

(Aus der I. Augenklinik [Vorstand: Prof. Dr. J. Meller] und der I. medizinischen  
Klinik [Vorstand: Prof. Dr. H. Eppinger] der Universität Wien.)

## Über Lebertransplantation in die Vorderkammer des Auges<sup>1</sup>.

Von

Josef Böck und Hans Popper.

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 26. November 1936.)

Lebergewebe im Ex- oder Transplantat zu untersuchen, wurde bereits vielfach unternommen, wobei im wesentlichen zwei Ziele vorschwebten. Einmal wollte man sich über das histologische Bild des Gewebsabbaues und ganz im allgemeinen über die Reaktion aus dem Gefüge gerissener Leberteile ein Bild machen, um daraus Analogieschlüsse auf den Ablauf pathologischen Geschehens, vornehmlich bei der Lebercirrhose, ziehen zu können. Zweitens schienen derartige Transplantate geeignet, als Modelle für physiologische Versuche zu dienen, wie dies z. B. auch bei der Gewebeskultur im Explantat gemeiniglich versucht wird. Leberstückchen wurden bisher, soweit wir das nicht sehr ausgedehnte Schrifttum überblicken, in das subcutane Bindegewebe, in die quergestreifte Muskulatur oder in die freie Bauchhöhle verpflanzt, was jedoch nicht immer zu dem gewünschten Ergebnis führte (*Herxheimer* und *Jorns*, *Mitsuda*, *Letterer*, *Rössle*). In den letzten Jahren wurden nun von mehreren Seiten Transplantationen verschiedener Gewebstücke in die vordere Augenkammer durchgeführt. *Van Dooremal* und *Goldzieher* hatten schon vor langer Zeit Fremdkörper, Bindehautteile und Organstücke in die vordere Kammer eingebracht, um die sog. Implantationscysten der Iris zu studieren. In der letzten Zeit wurden nun zahlreiche Transplantationen von Organstückchen in die vordere Kammer durchgeführt, um nach ihrem Einheilen physiologische Versuche bei unmittelbarer Beobachtung des Implantates durch die durchsichtige Cornea durchzuführen oder auch histologische Untersuchungen vorzunehmen. So haben vor allem *Neumann*, *Allen* und *Priest*, *Dworschak* und *Podleschka*, *Böck* und *Brings*, *Geyer* und *Prister*, *Spirito* und andere, Ovarien und Uterusstückchen autoplastisch in die vordere Augenkammer von Kaninchen verpflanzt und den Ablauf des Ovulationszyklus verfolgt. *Dworschak* und *Podleschka* haben besonders eingehend die Implantationsvorgänge bei Uterus, Tuben und Ovarien studiert, und auch, worauf noch in der Folge eingegangen werden soll, die histologischen Veränderungen bei diesen Einpflanzungsvorgängen ausführlich beschrieben. *Heckel* und

<sup>1</sup> Ausgeführt mit Unterstützung der Hofrat Dr. Ernst Fuchs-Stiftung.

*Kretschmer* pflanzten autoplastisch Prostata, *Litt* Placentargewebe in die vordere Augenkammer der Kaninchen zu physiologischen Versuchen ein und führten auch histologische Untersuchungen über die Einheilungs- und Wachstumsvorgänge durch. Auch embryonales Gewebe (*Törö*), Augengewebe (*Koch*) und krankes Gewebe vom Menschen (*v. Herrenschwand*) wurde in die vordere Augenkammer übertragen.

Es schien nun verlockend, dieses Verfahren auch zur Transplantation von Parenchymorganen zu verwenden, wobei zunächst über Autotransplantation der Leber vom Kaninchen berichtet werden soll. Das Verfahren bietet den Vorteil, daß die Gewebstückchen von körpereigener Gewebsflüssigkeit umgeben, nach Abklingen der dem Eingriff folgenden Hornhauttrübung auch *in vivo* beobachtet werden können. Da die Lage des Transplantates jederzeit deutlich zu sehen ist, so kann diese Stelle, sowie die unmittelbare Umgebung auch bei Versuchen mit längerer Beobachtungszeit leicht der späteren histologischen Untersuchung zugeführt werden.

Die Kaninchen wurden in Narkose laparotomiert, kleine Leberstückchen entnommen und der Bauch nach Betupfen der blutenden Leberwunde mit konzentrierter Zuckerlösung wieder geschlossen. Das in körperwarmer Ringerlösung aufbewahrte Stückchen wurde dann in die vordere Augenkammer übertragen. Die Augen wurden in verschiedenen Zeitabständen enukleiert, in Müller-Formol gehärtet, äquatorial gekappt und in Celloidin eingebettet. Die so vorbehandelten vorderen Augenabschnitte wurden dann in vertikale Schnittserien zerlegt. Um sich zunächst genügende Kenntnisse über die histologisch sichtbaren Vorgänge bei den Überpflanzungen als Grundlage weiterer Versuche zu schaffen, wurden in wechselnden Zeitabschnitten von 2 Tagen bis über 8 Monaten nach der Einpflanzung die Augen untersucht. Es sollen nun im folgenden die histologischen Befunde der charakteristischen Fälle in aller Kürze mitgeteilt werden.

Präparat Nr. 4407. Am 10. 2. wird ein Leberstückchen in die rechte vordere Augenkammer implantiert. Am 12. 2. wird das Auge, welches eine mäßige Reizung und diffus graue Hornhauttrübung zeigt, enukleiert.

Histologisch findet sich zwischen Cornea und Irisvorderfläche Lebergewebe, dessen Struktur sehr deutlich zu erkennen ist, obwohl, wie am Hämatoxylin-Eosin-Schnitt kenntlich ist, die Kernfärbung bereits etwas gelitten hat. Besonders die *Kupfferschen* Sternzellen sind nur noch sehr undeutlich zu erkennen. Bogenförmig wird das Gewebstückchen von einer leukocyären Infiltration durchzogen, wobei die weißen Blutkörperchen die Capillaren und Saftspalten als Wege benützen. Besonders dicht ist die Zellansammlung im Bereiche der periportaln Felder. Zwischen der Regenbogenhaut und dieser Infiltration ist das Lebergewebe völlig nekrotisch, wobei auch die Kernfärbbarkeit der Leberzellen verschwunden ist. In dem der Iris anliegenden Bereich des Leberstückchens finden sich in den periportaln Feldern bereits Ansätze zur Bindegewebsvermehrung mit Wucherung großkerniger Bindegewebszellen, die besonders ausgeprägt ist, wenn das periportale Feld unmittelbar an die Vorderfläche der Iris grenzt. Am Rand des Gewebstückchens liegt braunes Blut mit positiver Eisenreaktion, sonst fehlen Pigmentansammlungen. Die Iris

selbst ist hyperämisch und zeigt keine Vermehrung der zelligen Elemente. Die dem Leberstückchen anliegenden Hornhautschichten sind dichtest leukocytär durchsetzt; die *Descemetische Membran* ist von einer Leukocytenansammlung an einer Stelle abgehoben. Im Kammerwinkel liegen ebenfalls Eiterzellen. Das Leberstückchen selbst ist von leukocytär durchsetztem Fibrin umgeben.

Nach diesem histologischen Bild steht zunächst noch die akut entzündliche Reizung des umliegenden Augengewebes im Vordergrund, während das Gewebstückchen selbst außer der leukocytären Durchsetzung nur die Zeichen einer beginnenden regressiven Metamorphose,



Abb. 1. Übersichtsbild, 3 Tage altes Lebertransplantat. Das Lebergewebe in Nekrobiose, die im irisnahen Anteil besonders deutlich ist; leukocytäre Durchsetzung.

besonders der Parenchymelemente erkennen läßt, die im irisnahen Anteil besonders weit gediehen ist. Nur dort, wo am irisnahen Rand des Stückchens peripörtale Felder liegen, beginnen proliferative Veränderungen der Bindegewebszellen. An einem 3 Tage alten Transplantat sind die proliferativen Veränderungen schon wesentlich mehr ausgeprägt.

Präparat Nr. 4408. Am 10. 2. wird ein Leberstückchen eingepflanzt. Am 13. 2. besteht eine entzündliche Reizung des Auges und durch die trübe Hornhaut ist das Implantat in der Höhe des unteren Pupillarrandes undeutlich zu sehen.

Histologisch ist die regressiv Metamorphose des Lebergewebes noch weiter vorgeschritten, da die Kernfärbung der Leberzellen in einem weit größeren Bereich völlig geschwunden ist und nur noch in einem kleinen indermediären Areale vereinzelte Kerne eine Färbung annehmen. Die Leberstruktur als solche ist jedoch noch überall deutlich zu erkennen. Es besteht eine leukocytäre Durchsetzung gleichen Charakters wie im ersten Präparat (Abb. 1). Dagegen ist die Reaktion

der irisbenachbarten, periportalen Felder wesentlich deutlicher, wobei sich ein Granulationsgewebe entwickelt, das sich eine Strecke weit zwischen das Leberstückchen und die vordere Grenzschiechte der Iris einschleibt und das nach der Färbung nach *Mallory* zu schließen, ziemlich faserreich ist. Bei Versilberung nach *Pap* sieht man in diesem Granulationsgewebe stellenweise noch deutlich geschwärzte Gitterfasern der Leber. Die akut entzündlichen Veränderungen der Augengewebe sind ebenfalls sehr ausgeprägt.

Aus diesem Präparat ersehen wir also, daß am 3. Tag die reaktiven Wucherungen der bindegewebigen Elemente der periportalen Felder schon ganz ausgesprochen sind, während an den spezifischen Leber-elementen nur regressive Veränderungen in wechselndem Ausmaß zu sehen sind. Den weiteren Verlauf sehen wir an einem 5 Tage alten Transplantat.

Präparat Nr. 4409. Am 10. 2. wird ein Leberstückchen in die Vorderkammer implantiert. Am 15. 2. ist noch eine beträchtliche entzündliche Reizung des Auges mit diffuser Trübung der Hornhaut vorhanden. Enucleation.

Histologisch ist der Abbau des Leberstückchens noch weiter vorgeschritten und die Struktur nur noch schattenhaft zu erkennen; nur in einem ganz kleinen Teil, der durch einen völlig nekrotischen Streifen von der Iris getrennt ist, kann man noch eine schwache Färbung der Leberzellkerne erkennen. Daneben besteht eine diffuse, jedoch ganz schütterle leukocytaire Durchsetzung des Stückchens, besonders im Bereiche der periportalen Felder. Die Wucherung des Bindegewebes der irisnahen periportalen Felder hat beträchtlich zugenommen, wodurch die Felder selbst um ein Vielfaches verbreitert erscheinen. Neben der Bindegewebszellwucherung, bei der bereits spindelförmige Kerne auftreten, findet sich eine Durchsetzung mit rundzelligen Elementen und eine deutliche Vermehrung von nach *Mallory* blaugefärbten Fasern. Blutcapillaren sind in nicht sehr reichlichem Maße zu finden. Dieses Granulationsgewebe überschreitet bereits die Grenzen des periportalen Feldes und umkleidet als fast ununterbrochener, meist schmaler Saum den ganzen irisnahen Rand des Gewebstückchens. Weiter finden sich noch deutliche Wucherungserscheinungen an den Gallengängen, indem sich solide Sprossen und lumenhaltige Gänge entwickeln, wobei das Epithel einreihig zylindrisch bleibt und viele mitotische Zellteilungsfiguren zu sehen sind. Die Iris selbst ist sehr hyperämisch und von Blutungen durchsetzt. Aus ihr ziehen einzelne Capillaren durch die vordere Grenzschiechte und vereinigen sich mit Gefäßen des Granulationsgewebswalles, der sich zwischen dem Gewebstückchen und der Iris gebildet hat (Abb. 2). In den tiefen Schichten der Hornhaut sind leukocytaire Infiltrate.

Nach 5 Tagen sind somit drei verschiedene Arten von proliferativen Veränderungen zu unterscheiden: Eine reichliche Wucherung des Bindegewebes der periportalen Felder mit Faserbildung, wobei es zur Entwicklung eines Granulationsgewebswalles um das Leberstückchen gekommen ist, weiter das Auswachsen von Capillaren aus der Iris, die sich mit Capillaren des in den periportalen Feldern entstandenen Granulationsgewebes vereinigen und schließlich Wucherungserscheinungen an den kleinen Gallengängen. Bemerkenswert ist jedenfalls, daß die recht deutliche Granulationsgewebsbildung nur an der der Iris zugewendeten Seite einsetzt, während am cornealen Teil keine proliferativen Veränderungen zu sehen sind. Diese Erscheinung ist wohl zwanglos dadurch zu erklären, daß von der Iris ernährende Capillaren einsprossen,

während die gefäßlose Cornea keine ernährende Gebilde zur Verfügung stellen kann. Die Nekrose der Parenchymelemente ist bereits vollkommen bis auf einen ganz schmalen Bereich, der wiederum nicht unmittelbar der Iris anliegt, sondern durch eine völlig nekrotische Zone vom Granulationswall getrennt ist. Wir sehen so am 5. Tage bereits das Einsetzen proliferativer Veränderungen an epithelialen Elementen, an den Gallengängen, die in den folgenden Tagen noch an Intensität beträchtlich

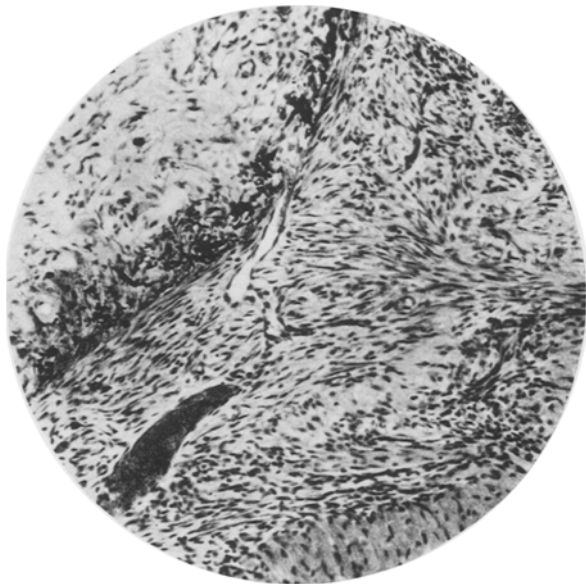


Abb. 2. 5 Tage altes Transplantat. Granulationsgewebe mit reichlich Spindelzellen und Fasern. Capillaren, die das Gefäßsystem des Granulationsgewebes mit den Irisgefäßen verbinden. Rand des Leberstückchens mit ganz verwaschener Struktur.

zunehmen. Von zwei Fällen, die 7 Tage nach der Einpflanzung eines Leberstückchens untersucht wurden, sei einer angeführt.

Präparat Nr. 4309. Am 15. 6. 35. Einpflanzung eines Leberstückchens in die Vorderkammer. Am 22. 6. ist das Auge injiziert, die Hornhaut noch eine Spur matt, aber bereits durchsichtig, das Kammerwasser diffus getrübt. Unten im Kammerwinkel liegt das implantierte Gewebsstück, das von weißem Fibrin bedeckt ist. Die Iris ist hyperämisch. Enucleation.

Histologisch findet sich zwischen der reichlich Blutungen und weite Capillaren aufweisenden Iris und der in den tiefen Schichten leukocytär durchsetzten Cornea das Leberstückchen, das im corneanahen Anteil die Leberstruktur noch erkennen läßt, wobei aber jede Kernfärbung fehlt. Leukocyten sind spärlich im Parenchym des Implantates, reichlicher in den periportalen Feldern und um die Zentralvenen (Abb. 3). Das irisnahe Drittel des Gewebsstückchens bildet ein capillarreiches Granulationsgewebe, das jetzt als breiter Wall die Iris von dem ursprünglichen Leberrest scheidet; es weist zahlreiche junge Bindegewebszellen und reichlich nach Mallory blaugefärbte Fasern auf. In unmittelbarer Nähe der Iris finden sich auch bereits kollagene, im *van Gieson*-Schnitt rote Fasern. Die zahlreichen

Capillaren des Granulationsgewebes kommunizieren mit den erweiterten und etwas wandverdickten Irisgefäßen. Weiters finden sich einzeln liegende große protoplasmareiche Zellen mit epitheloiden Kernen, die braune Granula gespeichert enthalten und bei der Eisenfärbung mit Berlinerblau einen blaugrünen Farbton annehmen. Entsprechend den Stellen der ehemaligen periportalen Felder finden sich im Granulationsgewebswall reichlich Gallengangswucherungen, die sogar Knäuelform annehmen. Einzelne dieser gewucherten Gallengänge führen eine Lichtung, andere bilden solide Sprossen, die sich in dem umliegenden Granulationsgewebe zu verbinden scheinen. Neben diesen Wucherungen, die anscheinend von den präcapillaren

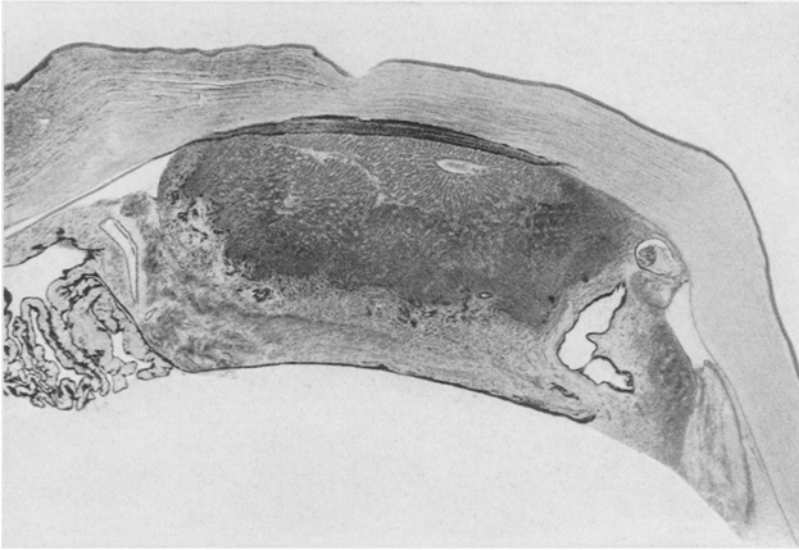


Abb. 3. Übersichtsbild, 7 Tage altes Transplantat. Granulationsgewebswall zwischen Iris und Leberstückchen. Entzündliche Reaktion der Iris. Leukocyten in den tiefen Hornhautschichten.

Gallengängen ausgehen, findet man auch große, erweiterte Gallengänge mit vereinzelt Leukocyten im Lumen. Das Bindegewebe der stellenweise etwas verbreiterten periportalen Felder ist lockerer gewebt als das der Umgebung und zellarm. An der Grenze zwischen dem Granulationsgewebe und dem Leberstückchen wuchern innerhalb des Leberstückchens die Gallengänge aus den periportalen Feldern in die *Dissesehen* Räume ein, wobei die Zellen hintereinander stehen. Zum Teil dringen sie bis zu den nächstgelegenen periportalen Feldern vor, in deren Umgebung dann deutliche Wucherungsbilder zu sehen sind (Abb. 4). Im nekrotischen Leberstückchen sind nur noch in den periportalen Feldern nach *van Gieson* rotgefärbte kollagene Fasern und nach *Mallory* blaue Fasern in der Umgebung der Gefäße nachweisbar, sonst ist das Fasergerüst nicht mehr tingierbar.

Nach 7 Tagen ist der Leberrest wesentlich kleiner geworden. Dementsprechend ist wiederum im irisnahen Anteile eine reichliche Granulationsgewebsbildung zu sehen, die den Leberrest umgibt. Die Granulationsgewebsbildung ist zum Teil auf Basis des autochthonen Bindegewebes der Leber, vor allem der periportalen Felder entstanden, daneben

stammen aber auch Capillaren von der Iris. Die Gallengangswucherung ist jetzt wesentlich ausgedehnter, wobei Knäuelbildungen entstanden sind und das Granulationsgewebe von Gängen und Straßen durchzogen wird, die sogar in die nekrotische Leber eindringen. An der Leber selbst ist im großen und ganzen auch das Fasergerüst bereits zugrunde gegangen. Auf die beschriebenen braunen Zellen im Granulationsgewebe, die anscheinend den Charakter von eisenspeichernden, modifizierten Bindegewebszellen haben und vermutlich als Reaktion auf den Gewebsabbau

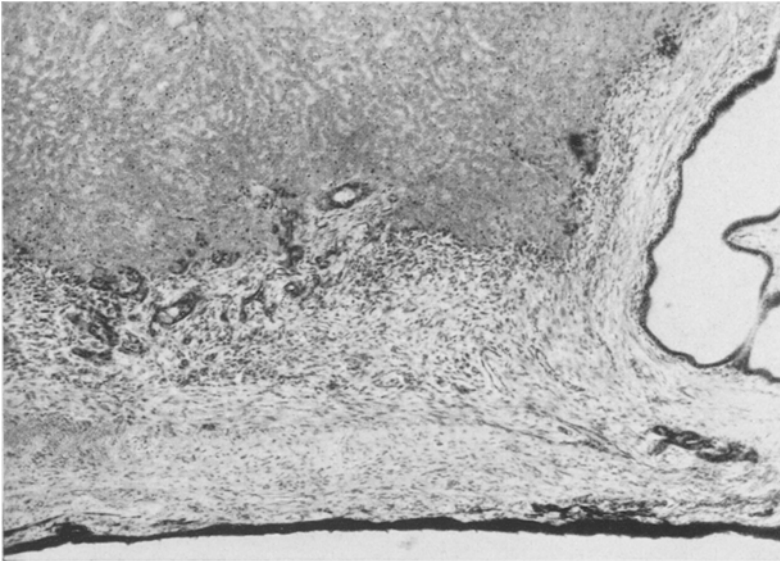


Abb. 4. Starke Vergrößerung von Abb. 3. Gallengangswucherung im Granulationsgewebe zwischen Leberstückchen und Iris mit Eindringen in das ursprüngliche Lebergewebe, dessen Zeichnung schattenhaft sichtbar ist. Großer Gallengang mit ruhendem Epithel.

aufzufassen sind, soll später eingegangen werden. Der Schwund des ursprünglichen Leberstückchens ist nach 2 Wochen noch weiter vorgeschritten.

Präparat Nr. 4310. Am 5. 6. Implantation eines Leberstückchens. Am 22. 6. ist das Auge noch leicht ciliar injiziert, die Hornhaut glänzend, klar, Vorderkammer mitteltief, Kammerwasser klar, in der Kammerbucht liegt ein gelblich-weißes Gewebstückchen.

Histologisch ist das Implantat, das bereits zum größten Teil aus einem mäßig zellreichen Granulationsgewebe besteht, mit Cornea und Iris verbunden, wobei von der Iris Capillaren in sein Stroma eindringen. Die Grenze des Stückchens gegen die Iris zu ist durch die hier stark pigmentierte vordere Grenzschichte der Regenbogenhaut deutlich erkennbar. In der Mitte des Implantates liegen jetzt allseits von Granulationsgewebe umgeben zwei Reste des ursprünglichen Leberstückchens, wobei nur ganz schattenhaft die frühere Struktur, daneben jedoch eine reichliche Durchsetzung mit zelligen Elementen zu sehen ist, die lange spindelige Kerne haben.

Es handelt sich um Bindegewebszellen die aus dem umgebenden Granulationsgewebe stammen, das Gewebstückchen durchziehen und nur eine oberflächliche Ähnlichkeit mit *Kupfferschen* Sternzellen haben. Am Rande dieses Leberrestes liegen nun in unmittelbarem Kontakt mit ihm größere zellige Elemente mit epithelähnlichen Kernen, die körnige, braune Substanzen enthalten. Bei der Berlinerblaureaktion auf Eisen geben sie eine blaugrüne bis schmutziggüne Farbe. Diese Zellen sind teils allein, teils zu kleineren Häufchen angeordnet, unregelmäßig um das Gewebstückchen gelagert und können auch die Form mehrkerniger Riesenzellen annehmen, die weitgehend an Fremdkörperriesenzellen erinnern (Abb. 5). Ähnliche,

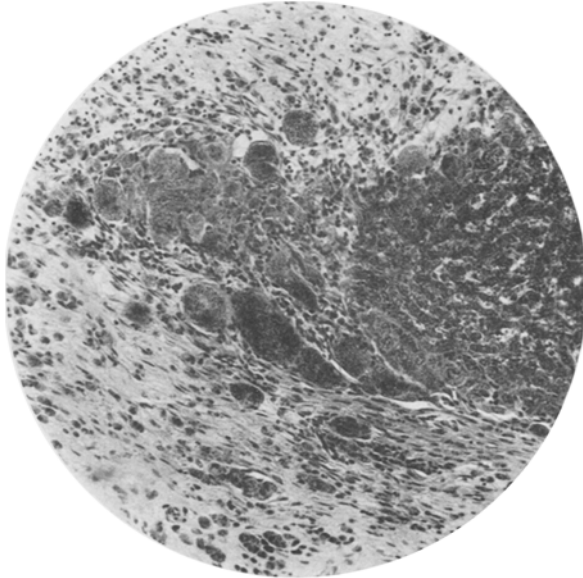


Abb. 5. 17 Tage altes Transplantat. Leberzellrest von Bindegewebszellen durchsetzt und von Granulationsgewebe umgeben, in dem sich große pigmentführende Zellen finden, die in unmittelbarer Nachbarschaft des Leberstückchens, oftmals mehrkernig wie Fremdkörperriesenzellen, liegen.

jedoch meist einkernige Zellen mit homogenem Chromatin des unregelmäßig geformten Kernes liegen in dem den Lebergewebsrest umgebenden Granulationsgewebe. Die übrigen zelligen Elemente bestehen vorwiegend aus jüngeren und älteren Bindegewebszellen, zwischen denen zahlreiche Fasern liegen, die nach *Mallory* gut darstellbar sind und mitunter im *van Gieson*-Präparat eine deutliche Rotfärbung zeigen. Zahlreiche Gallengangswucherungen, vielfach mit Lumen, sind im Granulationsgewebe eingelagert; sie bilden große Knäuel, die teils lumenhaltige, teils solide Sprossen aufweisen. An einer Stelle liegt ein von dichtgewebtem Bindegewebe umgebener Gallengang, sowie die Reste der begleitenden Arterie und Vene. Das Gewebe in der Umgebung der gewucherten präcapillaren Gallengänge ist wieder verhältnismäßig locker.

Nach 14 Tagen ist somit der Abbau des ursprünglichen Lebergewebes weit vorgeschritten, fast vollendet. Bindegewebszellen liegen nach Art von Capillarendothelien im Leberstückchen und an seiner Grenze ist ein charakteristischer Resorptionsprozeß im Gange, indem große Zellen



braunes Pigment speichern, dessen Herkunft ungeklärt ist. Bei der uncharakteristischen Eisenreaktion ist abgebauter Blutfarbstoff nicht sicher auszuschließen, für lipofuscinartiges Abnutzungspigment ist kein sicherer Anhaltspunkt zu gewinnen. Da diese Zellen auch unter Umständen den Charakter von Fremdkörperriesenzellen annehmen, dürfte die Vorstellung, es handle sich hier um phagozytierende Makrophagen, nicht unberechtigt sein. Durch diese Bilder sind auch die im übrigen morphologisch ganz ähnlichen Zellen erklärt, die ebenfalls braunes Pigment enthalten und vom Rest des Leberstückchens etwas entfernt im Granulationsgewebe liegen. Sie zeigen bei oberflächlicher Betrachtung eine gewisse Ähnlichkeit mit Leberzellen; doch spricht die eben geschilderte Entwicklung, die zwar an diesen Stellen nicht mehr erkennbar ist, ebenso dagegen, wie die Tatsache, daß man einzelne derartige Zellen eben nach Art von Makrophagen in Gefäßlumina wahrnehmen kann. Die Gallengangswucherungen, die von den präcapillaren Gallengängen auszugehen scheinen, sind bereits sehr ausgedehnt und unterscheiden sich durchaus von den wohlherhaltenen, aber keinerlei Wucherungsreaktion bietenden Gallengängen.

Bei 1 Monat alten Transplantaten findet sich wiederum ein anderes Bild. Eines von zwei entsprechenden Präparaten soll näher besprochen werden.

Präparat Nr. 4248. Am 7. 2. Implantation eines Leberstückchens. Am 6. 3. Auge blaß, im Kammerwinkel liegt auf der Iris ein gelbliches Gewebe, das von einem Pigmentsaum umgeben erscheint.

Histologisch liegt der fibrös umgewandelten Iris ein Knötchen an, das aus einem zellarmen, faserreichen Gewebe aufgebaut ist, in dem zahlreiche, große Zellen zu finden sind, die wie im epithelialen Verband liegend aussehen (Abb. 6). Sie enthalten ebenso wie die im Präparat Nr. 4310 beschriebenen Zellen ein hellbraunes, körniges Pigment, das bei der Berlinerblaureaktion wiederum den erwähnten Farbton annimmt. Auch sonst entsprechen diese, jetzt aber im Verband liegenden Zellen den vorhin beschriebenen pigmenthaltigen braunen Zellen. Zwischen ihnen sind vereinzelt Fasern nachweisbar; dagegen fällt die Gallencapillarfarbung nach *Eppinger* negativ aus. Der größte Teil des sonst verhältnismäßig zellarmen Gewebes ist von Gallengangswucherungsherden durchsetzt, die miteinander in Verbindung stehen. Auch hier weisen sie neben soliden Sprossen lichtungführende Gänge auf und sind meist knäueiförmig angeordnet. Ihr Epithel besteht nur zum Teil aus hochzylindrischen Elementen, zum größten Teil aber aus eher kubischen Zellen, die ungeordnet durcheinander geworfen erscheinen und eine nur unregelmäßige Anordnung zeigen. Die Grenze dieses Gewebes gegen die Iris selbst ist ziemlich scharf.

Nach einem Monat ist somit die Aufsaugung des ursprünglichen Leberstückchens bereits beendet, und es liegt an seiner Stelle ein jetzt bereits zellarmes, faserreiches Granulationsgewebe, das dem mit freiem Auge sichtbaren Knötchen auf der Iris entspricht. Im Vordergrund steht die Gallengangswucherung als einziger Rest des Lebergewebes. Sie scheint von den präcapillaren Gängen auszugehen. Die erwähnten Nester von epithelähnlichen, pigmenthaltigen Zellen sehen hier Leberzell-

inseln recht ähnlich. Doch lehrt der Vergleich mit jüngeren Stadien, daß es sich hier wohl nur um eine Ansammlung von Pigmentmakrophagen handelt, die sicherlich nicht als Leberzellreste oder regenerierte Leberzellen zu erklären sind. Wir glauben daher, es trotz des anscheinend epithelialen Verbandes der Zellen eher mit einer mesenchymalen Reaktion auf untergehende Gewebsteile zu tun zu haben. Die geschilderten Veränderungen sind bei noch älteren Stadien weiter entwickelt und bieten bei einem 6 Wochen und auch bei einem 2 und einem 3 Monate alten

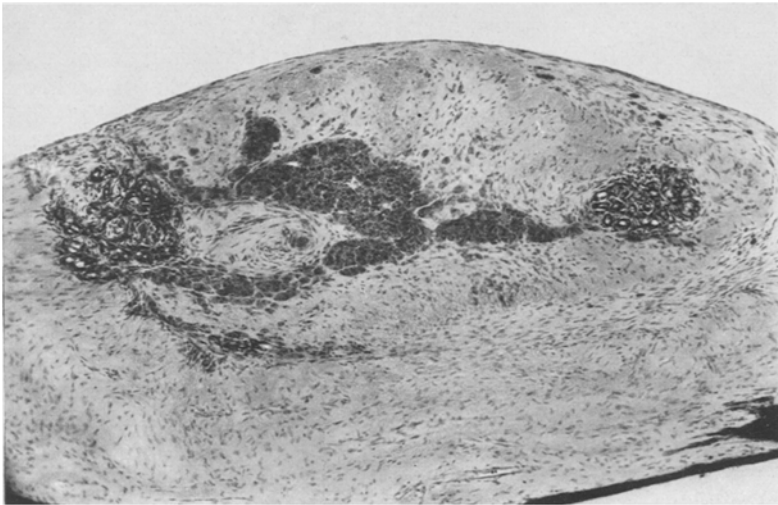


Abb. 6. 4 Wochen altes Transplantat. Zellarmes Granulationsgewebe mit knäuelförmiger Gallengangswucherung und Pigmentmakrophagen, die wie im epithelialen Verband zu liegen scheinen.

Implantat durchaus ähnliche Bilder, auf deren nähere Beschreibung verzichtet werden kann. Die Gallengangswucherung erscheint dabei noch ausgedehnter, während eine entzündliche Infiltration kaum mehr zu erkennen ist. Die pigmenthaltigen Zellen, die wir auf Grund der früheren Studien als Makrophagen bezeichnen müssen, könnten hier noch mehr bei Unkenntnis der obigen Präparate als Inseln regenerierter Leberzellen angesprochen werden. Es sei noch von den restlichen Versuchen ein Präparat erwähnt, das durch Enucleation eines Auges gewonnen wurde, dem 8 Monate vorher ein Leberstückchen autoplastisch eingepflanzt worden war.

Präparat Nr. 4412. 5. 6. 35. Implantation eines Leberstückchens in die vordere Augenkammer. 17. 2. 36. Das Auge ist blaß. Im Kammerwinkel liegt ein ungefähr 3 : 3 mm großes gelbliches Knötchen.

Histologisch findet sich wieder ein faserreiches, zellarmes Gewebe, das einerseits mit der Hornhaut, andererseits mit der Iris verwachsen ist. Das Gewebe ist im corneanahen Anteil lockerer gewebt als in den irisnahen Teilen. Es enthält eben-

falls große, zu scheinbar epithelialen Verbänden angeordnete Zellen, die ein braunes, körniges Pigment enthalten, aber keine Gallencapillaren bei der spezifischen Färbung erkennen lassen. Derartige Zellen finden sich auch in den Saftspalten der Hornhaut und Sklera in der Gegend des Limbus. Sie liegen in schmalen Reihen, wobei keinerlei Reaktion des umgebenden Gewebes zu sehen ist. Daneben sieht man Gallengangswucherungen in Knäuelform, die dicht aneinander liegen; zwischen ihnen fehlt fast völlig ein Zwischengewebe. Sie zeigen nur spärlich Lichtungen, an einigen Stellen scheint sogar das Epithel mehrschichtig zu sein. Größere Gallengänge sind nicht zu sehen (Abb. 7).

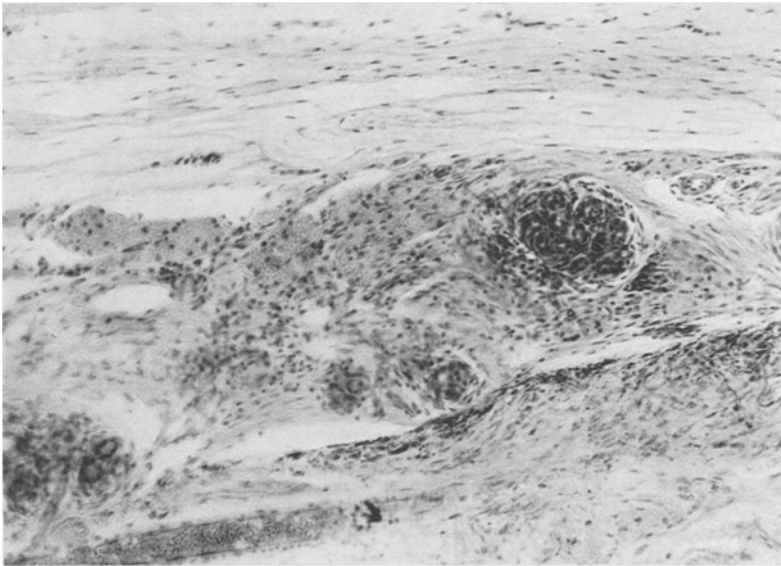


Abb. 7. 8 Monate altes Transplantat. Der Iris angelagert Ansammlungen von Makrophagen, die braunkörnige Massen enthalten, sowie Gallengangswucherungen mit niedrigem, mehrreihigem Epithel, in das zellarme Granulationsgewebe eingebettet.

So sehen wir also nach ungefähr 8 Monaten im Transplantat noch recht lebhaft gewucherte Gallengänge, während das umgebende Bindegewebe bereits vollkommen zur Ruhe gekommen zu sein scheint.

Die vorgebrachten Befunde sollen den Ablauf des morphologischen Geschehens in einem 2 Tage bis über 8 Monate alten Leberimplantat im Auge veranschaulichen. Wir wollen nun die histologischen Veränderungen zusammenfassend besprechen und die allgemein bedeutungsvollen Gesichtspunkte hervorheben.

Das Leberimplantat im Auge erscheint von mehreren Gesichtspunkten bedeutungsvoll. Zunächst sollte versucht werden, ein Leberzellen führendes Implantat fernab vom Muttergewebe seiner Zirkulation beraubt zu beobachten, wobei es noch günstig schien, daß das Implantat durch die durchsichtige Cornea der Beobachtung zugänglich war. Wäre es gelungen, die Leberzellen lebend zu erhalten oder gar zu weiterem Wachstum

anzuregen, so wäre ein Weg gegeben, um zahlreiche physiologische Versuche durchzuführen. Die histologische Untersuchung zeigt aber, daß die Leberzellen unter den gegebenen Bedingungen zugrunde gehen und dies im Gegensatz zu vielen anderen parenchymatösen Organen. Das Leberstückchen erleidet als erste Veränderung eine anfänglich herdförmige Nekrose der Leberzellen selbst, die ihre Kernfärbbarkeit einbüßen. Das Fasergerüst als das wesentlich widerstandsfähigere Gewebe bleibt länger bestehen, dann schwindet auch dieses. Das Leberstückchen wird an zahlreichen Stellen von Leukocyten durchsetzt, die die Auflösung des Gewebes unterstützen; an den Stellen dieser Infiltration schwindet auch rascher die Färbbarkeit des Fasergerüsts. In den der Iris anliegenden Teilen des Gewebstückchens tritt nun deutlich ungefähr am 3. Tag eine bindegewebige Reaktion auf, welche vorzugsweise von den periportaln Feldern ausgeht, wobei an der Bildung des faserreichen Granulationsgewebes mehrere Zellarten beteiligt sind. Vornehmlich sind es die Mesenchymzellen der Leber selbst, die zu wuchern beginnen, neue Capillaren aussprossen lassen, wobei manchmal die Gitterfasern der Leber in diesem neugebildeten Bindegewebe erhalten bleiben. Weiters kommen, wenn auch spärlich, Capillaren von der Iris, die Fibroblasten mit sich führen. Wenn auch die Rolle der Irisgefäße an diesem Neuaufbau sehr gering zu sein scheint, so gibt sie sich doch darin kund, daß zuerst im irisnahen Anteil diese Veränderungen Platz greifen. Schließlich sind aber auch Gallengangsepithelien an dieser Neubildung insoweit beteiligt, als von den erhaltenen periportaln Feldern aus, in erster Linie im irisnahen Anteil, eine Wucherung der Gallengänge einsetzt, die knäueiförmig hypertrophieren, wobei einzelne dieser Gallengangswucherungen den Bereich der periportaln Felder verlassen und sich im Granulationsgewebe ausbreiten, ja mitunter eine Kommunikation zwischen den Wucherungsherden in den ehemaligen periportaln Feldern herstellen. Die Gallengangswucherung beginnt etwa am 5. Tag. Im Laufe der Zeit schmilzt das eigentliche Lebergewebe immer mehr zusammen, wobei neben einer wechselnd ausgebildeten leukocyitären Durchsetzung das umliegende Granulationsgewebe führend an den Abbauvorgängen beteiligt ist. Es entsteht auf der Basis des Lebergewebes vorwiegend am Rand des Stückchens und entsendet seine Ausläufer in das Lebergewebe. Schließlich ist in späteren Stadien das ganze vom Rand her immer mehr verkleinerte Leberstückchen vollständig von Bindegewebszellen durchsetzt. An diesem Auflösungsvorgang sind aber weiters die Gallengangswucherungen beteiligt, deren Ausläufer in das Lebergewebe eine Strecke weit eindringen, bis sie sich mit ähnlichen Wucherungen in den nächstgelegenen periportaln Feldern vereinigt haben. Schließlich wäre noch eine weitere Art von Zellen im Granulationsgewebe zu besprechen, nämlich die beschriebenen großen Zellen mit den epitheloiden Kernen, die bräunliche Massen gespeichert enthalten. Diese Zellen, die in manchen Stadien an

Fremdkörperriesenzellen in der Form und der Anordnung ihrer Kerne erinnern, liegen in unmittelbarer Nähe des erhaltenen Leberstückchens und erwecken so den Eindruck, als ob sie aus dem in Auflösung begriffenen Stückchen einzelne Bestandteile phagozytieren würden. Schließlich liegen diese Zellen verstreut im Granulationsgewebe und endlich in späteren Stadien liegen sie in größeren Verbänden, die durchaus epithelialen gleichen. Zu dieser Zeit, es handelt sich etwa um einen Monat nach der Implantation, ist das ursprüngliche Leberstückchen bereits verschwunden und auch das Granulationsgewebe ist bereits wesentlich zellärmer, während diese Zellhaufen neben den Gallengangswucherungen das Bild beherrschen.

Daß es sich bei diesen Zellen tatsächlich um phagozytierende Elemente, um Makrophagen handelt, zeigt in erster Linie ihre Entstehung. Es sind dabei durchaus gleichartige Zellen zu beobachten, die den Charakter von Fremdkörperriesenzellen besitzen. Auch spricht der Umstand, daß man einzelne derartige Zellen in Gefäßen und in Saftspalten sehen kann, und vielleicht auch der Ausfall der Eisenreaktion dafür. Schließlich sei noch das Fehlen von Gallencapillaren in ihnen nach der Methode von *Eppinger* erwähnt. Doch müssen wir betonen, daß von *Herxheimer* und *Jorns*, ebenso wie von *Mitsuda* aus dem Institut von *Lubarsch*, die sich mit der Histologie von Lebertransplantaten unter die Haut beschäftigt haben, über in mancher Hinsicht ähnliche Bildungen wie die unseren berichtet wird, von denen aber die Beobachter annehmen, daß es sich um Leberzellregenerate handelt. Verschiedene ihrer Färbungsmethoden wie z. B. die Fettfärbung waren uns bei der Celloidineinbettung des Materials nicht möglich. Trotzdem glauben wir an der Tatsache festhalten zu können, daß es sich bei unseren Versuchen um mesenchymale Abraumzellen nach Art der Makrophagen handelt, während die Leberparenchymzellen zugrunde gehen und eine Regeneration völlig ausbleibt. Ob es unter anderen Bedingungen im Transplantat zur Neubildung von Leberzellen kommt, können wir nicht entscheiden. Jedenfalls kann man diese braunen Zellen auch noch in unserem ältesten Transplantat nach über 8 Monaten beobachten, während sonst nur noch die Gallengangswucherung als Rest des ursprünglichen Lebergewebes vorhanden ist.

Die Gallengangswucherung hat anscheinend die ganze Zeit bestanden und ist nach 8 Monaten kaum zur Ruhe gekommen. Zum Verständnis dieser lang dauernden Wucherungen könnte vielleicht die Ähnlichkeit dienen, die diese Bilder mit den Wucherungen bei der Lebercirrhose und anderen Parenchymschädigungen der Leber haben. In unserem wie in diesen Fällen geht die Gallengangswucherung von einer bestimmten Stelle im Gallenwegsystem aus, nämlich von der Grenze zwischen Gallencapillaren und Gallengängen, den sog. präcapillaren Gallengängen oder, wie *Eppinger* sie nennt, der Ampulle. Daß die größeren Gallengänge an diesen Wucherungsprozessen vollständig unbeteiligt sind, sieht man auch

an den größeren Gallengängen in unseren Transplantaten, die im Gegensatz zu den lebhaften Wucherungen der kleinen Gallenwege ein vollkommen ruhendes Epithel aufweisen. Nun wurde von *Eppinger* und seinen Mitarbeitern angenommen, daß die Gallengangwucherung bei der Cirrhose in vielen Fällen eine Beantwortung der Durchtrennung des Gallenwegsystems im Bereiche der Ampulle darstelle und dieser Vorgang den Wucherungen der Amputationsneurome entspreche. Für diese Anschauungen sprachen auch Untersuchungsergebnisse des einen von uns, daß nämlich Gallengangwucherungen im Tierversuch nur dann auslösbar sind, wenn ein pathologischer Prozeß die Acinusperipherie erreicht, also an der Grenze zum periportalen Feld die Ampulle durchtrennen kann, während Wucherungen ausbleiben, wenn eine schwere akute Leberatrophie auf das Läppchenzentrum und die intermediäre Zone beschränkt bleibt, die Läppchenperipherie aber unversehrt läßt. Daß auch auf anderem Wege solche sogenannte Gallengangwucherungen entstehen können, ist damit durchaus nicht ausgeschlossen wie z. B. durch unmittelbare Umwandlung von Leberzellen im Sinne *Herxheimers* oder unter dem Einfluß fermentativer Reize von seiten des Bindegewebes nach *Doljanski* und *Roulet*.

Der Sinn dieser Wucherungen könnte vielleicht in dem Bestreben zu suchen sein, durch die Wucherung eine Verbindung zwischen den Gallengängen und den Gallencapillaren beziehungsweise den Leberzellbalken wieder herzustellen und so der Galle neuerlich einen Abfluß zu schaffen. Daß solche Wiedervereinigungen morphologisch nachweisbar sind, wurde bereits vor längerer Zeit von *Heß* und *Hayami* beschrieben. Unsere Transplantate bieten nun eine wertvolle Stütze dieser Vorstellung. Auch hier ist es durch die Parenchymzerstörung zu einer Durchtrennung im Bereiche der Präcapillaren gekommen, was mit einer hochgradigen, fast blastomatösen Gallengangwucherung beantwortet wird. Hier ist es freilich ein von vornherein frustrierender Versuch. Auf die lange Dauer des Bestehens dieser Wucherungen sei daher nachdrücklichst hingewiesen.

Abgesehen von den bereits besprochenen proliferativen Vorgängen sei noch auf eine Eigentümlichkeit der regressiven Vorgänge im Parenchym des Implantates hingewiesen. In den ersten Tagen nach der Einpflanzung ist die Nekrose des Lebergewebes kenntlich an der Kernunfärbbarkeit besonders in den peripheren, der Iris anliegenden Teilen ausgesprochen, während im Zentrum des implantierten Stückchens innerhalb des beschriebenen Leukocytenwalles eine Zone liegt, in der die Kernfärbbarkeit zwar geschädigt, aber noch erkennbar ist. Es entspricht dieses Verhalten durchaus den Angaben, die *Letterer* über Lebertransplantate in die freie Bauchhöhle machte und die von *Rössle* bestätigt wurden. Nach den Vorstellungen der beiden Untersucher soll das vom Rand her in das Implantat eindringende Serum neben Ernährungsstoffen auch zellschädigende, zu Zellabbau führende Stoffe enthalten und so die peripheren

Teile des Implantates zunächst stärker schädigen, wobei auf die von *Schürmann* und *Doljanski* betonte gewebserstörende Kraft der lebenden Säfte (Dysorie) hingewiesen wurde. Daß dieser Vorgang bei den Implantationen *Letterers* und *Rössles* in die freie Bauchhöhle soviel klarer erkennbar ist, dürfte wohl zwanglos mit dem verschiedenen Verhalten der Peritonealflüssigkeit und des Kammerwassers zu erklären sein. Wenn bei unseren Versuchen die proliferativen Veränderungen weitaus mehr das Bild beherrschen als bei *Letterer* und *Rössle*, so spielt wohl hier die nahe Verbindung mit der gefäßreichen Iris eine bedeutende Rolle. Denn in den der Hornhaut zugekehrten Teilen des Implantates bleiben die proliferativen Vorgänge aus.

Abschließend glauben wir sagen zu können, daß sich zwar unsere Hoffnung im Lebertransplantat in die Vorderkammer des Auges ein Mittel zur unmittelbaren Beobachtung von Lebergewebe zu besitzen, nicht erfüllt hat, daß wir aber einige Beiträge zum Abbau des Lebergewebes beibringen können und hier vielleicht eine Versuchsanordnung vorliegt, die für das Studium der Beeinflussung dieser Abbauvorgänge geeignet ist. In vieler Hinsicht gelten ja hier die gleichen Gesichtspunkte, die *Podleschka* und *Dworschak* bezüglich der Autotransplantation von Ovarial-, Tuben- und Uterusgewebe in die Vorderkammer des Auges hervorgehoben haben. In den ersten Tagen dürfte die Ernährung nur durch Diffusionsvorgänge vom Kammerwasser aus erfolgen. Schon nach 5 Tagen beteiligt sich nachweislich die Iris an der Ernährung, da zu dieser Zeit capillare Verbindungen zwischen dem entzündeten Organ und dem neugebildeten Granulationsgewebe sichtbar sind, wie dies auch *Dworschak* und *Podleschka* bei ihren Untersuchungen fanden. In den Versuchen von *Heckel* und *Kretschmer* war bei Prostataüberpflanzungen erst am 9. Tag nach der Implantation die Gefäßversorgung des Implantates von der Iris aus nachweisbar. Ebenso wie bei der Leber die Gallengangsepithelien erhalten bleiben und wuchern, so bleiben auch Uterus-, Tuben- und Deckepithel der Ovarien erhalten, ja es kommt sogar zu Wucherungsvorgängen, indem das Epithel die Iris überziehen kann. Im Ovarium bleiben nach *Dworschak* und *Podleschka* die anscheinend resistenteren Primärfollikel erhalten, während die höher differenzierten reifen Follikel ebenso zugrunde gehen, wie in unseren Transplantaten die Leberparenchymzellen. In den ersten Tagen ähnelt der Ablauf dieses Vorganges vielleicht Bildern, die in Gewebekulturen angetroffen werden, so daß für den geschilderten Verlauf der Leberimplantation ins Auge die Bezeichnung *Kohns* „Organzüchtung“ ebenso berechtigt erscheint, wie für die Implantation von Ovarium, Tube oder Uterus.

## Literaturverzeichnis.

*Allen, E.* u. *F. O. Priest*: Surg. etc. **55**, 535 (1932). — *Böck, J.* u. *L. Brings*: Wien. klin. Wschr. **1934 II**, 1501. — *Doljanski, L.* u. *Fr. Roulet*: Virchows Arch. **292**, 256 (1934). — *Dooremal, J. C.*: Graefes Arch. **19**, 359 (1873). — *Dworschak, H.* u. *K. Podleschka*: Med. Klin. **1933 II**. — *Z. Geburtsh.* **108**, 354 (1934). — *Zbl. Gynäk.* **58**, 1343 (1934). — *Arch. Gynäk.* **155**, 381; **175**, 229 (1934). — *Eppinger, H.*: Beitr. path. Anat. **31**, 230 (1902). — *Eppinger, H.*, *H. Kaunitz* u. *H. Popper*: Die seröse Entzündung. Wien: Julius Springer 1935. — *Geyer, M.* u. *B. Prister*: zit. nach *Zbl. ophthalm.* **31**, 547 (1934). — *Goldzieher, W.*: Arch. f. exper. Path. **2**, 388 (1874). *Hayami, T.*: Beitr. path. Anat. **38**, 280 (1906). — *Heckel, N. J.* u. *H. J. Kretschmer*: Surg. etc. **61**, 1 (1935). — *Herrenschwand, F. v.*: Z. Augenheilk. **84**, 263 (1934). — *Herzheimer, G.*: Beitr. path. Anat. **43**, 84 (1908). — *Herzheimer, G.* u. *G. Jorns*: Beitr. path. Anat. **75**, 157 (1926). — *Heß, O.*: Beitr. path. Anat. **56**, 22 (1913). — *Koch, C.*: Zit. nach *Zbl. Ophthalm.* **31**, 651 (1934). — *Kohn, A.*: Diskussionsbemerkung. Med. Klin. **1933 II**. — *Letterer, E.*: Verh. dtsh. path. Ges. 27. Tagg Rostock **1934**, 256. — *Litt, S.*: Amer. J. Obstetr. **26**, 37 (1933). — *Mitsuda*: Virchows Arch. **248**, 91 (1924). — *Neumann, R.*: Arch. Gynäk. **150**, 395 (1932). — *Popper, H.*: Virchows Arch. **298**, 574 (1937). — *Rössle, R.*: Sitzgsber. preuß. Akad. Wiss., Physik.-math. Kl. **1936 III**. — *Schürmann, P.*: Verh. dtsh. path. Ges. 27. Tagg Rostock **1934**, 259. — *Spirito, F.*: Arch. Ostetr. **40**, 719 (1933). — *Törö, E.*: Arch. exper. Zellforsch. **15**, 312 (1934).

---