

Acta Medica Okayama

Volume 7, Issue 1

1942

Article 2

MAI 1942

Über die Möglichkeit der Homoiotransplantation der Epithelkörperchen.

Genitiro Oda*

*Okayama University,

Copyright ©1999 OKAYAMA UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL. All rights reserved.

Über die Möglichkeit der Homoiotransplantation der Epithelkörperchen.*

Genitiro Oda

Abstract

1. Die Autotransplantation der Kaninchenepithelkörperchen, die mit Femurfraktur ausgeführt wurde, ergab Hypertrophie und Hyperfunktion des Transplantats, wie beim Knochenbruch im normalen Zustand. 2. Die Homoiotransplantation der Kaninchenepithelkörperchen mit einmaliger Fraktur ergab zwar eine Epithelkörperchenhypertrophie, d. i. Hyperfunktion des Transplantats wie bei der genannten Autotransplantation, aber im Laufe der 2. Woche trat im Transplantat, gerade wie bei der Verpflanzung ohne Knochenbruch, eine Infiltration der Lymphozyten ein. 3. Wenn man nach der Homoiotransplantation eine zweimalige beiderseitige Femurfraktur in einem Zwischenraum von 9 Tagen ausführt, so ergibt sich eine Hypertrophie des Transplantats. In einigen Fällen ließ sich selbst nach Verlauf von 2 Monaten keine Infiltration der Lymphozyten nachweisen. Daher waren diese histologischen Befunde gerade wie die bei der Autotransplantation. 4. Bei Fällen, bei denen nach der Homoiotransplantation drei Knochenbrüche, d. h. beiderseitige Femurfraktur und Tibiafraktur, in Intervallen von je 9 Tagen ausgeführt wurden, trat augenfällig die Hypertrophie bzw. Hyperfunktion des Transplantats ein und es war keine Infiltration der Lymphozyten selbst nach Verlauf von 2 Monaten erkennbar. Der Befund war wie der bei der Autotransplantation. Das Gelingen der Homoiotransplantation konnte erst durch diesen Versuch genau festgestellt werden.

*Copyright (C) OKAYAMA UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL

Aus der Chirurgischen Klinik der Med. Fakultät Okayama.
(Vorstand : Prof. Dr. Ishiyama).

Über die Möglichkeit der Homoiotransplantation der Epithelkörperchen.

Von

Genitiro Oda.

Eingegangen am 8. Februar 1941.

1. Einleitung.

In der vorangehenden Arbeit des Verfassers wurde die Autotransplantation der Kaninchenepithelkörperchen behandelt, wobei als Verpflanzungsmutterboden respektive Haut, Muskel, Milz und Knochenmark benutzt worden waren. Bei dieser Autotransplantation war in fast allen Fällen eine gute Einheilung nachzuweisen, wenn auch die Ergebnisse je nach der Art des Mutterbodens mehr oder weniger verschieden waren und sich im Gegensatz hierzu bei der subkutanen Homoiotransplantation der Epithelkörperchen in allen Fällen ein Mißerfolg nachweisen ließ, indem das Gewebe der Epithelkörperchen zwar zunächst proliferierte, dann aber trat Infiltration der Lymphozyten ein und das Transplantat atrophierte allmählich.

In bezug auf den Mißerfolg der Homoiotransplantation ist eine Annahme festgestellt worden : indem das Transplantat auf den Mutterboden als ein artfremdes Eiweiß einwirkt, wird im Organismus allmählich aber ununterbrochen ein Antikörper produziert, bis endlich das Transplantat ausstirbt und resorbiert wird. Aufgrund dieser Annahme wurde von mehreren Autoren, wie z. B. *Tammann* u. a., eine Ausfüllung des Retikuloendothelialsystems vorgenommen, um die Erzeugung des Antikörpers zu verhindern und die Verpflanzung zu einem guten Resultat führen zu können. Der Erfolg war, daß die Lebensfähigkeit des Transplantats bis zu einem gewissen Grade verlängert wurde. Es ist jedoch selbstverständlich, daß man keineswegs völlig verhindern kann, daß der verpflanzte Organismus Antikörper bildet. Daß der genannte Versuch trotz aller Bemühungen mißlang, muß also als eine unvermeidliche Folge davon betrachtet werden. Trotzdem ergab es einen sehr wichtigen Hinweis zu dem Problem

der Transplantation.

Und nun, indem wir uns der Autotransplantation, bei der man bisher in allen Fällen einen guten Erfolg verzeichnen konnte, zuwenden, läßt sich erkennen, daß dabei unvermeidlich ein Teil des Gewebes des betreffenden Organismus selbst als Transplantat entfernt werden muß. Mit anderen Worten, das betreffende Individuum muß sich bei der Autotransplantation des Organs immer, wenigstens bezüglich des betreffenden Organs, in einem hypofunktionierenden Zustand befinden. Der Autor, der als erster auf diese Tatsache in bezug auf Homoiotransplantation hinwies, war *Halsted*. „*Halsted's Law of Deficiency*“ ist seither von verschiedenen Autoren anerkannt worden. Jedoch geht aus der Nachprüfung dieses Gesetzes mittels Epithelkörperchen hervor, daß die Verpflanzung des Präparats homoioplastisch auf ein sich in disfunktionierendem Zustand befindliches Tier nicht in allen Fällen gelingt. Daher bedarf *Halsted's* Gesetz einer Nachprüfung; trotzdem läßt sich nicht leugnen, daß es uns viele wichtige Anregungen gegeben hat. Im Anschluß an *Halsted's* Gesetz ist beachtenswert, daß das Transplantat aus jüngeren Tieren besser einzuheilen imstande ist als das aus reifen Individuen. Dies läßt annehmen, daß man, wenn als Transplantat ein lebhaftes Organ gewählt wurde, selbst bei homoplastischer Verpflanzung einen besseren Erfolg erwarten kann. Aufgrund obiger Tatsachen kann angenommen werden, daß man, um die Homoiotransplantation zu gutem Erfolg führen zu können, einerseits die Verpflanzungsmutterboden in hypofunktionierendem Zustand geraten lassen und andererseits eine gewisse Behandlung, die das verpflanzte Transplantat zu guter Wucherung bzw. Einheilung reizt, anwenden muß. Hier kam die „Fraktur“ in des Verfassers Sinn, die die Wucherung der Epithelkörperchen zu fördern pflegt. In vorliegender Arbeit handelt es sich um eine Homoiotransplantation, bei der Verpflanzung der Epithelkörperchen und Knochenbruch ausgeführt wurden, worüber im folgenden berichtet wird.

2. Untersuchungsmethode.

Als Versuchstiere wurden gesunde männliche Kaninchen (K. G. ca 1700 g) verwendet. Am Hals wurde ein Medianschnitt angelegt, die beiderseitigen äußeren Epithelkörperchen entfernt und dann die subkutane bzw. intramuskuläre Homoiotransplantation ausgeführt.

Was die Fraktur betrifft, so wurde eine subkutane Zertrümmerungsfraktur des Femurs mit Hilfe eines Beiles gewählt, weil der Zweck des Knochenbruchs darin liegt, dadurch eine Hyperfunktion der Epithelkörperchen herbeizuführen, die nach Angabe von Prof.

Tanabe und dessen Schülern in inniger Beziehung mit der Callusbildung am fraktierten Teile steht und zwar ist die Callusbildung am fraktierten Teile steht und zwar ist die Callusbildung im allgemeinen bei der Zertrümmerungsfraktur in größter Menge nachweisbar.

3. Experimente.

Exp. I. Autotransplantation (Kontrollen)

Nr. 159.

16/III, 1938, Entfernung der beiderseitigen äußeren Epithelkörperchen; subkutane Autotransplantation am Hals.

17/III, Linke Femurfraktur.

26/III, Die Größe der beiderseitigen Transplantate normal, rötlich glänzend.

Histologischer Befund: Beiderseitige Drüsenzellen gewuchert, sich im Hyperfunktionszustand befindend. Keine Infiltration der Leukozyten bzw. Lymphozyten.

Nr. 160.

16/III, 1938, Autotransplantation.

17/III, Fraktur des linken Femurs.

30/III, Histologischer Befund: Beiderseitige Transplantate sind normal groß; Drüsenzellen gewuchert. Keine Infiltration der Leuko- bzw. Lymphozyten.

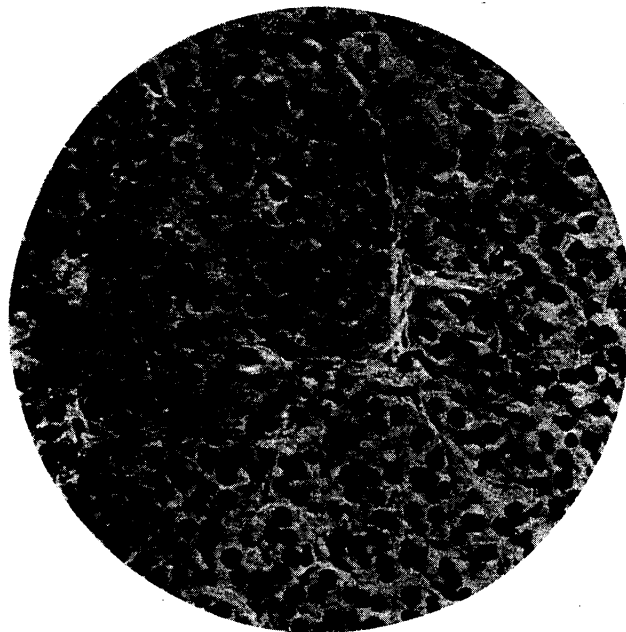


Abb. 1. Nr. 161. (Photographiert am 101. Tage).
Femurfraktur nach Autotransplantation (Kontroll).

Nr. 161.

18/III, 1938, Autotransplantation.

Über die Möglichkeit der Homoiotransplantation der Epithelkörperchen. 21

23/V, Linke Femurfraktur.

27/VI, Histologischer Befund: Beiderseitige Transplantate normal groß; Drüsenzellen gut proliferiert, keine Wucherung des Bindegewebes und keine Infiltration der Leukozyten sowie Lymphozyten.

Wie aus obigen Data ersichtlich ist, ist das Transplantat am 10. bzw. 14. Tage nach der Verpflanzung und Femurfraktur mit den umgebenden Geweben gut verwachsen, rötlich und glänzend, und zeigt ein Bild, wie bei den normalen Epithelkörperchen. Histologisch sind die Drüsenzellen gut gewuchert; nirgends Atrophie, sondern Zeichen der Hyperfunktion. Diese Befunde bleiben selbst am 101. Tage nach der Transplantation unveränderlich, nämlich, die Wucherung der Zellen ist sehr deutlich, gerade wie es bei den normalen Epithelkörperchen der Fall ist.

Exp. 2. Homoiotransplantation (Fraktur einmalig).

Nr. 109.

7/II, 1937, Entfernung der beiderseitigen äußeren Epithelkörperchen; subkutane Homoiotransplantation am Hals.

7/II, Linke Femurfraktur.

3/III, Histologischer Befund: Rechts: größer; gute Wucherung der Drüsenzellen. Diffuse Proliferation des Bindegewebes. Infiltration der Lymphozyten intensiv. Links: gute Wucherung der Drüsenzellen in der Peripherie und gute Wucherung des Bindegewebes im Zentrum. Infiltration der Lymphozyten stark.

Nr. 115.

17/II, 1937, Homoiotransplantation und dann linke Femurfraktur.

3/III, Histologischer Befund: Rechts: groß; starke Wucherung der Drüsenzellen. Im Zentrum ist die Proliferation des Bindegewebes markant. Lymphozyteninfiltration ist auch intensiv. Links: groß, gute Wucherung der Drüsenzellen. Infiltration der Lymphozyten ist beträchtlich.

Nr. 116.

17/II, 1937, Homoiotransplantation und dann linke Femurfraktur.

1/III, Histologischer Befund: Epithelkörperchen sind gut gewuchert und zeigen ein normales Bild, eine Infiltration der Lymphozyten im Zentrum ist erkennbar. Links: nirgends eine Lymphozyteninfiltration.

Nr. 117.

17/II, 1937. Homoiotransplantation sowie linke Femurfraktur. Die Frakturenden stehen aus der Haut vor, ebenfalls keine Callusbildung.

3/III, Histologischer Befund: beiderseitige verpflanzte Teile sind normal groß, aber keine Proliferation der Drüsenzellen. In der Peripherie sind Drüsenzellen atrophiert; im Zentrum ist noch eine geringfügige Menge nekrotisierter Substanz.

Nr. 196.

14/V, 1938. Homoiotransplantation und Femurfraktur. schwache Callusbildung.

23/V, Histologischer Befund: Rechts: sehr klein und keine Wucherung der Drüsenzellen. Links: etwas kleiner; eine leichte Drüsenzellenproliferation. Das Bindegewebe ist gewuchert; Infiltration der Leukozyten sowie Lymphozyten nach-

weisbar.

Wie obige Data zeigen, kann man bei der Homoiotransplantation, wenn dabei eine Femurfraktur ausgeführt, beobachten, daß die Hypertrophie und Proliferation des Transplantats, welche auf Einwirkung der Fraktur zurückzuführen sind, gerade wie bei der Autotransplantation auftreten, wobei sich auch die Wucherung der Drüsenzellen in höherem Grad erkennen läßt als bei der Homoiotransplantation ohne Knochenbruch. Demnach war der Prozentsatz der Einheilung des Transplantats ziemlich hoch.

Jedoch ist beachtenswert, daß auch dabei gegen Ende der 2. Woche die Infiltration der Lymphozyten im zentralen Teil eintritt, die Drüsenzellen in Atrophie geraten, und sich fast das gleiche Bild wie bei Homoiotransplantation ohne Knochenbruch zeigt.

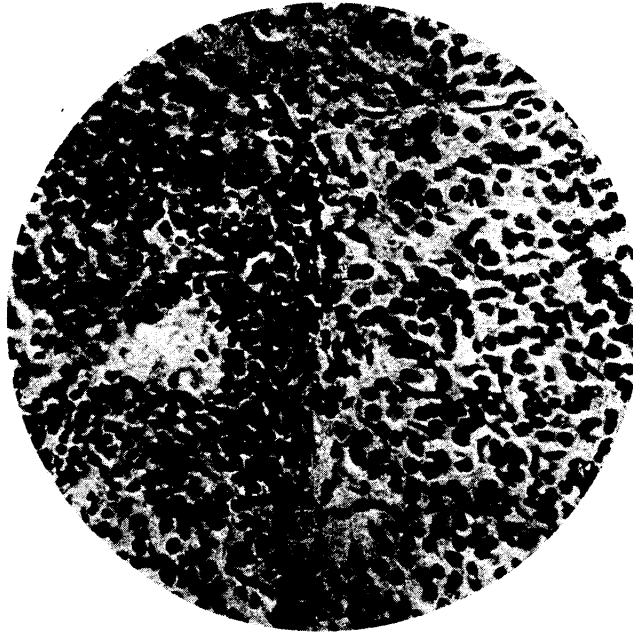


Abb. 2. Nr. 116. (photo. am 12. Tage). Einmalig fraktiert nach der Homoiotransplantation. S. Infiltration der Lymphozyten im Zentrum.

Aus Beobachtung einzelner Fälle ging hervor: Die Einheilung des Transplantats geht im allgemeinen schlecht aus, wenn das Frakturende aus der Haut vorsteht, weil dann keine Callusbildung stattfindet, während, falls die Fraktur vollständig geht und viele Callus gebildet sind, die Wucherung der Drüsenzellen deutlich erkennbar ist. Was die Infiltration der Lymphozyten betrifft, so tritt sie sehr gering auf in Fällen, wo das Transplantat mit den umgebenden Geweben nicht kommuniziert und sich keine Wucherung der Drüsen-

Über die Möglichkeit der Homoiotransplantation der Epithelkörperchen. 23

zellen nachweisen läßt, während sie in hohem Grade vorkommt, wenn die Kommunikation des ersteren gut und die Wucherung der letzteren lebhaft ist. Abb. 2 zeigt, daß leichtgradige Infiltration der Lymphozyten bei Nr. 116 bereits 12 Tage nach der Verimpfung auftrat.

Exp. 3. Homoiotransplantation (Knochenbruch 2 mal).

Nr. 110.

7/II, 1937, Entfernung der beiderseitigen äußeren Epithelkörperchen; subkutane Homotransplantation am Hals.

7/II. Linke Femurfraktur.

16/II. Rechte Femurfraktur.

2/III. Histologischer Befund: Rechts: Größe normal. Drüsenzellen proliferiert. es bietet sich ein normales Bild. Keine Infiltration der Lymphozyten. Links: Wucherung der Drüsenzellen schlecht. Bindegewebe ist aber gewuchert. Keine Infiltration der Lymphozyten.

Nr. 112.

9/II, 1937, Homoiotransplantation und linke Femurfraktur.

16/II, Rechte Femurfraktur.

2/III, Histologischer Befund: Rechte: Größe klein; bindegewebige Umwandlung. Links; groß; Drüsenzellen gut proliferiert; zum Teil Hyperfunktionszustand. Keine Wucherung des Bindegewebes sowie keine Infiltration der Lymphozyten.

Nr. 113.

9/II, 1937, Homoiotransplantation und linke Femurfraktur.

12/II, Rechte Femurfraktur.

3/III, Histologischer Befund: Rechte: Größe normal, aber Kommunikation mit den umgebenden Geweben schlecht; leichtgradige Proliferation der Drüsenzellen. Im zentralen Teil befindet sich nekrotische Substanz. Keine Infiltration der Lymphozyten.

Nr. 191.

10/V, 1938. Homoiotransplantation und linke Femurfraktur.

19/V Rechte Femurfraktur.

4/VII, Histologischer Befund: Rechts: große normal. Drüsenzellen gut proliferiert, aber keine Wucherung des Bindegewebes. Die Infiltration der Lymphozyten läßt sich nicht nachweisen. Links: Drüsenzellen sind gewuchert und zeigen das Bild eines normalen Gewebes. Keine Wucherung des Bindegewebes und keine Infiltration der Lymphozyten.

Nr. 194.

10/V, 1938. Homoiotransplantation und rechte Femurfraktur.

19/V, Linke Femurfraktur.

4/VI, Histologischer Befund: Rechts: normal groß; Drüsenzellen gut gewuchert aber etwas atrophiert. Diffuse Proliferation des Bindegewebes und starke Infiltration der Lymphozyten. Links: Drüsenzellen stark gewuchert, aber die Infiltration der Lymphozyten auch beträchtlich.

Wie obige Angaben zeigen, geht aus der Homoiotransplantation der Epithelkörperchen mit beiderseitiger Femurfraktur die in einem Intervall von 9 Tagen vorgenommen wird hervor, daß die Beeinträch-

tigung der Transplantate durch Knochenbruch wie z. B. Wucherung der Drüsenzellen, gerade wie beim Exp. 2 deutlich erkennbar ist.

Hierbei ging zwar in einzelnen Fällen die Verpflanzung wegen der Infiltration der Lymphozyten sehr schlecht aus, aber es ließ sich in anderen Fällen ein guter Erfolg ohne Lymphozyteninfiltration sicher erkennen.

Abb. 3 zeigt den histologischen Befund von Nr. 191 am 55. Tage nach der Transplantation (S. das vollständig gesunde Bild des Gewebes).

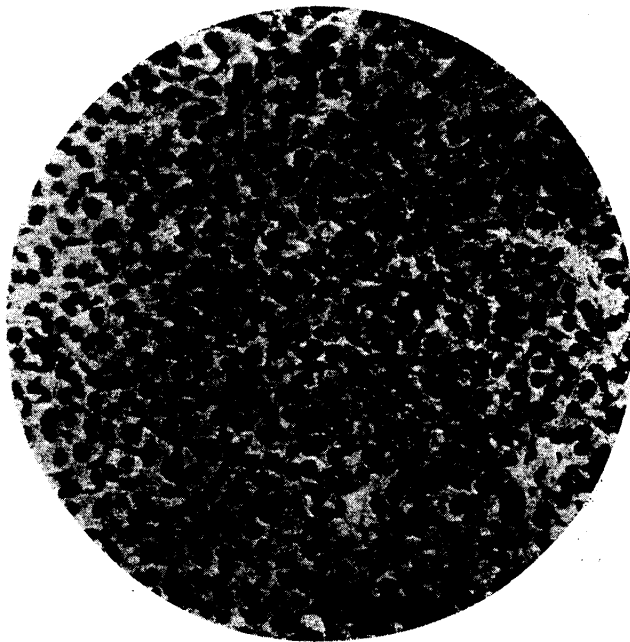


Abb. 3. Nr. 191. (Photo. am 55. Tage).
Beiderseitige Fraktur nach der Homoiotransplantation.

Exp. 4. Homoiotransplantation (3 Knochenbrüche)

Nr. 185.

4/V, 1938. Entfernung der beiderseitigen äußeren Epithelkörperchen. Rechts: subkutane Homotransplantation am Hals. Links: intermuskuläre Homoiotransplantation am Hals.

4/V, Rechte Femurfraktur.

13/V, Linke Femurfraktur.

23/V, Rechte Tibiafraktur.

4/VII, Histologischer Befund: Rechts; starke Wucherung der umgebenden Bindegewebe; Drüsenzellen gut gewuchert gerade wie bei der Lymphozyten. Links: Drüsenzellen gut gewuchert wie bei der Autoverpflanzung. Im Gewebe ist Kolloid enthalten. Keine Infiltration der Lymphozyten.

Nr. 186.

Über die Möglichkeit der Homoiotransplantation der Epithelkörperchen. 25

4/V 1938. Homoiotransplantation und rechte Femurfraktur.

15/V, Rechte Tibiafraktur.

23/V, Linke Femurfraktur.

4/VII. Histologischer Befund: Rechts: keine Proliferation der Drüsenzellen. Links; Größe sehr klein, Drüsenzellen jedoch gut gewuchert und ein Normalbild aufweisend. Keine Infiltration der Lymphzyten.

Nr. 189.

4/V, 1938. Homoiotransplantation und linke Femurfraktur.

13/V, Rechte Femurfraktur.

23/V, Rechte Tibiafraktur.

4/VI, Histologischer Befund: Rechts: Größe normal; keine Wucherung des Bindegewebes, aber Drüsenzellen gut gewuchert. Keine Infiltration der Lymphozyten. Links; gerade wie Befund der rechten Seite. Beiderseitige Befunde gleichen also denen der Autotransplantation.

Nr. 190.

4/V, 1938. Homoiotransplantation und linke Femurfraktur.

13/V, Rechte Femurfraktur.

23/V, Rechte Tibiafraktur.

4/VI, Histologischer Befund: Rechts: normale Größe. Bindegewebe nicht gewuchert. Drüsenzellen hochgradig gewuchert, Infiltration der Lymphozyten. Links: Drüsenzellen gut gewuchert, aber leichtgradige Infiltration der Lymphozyten nachweisbar.

Wie obige Data zeigen, geht aus dem Exp. 4, wobei nach Homoiotransplantation drei Knochenbrüche je in Intervallen von 9 Tagen

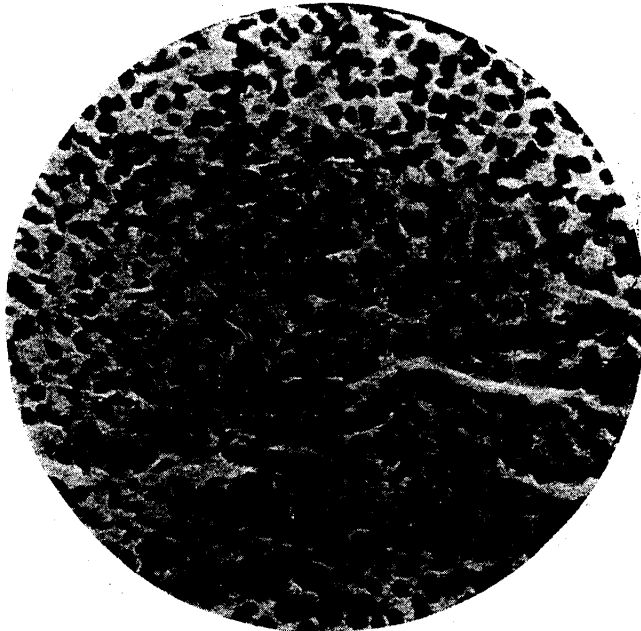


Abb. 4. Nr. 189. (Photo. am 30. Tage)
Knochenbruch 3 mal, nach Homoiotransplantation.

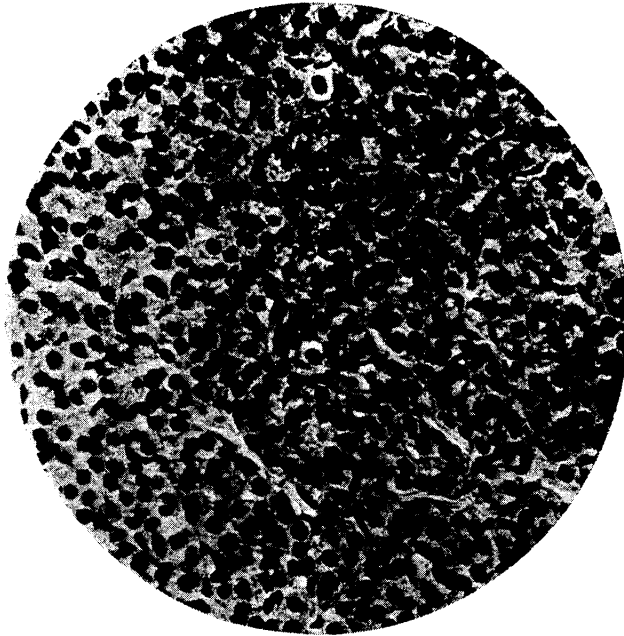


Abb. 5. Nr. 185. (photo. am 61. Tage).
Knochenbruch 3 mal, nach Homoiotransplantation.
(Histol. Bild gerade wie Autotransplantation)

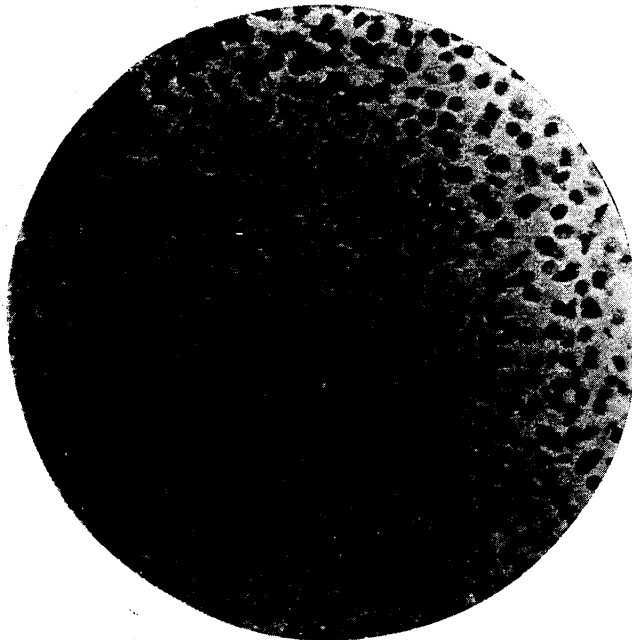


Abb. 6. Kontrolle. Normale Epithelkörperchen.

ausgeführt wurden, hervor, daß die Wucherung der Drüsenzellen sehr gut ist und ein gesundes Gewebebild zeigt, das in Fällen von Autotransplantation zu sehen ist. Keine Infiltration der Lymphozyten selbst bei solchen Fällen, die im Verlaufe von 1 bzw. 2 Monaten nach der Operation untersucht wurden, ausgenommen ein Fall, der 1 Monat nach der Verpflanzung beobachtet wurde und bei dem eine leichtgradige Infiltration der Lymphozyten gefunden wurde.

4. Besprechung.

1. Beziehung zwischen der Homoiotransplantation und dem Knochenbruch.

Zunächst kommt die Autotransplantation in Betracht. Bei der Autotransplantation der Kaninchenepithelkörperchen bemerkt man, daß das Transplantat sofort nach der Verpflanzung nicht mit den es umgebenden Geweben kommuniziert und demgemäß ungenügende Ernährung hat, so daß die Zellen im zentralen Teile in Nekrose geraten, während geschichtete Zellen in der Peripherie gürtelförmig am Leben bleiben. Wenn aber einmal das Transplantat mit den umgebenden Geweben in Kommunikation kommt, so wird die nekrotisierte Substanz im Zentrum resorbiert, die lebenden Zellen in der Peripherie beginnen nach dem zentralen Teil hin zu proliferieren und die Wucherung ist binnen ca. 2 Wochen nach der Verpflanzung vollendet.

Was jedoch die Homoiotransplantation anbetrifft, so verläuft sie im Frühstadium nach der Operation wie bei der genannten Autotransplantation, wobei das nekrotisierte Zentrum durch die Wucherung der umgebenden Drüsenzellen erfüllt wird. Gegen Ende der 2. Woche tritt jedoch in allen Fällen, d. h. ohne Ausnahme, eine Infiltration der Lymphozyten auf, die zuerst leichtgradig in der Umgebung der kleinen Blutgefäßchen, dann diffus überall am Transplantat in der Form eines Lymphogewebes nachzuweisen ist. Das Transplantat gerät danach in die sekundäre Degeneration, atrophiert in einigen Fällen akut und in anderen allmählich, und wird endlich durch das Bindegewebe substituiert. Wenn man also solche Fälle beobachtet, in denen gesunde Gewebe relativ länger erhalten geblieben sind, so kommt man bisweilen zu der Annahme, daß sich auch bei der Homoiotransplantation wie bei der Autotransplantation ein guter Erfolg erwarten läßt. Dies ist der Grund, warum bisher einige Autoren behaupteten, daß auch bei der Homoiotransplantation gute Resultate erreichbar seien. Untersucht man jedoch solche Fälle eingehend, so läßt sich erkennen, daß dabei ohne Ausnahme eine Infiltration der Lymphozyten nachzuweisen ist, die bei der Autotransplantation niemals auftritt.

Gilt die Infiltration der Lymphozyten für ein Merkmal des Mißlingens der betreffenden Verpflanzung, so ist anzunehmen, daß die Homoiotransplantation in allen Fällen mißlingen muß. In bezug auf die Ursache dieses Mißlingens sind sich nur viele Autoren darin einig, daß das Transplantat auf den verpflanzten Mutterboden immer als artfremdes Eiweiß einwirkt und daß im letzteren im Laufe einer gewissen Zeit Antikörper auftreten, durch die das Transplantat zum Absterben gebracht und dann resorbiert wird. Im Jahre 1934 stellte *Woronoy* mit Kaninchen den Versuch einer Hodenverpflanzung an, um das Verhalten des Antikörpers genauer beobachten zu können. Er gelangte dabei zu dem Resultat, daß Antikörper dann in größeren Menge zustandekommen, wenn das Transplantat sehr akut resorbiert wird, während es bei sehr langsamer Resorption oder wenn es in das umgebende Bindegewebe eingeschlossen wird, der Antikörper nur in das sehr geringer Menge auftritt. Hinsichtlich der Menge des gebildeten Antikörpers stehen von *Woronoy's* Fällen an erster Stelle die Autotransplantationen darauffolgen die Homoiotransplantationen und dann erst die Heterotransplantation. Der Antikörper beginnt im allgemeinen vom Anfang der zweiten Woche an aufzutreten. Seine Menge erreicht Ende derselben Woche den Höhepunkt, und wird vom Ende der dritten Woche bzw. vom ca 23 Tage nach der Operation an wieder allmählich geringer. Auch bei *Woronoy's* Untersuchungen trat der Antikörper in geringerer Menge bei solchen Fällen auf, bei denen sich ein besserer Erfolg feststellen ließ.

Bei meinen eigenen Versuchen war deutlich nachzuweisen, daß das Vorkommen des Antikörpers in inniger Beziehung zu der Infiltration der Lymphozyten steht. Bei der Autotransplantation nämlich, bei welcher der Antikörper in sehr geringer Menge vorkommt, ist keine Infiltration der Lymphozyten nachzuweisen, während bei der Homoiotransplantation, wo der Antikörper immer in größerer Menge erzeugt wird, sich in allen Fällen die Lymphozyten bilden. Der Antikörper kam im allgemeinen vom Anfang der zweiten Woche an zum Vorschein und erreichte am Ende derselben Woche den maximalen Wert. Dementsprechend begann die Infiltration der Lymphozyten ca 10 Tage nach der Verpflanzung einzusetzen und war nach Ablauf von 2 Wochen in allen Fällen nachweisbar. Wie in *Woronoy's* Fällen die Menge des Antikörpers sehr gering war, wenn das Transplantat langsam resorbiert oder vom Bindegewebe umschlossen wurde, so war auch bei meinem Versuch die Infiltration der Lymphozyten nur in sehr geringem Grade zu erkennen, wenn das Transplantat in keiner Kommunikation mit den umgebenden Geweben stand und die Drüsenzellen keine Wucherung aufwiesen. Die obigen Resultate weisen also darauf hin, daß das Verhalten des Antikörpers immer parallel mit der

Infiltration der Lymphozyten geht. Wenn man außerdem die Tatsache berücksichtigt, daß nach *Tammanns* Annahme die Erzeugung des Antikörpers seinen Ursprung im Retikuloendothelialsystem hat, wenn man dasselbe operativ verschließt und dadurch die Lebensdauer des Transplantats verlängern kann, so ist leicht ersichtlich, daß das Verhalten des Antikörpers in inniger Beziehung zu der Transplantation steht. Daher wird zweifellos das Mißlingen der Transplantation hauptsächlich durch die Erzeugung des Antikörpers verursacht und demzufolge gilt die Infiltration der Lymphozyten als ein Merkmal dafür. Wenn nun, wie oben erwähnt, das Mißlingen der Verpflanzung durch die Antikörpererzeugung bedingt ist und vom Transplantat ausgeht, das hierbei als Antigen gilt, so müssen uns alle Transplantationen mißlingen. Wie läßt sich alsdann der gute Erfolg bei einigen Transplantationsversuchen erklären? Hier sind vor allem die folgenden Tatsachen zu beachten: nämlich, daß selbst bei der Autotransplantation, bei der immer ein guter Erfolg zustandekommen pflegt, die Erzeugung des Antikörpers, wenn auch in sehr geringer Menge, nachzuweisen ist und daß sich selbst bei der Homoiotransplantation, bei der der Antikörper in sehr großer Menge auftritt, je nach dem Falle eine gewisse Ungleichheit des Erfolgs ergibt. Bei der Homoiotransplantation zeigen solche Fälle, bei denen das lebenskräftige Transplantat aus jüngeren Tieren zur Verwendung kam, besseren Erfolg als die Fälle, bei denen das Transplantat von aus gewachsenen Tieren genommen wurde, z. B. bessere Einheilung in die Geschwulstgewebe. Diese Tatsache weist also darauf hin, daß der Mißerfolg der Transplantation zwar in den meisten Fällen auf die Antikörpererzeugung zurückzuführen sein dürfte, daß das aber nicht für alle Fälle gelten kann. Mit anderen Worten: die Resultate der Transplantation sind je nach dem Individuum bzw. dem Grad der Antikörpererzeugung mehr oder weniger verschieden. Beispielsweise geraten bei den Fällen der Homoiotransplantation mit hochgradiger Antikörpererzeugung die Drüsenzellen Ende der 2. Woche nach der Operation, wenn der Antikörper in größter Menge erzeugt wird, in Atrophie. Bei den Fällen, bei denen eine relativ schwächere Antikörpererzeugung nachweisen läßt, gerät zwar ein Teil des Transplantats, und zwar der, der von den Blutgefäßen berührt wird, in Degeneration, aber der andere Teil wird nicht beschädigt und kann relativ lange am Leben bleiben, wobei auch die Lebensdauer des Transplantats der Lebenskraft entsprechend mehr oder weniger verschieden ist. Beachtenswert ist, daß die Erzeugung des Antikörpers nur eine gewisse Zeit andauert. Im allgemeinen nimmt sie beinahe stets Ende der 3. Woche beträchtlich ab, was ein sehr wichtiger Hinweis für alle Forscher sein dürfte. Aufgrund dieser Tatsache ge-

langte der Verfasser zu der Annahme, daß, wenn das Transplantat während dieser Zeit der zerstörenden Wirkung durch den Antikörper widerstehen könnte, dieser allmählich geschwächt werden und dabei die Widerstandskraft des Transplantats dementsprechend zunehmen würde. Dann könnte infolge der Zunahme der Widerstandskraft das Transplantat lang am Leben bleiben. Um die Verpflanzung zu einem guten Erfolg führen zu können, bräuchte man also nur eine Methode zu erfinden, um das Transplantat während einer gewissen Zeit bis zur vollständigen Einheilung am Leben zu erhalten. Es ist uns nun noch die Lösung der schwierigen Frage geblieben, wie sich solch eine Methode finden läßt.

Im Anschluß an diese Frage kommen für uns zwei Tatsachen in Betracht. Die eine ist der Befund, daß das Transplantat aus jüngeren Tieren, also lebenskräftigeres Transplantat, länger am Leben bleibt als das aus älteren Tieren. Die andere ist „*Halsted's* Gesetz der Defizienz“, nach dem wie schon geschildert, behauptet wird, daß man einen guten Erfolg der Transplantation vor allem im hypofunktionierenden Zustand des Individuums, (d. h. in dem die Hyperfunktion des betreffenden Organs herbeiführenden Zustand) erwarten kann. Als Bestätigung von *Halsted's* Gesetz nenne ich hier den von *Helmann Eitel* 1936 an Meerschweinchen vorgenommenen Transplantationsversuch der Schilddrüse. Dabei injizierte er den Tieren nach der Operation ein Hypophysenhormon und fand, daß sich der Prozentsatz der Einheilungsfälle des Transplantats erhöhte. Diese Tatsache weist also darauf hin, daß die Lebensdauer des Transplantats wirklich bis zu einem gewissen Grade verlängert werden kann, wenn das Individuum durch irgend eine Behandlungsart zum Hyperfunktionszustand geführt wird. Hierbei denke ich an den Knochenbruch, der meiner Erfahrung nach immer eine Wucherung der Epithelkörperchen verursacht hat. Aufgrund obiger Sachlage kann angenommen werden, daß die Fraktur mit höchster Wahrscheinlichkeit in inniger Beziehung zu dem Erfolg der Transplantation der Epithelkörperchen steht.

Wie schon erwähnt, ging aus meinen Homoiotransplantationsversuchen mit Epithelkörperchen hervor, daß das Transplantat zwar durch einmalige Fraktur nach der Verpflanzung die Infiltration der Lymphozyten, trotz der Wucherung der Drüsenzellen, aufweist, daß sich aber durch zweimalig oder dreimalig wiederholte Fraktur keine Infiltration der Lymphozyten, sondern eine beträchtlich hochgradige Wucherung der Drüsenzellen erkennen läßt. Es wurde ja in mehreren Fällen wirklich festgestellt, daß ein derartiger Versuch selbst nach Verlauf von zwei Monaten sehr gut ausging. Dadurch wurde klar, daß die Homoiotransplantation der Epithelkörperchen bei mehrmalig-

ger Fraktur im allgemeinen besser ausgeht als bei einmaliger. Nun kommt es jedoch auf die zeitliche Beziehung zwischen dem Knochenbruch und der Antikörperbildung an. Wie schon erwähnt, darf die Beeinflussung der Epithelkörperchen durch den Knochenbruch nur zwei Wochen dauern, während welcher dieselben geschwächt sind, und die Erzeugung des Antikörpers dementsprechend gefördert wird. Nach Verlauf von zwei Wochen tritt in den meisten Fällen, selbst bei solchen, in denen eine einmalige Fraktur ausgeführt wurde, die Infiltration der Lymphozyten ein. Ich führte die Knochenbrüche dreimal nacheinander in Intervallen von 9 Tagen aus, also während die Reizung des Transplantats zur Zeit lebhafter Erzeugung des Antikörpers stark war. Sie wurde erst abgeschwächt, als die Antikörperbildung nach ca. 3 Wochen abnahm. Dann blieb das Transplantat, wie aus oben Gesagtem ersichtlich ist, naturgemäß, wenn keine weitere operative Reizung erfolgte, lange am Leben. Das war der Grund warum die drei Knochenbrüche in Intervallen von 9 Tagen vorgenommen wurde.

2. Diskussion der Erfolge und Mißerfolge bei den Transplantationsversuchen.

Die Ursache dafür, daß die Lösung des Transplantationsproblems bisher nur langsam fortschritt, lag einerseits in den wesentlichen Schwierigkeiten, die es verhinderten, bei der homo- bzw. heteroplastischen Transplantation einen guten Erfolg zu erzielen. Andererseits dürfte sie aber auch auf die Nichtübereinstimmung des Urteils über Erfolg oder Mißerfolg zurückgeführt werden. Die Merkmale für diese Beurteilung lassen sich in zwei Arten einteilen; in klinische und experimentelle bzw. theoretische.

Klinisch pflegte man den guten Erfolg der Verpflanzung dann als sicher zu betrachten, wenn sich das Transplantat, ohne Rücksicht auf histologische Befunde, in schwach etwas funktionierendem Zustand befand. Im Gegensatz hierzu wurde bei der theoretischen bzw. experimentellen Beurteilung zwar eine histologische Untersuchung vorgenommen, wenn ein Teil des Transplantats in Degeneration oder in Nekrose geraten war, und im anderen Teil eine weitere Degeneration oder Nekrose erwartet wurde, wurde die Verpflanzung schlechthin als Mißerfolg betrachtet. Um die Ergebnisse derartiger Operationen richtig beurteilen zu können, müssen zwar obengenannte zweierlei Merkmale berücksichtigt werden, eine histologische Untersuchung ist jedoch unentbehrlich. Aber außerdem spielt auch das zeitliche Moment eine sehr wichtige Rolle. Wie bereits erwähnt, erkennt man aus der zeitlichen Beobachtung des Transplantats, daß selbst der histologische Verlauf ganz verschieden ist. Nämlich: sowohl bei der

Homoiotransplantation wie bei einer Autoverpflanzung geraten sofort nach der Operation alle Zellen im zentralen Teil des Transplantats einige geschichtete Zellen ausgenommen, in der Peripherie in Nekrose. Diese nekrotisierte Substanz im Zentrum wird resorbiert, wenn das Transplantat mit den es umgebenden Geweben in Kommunikation kommt. Darauf wuchern die in der Peripherie am Leben gebliebenen Zellen allmählich nach dem zentralen Teil zu, und im Verlauf von 2 Wochen ist dann schließlich die Verpflanzung vollendet. Daß bei der Autotransplantation das Transplantat lang am Leben bleiben kann und daß der Verlauf bei der Homoiotransplantation etwa 10 Tage nach der Operation ganz anders ist, wurde schon gesagt. Bekanntlich tritt bei der letzteren nach Verlauf von 10 Tagen die Infiltration der Lymphozyten in der Umgebung der Kapillargefäße im zentralen Teil des Transplantats ein, schreitet allmählich fort und erweitert sich diffus überall am Transplantat, dann geraten die Drüsenzellen in die sekundäre Entartung und werden schließlich durch das Bindegewebe gesetzt. Hierbei ist jedoch zu beachten, daß auch dann oft einige gesunde Drüsenzellen übrig bleiben. Man muß sich daher davor hüten, lediglich aufgrund der Beobachtung dieses Teils, von gutem Erfolg zu sprechen. Es gilt als Merkmal für das Gelingen der Transplantation nur der Befund, daß gesunde Gewebe überall an dem Transplantat nachgewiesen werden können. Dieses Merkmal dient jedoch nicht immer zur genannten Beurteilung, besonders falls das zeitliche Moment nicht berücksichtigt wurde, da die Homoiotransplantation im Frühstadium nach der Operation gerade wie bei der Autotransplantation verläuft, weil sich aber nach Verlauf von 2 Wochen ohne Ausnahme eine Infiltration der Lymphozyten erkennen läßt, die die sekundäre Degeneration der Drüsenzellen zur Folge hat. Nach einigen Autoren ist bei der Homoiotransplantation der histologische Befunde am 10. Tage nach der Operation für die Beurteilung des Ergebnisses nicht geeignet, das Ende der 4. Woche soll dafür am passendsten sein. Daher ist die Berücksichtigung des zeitlichen Momentes durchaus nicht zu vernachlässigen.

Bei meinen Homoiotransplantationversuchen ohne Knochenbruch ließ sich kein Fall erkennen, wo nicht nach 2-3 Wochen eine Infiltration auftrat. Dies ist daher der Grund, daß ich, obwohl nicht einwandfrei, behauptete, daß Homoiotransplantation in der Regel nicht gut ausgeht. Es bedarf zur Bestimmung des guten Erfolgs der homoplastischen Verpflanzung eines Präparates, dessen histologischer Befund nach der 2. Woche nirgends eine Infiltration der Lymphozyten oder eine Neigung der Drüsenzellen zur Atrophie aufweist. Mit anderen Worten: man könnte das Gelingen der Homoiotransplantation erst dann bestätigen, wenn das Präparat 2-3 Wochen nach der Ope-

ration den gleichen histologischen Befund wie bei der Autotransplantation zeigt. Der Schlüssel zur Lösung der Transplantationsfrage liegt in diesen Tatsachen.

Trotz aller Bestrebungen der bisherigen Forscher, war es bisher nicht möglich, die Befunde bei der Homoio- bzw. Heterotransplantation auf die bei der Autotransplantation anzuwenden.

Möge die vorliegende Arbeit, die bestrebt ist, der Homoiotransplantation der Epithelkörperchen durch Knochenbruch zu gutem Erfolg zu verhelfen, zur Lösung der schwierigen Transplantationsfrage etwas beitragen.

5. Zusammenfassung.

1. Die Autotransplantation der Kaninchenepithelkörperchen, die mit Femurfraktur ausgeführt wurde, ergab Hypertrophie und Hyperfunktion des Transplantats, wie beim Knochenbruch im normalen Zustand.

2. Die Homoiotransplantation der Kaninchenepithelkörperchen mit einmaliger Fraktur ergab zwar eine Epithelkörperchenhypertrophie, d. i. Hyperfunktion des Transplantats wie bei der genannten Autotransplantation, aber im Laufe der 2. Woche trat im Transplantat, gerade wie bei der Verpflanzung ohne Knochenbruch, eine Infiltration der Lymphozyten ein.

3. Wenn man nach der Homoiotransplantation eine zweimalige beiderseitige Femurfraktur in einem Zwischenraum von 9 Tagen ausführt, so ergibt sich eine Hypertrophie des Transplantats. In einigen Fällen ließ sich selbst nach Verlauf von 2 Monaten keine Infiltration der Lymphozyten nachweisen. Daher waren diese histologischen Befunde gerade wie die bei der Autotransplantation.

4. Bei Fällen, bei denen nach der Homoiotransplantation drei Knochenbrüche, d. h. beiderseitige Femurfraktur und Tibiafraktur, in Intervallen von je 9 Tagen ausgeführt wurden, trat augenfällig die Hypertrophie bzw. Hyperfunktion des Transplantats ein und es war keine Infiltration der Lymphozyten selbst nach Verlauf von 2 Monaten erkennbar. Der Befund war wie der bei der Autotransplantation. Das Gelingen der Homoiotransplantation konnte erst durch diesen Versuch genau festgestellt werden.

Zum Schluß möchte ich Herrn Prof. Dr. Ishiyama für seine hilfsbereite Unterstützung und Herrn Prof. Dr. Tanabe für seine wertvolle histologische Hilfe bei der Ausführung dieser Arbeit meinen besten Dank aussprechen.

Literatur.

¹ *H. Tanabe, u. S. Hoshijima*; Über die Produktionszellen des thyreotropen Hormons der Hypophyse. Transactions Societatis Pathologicae Japonicae. 1933, S. 127. — ² *H. Tanabe, u. T. Nakamura*; Über das Verhalten der Hypophyse bei Knochenfrakturen. Transactions Societatis Pathologicae Japonicae. 1933, S. 143. — ³ *T. Nakamura*; Über das Verhalten der endokrinen Organe bei der Frakturheilung. Okayama I. Z. Jg. 49, Nr. 6, 1937. — ⁴ *Hermann, Eitel*; Der Einfluß von thyreotropem Hormon auf die Einheilung verpflanzten Schilddrüsengewebe im Tierversuch. Dtsch. Zschr. chir. Bd. 247, 645, 1936. — ⁵ *Woronoy, U.*; Die Immunität bei Organtransplantation. Arch. Klin. Chir. Bd. 171, 361–385. 1932. — ⁶ *Halsted, W. S.*; Auto- and Iso-transplantation, in dogs, of parathyroid grandules. Jour. Exper. Med. Vol. 11, P. 175, 1909. — ⁷ *Harvey, B., Stone, M. D., James, C. Owings, M. D., and George, O. Gey, M. D.*; Transplantation of living grafts of thyroid and parathyroid glands. Annals of Surgery. Vol. 100, 613–628, 1934.
