

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Halle. — Direktor: Professor
Dr. *Werner Gerlach*.)

Der Fremdblutabbau bei neugeborenen und jugendlichen normergischen und allergischen Meerschweinchen.

Von
Werner Gerlach.

(Eingegangen am 19. August 1929.)

Unter den zahlreichen Fragestellungen, die uns heute noch das gewaltige Gebiet der Immunitätswissenschaft bietet, ist eine der interessantesten und klinisch wichtigsten zweifellos die der Immunitätsleistungen des neugeborenen und jugendlichen Individuums und die Beziehungen zu der Immunitätsleistung der Mutter. Am klarsten hat wohl *Ehrlich* die Punkte herausgehoben, an denen die Untersuchung einzusetzen hat, und er selbst hat in nicht geringem Maße zu der Klärung der Immunität des Neugeborenen beigetragen. Drei Möglichkeiten hat *Ehrlich* erwogen: den Übergang des Antigens auf die Frucht bei aktiver Immunisierung der Mutter, wodurch es zu aktiver Immunisierung der Frucht kommt; die aktiv oder passiv immunisierte Mutter gibt diaplacentar an die Frucht die gebildeten Antikörper ab und immunisiert sie damit passiv; und schließlich, den übergehenden Antikörpern haften Antigenreste an, so daß die Frucht gewissermaßen aktiv und passiv immunisiert wird. In den folgenden Ausführungen soll der Versuch gemacht werden, durch morphologische Untersuchung festzustellen, inwieweit bei einer bestimmten Tiergruppe die Bildung bestimmter Antikörper in utero und am Neugeborenen und Jugendlichen nachgewiesen werden kann.

In Band V der Krankheitsforschung berichtet *Becker* über Versuche an jungen Hunden, an denen er die mesenchymalen Abwehrleistungen studierte und in deren Ergebnissen er eine Bestätigung der Tatsache findet, daß junge Individuen mit Bezug auf ihre Immunitätsreaktionen schlechter ausgerüstet sind als Erwachsene. Daß wir uns seinen Schlußfolgerungen nicht voll anschließen können, insbesondere mit Bezug auf die Bildung lymphoid-plasmacellulärer Wucherungen beim Erwachsenen als Ausdruck cellulärer Reaktionen im Gegensatz zum jugendlichen Organismus, hat *Korsch* erwähnt. In einem Punkte aber weichen die Ergebnisse *Beckers* von unseren (*Gerlach* und *Finkeldey*) ab, nämlich mit

Bezug auf die Lunge, an der *Becker* bei jungen Hunden eine lebhaftere Beteiligung bei der Fremdblutresorption feststellte, als das in unseren Versuchen der Fall war. Es ist allerdings mißlich, daß wir nicht ohne weiteres die Befunde an jungen Hunden mit denen am Meerschweinchen vergleichen können, da insbesondere Untersuchungen an verschiedenen Tierarten gezeigt haben, daß die Antikörperbildung im Neugeborenen sowohl nach der Tierspezies als mit Bezug auf bestimmte Antikörper eine außerordentlich verschiedene ist. Trotzdem glauben wir darauf hinweisen zu müssen, daß die Versuchsergebnisse *Beckers* auch eine andere Deutung zulassen. Schon bei normergischen Tieren, denen er Taubenblutkörperchen in die Blutbahn einführte, glaubt er eine sichere Verarbeitung eines wenn auch nicht großen, so doch nennenswerten Teils des Fremdbluts in der Lunge festgestellt zu haben. Er erwägt selbstverständlich die Möglichkeit, daß es sich auch um embolierte Fremdblutkörperchen handeln könnte. Es ist nicht recht verständlich, weshalb *Becker* zu dem Ergebnis kommt, daß die Fremdblutkörperchen in der Lunge selbst verarbeitet werden, da er seine morphologischen Untersuchungen in sehr geschickter Weise durch Zellzählung im strömenden Blut ergänzte. Diese Zählungen ergeben aber, daß schon nach 5 Minuten, in stärkerem Maß zwischen 20 und 60 Minuten nach der Fremdbluteinspritzung mit Fremdblut gespeicherte Zellen im Blute kreisen. Es scheint uns danach viel wahrscheinlicher zu sein, daß die in der Lunge vorgefundenen Phagocytosen von Fremdblut eben mit dem Blute dorthin verschleppt worden sind. Im übrigen weist aber *Becker* ausdrücklich darauf hin, daß auch in seinen Versuchen die Hauptmasse des Fremdblutes in Leber und Milz gefunden wird.

Beim sensibilisierten Tier erhebt *Becker* Befunde, die sich in ihren Ergebnissen weitgehend mit unseren am Meerschweinchen gemachten decken, nur daß er auch hier wieder eine stärkere Beteiligung der Lunge findet, die wir am Meerschweinchen nicht erheben konnten.

Die nachfolgenden Versuche stellen den 2. Teil von Untersuchungen dar, die wir zur Frage der Abwehrfähigkeit jugendlicher Organismen ausgeführt haben. Der 1. Teil, der von Frl. *Korsch* bearbeitet wurde, beschäftigte sich mit der Abwehrleistung des Neugeborenen gegenüber lokalen Reizen und Infekten, wie Terpentin, Staphylokokken, sie wurden ergänzt durch eine Reihe von bakteriologisch-serologischen Untersuchungen über die bactericide Kraft des Serums und die Immunitätsleistungen bei neugeborenen Kaninchen. Weiter untersuchte *Korsch* eingehend die Frage, ob der jugendliche Organismus instande ist, die stürmische anaphylaktische Reaktion der hyperergischen Entzündung hervorzubringen.

Der 2. Teil der Untersuchungen, über den hier berichtet wird, dient der Prüfung der Frage nach einer „allergischen Individualität“ des

Neugeborenen, sie dient gleichzeitig der Beurteilung von morphologischen Unterschieden zwischen normergischen und allergischen Tieren, sie dient ferner dem Vergleich der morphologischen Bilder bei der Fremdblutverarbeitung in jugendlichen und erwachsenen Tieren. Um diese Vergleichsmöglichkeiten zu haben, wandten wir wie in unseren früheren Untersuchungen gewaschene Hühnerblutkörperchen an, die hier nicht immer in Venen, sondern teilweise auch in das Herz unmittelbar eingespritzt wurden. Das Fremdblut wurde sowohl eben geborenen Tieren als auch jungen Tieren eingespritzt, welche passiv bereits mit Hühnerblut (diaplacentar) vorbehandelt waren. Da die Meerschweinchen 49 Tage tragen, wurden die mütterlichen Tiere vom 20. Tag des Tragens an mit Hühnerblutkörperchen einmal oder mehrmals vorbehandelt. Die Versuche wurden ausschließlich morphologisch ausgewertet, serologische Untersuchungen wurden nicht angestellt. Von den zahlreichen Versuchen werden hier nur Einzelbeispiele gebracht, da sich das Wesentliche der Ergebnisse aus ihnen ohne weiteres erkennen läßt.

Die Einteilung der Versuche ergibt sich von selbst: es wurden in der 1. Gruppe neugeborene Tiere mit Hühnerblutkörperchen behandelt, deren Mütter nicht vorbehandelt waren, in der 2. Gruppe neugeborene Tiere, deren Mütter während der Gravidität mit Hühnerblut sensibilisiert wurden, und schließlich in der 3. Gruppe neugeborene Tiere mit Hühnerblutkörperchen vorbehandelt und die Erfolgeinspritzung zu einem späteren Zeitpunkt ihres Lebens gegeben.

Gruppe 1. Meerschw. 9, 2 Tage alt, männlich, erhält 0,5 ccm Hühnerblutaufschwemmung in die linke Vena jugularis. Getötet nach $\frac{1}{2}$ Stunde.

Lunge: Mäßig stark gebläht. Hyperämisch. Die Capillaren teilweise stark vollgepfropft mit roten Blutkörperchen. An einzelnen Stellen kleine Blutungen, denen keine Fremdblutkörperchen beigemischt sind. In manchen Capillaren stecken Hühnerblutkörperchen, jedoch sehr selten oder fast nie isolierte, sondern stets zusammengeschmolzene Konglomerate. Den auffallendsten Befund bieten aber einzelne kleine Lungenarterienästchen. Während die größeren Lungenarterien innerhalb des in ihnen enthaltenen Blutes einzelne oder mehrere Hühnerblutkörperchenkonglomerate enthalten, die vielfach bereits von Freßzellen umflossen sind, zeigen die kleineren Lungenarterien typische Fremdblutembolien, und zwar embolisierte Zellen, welche Hühnerblutkörperchenkonglomerate phagocytiert haben. Einzelne Ästchen der Lungenarterien sind so gut wie vollkommen durch solche Embolien verstopft. Benachbarte Lungenvenenäste dagegen enthalten so gut wie keine, jedenfalls nur einzelne Fremdblutkörperchen. Im ganzen ist die Lunge erheblich reicher an Hühnerblutkörperchen als zum gleichen Zeitpunkt beim erwachsenen Tier. Leukocyten finden sich im interstitiellen Gewebe reichlich, perivaskuläre Zellanhäufungen fehlen fast vollkommen. Es gelingt mancherwärts, wenn man eine Capillare im idealen Querschnitt getroffen hat, völlig eindeutig zu zeigen, daß die im Interstitium liegenden Hühnerblutkörperchen tatsächlich embolisiert sind.

Leber: Die Leber ist überschwemmt mit Hühnerblutkörperchen. Die Capillaren sind stark erweitert, das ganze Organ zeigt das Bild einer ausgesprochenen Stauungsleber. Die Hühnerblutkörperchen sind zu großen Konglomeraten zu-

sammengeschmolzen, welche bereits weitgehend zu *Kupfferschen* Sternzellen in Beziehung getreten sind. Die *Kupfferschen* Sternzellen sind enorm vergrößert, ihre Kerne geschwollen, ihr Protoplasma umfließt die Hühnerblutkörperchenkonglomerate. Im übrigen fehlen alle cellularen Reaktionen. Eine Vermehrung von *Kupfferschen* Sternzellen scheint vorhanden zu sein, hier und da finden sich auch sichere Mitosen. Den auffallendsten Befund zeigen jedoch die Äste der *Lebervenen*. Außer dem Eigenblut enthalten sie in großer Menge Hühnerblutkörperchen, und zwar nur ganz vereinzelt isolierte. In der Mehrzahl sind es die gleichen Konglomerate, wie sie sich in den Capillaren steckend finden. Die Ästchen der Leberarterie und der Pfortader sind so gut wie völlig frei von Hühnerblutkörperchen. Die Betrachtung größerer Lebervenenäste zeigt die große Menge der darin enthaltenen Fremdblutkörperchen. In dünnen Schnitten läßt sich nun in den Lebervenen feststellen, daß so gut wie sämtliche Hühnerblutkörperchenkonglomerate nicht mehr frei, sondern phagocytiert sind. Um die Konglomerate herum liegt langgestreckt manchmal zu schmalster Halbmondform ausgezogen der Kern einer *Kupfferschen* Sternzelle, und im Verhalten zu den umgebenden roten Eigenblutkörperchen läßt sich die Grenzfläche des umfließenden Plasmas beurteilen. Die Hyperämie und Überfüllung der Capillaren ist wiederum in der Peripherie der Leberläppchen am stärksten, nach dem Zentrum zu folgt eine Schicht, in der sich nur spärliche Hühnerblutkörperchen finden, in der Zentralvene sind meist wieder gehäuft Hühnerblutkörperchen vorhanden. In dem Lebervenenblut finden sich, wenn auch selten, monocytäre Zellen, welche keine Hühnerblutkörperchen phagocytiert haben, doch ist das die Ausnahme. Weitaus die Regel stellt es dar, daß sie phagocytierte Fremdkörperkonglomerate enthalten.

Milz: Zeigt große, schon gut ausgebildete Follikel ohne deutlich abgesetzte Keimzentren. Die Verteilung des Hühnerblutes ist in diesem Stadium völlig diejenige in einer Erwachsenenmilz. In großer Zahl liegen die Hühnerblutkörperchen um die Lymphknötchen herum, während deren Zentrum vollkommen frei von ihnen erscheint. Auch in der Pulpa verteilt finden sich Hühnerblutkörperchen, jedoch nicht annähernd in dem Maße wie in der Umgebung der Follikel. Die Zahl der isolierten und isoliert verhafteten Hühnerblutkörperchen ist größer als in der Leber. Doch gilt dies in der Hauptsache nur im Pulpareticulum. In der unmittelbaren Umgebung der Lymphknötchen, in der Zone der Häufung fallen dieselben großen Konglomerate auf wie in der Leber. Die Verarbeitung innerhalb der Zellen ist zum Teil eine recht weit fortgeschrittene. Die Kerne sind erheblich abgeblaßt und beginnen bereits zu verschwimmen. Die ganze Milz befindet sich zweifellos in einem enormen Reizstadium, die Kerne sind durchweg vergrößert, haben bizarre Formen, die Zahl der Phagocytosen ist ungeheuer groß. In dem Präparat enthaltene größere Milzvenenästchen sind fast vollkommen frei von Hühnerblutkörperchen.

Vergleichen wir den hier erhobenen Befund mit unserm, früher beim erwachsenen Meerschweinchen erhobenen, so ergibt sich als tatsächlicher Unterschied der von *Becker* gleichfalls erhobene, daß sich in der Lunge eine große Zahl von Fremdblutkörperchen nachweisen läßt. Unsere Feststellungen deuten jedoch darauf hin, daß die in der Lunge liegenden Hühnerblutkörperchen nicht primär dort festgehalten, sondern von der Leber aus dorthin verschleppt wurden. Wir sehen in dem Verhalten der Leber den wesentlichen Unterschied zwischen neugeborenem und erwachsenem Tier. Die celluläre Ausrüstung des Neugeborenen arbeitet zunächst ganz in der gleichen Weise wie die des Erwachsenen — die

Hühnerblutkörperchen werden angehalten, umflossen, phagocytiert, sie verschmelzen zu größeren Verbänden miteinander, im Gegensatz aber zu dem Erwachsenen werden die phagocytierten Konglomerate in großer Menge aus der Leber herausgeschleppt und in die Lunge embolisiert. Beim erwachsenen Tiere kommen nur höchst selten Fremdblutkörperchen aus der Leber heraus, da sie so gut wie nie ins Läppchenzentrum und in die Zentralvene gelangen, sondern regelmäßig in der Läppchenperipherie und in der intermediären Zone festgehalten werden. Selbstverständlich haben wir uns überlegt, ob die Quantität der eingespritzten Hühnerblutkörperchen eine Rolle spielen könnte, doch glauben wir dies ablehnen zu sollen. Die Tiere erhielten nur die Hälfte der Hühnerblutkörperchen-Aufschwemmung, wie sie erwachsenen Tieren gegeben wurde, ferner waren die Verhältnisse die gleichen bei Tieren, die nur einen Teil dieser Menge in die Blutbahn eingespritzt erhielten. Zur Erklärung müssen wir zwei Möglichkeiten heranziehen. Es ist denkbar, daß bei den neugeborenen Tieren die Reticulumzellen der Leber sich rascher aus dem Verbande lösen und damit beweglich werden, als das beim erwachsenen Tier der Fall ist. Die zweite Möglichkeit wäre ein Sperrmechanismus, etwa im Sinne einer Leimung, einer humoralen Haftung des Fremdbluts in der Leber, die beim Neugeborenen noch nicht ausgebildet ist. Die ursprüngliche Annahme, daß die großen Hühnerblutkörperchenkonglomerate schon aus mechanischen Gründen in der Leber steckenbleiben, weil sie eben zu groß sind, um die Capillaren bis zur Zentralvene passieren zu können, ist nicht zu halten, da Hühnerblutkörperchenkonglomerate derselben Größe sogar beim neugeborenen Tier mit dem viel engeren Capillarsystem in Zentralvenen und große Lebervenen, wie oben gezeigt wurde, in großer Menge in die Lunge gelangen können.

Gruppe 2. Meersch. 5. Am 12. V. intraperitoneal 1 ccm Hühnerblutkörperchen. Das Tier wirft in der Nacht vom 21. zum 22. drei lebende Junge. Das Muttertier erhält am 4. VI. 1 ccm Hühnerblutkörperchen in die Vena jugularis eingespritzt. Nach 1½ Minuten Zuckungen, Lähmung der Hinterbeine, nach 8 Minuten schwerer Shock, Stuhl- und Urinabgang, Krämpfe. Das Tier wird in schwerkrankem Zustande 12 Uhr 20 Minuten getötet. Die Befunde an Lunge, Leber und Milz decken sich vollkommen mit denen, wie ich sie in früheren Arbeiten veröffentlicht habe. Man kann vielleicht sagen, daß bei dem hier untersuchten Tiere die Hämolyse schon außerordentlich weit fortgeschritten ist, da sich nur in geringer Zahl Hühnerblutkörperchenschatten und stark abgeblaßte Kerne in allen Auflösungsgraden finden. In der Milz sind noch mehr Hühnerblutkörperchenreste nachzuweisen als in der Leber. Auch enthält die Milz wiederum in Reticulumzellen phagocytiert die schon früher beschriebenen homogenen karmesinroten Massen, die offenbar aus zugrundegehendem Fremdblut entstehen. Die Lunge ist wie in unseren früheren Versuchen praktisch völlig frei von Fremdblut, ganz vereinzelt einmal in einer Capillare ein in Auflösung begriffenes Fremdblutkörperchen. Im übrigen zeigt die Lunge mikroskopisch das Bild hochgradigsten Ödems und fleckenweise kleine Blutungen.

Das Versuchstier zeigt völlig das Bild, das uns aus früheren Untersuchungen bekannt ist. Der anaphylaktische Shock war schwer, aber nicht tödlich. Die Fremdbluthämolyse ist $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Erfolgseinspritzung bereits als fast vollendet zu bezeichnen.

Meerschw. 5a. Junges von Meerschw. 5. Erhält am 4. VI. 12 Uhr 18 Minuten 1 ccm Hühnerblutkörperchen in die Vena jugularis eingespritzt. Die auftretenden Shockerscheinungen sind, verglichen mit denen der Mutter, sehr gering. Die Hinterbeine werden etwas nachgeschleppt, das Tier niest, kratzt an der Nase, gelegentlich Krämpfe. Nach einer halben Stunde wird das Tier getötet.

Mikroskopisch: Lunge: Die Lunge zeigt nur herdweise fleckige Blähung, dagegen eine sehr starke allgemeine Hyperämie. Sowohl in den Capillaren wie in den größeren, insbesondere Lungenarterienästen finden sich massenhafte Fremdblutkörperchen in allen Stadien der Auflösung. Die Fremdblutkörperchen sind im Gegensatz zu dem normergischen Tiere nur zu einem kleineren Teile zu Konglomeraten verschmolzen. Bei weitem der größere Teil liegt einzeln und läßt sowohl am Plasma als am Kern Rückbildungserscheinungen erkennen. Die Kerne sind sehr blaß, bis zur Grenze der Sichtbarkeit, das Plasma ist hell, wie angenagt, zum Teil durchlöchert. Die Leber ist überfüllt mit Hühnerblutkörperchen, und zwar finden sich hier sowohl Konglomerate als Einzelblutkörperchen. Phagocytosen sind nicht sehr ausgesprochen. Vielmehr ist auch hier der Auflösungsprozeß in vollem Gange. Es fallen aber doch noch eine relativ große Zahl von gut erhaltenen Hühnerblutkörperchen auf, die nur beginnende Auflösungserscheinungen erkennen lassen.

Die Milz zeigt an den Hühnerblutkörperchen im großen und ganzen das gleiche Bild wie die Leber, nur daß vielleicht die Kernauflösung schon weiter fortgeschritten ist.

Meerschw. 5b. Junges von Meerschw. 5. Versuchsanordnung wie bei 5a. Unmittelbar nach der Einspritzung der Hühnerblutkörperchen in die Vena jugularis setzen schwere Krämpfe ein, Lähmung der Hinterbeine, das Tier fällt auf die Seite, überschlägt sich, zeigt große Atmung, Stuhl- und Urinabgang. Nach kurzer Zeit erholt es sich etwas, dann erneuter schwerster Shockzustand, in dem das Tier 30 Minuten nach der Erfolgseinspritzung getötet wird.

Mikroskopisch: Der histologische Befund an den inneren Organen gleicht weitgehend dem bei dem Geschwistertier, so daß hier nur die Unterschiede hervorgehoben zu werden brauchen. Die Lunge zeigt ein sehr erheblich stärkeres und fast flächenhaft ausgebreitetes Emphysem. Dazwischen finden sich gelegentlich recht beträchtliche Blutungen in das Lungengewebe herein. Auch hier ist die Überschwemmung der Lunge mit isolierten und konglomerierten Hühnerblutkörperchen in allen Stadien der Auflösung eine sehr erhebliche, auch hier ist nachweisbar, daß aus der Leber ständig große Massen von Hühnerblutkörperchen ausgeschwemmt werden. Die Lebervenen stecken über und über voll mit Hühnerblutkörperchen und konglomerierten Hühnerblutkörperchen, die wieder in den Kreislauf abgegeben werden und zu einem großen Teile in den Lungencapillaren steckenbleiben, um sich hier aufzulösen. Als wichtiger Unterschied gegenüber dem Geschwistertier muß hervorgehoben werden, daß die Hühnerblutkörperchen durchweg noch besser erhalten sind und deutlichere Kernfärbung erkennen lassen.

In der 2. Gruppe wurde das Muttertier, Meerschweinchen 5, in tragendem Zustand intraperitoneal mit Hühnerblutkörperchenauf-

schwemmung 10 Tage vor dem Wurf sensibilisiert. Das Wesentliche des Versuches liegt darin, daß die Erfolgseinspritzung sowohl bei dem Muttertier als bei den neugeborenen Tieren am gleichen Tag, 22 Tage nach der Sensibilisierung der Mutter vorgenommen wurde. Frühere eigene Versuche und die neuen von *Korsch* hatten ganz eindeutig ergeben, daß bei jungen Kaninchen die lokalen anaphylaktischen Reaktionen bei entsprechender Vorbehandlung der trächtigen Mutter ohne weiteres zu erzielen sind und daß sie sich unter diesen Umständen in nichts — weder an Ausdehnung noch im zeitlichen Verlauf noch an Intensität — von der Reaktion bei erwachsenen Tieren unterscheiden. Mit unseren vorliegenden Meerschweinchenreaktionen wollten wir nun vor allem feststellen, ob der Fremdblutabbau sich in genau der gleichen Weise vollzieht, wie bei dem erwachsenen Tier und wollten weiterhin feststellen, ob die anaphylaktische Reaktion — in diesem Fall der anaphylaktische Shock — bei allen 3 Tieren — Mutter und Jungen — in gleicher Weise verläuft. Die Untersuchungen zeigen, daß von einer Übereinstimmung der Reaktionen nicht die Rede sein kann.

Um zunächst die Frage des anaphylaktischen Shocks zu besprechen, so erlitten sowohl die Mutter als die neugeborenen Tiere im Anschluß an die Fremdblutkörpererfolgseinspritzung einen anaphylaktischen Shock, welcher bei der Mutter und bei einem jungen Tier sehr schwer war, wenn auch nicht blitzartig tödlich. Der Zustand der Tiere war aber ein so schwerer, daß sie vermutlich innerhalb kurzer Zeit zugrunde gegangen wären, wenn wir sie nicht, um zeitlich genau vergleichen zu können, 30 Minuten nach der Erfolgseinspritzung getötet hätten. Das Junge, Meerschweinchen 5a, zeigte dagegen nur ganz geringe Shockerscheinungen und hatte sich 30 Minuten nach der Erfolgseinspritzung bereits wieder so gut wie ganz erholt. Nun ist es ja eine bekannte Tatsache, daß gerade bei der Sensibilisierung mit Blutkörperchen der anaphylaktische Shock schwerer auszulösen ist, als mit Serum, und nicht stets tödlich zu verlaufen braucht, daß recht weitgehende individuelle Unterschiede bestehen. Es scheint mir aber doch wesentlich, gerade weil uns die allergische Individualität des Neugeborenen interessiert, darauf hinzuweisen, daß der hier vorliegende Versuch die Annahme einer Antikörperbildung bei dem empfindlicheren Tier nahelegt. Wenn wir annehmen, daß die jungen Tiere in utero nur passiv sensibilisiert werden, dann wäre zu erwarten, daß ihnen mit dem mütterlichen Blut Antikörper in gleicher Menge zugeführt werden. Das würde gleichbedeutend sein mit einem etwa gleichstark verlaufenden anaphylaktischen Shock. Tatsächlich erlitt aber nur das eine der jungen Tiere einen schweren Shock. Man darf vielleicht daraus schließen, daß das schwer erkrankte Tier ein Plus an Antikörpern besaß, das vielleicht auf eine individuelle

Neubildung von Antikörpern bezogen werden kann, wenn auch die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen ist, daß das schwächer reagierende Tier Antikörper abgegeben hat.

Noch komplizierter liegen die Verhältnisse, wenn man den Fremdblutkörperabbau in Beziehung zum anaphylaktischen Shock zu setzen versucht. Während beim erwachsenen Tier eine Parallelität zwischen Schwere des Shocks und Grad der Hämolyse bestand, ist bei den jungen Tieren gerade das Umgekehrte der Fall. Die Fremdbluthämolyse ist bei Meerschweinchen 5a, das ganz geringe Shockerscheinungen hatte, erheblich weiter fortgeschritten, als bei Meerschweinchen 5b, welches einen ganz schweren Shock erlitt.

Sehr beträchtlich sind die Unterschiede im Fremdblutkörperabbau zwischen Muttertier und Jungen. Bei der vorbehandelten Mutter wird innerhalb von 30 Minuten nach der Erfolgseinspritzung das Fremdblut praktisch vollkommen gelöst, während bei den jungen Tieren davon gar keine Rede sein kann. Daß das Blut der jungen Tiere Hämolyse enthält, ist sicher. Der Abbau des Fremdblutes geschieht in anderer Form als bei dem normergischen Neugeborenen und zwar in der Form, wie sie für das sensibilisierte Tier charakteristisch ist. Nur ist der graduelle Unterschied ein ganz beträchtlicher. Daß etwa eine größere Zahl von Hühnerblutkörperchen schon völlig aufgelöst und verschwunden wäre, ist unmöglich, da das Capillarsystem von Leber und Lunge ebenso die Milz, noch überfüllt ist mit Fremdblut, welches nur beginnende Lyse zeigt. Der Befund deckt sich mit dem beim normergischen insofern, als die Leber für das Fremdblut durchgängig ist und auch hier eine lebhaft Verschleppung in die Lunge statt hat.

Der Unterschied zwischen Hämolyse beim Muttertier und dem Abbau bei den Jungen ist ein sehr großer. Jedenfalls erheblich größer, als der individuelle zwischen den beiden Geschwistertieren.

Gruppe 3. Meerschw. 13. Geboren am 7. V., sensibilisiert am 12. V. mit 1 ccm Hühnerblutkörperchen intraperitoneal. Erfolgseinspritzung am 4. VI.: Deutliche Shockerscheinungen, Kot- und Urinabgang, Schütteln, Lähmung der Hinterbeine. Getötet eine halbe Stunde nach der Erfolgseinspritzung.

Mikroskopisch: Lunge: Mittelstarke Blähung, vereinzelte kleine Blutungen. Die Hühnerblutkörperchen sind so gut wie ganz aus der Lunge verschwunden. Ganz selten und erst nach langem Suchen findet man einmal einen nackten in Auflösung begriffenen Hühnerblutkörperchenkern in einer Capillare liegend vor.

In der Leber, die ziemlich gleichmäßig verfettet ist, treten die *Kupfferschen* Sternzellen stark geschwollen und deutlich vermehrt hervor. Die Auflösung des Fremdblutes ist sehr weit vorgeschritten, Fremdblutkerne finden sich nur noch spärlich, und nur hier und da noch etwas besser erhaltene konglutinierte Hühnerblutkörperchenkerne. Auch in der Milz ist der Auflösungsprozeß sehr weit fortgeschritten. Es finden sich nur noch einzelne einigermaßen erhaltene Hühnerblutkörperchen, die Mehrzahl ist bereits verschwunden oder in voller Auflösung begriffen.

Meerschw. 17. Geboren am 7. V. Behandlung wie Meerschw. 13. Nach der Erfolgseinjektion in die Vena jugularis tritt mäßig schwerer Shock ein, Lähmung und geringe Krämpfe. Tötung nach einer halben Stunde.

Mikroskopisch: Lunge sehr reich an Knötchen und perivaskulären Zellinfiltraten. Hyperämisch, nur an einzelnen Stellen etwas gebläht. Hühnerblutkörperchen finden sich so gut wie gar nicht. Nur vereinzelt Schatten und in Auflösung begriffene Hühnerblutkörperchen in den Capillaren. In der Leber ist der Auflösungsprozeß entschieden weiter fortgeschritten als bei dem Paralleltier. Nur noch selten findet man kleinere Hühnerblutkörperchenkonglomerate, etwas häufiger nackte Hühnerblutkörperchenkerne. Auch die Milz ist schon fast frei von Fremdblut.

In der 3. Gruppe der Versuche wurden 5 Tage alte Meerschweinchen mit Hühnerblutkörperchen intraperitoneal vorbehandelt und erhielten 22 Tage später die Erfolgseinspritzung. Die auftretenden Shockerscheinungen waren nicht besonders schwer. Dagegen war das morphologische Bild des Hühnerblutkörperchenabbaues ganz das des sensibilisierten erwachsenen Tieres. Es kann also kein Zweifel sein, daß die jungen Tiere innerhalb der ersten 4 Lebenswochen Hämolyse aktiv gebildet haben. Leider weisen die Versuche hier eine Lücke auf. Es wird noch festzustellen sein, ob die Antikörperbildung sofort nach der sensibilisierenden Einspritzung beginnt, oder ob das junge Tier, in dessen Organismus das Fremdblut resorbiert wird, erst zu einem späteren Zeitpunkt Antikörper produziert.

Wenn wir zum Schluß die Ergebnisse der Versuche überschauen, so ist das Ergebnis etwas betrübend: seine Mannigfaltigkeit ist eine so große, daß es von vornherein unmöglich erscheint, irgendeine Regel aufzustellen. Trotzdem müssen wir versuchen, zunächst rein registrierend hervorzuheben, was wir an Unterschieden, was an Gleichheiten in den Abwehrreaktionen der erwachsenen und der neugeborenen und jugendlichen Tiere feststellen können. Zunächst einmal: das hier Gesagte darf nur auf das Meerschweinchen bezogen werden. Wir wissen aus der Literatur, daß beispielsweise gerade die aktive Bildung von Antikörpern (z. B. Hämolyse) bei neugeborenen Tieren vorkommt, so z. B. bei Ziegen (*v. Gröer* und *Kassowitz*). Wir sehen ferner bei dem Vergleich zwischen den Ergebnissen der Arbeit von *Korsch* an jungen Kaninchen, von *Becker* an jungen Hunden, von uns an Meerschweinchen eine Reihe von Unterschieden, die sicher auf die Tierspezies zu beziehen sind. Unsere hier vorliegenden Versuche zeigen nun aber darüber hinausgehend, daß auch die Individualität des Einzeltieres bei den Ergebnissen eine Rolle spielt, wie sich besonders schön aus der Versuchsgruppe 2 ergibt.

Als wesentlicher Unterschied zwischen normergischen erwachsenen und jugendlichen Tieren ist hervorzuheben, daß die aufgenommenen Fremdblutkörperchen nicht wie beim Erwachsenen in kurzer Zeit in

der Leber verschmolzen, verhaftet und festgehalten werden, sondern daß sie wohl verschmolzen und phagozytiert, in großer Zahl aber wieder aus der Leber heraus in die Lungenarterien und Capillaren embolisiert werden. Diese Unfähigkeit der Neugeborenenleber, die Fremdblutkörper auch in größeren Konglomeraten zu halten, findet sich auch bei den jugendlichen Tieren, die mit Bezug auf den Fremdkörperabbau den Typus des sensibilisierten Tieres aufweisen. Auch bei diesen Tieren werden die Hühnerblutkörperchen in Auflösung begriffen, isoliert oder verschmolzen in die Lunge in viel größerer Zahl embolisiert, als das je bei erwachsenen Tieren der Fall ist.

Daß jugendliche Meerschweinchen von einem gewissen Alter an — zu welchem Zeitpunkt der Beginn anzunehmen ist, muß noch festgestellt werden — imstande sind, Antikörper zu bilden, geht eindeutig aus unserer 3. Versuchsgruppe hervor. Hier wurden 5 Tage alte Tiere 1 mal intraperitoneal sensibilisiert und zeigten 22 Tage später nach der Erfolgseinspritzung einen Fremdblutabbau, wie er für das sensibilisierte erwachsene Tier charakteristisch ist.

Am schwersten zu deuten ist die 2. Versuchsgruppe, in welcher ein trächtiges Tier 1 mal sensibilisiert wurde und die geworfenen Jungen am gleichen Tage wie die Mutter die Erfolgseinspritzung erhielten. Der individuelle Unterschied zwischen den beiden jungen Tieren läßt wenigstens mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit den Schluß zu, daß das eine der beiden Tiere imstande war, aktiv Antikörper zu bilden. Doch muß diese Behauptung mit aller Vorsicht wiedergegeben werden, insbesondere darf sie nicht verallgemeinert werden. Sicher geht aus dem genannten Versuch nur hervor, daß die jungen Tiere bei einmaliger Vorbehandlung der Mutter nicht die gleiche Menge von Hämolysinen auf dem Blutweg erhalten, wie sie in der Mutter gebildet werden. Denn nach dieser Richtung sind die Unterschiede am ausgesprochensten: bei dem Muttertier eine vollständige Auflösung des Fremdblutes, bei den Jungen nur eben der Beginn der Hämolyse. Und doch erlitt das eine der jungen Tiere einen anaphylaktischen Shock, der mindestens ebensoschwer war wie der des Muttertieres!

Daß es nicht möglich wäre, mit den vorliegenden Versuchen das Problem der Immunitätsverhältnisse des Neugeborenen zu lösen, war von vornherein klar. Wenn die Ergebnisse eine Klärung gebracht haben, dann ist sie darin zu suchen, daß der ganze Komplex von Fragen aufgelöst werden muß in eine Unzahl von einzelnen Teilfragen: Tierspezies, Individualität des Einzeltieres, Bildung der verschiedenen Antikörper, Formen des Abbaues, verschiedene Organbeteiligung u. a. m. Aus der Beantwortung all dieser Fragen läßt sich dann vielleicht ein Gesamtüberblick gewinnen, der bindende Schlüsse auf prinzipielle Unterschiede zwischen Neugeborenen- und Erwachsenenimmunität gestattet. Heute

muß es gerade in dieser Frage als unstatthaft bezeichnet werden, die Versuchsergebnisse an einer beliebigen Tierspezies auf das menschliche Neugeborene zu übertragen.

Schrifttum.

v. Gröer und *Kassowitz*, Über Infektion und Immunität beim Neugeborenen. *Erg. Inn. Med.* **13** (1924). — *Becker*, Experimentelle Studien über die mesenchymalen Abwehrleistungen des jungen Organismus. *Krkh.forschg* **5** (1927). — *Gerlach* und *Finkeldey*, Zur Frage mesenchymaler Reaktionen I. *Krkh.forschg* **4** (1926); II. **6** (1928). — *Gerlach*, Zur Frage mesenchymaler Reaktionen IV. *Krkh.forschg* **1928**. — *Korsch, L.*, Beitrag zur Frage der Abwehrleistungen bei neugeborenen Kaninchen. *Virchows Arch.* **274** (1929).
