

Experimentelle Untersuchungen zur Transplantation einer Endhirnhemisphäre von *Ambystoma mexicanum* während der Postembryonalperiode

K. und W. KIRSCHÉ*

Anatomisches Institut der Humboldt-Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. med. W. KIRSCHÉ)

Eingegangen am 30. Mai 1968

Experimental Investigations into the Transplantation of one Telencephalon Hemisphere of Ambystoma mexicanum during Postembryonal Period

Summary. 1. In 52 experimental animals (*Ambystoma mexicanum*) with a body length of 7.5—8.5 cm (including tail) the right telencephalon hemisphere was extirpated and substituted by transplantation of a hemisphere which was taken from an animal of the same bodylength. The heads of all experimental animals were cut in horizontal serial-sections. The result of the transplantation was compared with control animals (resection of one hemisphere without transplantation).

2. After transplantation marked degenerative changes occur in the transplanted hemisphere, but large parts of the matrix regions of the transplant remain intact. Moreover, differentiated brain tissue could be demonstrated at every stage. From the 4th day after transplantation numerous mitoses were found in the transplanted matrix tissue, which lead to an increase in the mass of the parts of the transplant that have remained intact.

3. On the 35th day after operation the transplant is in contact with the regenerating N. olfactorius for the first time. Between the 120th and the 160th day after operation the transplant reaches approximately the size of a normal hemisphere but the shape of the transplanted hemisphere remains very irregular even on the 450th day after operation.

4. By planimetric investigation of the hemisphere cuts in experimentation and control animals and by statistic evaluation of measurements it could be proved that in *Ambystoma mexicanum* the resected hemisphere can be replaced by hemisphere-homotransplantation to a great extent during the postembryonal period.

Zusammenfassung. 1. Bei 52 Versuchstieren (*Ambystoma mexicanum*) von 7,5—8,5 cm Körperlänge (einschließlich Schwanz) wurde in Urethannarkose die rechte Endhirnhemisphäre entfernt und durch Transplantation einer Hemisphäre eines gleich großen Tieres ersetzt. Von allen Versuchstieren wurden horizontale Serienschritte angefertigt. Die Ergebnisse der Transplantation wurden mit Kontrolltieren (Resektion einer Hemisphäre ohne Transplantation) verglichen.

2. Nach Transplantation kommt es zu stark ausgeprägten *degenerativen Veränderungen* im Bereich der transplantierten Hemisphäre, jedoch bleiben große Abschnitte der *Matrixzonen* des Transplantates in unterschiedlicher Lokalisation erhalten. Ferner konnte in allen Stadien auch *differenziertes Hirngewebe* nachgewiesen werden. Vom 4. Tage an nach der Transplantation sind im transplantierten Matrixgewebe zahlreiche *Mitosen* nachweisbar, die zu einer Massenzunahme der erhalten gebliebenen Transplantatteile führen.

3. Am 35. Tag nach der Operation steht das Transplantat erstmalig mit dem regenerierenden N. olfactorius in Verbindung. Zwischen dem 120. und 160. Tag nach der Operation erreicht das Transplantat etwa die Größe einer gesunden Hemisphäre, doch bleibt die Gestalt der transplantierten Hemisphäre selbst am 450. Tag nach der Operation sehr unregelmäßig.

* Herrn Prof. Dr. E. HERZOG zur Vollendung des 70. Lebensjahres in herzlicher Verbundenheit gewidmet.

4. Durch planimetrische Ermittlung der Hemisphärenschnittflächen bei Versuchs- und Kontrolltieren und statistischer Bearbeitung der Meßwerte konnte nachgewiesen werden, daß die resezierte Hemisphäre bei *Ambystoma mexicanum* während der Postembryonalperiode durch ein Hemisphären-Homotransplantat weitgehend ersetzt werden kann.

Einleitung

Über Transplantation von Hirngewebe während der Postembryonalperiode liegen im Schrifttum Angaben u. a. von DUNN (1917), BURR (1920), DETWILER (1931), LE GROS CLARK (1940), EFIMOV (1953, 1956) und SREBRO (1965) vor. In einer vorangegangenen Arbeit wurde nachgewiesen, daß nach $\frac{1}{3}$ Telencephalon-Homotransplantation bei *Ambystoma mexicanum* Teile des Transplantates erhalten bleiben und gemeinsam mit dem Empfängerhirn die Hemisphäre bilden (K. und W. KIRSCHKE, 1968). Dabei konnte festgestellt werden, daß sich das Matrixgewebe des Transplantates durch mitotische Zellteilungen vermehrt und dadurch die Grundlage für den neuen Hemisphärenabschnitt darstellt. In der vorliegenden Arbeit soll geprüft werden, in welchem Ausmaß es möglich ist, eine vollständig resezierte Endhirnhemisphäre durch ein Homotransplantat (Übertragung einer ganzen Hemisphäre) zu ersetzen. Die Überprüfung der Regenerationsfähigkeit des Gehirnes von *Ambystoma mexicanum* nach Entfernung einer Hemisphäre hatte ergeben, daß die Regeneration selbst am 500. Tag nach der Operation noch sehr unvollkommen ist. Die Versuchstiere dieser Serie (K. und W. KIRSCHKE, 1964) dienen für die vorliegende experimentelle Untersuchung über Homotransplantation einer Hemisphäre als Kontrolltiere.

Material und Methode

Bei 52 Versuchstieren (*Ambystoma mexicanum*) von 7,5–8,5 cm Körperlänge (einschließlich Schwanz) wurde in Urethannarkose die rechte Endhirnhemisphäre entfernt. Unmittelbar danach wurde die rechte Hemisphäre von einem gleich großen Versuchstier transplantiert. Die genaue Orientierung des Transplantates erfolgte unter Benutzung des Stereomikroskopes SM XX der Firma VEB Carl Zeiss, Jena. Die Tiere wurden bei einer Wassertemperatur zwischen $+10^{\circ}$ bis $+15^{\circ}$ gehalten. Die Registrierung der Wassertemperatur ist wesentlich, da nach HILDEMANN (1956) und HILDEMANN und HAAS (1960) eine Temperaturabhängigkeit der Homotransplantatreaktion besteht.

Am 1. Tag nach der Operation zeigten die Tiere normale Bewegungsformen, nahmen jedoch keine Nahrung zu sich. Auch in den folgenden Tagen und Wochen ließen die meisten Tiere nur geringe Neigung zur Nahrungsaufnahme erkennen. Völlig normales Verhalten konnte erst ab 5. Woche nach dem Eingriff festgestellt werden. Die Versuchstiere wurden am 1., 2., 4., 6., 8., 10., 14., 20., 35., 50., 60., 80., 100., 120., 140., 160., 180., 200., 220., 240., 260., 280., 300., 350., 380. und 450. Tag nach der Operation getötet und histologisch untersucht (horizontale Serienschnitte, Sublimat-Formalin-Eisessig nach STEVE, Galloxyanin-Kern-echtrot-Eosin-Färbung). Die Mikrophotographien wurden mit der Kleinbildkamera Exakta Varex, Modell 2 A, der Ihagee-Kamera-Werke, Dresden, hergestellt. Filmmaterial Orwo 10° Din.

Um die Wirkung der Hemisphärentransplantation metrisch zu erfassen, wurde der Flächeninhalt der linear ermittelten größten Schnittfläche des Gehirnes auf der gesunden Seite und auf der Transplantatseite planimetrisch bestimmt und der prozentuale Anteil der Transplantatseite im Vergleich zur gesunden Seite errechnet. Bei Kontrolltieren nach Hemisphärenresektion ohne Transplantation wurde der prozentuale Anteil der Regeneratseite im Vergleich zur gesunden Seite ermittelt. Die berechneten Werte von Versuchs- und Kontrolltieren wurden verglichen und statistisch bearbeitet¹.

1. Für die Ausführung der planimetrischen und der statistischen Bearbeitung danken wir Frau Dr. LINDNER und Fräulein MARIANNE SEKURA herzlich.

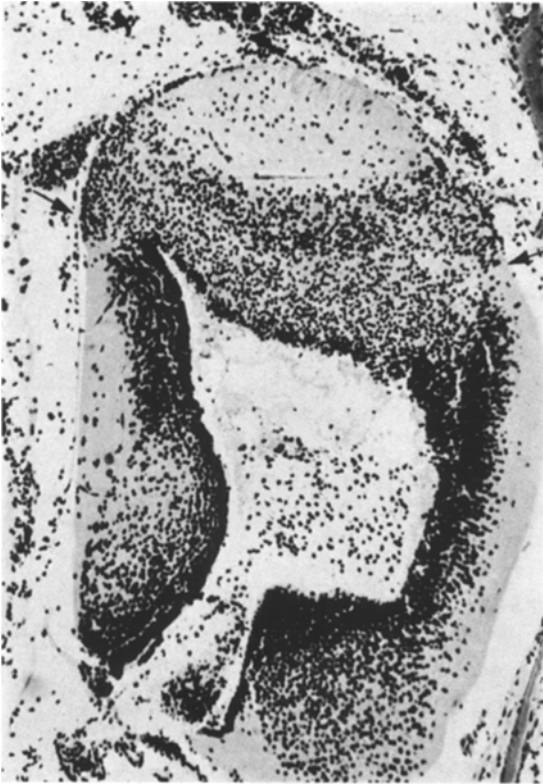


Abb. 1. Transplantierte Hemisphäre am 1. Tag nach der Operation. Beginnende Degeneration des Hemisphärenabschnittes oberhalb der Pfeile. Positivvergrößerung: etwa 34fach

Ergebnisse

Am 1. Tag nach der Operation sind in der transplantierten Hemisphäre bereits degenerative Veränderungen erkennbar, die sich allerdings lediglich auf den vorderen Hemisphärenabschnitt beschränken. In diesem Hirnabschnitt sind die Zellkerne pyknotisch und die zwischen den Zellkernen gelegene Hirnsubstanz ist im Gegensatz zu dem kaudalen Hemisphärenabschnitt nur sehr schwach angefärbt (Abb. 1, Abschnitt oberhalb der Pfeile). Diese degenerativen Veränderungen betreffen jedoch nicht das den Ventrikel begrenzende Matrixgebiet (KIRSCHKE, 1967), das in Abb. 1 dunkel angefärbte Zellen erkennen läßt.

Am 2. Tag nach der Operation sind die degenerativen Veränderungen im Bereich der ganzen transplantierten Hemisphäre infolge der unterbrochenen Blutversorgung nachweisbar. Dabei zerfällt die Hemisphäre in mehrere Abschnitte, die erhaltengebliebene Matrixreste erkennen lassen. Daneben finden sich noch einzelne Gebiete differenzierter Zellen, die keine degenerativen Veränderungen zeigen. Der größte Teil der erhaltengebliebenen Zellen betrifft jedoch die Matrixgebiete. So zeigt Abb. 2a einen größeren Bezirk degenerierter Hemisphärenwand mit erhaltengebliebener Matrix bei einem Tier vom 2. Tage nach der Operation.

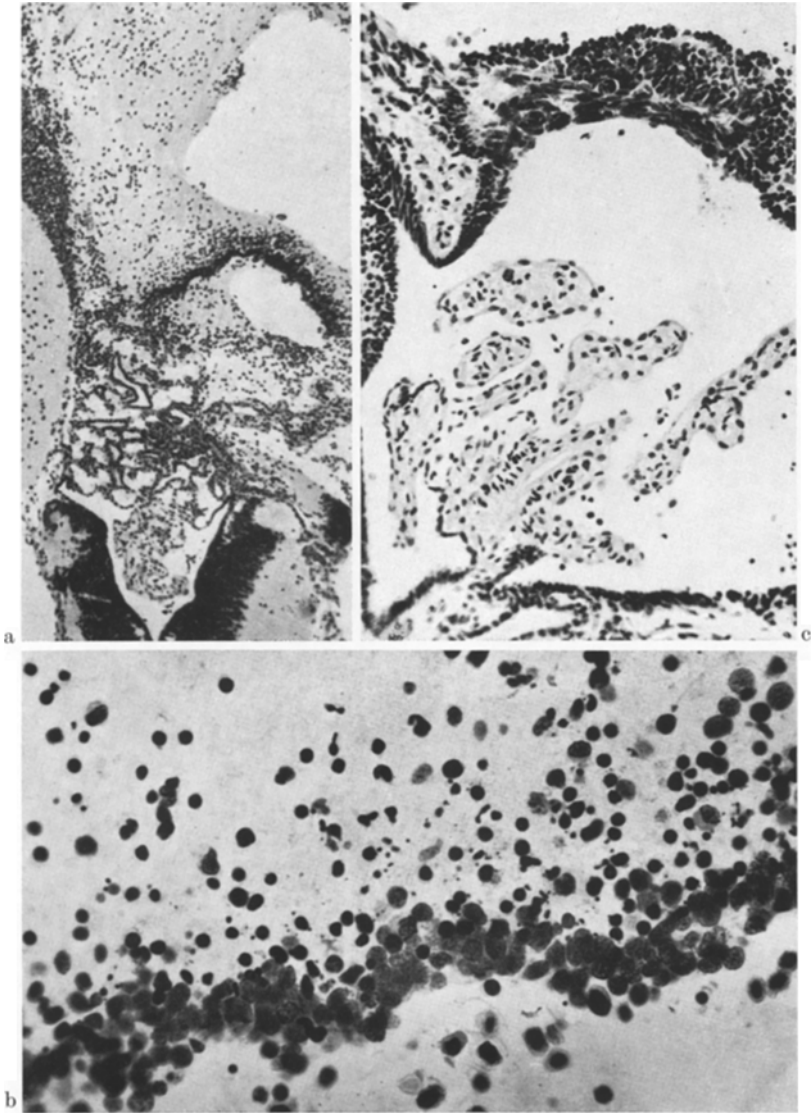


Abb. 2. a Hemisphärentransplantat am 2. Tage post operationem mit erhaltengebliebener Matrix. Positivvergrößerung: 24fach. b Ausschnittvergrößerung aus a. Zahlreiche pyknotische Zellkerne sind neben der erhaltenen Endhirnmatrix erkennbar. Positivvergrößerung: 168fach. c Hemisphärentransplantat am 6. Tage post operationem. Der Plexus choroideus ist von der Paraphyse ausgehend eingewachsen. Positivvergrößerung: 60fach

Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man die erhaltengebliebenen Zellen des Matrixgebietes und ferner zahlreiche pyknotische Zellkerne (Abb. 2b).

Die ersten proliferativen Veränderungen konnten ab 4. Tag nach der Operation in den erhaltengebliebenen Matrixabschnitten nachgewiesen werden. Abb. 2c zeigt einen Matrixbezirk von einem Transplantat vom 6. Tage nach der Operation.

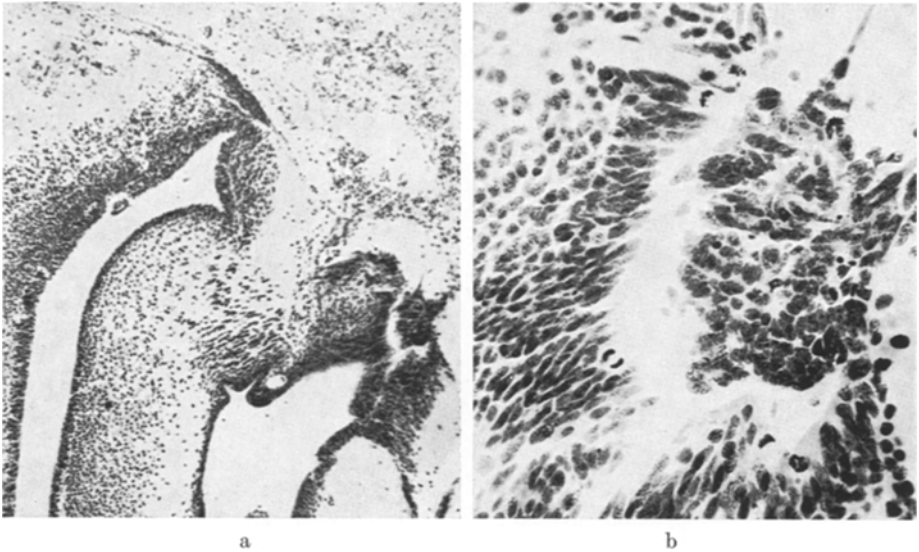


Abb. 3. a Proliferierende Matrix des Hemisphärentransplantates am 10. Tage nach der Operation. Positivvergrößerung 24fach. b Ausschnittvergrößerung aus a mit zahlreichen Mitosen. Positivvergrößerung: 120fach

In diesem Hirnabschnitt waren Mitosen nachweisbar. Daneben fanden sich bei allen Tieren vom 2.—20. Tag nach der Transplantation zahlreiche Zellen unterschiedlicher Größe, die in ihrem Zytoplasma runde, kleine und große Einschlüsse in unterschiedlicher Anzahl enthielten. Bei Galloxyanin-Kernechtrot-Eosin-Färbung erscheinen die meisten Einschlüsse rotorange, jedoch kommen auch violettrote oder blaue Einschlüsse vor. Diese Körper sind in gleicher Färbung auch extrazellulär, z. T. auch in der nichtoperierten Hemisphäre nachweisbar. Bei diesen Zellen handelt es sich sehr wahrscheinlich um Makrophagen, die zwischen dem 4. und 14. Tag nach der Operation am häufigsten sind. Am 20. Tag nach der Operation konnten diese Zellen nur ganz vereinzelt beobachtet werden; ab 35. Tag nach der Operation fehlten sie. Darüber hinaus fanden sich neben den beschriebenen Makrophagen zahlreiche eosinophil granulierte Zellen, besonders in Gebieten mit starken Abbauerscheinungen des Transplantates.

Unabhängig von diesen Abbauerscheinungen nimmt die mitotische Aktivität der Zellen der erhaltengebliebenen Matrixgebiete vom 4. Tage nach der Transplantation ständig zu. So zeigt Abb. 3a ein stark proliferiertes Matrixgebiet, das den Seitenventrikel bei einem Tier vom 10. Tage nach der Transplantation allseitig abschließt. Bei stärkerer Vergrößerung (Abb. 3b) erkennt man in allen Serienschnitten zahlreiche Mitosen. Diese starke Teilungsbereitschaft der indifferenten Matrixzellen führt zu einer starken Zunahme der Hirnmasse auf der operierten Seite. Am 20. Tag nach der Operation hat sich bereits eine neue Hirnwand gebildet, die aus einer den Ventrikel begrenzenden Matrixzone und ferner aus bereits differenzierten Hirnwandabschnitten besteht (Abb. 4a). In dem gleichen Schnitt finden sich ferner vor der neuentstandenen Hemisphärenwand mehrere kleinere Matrixgebiete, die kleine Hohlräume begrenzen und an die von JORDAN

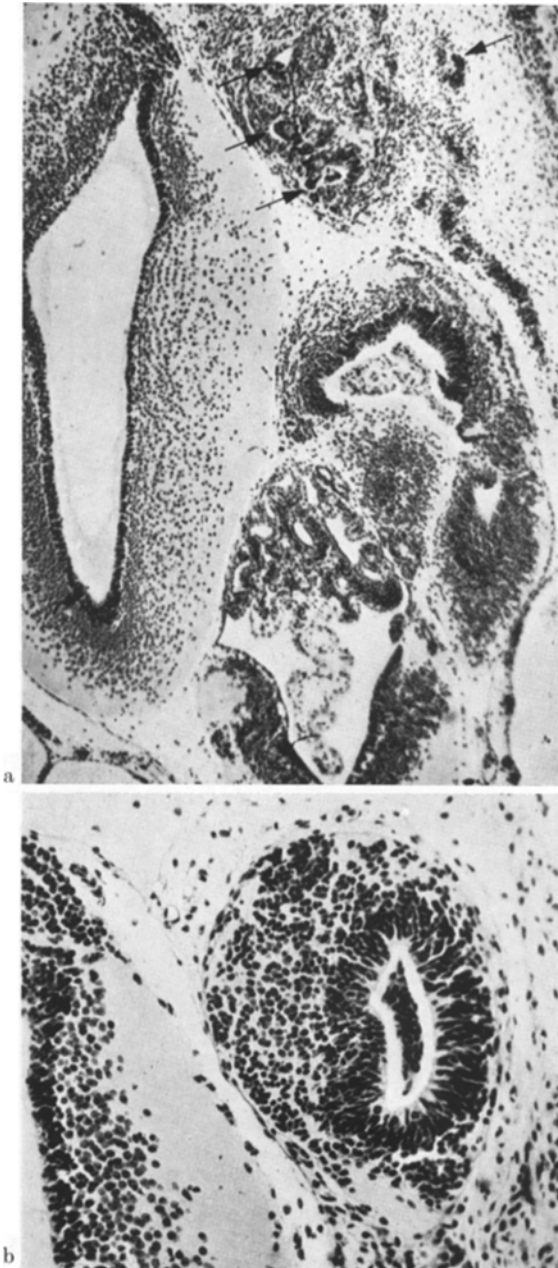


Abb. 4. a Hemisphärentransplantat am 20. Tag nach der Operation. Pfeile: Erklärung s. Text. Positivvergrößerung: 24fach. b Teil des Hemisphärentransplantates (20. Tag post operationem) mit Matrix (mit Mitosen) und differenziertem Hirngewebe. Positivvergrößerung: 60fach

(1965) beschriebenen „cyst-like structures“ erinnern (Abb. 4 a, Pfeile). Diese Matrixgebiete können am 20. Tage nach der Operation auch bereits wesentlich besser entwickelt sein, wie Abb. 4 b zeigt. In diesen Fällen läßt der Hirnbezirk eine deut-

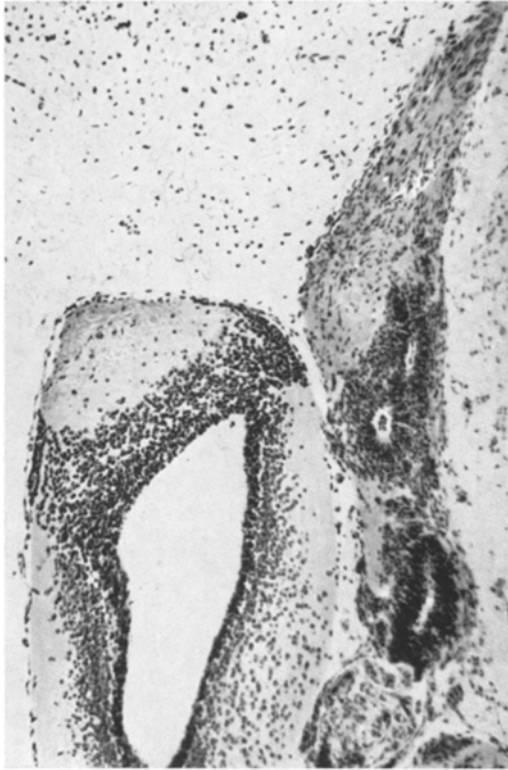


Abb. 5. Hemisphärentransplantat in breiter Verbindung mit dem regenerierten N. olfactorius vom 35. Tag nach der Operation. Positivvergrößerung: 24fach

liche Gliederung zwischen Matrixgebiet und außen gelegener differenzierter Hirnwand erkennen. Die das Lumen begrenzende Matrixzone zeigt zahlreiche Mitosen.

Am 35. Tage nach der Operation konnte erstmalig eine Verbindung des N. olfactorius mit den aus erhaltengebliebenen Matrixgebieten entstandenen Hirnabschnitten nachgewiesen werden (Abb. 5). In den folgenden Stadien nach der Operation zeigt sich eine weitere Größenzunahme der transplantierten Hemisphärenwand. So zeigt Abb. 6a eine gut entwickelte Hemisphärenwand bei einem Tier vom 50. Tag nach der Operation. Auch in diesem Fall ist das Matrixgebiet von der bereits differenzierten Hemisphärenwand gut zu unterscheiden. Ferner ist der regenerierte Plexus choroideus erkennbar.

Je nach Lokalisation der erhaltengebliebenen Matrixgebiete ist die neugebildete Hemisphäre jedoch sehr unterschiedlich gestaltet. Bei einem Tier vom 60. Tage nach der Operation zeigt die neugebildete Hemisphäre zahlreiche kleine Hohlräume, die von Matrixgewebe umgeben sind (Abb. 6b). In diesem Falle waren die erhaltengebliebenen Matrixgebiete ohne Zweifel sehr unregelmäßig verstreut, so daß die spätere Verschmelzung zu der in Abb. 6b erkennbaren Hemisphärenstruktur führte. Bleiben nach der Hemisphärentransplantation größere zusammenhängende Matrixgebiete erhalten, so entstehen mehr reguläre Hemisphärenstrukturen (Abb. 6a). Am 120. Tage nach der Operation erkennt man eine weitere Größenzunahme der Hemisphäre (Abb. 7). Da bei Kontroll-

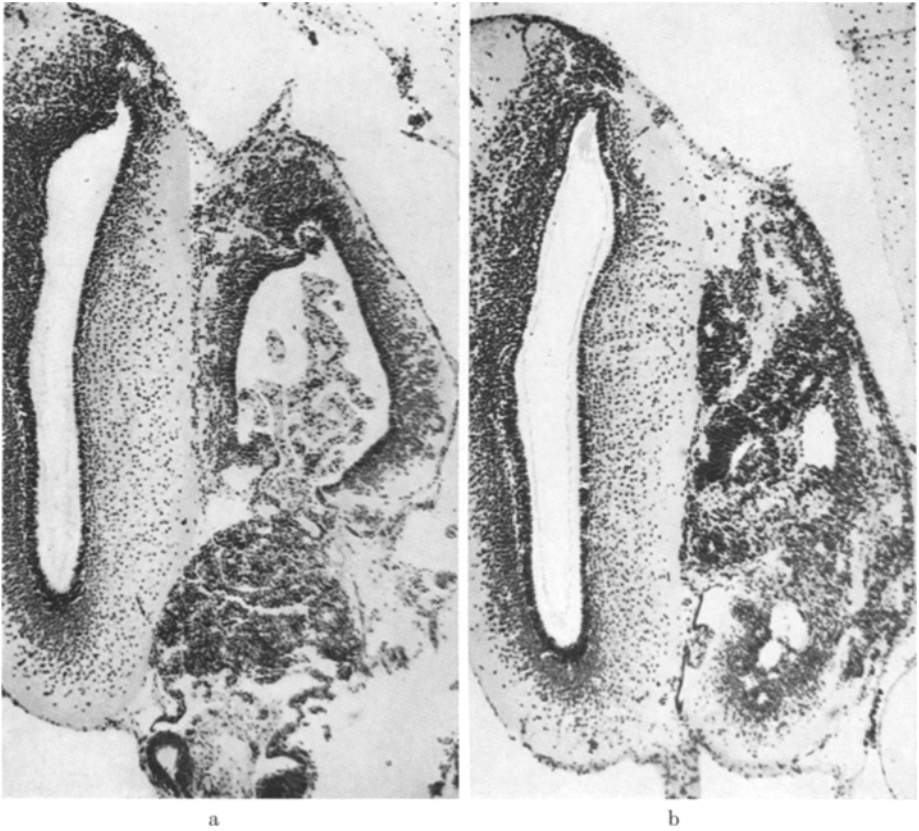


Abb. 6. a Hemisphärentransplantat vom 50. Tag nach der Operation. Im Vergleich zu Abb. 4a deutliche Größenzunahme des Transplantates. b Hemisphärentransplantat vom 60. Tage nach der Operation in sehr unregelmäßiger Gestalt mit zahlreichen „cyst-like structures“. Positivvergrößerung: 24fach

tieren zu diesem Zeitpunkt ebenfalls ein kleines Regenerat entstanden ist, muß angenommen werden, daß die in Abb. 7 dargestellte Hemisphäre auch durch Regeneration aus dem telo-diencephalen Grenzgebiet entstanden ist. Bei einem Vergleich mit Kontrolltieren ergibt sich jedoch, daß das Regeneratteil der Hemisphäre nur sehr klein sein kann. Der größte Teil der neuen Hemisphäre ist ohne Zweifel aus dem nach der Transplantation erhaltengebliebenen Matrixgebiet entstanden.

Die neugebildeten Hemisphären zeigten in keinem Fall völlig normale Struktur. Niemals konnte ein einheitlicher normalgestalteter Ventrikel beobachtet werden. Ein gutes Ergebnis der Hemisphärenneubildung wird in Abb. 8 bei einem Tier vom 140. Tag nach der Operation wiedergegeben. Die in Abb. 9a erkennbare Hemisphäre von einem Versuchstier vom 160. Tag nach der Operation erreicht im Vergleich zur gesunden Seite normale Länge und steht mit einem gut entwickelten N. olfactorius in Verbindung.

Die positive Wirkung der Hemisphären-Transplantation wird bei einem Vergleich mit Kontrolltieren offensichtlich, bei denen die Hemisphäre reseziert wurde ohne Transplantation einer Hemisphäre eines anderen Tieres. So zeigt Abb. 9b



Abb. 7. Größenzunahme des Hemisphärentransplantates am 120.Tag nach der Operation.
Positivvergrößerung: 24fach

das Gehirn eines Kontrolltieres mit dem größten beobachteten Regenerat vom 350.Tag nach der Operation im Vergleich zu einem Versuchstier vom 160.Tag nach der Operation mit Hemisphärentransplantation (Abb. 9a). Man erkennt, daß die Hemisphärentransplantation zu einer erheblichen Vergrößerung der Hirnmasse auf der operierten Seite geführt hat.

Bei einigen Tieren zeigte das Hemisphärentransplantat besonders stark ausgeprägte irreguläre Strukturen (Abb. 10a). Die sehr unregelmäßig gestaltete Hirnmasse läßt zahlreiche kleine Ventrikel erkennen, die sehr häufig pilzförmig gestaltete Hirnsubstanz enthalten. Durch Querschnitte dieser Gebiete können isolierte kugelförmige Strukturen vorgetäuscht werden. Dies trifft auch zu für den größeren kugelförmigen Bezirk in dem Ventrikel der gesunden Hemisphäre, wie ein Vergleich mit einem anderen Schnitt der gleichen Serie (Abb. 10b) erkennen läßt. Sehr wahrscheinlich ist dieser kugelförmige Bezirk von Hirnsubstanz durch Verschleppung von Matrixgewebe des Hemisphärentransplantates in den Ventrikel der gesunden Seite entstanden. Obwohl die Hemisphärentransplantate in vielen Fällen sehr unregelmäßig gestaltet sind, ist doch anzunehmen, daß eine Weiterleitung der über den N. olfactorius einströmenden Erregungen stattfindet. Für die Richtigkeit dieser Annahme spricht der Nachweis zahlreicher Glomeruli olfactorii (Abb. 10c).

Für den metrischen Nachweis der positiven Wirkung der Hemisphärentransplantation wurde bei Versuchs- und Kontrolltieren auf der gesunden und operier-



Abb. 8. Hemisphärentransplantat am 140. Tag nach der Operation. Beträchtliche Größenzunahme des Transplantates. Positivvergrößerung: 18fach

ten Seite der größte Endhirnhorizontalchnitt planimetrisch bestimmt. Die Größen des prozentualen Anteils der Transplantatseite (Versuchstiere) und Regeneratseite (Kontrolltiere) wurden im Vergleich zur gesunden Seite bestimmt und miteinander verglichen. Die statistische Bearbeitung der Meßwerte der zwischen dem 50. und 260. Tag nach der Operation untersuchten Tiere wird in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1. Vergleich zwischen dem prozentualen Anteil der Größe des Hemisphärentransplantates (Versuchstiere) und dem prozentualen Anteil der Größe des Hemisphärenregenerats (Kontrolltiere). Die Hemisphäre der Transplantatseite ist im Vergleich zu Kontrolltieren signifikant größer

	N	\bar{x}	s	t (berechn.)	β	t (Tabellewert)
Versuchstiere	21	76,27	19,05	7,15	0,1 %	3,69
Kontrolltiere	8	26,94	5,16			

N = Anzahl der Tiere; \bar{x} = Durchschnittswerte des prozentualen Anteils der Größe der Transplantatseite (Versuchstiere) bzw. der Regeneratseite (Kontrolltiere); s = Streuung; β = Irrtumswahrscheinlichkeit.



Abb. 9a u. b. Hemisphärentransplantat vom 160. Tag nach der Operation (a) im Vergleich zu dem größten beobachteten Regenerat eines Kontrolltieres vom 350. Tag nach der Hemisphärenresektion (b). Positivvergrößerung: 18fach

Lediglich bei einem Versuchstier fehlte das Transplantat vollständig, und bei 4 Versuchstieren älterer Stadien war die Hemisphäre der Transplantatseite kleiner als bei Kontrolltieren. Dieses Ergebnis besagt, daß in diesen Fällen die Anwesenheit von Transplantatgewebe sehr fraglich ist.

Diskussion

Die vorliegende Untersuchung hat gezeigt, daß die bei 47 Versuchstieren mit Sicherheit nachgewiesenen Transplantatreste zu einer sehr unterschiedlichen Gestaltung der Endhirnhemisphäre auf der operierten Seite führen. Am 2. Tag zeigen sich Erscheinungen des Zerfalles der ganzen Hemisphäre in einzelne Abschnitte. Es bleiben jedoch größere Abschnitte von Matrixgewebe der Endhirnhemisphäre erhalten. In den differenzierten Endhirnabschnitten finden sich zahlreiche Kernpyknosen. Demgegenüber konnten in den Matrixgebieten des Transplantates die ersten Mitosen bereits am 4. Tage nach der Operation festgestellt

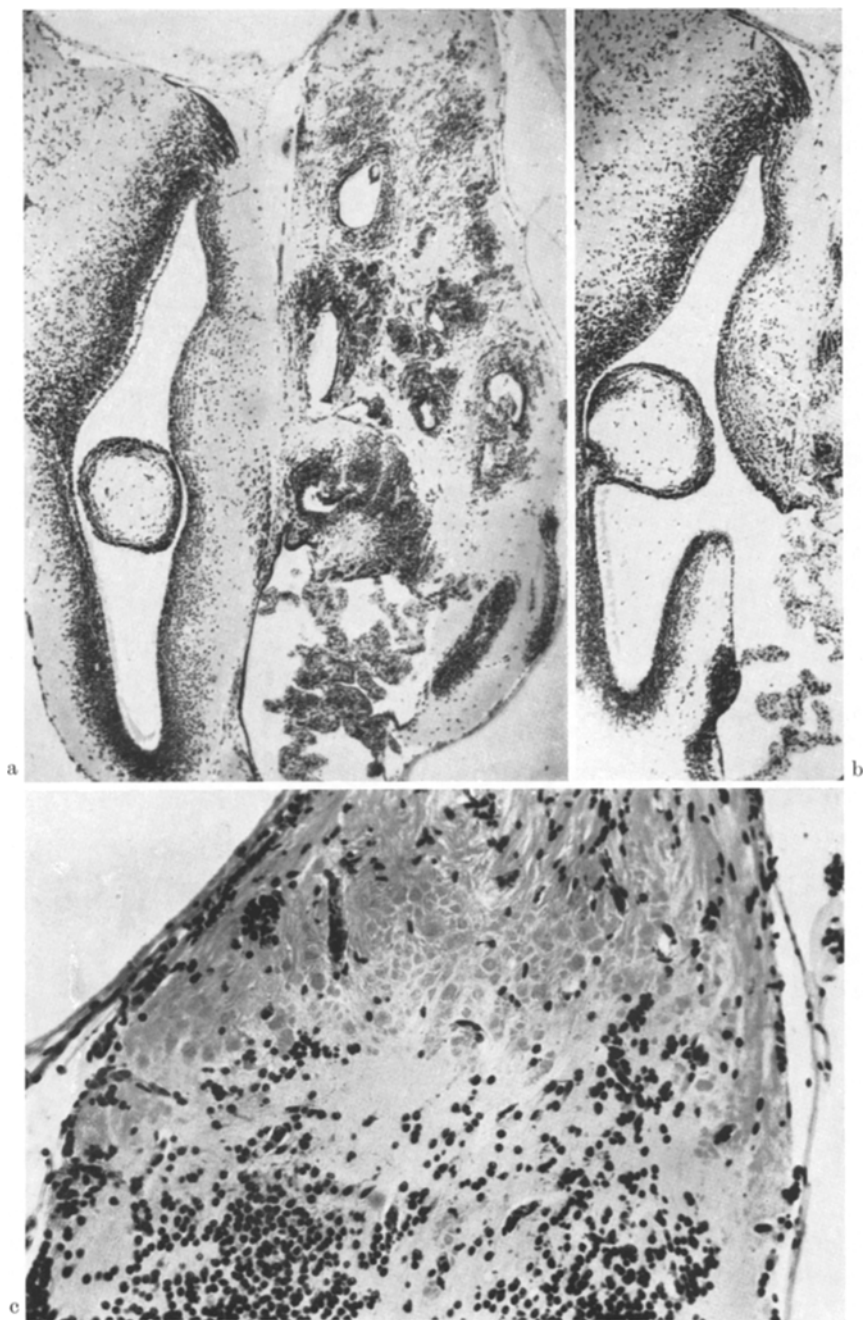


Abb. 10. a Hemisphärentransplantat vom 300.Tag nach der Operation mit sehr unregelmäßiger Struktur. b Erklärung siehe Text. Positivvergrößerung: 18fach. c Glomeruli olfactorii des Hemisphärentransplantates. Ausschnittvergrößerung aus a. Positivvergrößerung: 60fach

werden. Im Gegensatz zu der Transplantation des vorderen Hemisphärendrittels (K. und W. KIRSCHÉ, 1968) kommt es bei Transplantation der ganzen Hemisphäre zu einem frühzeitigeren Beginn der mitotischen Aktivität. Vielleicht ist diese Tatsache damit zu erklären, daß das Hemisphärentransplantat im Gegensatz zur Transplantation des vorderen Endhirndrittels auch die im hinteren Abschnitt der Hemisphäre gelegene biologisch aktivere Matrixzone enthält. Dieses sich lebhaft teilende Transplantat-Matrixgewebe ist für die Größenzunahme des Transplantates zuständig, doch konnte in allen Stadien nach der Operation auch differenziertes Hirngewebe in allerdings sehr unterschiedlichem Ausmaß nachgewiesen werden. Da jedoch etwa ab 10. Tag nach der Transplantation aus dem Matrixgewebe des Transplantates durch Differenzierung voll entwickeltes Nervengewebe entsteht, läßt sich von diesem Stadium an nicht entscheiden, ob die erkennbaren differenzierten Zellen erhaltengebliebenes Transplantatgewebe darstellen, oder ob eine Differenzierung der Matrixzellen stattgefunden hat.

Wie die vorliegende Untersuchung gezeigt hat, entsteht nach Hemisphärenresektion und anschließender Transplantation eine neue Hemisphäre, die in erster Linie durch das erhaltengebliebene Matrixgewebe des Hemisphärentransplantates gebildet wird. Ein kleiner Teil der neuen Hemisphäre entsteht durch Regeneration aus dem Hirnstumpf. Durch den Zerfall der transplantierten Hemisphäre in einzelne Teile bei recht unterschiedlicher Lokalisation entwickelt sich die neue Hemisphäre in irregulärer Form. Der Vorgang der Entwicklung der neuen Hemisphäre sei in einer schematischen Darstellung zusammengefaßt. Bereits am 1. Tag nach der Transplantation kommt es zu degenerativen Veränderungen im Bereich des Bulbus olfactorius (Abb. 11, I). Zwischen dem 2. und 8. Tage nach der Operation konnte bei 62,5% der zu diesem Zeitpunkt untersuchten Tiere ein Zerfall des Hemisphärentransplantates in mehrere sehr unterschiedlich lokalisierte Teile festgestellt werden, die in der Hauptsache Matrixgewebe und teilweise auch differenzierte Hirnsubstanz enthalten (Abb. 11, II). Bei 75% der zwischen dem 6. und 35. Tag nach der Operation untersuchten Tiere verschließt der größte Teil des erhaltengebliebenen Transplantates den Hirnstumpf im telo-diencephalen Grenzbereich (Abb. 11, III). Zusätzlich finden sich isoliert gelegene Transplantatteile. In allen Abschnitten sind zahlreiche Mitosen nachweisbar. Schließlich zeigte sich bei etwa 72% der Tiere, die zwischen dem 35. und 350. Tag nach der Operation untersucht wurden, eine Verschmelzung der Transplantatteile zu einer zusammenhängenden Hirnmasse, die mit dem N. olfactorius in Verbindung steht. Die Hemisphäre ist jedoch sehr unregelmäßig gestaltet und läßt zahlreiche unterschiedlich große „cyst-like structures“ (JORDAN, 1965) erkennen (Abb. 11, IV).

Durch die bisher beschriebenen Stadien (Abb. 11, I—IV) werden die Hauptformen der Entwicklung des Transplantates wiedergegeben. Wie die schematische Darstellung (Abb. 11) jedoch zeigt, kann das Stadium IV auch über Nebenformen entstehen. So kann sich aus dem Stadium III ein Hemisphärentransplantat entwickeln, das aus zwei Teilen besteht. Dabei steht der vordere Abschnitt mit dem N. olfactorius, der hintere Abschnitt mit dem Zwischenhirn in Verbindung, während zwischen beiden Transplantatteilen zunächst noch keine Verbindung besteht (Abb. 11a). In späteren Stadien wächst eine Nervenfaserverbrücke

zwischen beiden Transplantatabschnitten (Abb. 11b), die an Masse zunehmen kann, so daß aus diesem Stadium (Abb. 11b) schließlich ebenfalls das Hauptentwicklungsstadium IV entsteht.

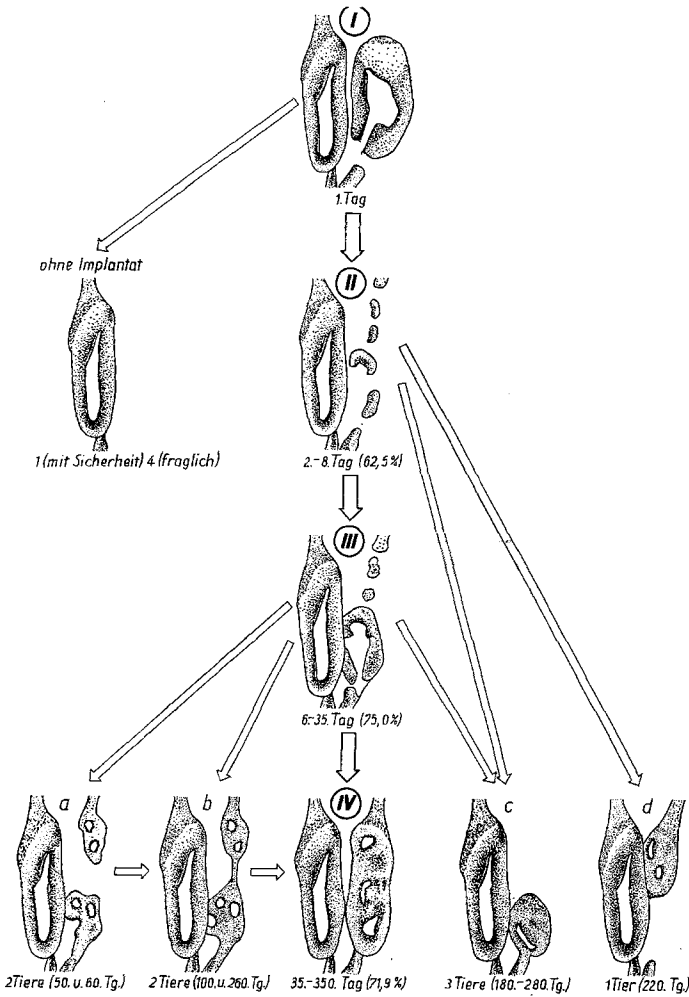


Abb. 11. Halbschematische Darstellung der Entwicklungsformen des Hemisphären-Homotransplantates. Weitere Erklärung s. Text

Schließlich zeigt die schematische Darstellung (Abb. 11), daß in Ausnahmefällen durch Entwicklung aus dem Stadium II oder III zwar eine geschlossene Hirnmasse entstehen kann, die jedoch entweder nach vorn oder nach kaudal keine Verbindung aufweist. So konnte bei drei Tieren ein Hirntransplantat ohne Verbindung mit dem N. olfactorius (Abb. 11c) und bei einem Tier ein Transplantat ohne Verbindung mit dem Zwischenhirn beobachtet werden (Abb. 11d).

Der Erfolg der Transplantation ist bei Übertragung einer ganzen Hemisphäre größer als bei Transplantation eines Drittels der Endhirnhemisphäre. Wie Tabelle 2 zeigt, sind bei Hemisphärentransplantaten bei 90,4% der Tiere mit Sicherheit lebende Transplantateile nachweisbar, während bei Transplantation eines Drittels einer Hemisphäre in 67,3% der Fälle das Transplantat lebend nachgewiesen werden konnte.

Tabelle 2. Vergleich der Ergebnisse zwischen $\frac{1}{3}$ Hemisphärentransplantation und Transplantation einer Hemisphäre

Resektion und Transplantation	Anzahl der Tiere	Leb. Transplantat mit Sicherheit nachweisbar	Leb. Transplantat fraglich	Leb. Transplantat fehlt mit Sicherheit
$\frac{1}{3}$ Hemisphäre	52	35 (67,3%)	8 (15,4%)	9 (17,3%)
1 Hemisphäre	52	47 (90,4%)	4 (7,7%)	1 (1,9%)

Die Ursache für den besseren Erfolg bei Transplantation einer ganzen Hemisphäre könnte darin begründet sein, daß bei dieser Versuchsreihe der biologisch besonders aktive kaudale Teil der ventralen Matrixzone mittransplantiert wird. Bei diesen Tieren steht demnach auf der operierten Seite mehr Matrixgewebe zur Verfügung, das nach Transplantation in der Hauptsache erhalten bleibt und durch regenerative Vorgänge die Hemisphäre allmählich ersetzt. Die schlechten Ergebnisse bei Transplantation eines Drittels einer Hemisphäre sind auch daran zu erkennen, daß bei dieser Serie bei 9 Tieren kein Transplantatgewebe festgestellt werden konnte (Tabelle 2). Bei weiteren 8 Tieren war die Entscheidung, ob es sich um Regenerat oder Transplantat handelt, nicht mit Sicherheit zu treffen. Bei Transplantation einer Hemisphäre wurde demgegenüber lediglich bei 1 Tier mit Sicherheit kein Transplantat nachgewiesen. Bei 4 weiteren Tieren war der Nachweis von Transplantatgewebe fraglich. Sehr wahrscheinlich spielen hierbei immunologische Faktoren eine Rolle (HILDEMAN, 1962, Lit.; SEIFERT und GEISENDÖRFER, 1967).

Aus Tabelle 2 geht andererseits hervor, daß bei 90,4% der Tiere mit Homotransplantation einer Hemisphäre Teile des lebenden Transplantates mit Sicherheit nachgewiesen werden konnten. Im Hinblick auf dieses Ergebnis sind die Untersuchungen von LOTZOVA und CHUTNÁ (1966) bemerkenswert. Die Autoren führten bei *Rana esculenta* und *Rana temporaria* Auto-, Homo- und Heterotransplantationen der Rückenhaut durch und stellten bei Autotransplantation eine vollständige Einheilung fest, während bei Homo- bzw. Heterotransplantaten zwischen dem 12.—19. Tag (Mittelwert 14,3 Tage) bzw. zwischen dem 7.—14. Tag (Mittelwert 10,5 Tage) eine vollständige Zerstörung des Transplantates eintrat. Auch WINKLER (1910) gelang die Hauttransplantation von pigmentierten auf albinotische Axolotl nicht, während WEIGL (1913) über positive Ergebnisse berichtet. Bei dem Untergang des Transplantates konnten LOTZOVA und CHUTNÁ (1966) eine lymphocytäre Infiltration feststellen, die bei dem erhaltengebliebenen Matrixgewebe des Hirntransplantates nicht nachweisbar war. Während die Zellen der Epidermis mit Matrixcharakter von Raniden bei Homotransplantation mit

zugrunde gehen, bleiben Matrixzellen des Hirn-Homotransplantates bei *Ambystoma mexicanum* erhalten und liefern durch mitotische Zellteilung das Ausgangsmaterial für eine neue Hemisphäre. Bei etwa 90% der Tiere mit Hemisphärentransplantat zeigte sich keine Inkompatibilitätsreaktion gegenüber dem Matrixgewebe des Hemisphärentransplantates. Die unterschiedliche Reaktionsweise zwischen Ranidae und Ambystomatidae bedarf einer weiteren Untersuchung; interessant ist in diesem Zusammenhang jedoch, daß junge Kaulquappen von *Rana catesbeiana* gegenüber dem Homotransplantat eine immunologische Toleranz aufweisen, während ältere Kaulquappen der gleichen Art eine vollständige Abwehrreaktion zeigen (HILDEMANN und HAAS, 1959). Ähnliche Beobachtungen wurden auch von HARTUNG (1958) bei *Rana pipiens* mitgeteilt. Da von verschiedenen Autoren auf die Bedeutung des lymphatischen Systems für die Abwehrreaktionen bei Homo- und Heterotransplantationen hingewiesen wurde (LOTZOVA und CHUTNÁ, 1966, Lit.), wäre zu prüfen, ob in dieser Hinsicht zwischen Ranidae und Ambystomatidae entsprechende Unterschiede bestehen.

Literatur

- BURR, H. S.: The transplantation of the cerebral hemispheres of *Amblystoma*. Z. exp. Zool. (Philad.) **30**, 159—169 (1920).
- CLARK, W. E. LE GROS: Neuronal differentiation in implanted foetal cortical tissue. J. Neurol. Psychiat. **3**, 263—272 (1940).
- DETWILER, S. R.: Heteroplastic transplantations of embryonic spinal cord segments in *Amblystoma*. J. exp. Zool. (Philad.) **60**, 141—171 (1931).
- DUNN, E. H.: Primary and secondary findings in a series of attempts to transplant cerebral cortex in the albino rat. J. comp. Neurol. **27**, 565—582 (1917).
- EFIMOV, M. I.: Die Möglichkeit der Homoplastik verschiedener Teile der Hemisphären des Gehirnes der Säugetiere. [Russ.] Dokl. vses., Akad. nauk., Lenina **89**, 359—362 (1953).
- Possibilities of transplantation of nervous tissue in mammals. [Russ.] Probl. Sovr. embriol. **340—345** (1956).
- HARTUNG, W. E.: Tissue transplantation studies in *Rana pipiens*. Anat. Rec. **132**, 451—452 (1958).
- HILDEMANN, W. H.: Early onset of the homograft reaction. Trans. Bull. **3**, 144—145 (1956).
- Immunogenetic studies of amphibians and reptiles. Ann. N. Y. Acad. Sc. **97**, 139—152 (1962).
- , and R. HAAS: Homotransplantation immunity and tolerance in the bullfrog. J. Immunol. **83**, 478—485 (1959).
- — Comparative studies of homotransplantation in fishes. J. cell. comp. Physiol. **55**, 227—237 (1960).
- JORDAN, M.: Investigations on the differentiation of blastemas implanted into the brain of amphibia. Folia biol. (Krakow) **13**, 205—255 (1965).
- KIRSCHKE, K. u. W.: Kompensatorische Hyperplasie und Regeneration im Endhirn von *Ambystoma mexicanum* nach Resektion einer Hemisphäre. Z. mikr.-anat. Forsch. **71**, 505—525 (1964).
- — Über Homotransplantation eines Endhirndrittels von *Ambystoma mexicanum*. Z. mikr.-anat. Forsch. **78**, (1968) (im Druck).
- KIRSCHKE, W.: Über postembryonale Matrixzonen im Gehirn verschiedener Vertebraten und deren Beziehung zur Hirnbauplanlehre. Z. mikr.-anat. Forsch. **77**, 313—406 (1967).
- LOTZOVA, E., and J. CHUTNÁ: Morphological study on the destruction of homografts and heterografts in anurans. Věstn. čs. Společ. zool. **30**, 308—314 (1966).

94 K. und W. KIRSCH: Transplantation einer Endhirnhemisphäre von *Ambystoma mexicanum*

SEIFFERT, K. E., u. R. GEISSENDÖRFER: Transplantation von Organen und Geweben. Stuttgart: Georg Thieme 1967.

SREBRO, Z.: Endbrain regeneration in adult *Xenopus laevis*. Fol. biol. (Krakow) **13**, 269—280 (1965).

WEIGL, R.: Über homöoplastische und heteroplastische Hauttransplantation bei Amphibien mit besonderer Berücksichtigung der Metamorphose. Arch. Entwickl.-Mech. Org. (Berlin) **36**, 595—625 (1913).

WINKLER, F.: Studien über Pigmentbildung. I. Die Bildung der verzweigten Pigmentzellen im Regenerat des Amphibienschwanzes. II. Transplantationsversuche an pigmentierter Haut. Arch. Entwickl.-Mech. Org. (Berl.) **29**, 616—631 (1910).

Prof. Dr. med. W. KIRSCH
Anatomisches Institut der Humboldt-Universität
X 104 Berlin, Philippstraße 12