Regeneration des Gewebes brauchen also nicht in einem prinzipiellen Gegensatz zu den grundlegenden Reaktionen während der embryonalen Entwicklung zu stehen. Ein Vergleich der Resultate von diesen beiden Forschungsgebieten zeigt im Gegenteil eine deutliche Übereinstimmung. Es ist schon hervorgehoben worden, wie das eigenartige Aussehen der ersten Epithelanlagen beim Heilen eines Magengeschwürs ein Spiegelbild der embryonalen Entwicklung der Magenschleimhaut ist. Es ist auch daraus hervorgegangen, daß sich bei Implantationsversuchen die verschiedenen Epithelformen in derselben Reihenfolge wie während der embryonalen Organogenese entwickeln. Genauso wie zwei Keimblätter notwendig sind, wenn eine embryonale Differenzierung zustande kommen soll, so geschieht auch die Entwicklung der Magenschleimhaut immer in intemem Zusammenhang mit einem mesenchymalen Blastemgewebe. Besonders deutlich tritt dieses bei der Differenzierung des Drüsenepithels hervor. Ein direktes Hinüberwachsen dieser Epithelform vom Implantat zur Umgebung bei den Implantationsversuchen muß als gänzlich ausgeschlossen angesehen werden. Wir haben gesehen, wie während eines sehr frühen Stadiums nach der Implantation das ganze Drüsengewebe in eine nekrotische, strukturlose Zellmasse umgewandelt wurde. Erst nach einer langen Latenzperiode werden die ersten Anlagen für ein neues Drüsenepithel in dem Blastemgewebe der Umgebung in intemem Kontakt mit diesem ausgebildet. Sogar wenn das Drüsenepithel voll entwickelt ist, wird dieser intime Kontakt zwischen Epithel und Blastemgewebe beibehalten, welches unter anderem in den mehr oder weniger deutlichen Übergangsformen zwischen den beiden Geweben zum Ausdruck kommt. Man kann sagen, daß die Tunica propria die Zuwachszone der voll entwickelten Magenschleimhaut entspricht. Es ist bezeichnend für diese Schicht, daß sie immer genau so aussieht wie das embryonale Blastemgewebe und nicht von dem darüberliegenden Drüsenepithel durch eine Membranbildung getrennt ist. Das Magenschleimhautepithel kann in vivo genauso wie die Epidermis nicht ohne seinen mesenchymalen Blastemkomponenten bestehen. Die beiden Gewebe bilden vom genetischen Standpunkt aus gesehen eine Einheit.

Zusammenfassung und Schlußfolgerungen

Ein Vergleich der Ergebnisse nach der Implantation von einerseits frischer, unbehandelter, embryonaler Magenschleimhaut und andererseits durch Trypanblaulösung denaturierter zeigt, daß die letztere zu

einer bedeutend reichlicheren Epithelregeneration anregt als die erstere. Die Epithelregeneration fängt auch nach einer kürzeren Latenzperiode im letzteren Falle an. In beiden Serien wird das neue Epithel nur in intimum Zusammenhang mit dem am Übertragungsplatz um die Implantate herum neu gebildeten, omnipotenten, mesenchymalen Blastemgewebe gebildet. Das Oberflächenepithel der Implantate kann in frühen Stadien besonders bei frischem Material Zeichen von dedifferenziertem Epithel aufweisen. Das Drüsenepithel dagegen zerfällt in seiner Gesamtheit in eine nekrotische, strukturelose Masse. Wenn die Implantate keinen direkten Gewebekontakt mit der Umgebung bekommen, wird niemals eine echtes Digestionsepithel am Implantat selbst differenziert. Es sind keine Anzeichen vorhanden, die darauf hinweisen, daß Epithelzellen von der Schleimhaut des Implantats in der neuen Umgebung weiterwachsen. Die Schleimhaut der mit Trypanblau behandelten Implantate kann stellenweise als mehr oder weniger zusammenhängende Membranen abgestoßen werden. Diese abgestoßenen Gewebefragmente werden vom Granulationsgewebe der Umgebung aufgenommen und werden einer Phagocytose und Auflösung unterworfen. Das neue Epithel wird als ein niedriges, kubisches Epithel an der Innenseite des Wundbettes sowie in der Grenzzone zwischen Lymphraum und Wundbett gebildet. An diesen Stellen sowie im Blastemgewebe des Wundbettes treten ungefähr gleichzeitig ungleichförmige Cystenbildungen, die teilweise oder ganz mit niedrigem, kubischem Epithel ausgekleidet sind, auf. In einem späteren Stadium wird dieses zu einem höheren zylinderförmigen Epithel entwickelt. Unter diesem zylinderförmigen Epithel werden dann in gewissen Fällen Epithelröhren, die an das Drüsenepithel der voll entwickelten Schleimhaut erinnern, gebildet.

Bei Implantationsversuchen können alle Reaktionen, die im Zusammenhang mit den ersten Anlagen und der weiteren Differenzierung des neuen Epithels stehen, gemäß der Induktionstheorie erklärt werden. Ganz besonders gibt die Induktion eine vollständige Erklärung für die sonst schwer verständliche Tatsache, daß ein zerfallendes Gewebe besser zu einer Regeneration anregt als ein frisches, unbeschädigtes. Bei einem Gewebezerrfall werden spezifische Induktoren freigemacht, welche mit dem Lymphstrom in der Umgebung des Implantats verbreitet werden und das mesenchymale Blastemgewebe zur Epithelbildung aktivieren. Auch der Umstand, daß die ersten Epithelanlagen als ein niedriges, kubisches Epithel entstehen, welches dann nach und nach zu einem höher differenzierten Drüsenepithel entwickelt wird, spricht dafür, daß die Entwicklung epigenetisch-induktiv ist.

Der Induktionsmechanismus bei der Regeneration der Magenschleimhaut stimmt auch mit entsprechenden Reaktionen während der embryo-

nen Entwicklung überein. TOIVONEN hat gezeigt, daß die physikalisch-chemischen Eigenschaften bei einem Induktor von großer Bedeutung bei der Differenzierung eines Gewebes sind.

Literatur

ANNERSTEN, S.: Acta chir. scand. (Stockh.) **84**, Suppl. 60 (1940). — BERTELSEN, A.: Acta orthop. scand. (Københ.) **15**, 139 (1944). — DREW, A. H.: Brit. J. Exper. Path. **4**, 46 (1923). — FISCHER, A.: Biology of tissue cells. Copenhagen 1946. — HÖRSTADIUS, S.: Neural crest. Oxford Univ. Press. 1950. — JONSON, G.: Acta Soc. Med. Upsaliensis **58**, 100 (1953). — Acta path. scand. (Københ.) **35**, 8 (1954). — LEVANDER, G.: Surg. etc. **67**, 705 (1938). — Langenbecks Arch. Dtsch. Z. Chir. **274**, 255 (1953) — Ark. Zool. (Stockh.) **8**, 565 (1956). — LEVANDER, G., u. P. NORMANN: Acta obstetr. scand. (Stockh.) **34**, 366 (1955). — SPEMANN, H.: Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung. Berlin 1936. — WILLSTAEDT, H., G. LEVANDER u. L. HULT: Acta orthop. scand. (Københ.) **19**, 419 (1950). — TOIVONEN, S.: J. Embryol. a. Exper. Morph. **1**, 97 (1953); **2**, 239 (1954).

Dr. G. LEVANDER, Lasarettet Köping, Chirurgische Abteilung,
Köping (Schweden)