

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg
[Vorstand: Geheimer Hofrat Professor Dr. *M. B. Schmidt*.])

Über die Erzeugung geweblicher Überempfindlichkeit nach wiederholter Einspritzung arteigenen Blutes bei Meerschweinchen.

Von

Heinrich Geißendörfer,

Assistent am Institut, derzeit am Institut für physiologische Chemie Leipzig.

Mit 10 Abbildungen im Text.

(*Ein gegangen am 19. Februar 1932.*)

Hatte das Studium der Immunitätsvorgänge und die daraus gewonnenen Erkenntnisse über Antikörperbildung, Anaphylaxie und alle anderen damit zusammenhängenden Phänomene sich in den letzten 3 Jahrzehnten vornehmlich auf der humoralen Seite des Problems bewegt, so war durch einen Versuch *Rössles* 1914 erstmalig die Frage angeschnitten worden, Immunreaktionen auch in morphologischer Weise zu erfassen. Dabei war es, der vorangegangenen Periode rein humoraler Forschung entsprechend, folgerichtig, daß *Rössle* und seine Schule ihr Augenmerk in erster Linie auf die Reaktionen richteten, welche nach ein- und mehrmaliger Verabreichung *artfremden* Eiweißes zu beobachten waren. Aber vielleicht hatten gerade diese Jahre vorhergehender rein humoraler Arbeit auf dem Gebiet immunreaktiver Vorgänge den Blick etwas zu stark auf den Begriff des Artfremden als unentbehrlichen Bestandteil solcher Geschehnisse gelenkt, denn eben die Ergebnisse von *Rössle*, *Gerlach*, *Klinge* u. a. zeigen ja, daß zwischen einer gewöhnlichen unspezifischen und einer hyperergischen Entzündung keine grundsätzlichen, sondern nur *Gradunterschiede* bestehen. Diese Erkenntnis mußte eigentlich naturgemäß zu der weiteren Frage führen, ob der Begriff des Artfremden als unentbehrlicher Bestandteil zu dem Komplex immunreaktiver Gewebsvorgänge gehöre, oder, ob es nicht möglich sei, gerade wegen des nur gradmäßigen Unterschiedes gegenüber unspezifischen Entzündungen, auch mit *arteigentlichem* Eiweiß bei wiederholter Verabreichung eine Umstimmung bzw. eine veränderte und verstärkte Reaktion des Gewebes hervorzurufen. Aus dieser Frage entsprangen die zu schildernden Untersuchungen, die ich auf Anregung von Prof. *Letterer* und in gemeinsamer Arbeit mit ihm am Pathologischen Institut in Würzburg

ausgeführt habe, und über deren Ergebnisse Letterer auf der 26. Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft in München schon in Kürze berichtet hat.

Unsere Untersuchungen spalteten sich in zwei Abteilungen, und zwar in eine mit körpereigenem und in eine mit arteigenem aber körperfremdem Blut behandelter Tiere. Jede Abteilung zerfiel wieder in zwei Reihen, nämlich Tiere, bei denen das Antigen unter die Haut und solche, bei denen es in die Bauchhöhle verabreicht wurde. Zur Verwendung kamen ausschließlich 4—6 Monate alte Meerschweinchen. Als Einspritzungsstelle bei den „Subcutantieren“ wurde zuerst die Bauchgegend, da diese aber

träge reagierte, späterhin der Rücken, und zwar in der Mehrzahl der Fälle verwendet. An einer etwa $1\frac{1}{2}$ cm von der Wirbelsäule entfernten Stelle in Höhe des zweiten Lendenwirbels wurde das mit keimfreier Spritze aus der Vena jugularis entnommene und mit einem kleinen Tropfen einer 3,8%igen Lösung von Natrium-citricum basicum versetzte Blut unter die Haut gespritzt. Als erste Einspritzung wurde 1 ccm, als Erfolgseinspritzung $\frac{1}{2}$ ccm an symmetrischer Stelle verabreicht; bei den „Intraperitonealtieren“ stets 2 ccm. Getötet wurden die Tiere jeweils in Abständen von 2, 4, 6, 7, 8 Tagen nach der Einspritzung. Bei den „Subcutantieren“ wurde das fragliche Hautstück unter Mitnahme eines mindestens 1 cm breiten Randes noch nicht mit Blut getränkten Gewebes heraus-

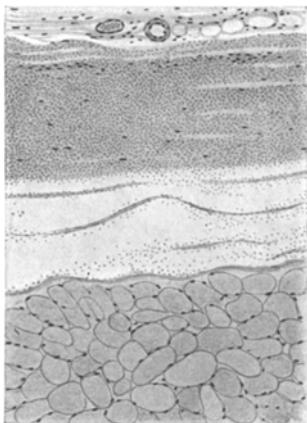


Abb. 1. 1 ccm Eigenblut unter die Haut gespritzt. 2 Tage später ausgeschnitten. Umgebung des Blutes völlig frei von Gewebsreaktion.

genommen. Betont sei hier noch, daß bei der Anfertigung der einzelnen mikroskopischen Präparate stets Bakterienfärbungen gemacht wurden, um den möglichen Einwand einer bakteriellen Entzündung zu begegnen. Daß die Asepsis mit Sorgfalt gewahrt wurde, sollte eigentlich keiner Erwähnung bedürfen.

Abb. 1 zeigt einen Schnitt aus dem ausgeschnittenen Hautstück eines 1mal mit Eigenblut gespritzten und 2 Tage später getöteten Tieres. Das Blut liegt zwischen Unterhaut und Muskulatur *ohne irgendwelche Reaktion*. Die einzelnen Blutleukocyten sind neben den roten Blutzellen gut zu erkennen. Im Verlauf der nächsten 2 Tage ändert sich das Bild nur wenig. Die roten Blutzellen werden blasser und lockern sich, die weißen verschwinden völlig, ohne daß man recht sagen kann, auf welche Art. Ferner dringt das Blut ins Gewebe; es sickert zwischen den Gewebspalten der Schwere nach in die abhängigeren Teile, beim einen Tier mehr, beim anderen weniger. Nach 6 Tagen etwa sind die roten Blut-

zellen ausgelaugt und sehr stark gelichtet. Diese starke Lichtung ist einmal durch die größere Ausbreitung ins umliegende Gewebe, andererseits aber, und zwar vorwiegend dadurch bedingt, daß bereits viele Blutkörperchenschatten wegfördert sind. Um den 4. Tag fangen die fixen Bindegewebszellen an den Rändern des Blutherdes an zu wuchern und ihn von allen Seiten zu umschließen. Mit zunehmender Lichtung der Blutkörperchen dringen diese Histiocyten gegen die Mitte der Blutmasse vor. Dieser Vorgang dauert so lange an, bis der ganze Blutherd durchdrungen ist. Hierauf ordnen sich die Histiocyten nach und nach zu einem Streifen; einzelne haben ganz feine Eisenkörnchen gespeichert. Um den 8. Tag ist nichts mehr von den ehemaligen Blutbestandteilen zu finden. Der Histiocytenstreifen wird immer schmäler und verschwindet im allgemeinen um den 10. Tag und nichts mehr deutet auf den ehemaligen Vorgang hin.

Wesentlich lebhafter gestaltet sich aber die Reaktion bei der zweiten oder besser gesagt Erfolgseinspritzung.

Da sich im Laufe der Versuche herausstellte, daß die beste Reaktion dann auftritt, wenn man die zweite Einspritzung 3 Wochen nach der ersten verabfolgt, wurde dieser Zeitabstand gewählt. Das eingespritzte Blut verhält sich nahezu genau wie bei der vorher besprochenen Reihe; nur die Auslaugung der roten Blutzellen geht etwas träger vor sich. Das umliegende Gewebe aber antwortet um den 2.—4. Tag mit zahlreichen eosinophilen Zellen, die sich vor allem um die kleinen Gefäße als Mantel anordnen. Sie bestehen vorwiegend aus eosinophilen Granulocyten, daneben aber auch zahlreichen pseudoeosinophilen. Ferner findet man auch vereinzelt neutrophile Leukocyten. Eigenartig ist,

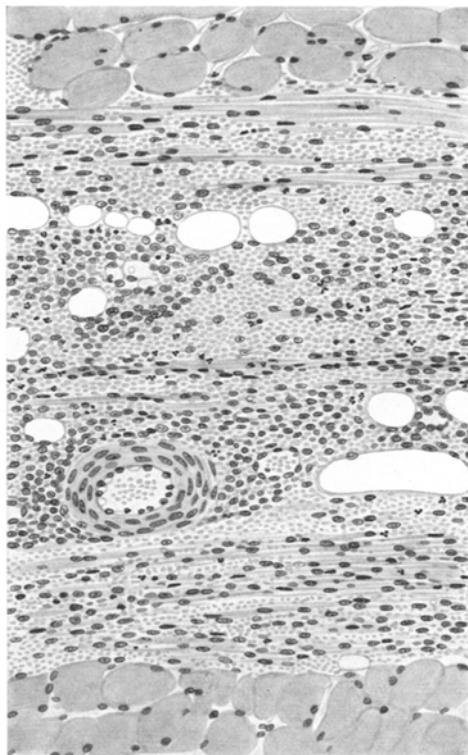


Abb. 2. Zwei Eigenbluteinspritzungen zu je 1 ccm im Abstand von 21 Tagen an verschiedenen Stellen der Rückenhaut. Ausschneidung 3 Tage nach der zweiten Einspritzung (Erfolgseinspritzung). Deutliche leuko-histiozytäre Reaktion des Gewebes.

daß alle diese Zellen um den 6.—7. Tag wieder verschwinden; obwohl die Blutkörperchenschatten noch vorhanden sind. Auch die Histiozyten, die bis zum 8. Tag etwas im Zunehmen begriffen sind, fangen um diese Zeit wieder an, sich zu vermindern. Es gilt auch hier, daß der zellige Angriff des Organismus wieder in der Peripherie des Blutherdes, also in dem Gebiet, in welchem die Blutkörperchen sehr vereinzelt liegen, beginnt. Abb. 2 gibt die Verhältnisse um den 3. Tag wieder.

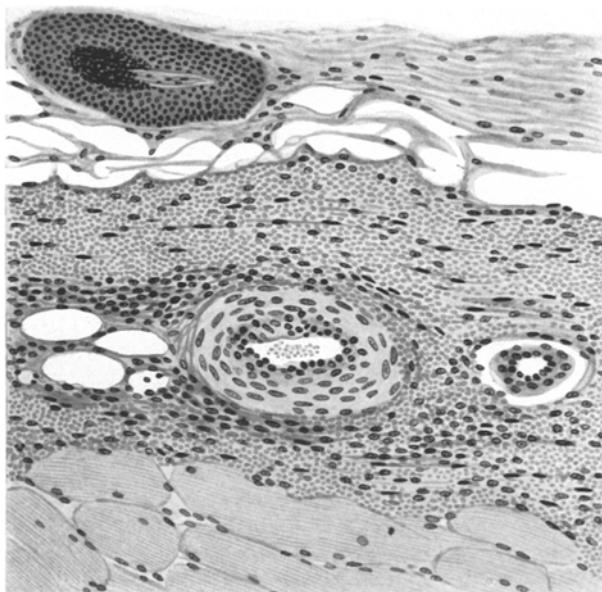


Abb. 3. Zwei Einspritzungen von Eigenblut zu je 1 ccm unter die Haut im Abstand von 21 Tagen an der gleichen Stelle der Rückenhaut. Verstärkte Reaktion Leuko-histiocyten.

Besonders deutlich traten die Erscheinungen an 2 Tieren zutage, bei denen die zweite Einspritzung etwa an der *gleichen* Stelle wie die erste verabreicht wurde. Abb. 3 zeigt das mikroskopische Bild um den 3. Tag der Erfolgseinspritzung.

Man ersieht daraus, daß bei diesen 2 Tieren nicht nur der Einfluß des allgemein allergischen Organismus, sondern auch noch das des lokal-allergischen Gewebes gleichsam als Verstärkung mit zum Ausdruck kommt.

Gleichsinnige Ergebnisse hatten die Untersuchungen bei Verabreichung des Blutes in die Bauchhöhle. Zur Untersuchung gelangten Leber, großes Netz, Milz, Lymphknoten des Dick- und Dünndarmes und ein an der Teilungsstelle der Bauchaorta gelegener Lymphknoten. Beim normergischen Organismus war das Blut nach 3 Tagen völlig aufgesaugt.

An der *Leber* nichts Besonderes. In den Milchflecken des *Netzes* bei einigen Tieren recht vereinzelte eosinophile Leukocyten. Die Sinus der Milz manchmal etwas erweitert, im übrigen die Milz unverändert. In den Dick- und Dünndarmlymphknoten neben erweiterten Sinus mit abgestoßenen Endothelien Speicherung ganz feinkörnigen Eisens in letzteren, mitunter geringe Vermehrung der eosinophilen Leukocyten. Der paraaortale Lymphknoten durchweg fast völlig ohne Reaktion. Diese Befunde traten etwa gegen Ende des 2. Tages auf, um gegen den 8. Tag wieder zur Norm zurückzukehren.

Auffallender gestaltete sich die Reaktion beim allergisierten Tier, also beim hyperergischen Organismus. Das Blut war gegen den 3. Tag

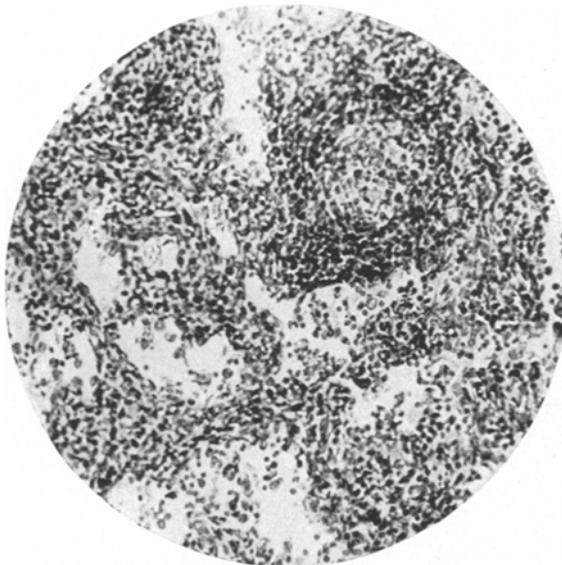


Abb. 4. Zweimalige Einspritzung in die Bauchhöhle von Eigenblut im Abstand von 21 Tagen. Schwellung der Lymphknoten mit starker Erweiterung der Sinus und Endothelabstoßung. (3 Tage nach der zweiten Einspritzung.)

zwar ebenfalls aufgesaugt, aber dann trat eine starke Flüssigkeitsvermehrung, eine entzündliche Exsudation in der Bauchhöhle ein, die gegen den 4. Tag hin erst wieder schwand:

Leber wieder o. B. Im Netz zahlreiche eosinophile Leukocyten neben vereinzelten gelapptkernigen Neutrophilen in den Milchflecken. Besonders auffallend aber die *sehr starke Vermehrung der Eosinophilen* in der *Milz*, mit ebenfalls einigen Neutrophilen darunter.

Sinus bei allen Tieren stark erweitert. Makroskopisch die Lymphknoten mäßig vergrößert und braunrot gefärbt in der Hilusgegend, teilweise starke Vermehrung der Eosinophilen bei stets erweiterten Sinus und Abstoßung von Sinusendothelien, die gegen den 6. Tag teilweise ganz feinkörniges Eisen zeigten. Bild 4 gibt einen kurzen Überblick von dem Befund eines Lymphknotens etwa um den 3. Tag.

Wie man schon bei den zuvor beschriebenen Versuchen feststellen konnte, so gilt auch für diese Versuchsreihe, daß eine individuelle Schwan-

kungsbreite die Ergebnisse verändert, d. h. jedes einzelne Tier reagiert individuell etwas verschieden, was bei der Auswertung der Ergebnisse in Betracht gezogen werden muß.

Anschließend seien nun die Befunde bei den mit körperfremdem, aber arteigenem Blut behandelten Tieren geschildert. Die Versuchsanordnung war die gleiche wie vorher.

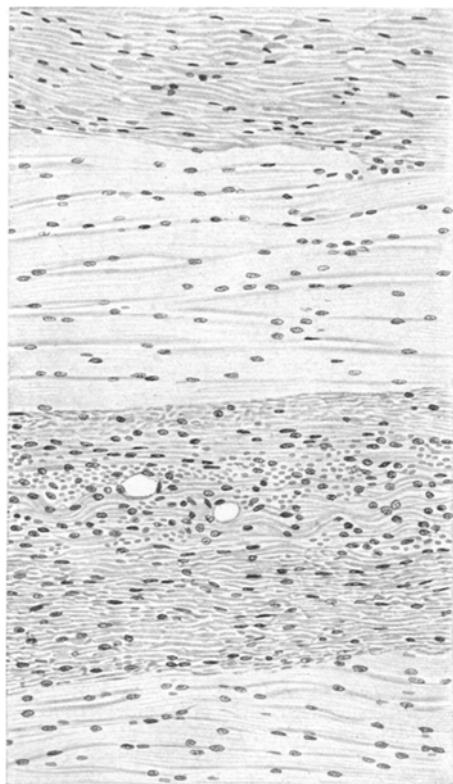


Abb. 5. 1 ccm arteigenes, aber körperfremdes Blut unter die Haut gespritzt. Ausschneidung nach 8 Tagen. Vermehrung der Histo- und Lymphocyten um den Blutherd.

Wie zu erwarten ist, tritt hier bei beiden Versuchsarten und in allen Phasen eine stärkere Reaktion auf. Bei den Unterhauttieren setzt schon nach der ersten Einspritzung um den 6. Tag ein bis zum 9. Tag zunehmendes Ödem ein, das bis hart an den Rand des Blutherdes heranreicht, ihn teilweise umschließt und die Gefäße mehr oder weniger stark sperrt. An der zur Einspritzung bzw. späteren Ausschneidung regelmäßig gewählten Stelle fühlt man einen deutlich verhärteten Lymphstrang verlaufen mit 2—3 etwa apfekerngroßen, derben Lymphknoten. Das Ödem ist ungefähr dreimarkstückgroß. Der Blutherd lockert sich auf die gleiche Art wie weiter oben geschildert. Um den 4. Tag sieht das eingespritzte Blut noch recht frisch aus und das angrenzende Gewebe ist noch nahezu reaktionslos, während die kollagenen

Fasern um den 5. Tag bereits anfangen zu quellen. Erst gegen den 6. Tag setzt eine mäßige aber deutliche Vermehrung der Histiocyten und der Adventitiazellen der benachbarten Gefäßwände, sowie der Fibroblasten des benachbarten Fasziengewebes zwischen den Muskeln ein. Die kollagenen Fasern sind schon recht deutlich gequollen. Bei einigen Tieren finden sich bereits vereinzelte Lympho- und einige Monocyten, was jedoch bei den meisten erst um den 7.—8. Tag eintrat. Bis gegen den 9. Tag vermehren sich diese zelligen Bestandteile noch etwas,

insonderheit um die Gefäße herum. Das Blut ist ziemlich abgeblaßt. Abb. 5 gibt die um diese Zeit gefundenen Verhältnisse wieder.

In den vergrößerten Lymphknoten findet sich lediglich eine einfache Hyperplasie. Der Höhepunkt der Reaktion ist nun erreicht. Langsam flaut das Ödem wieder ab, die Zellreaktion wird geringer, so daß um den 14. Tag spätestens wieder alles beim Alten ist.

Vergleicht man diese Befunde mit denen nach einmaliger Einspritzung tiereigenen Blutes, so macht sich ein bemerkenswerter Unterschied geltend. Das *tiereigene* Blut verschwindet nach der ersten Einspritzung nahezu *reaktionslos* aus dem Gewebe; das artgleiche, aber *tierfremde* Blut macht *sofort Erscheinungen*; es erzeugt Ödem und eine mäßige Lymphzellenreaktion; und in ähnlicher, aber viel lebhafterer Weise tun sich diese Veränderungen dann beim zweimal gespritzten, also hyperergischen Tier kund. Vor allem fällt auf, daß die *Ödembereitschaft erhöht* ist. Es setzt bereits um den 3. Tag ein. Ein verhärteter Lymphstrang und einige bis erbsengroße Lymphknoten treten gegen den 5. Tag auf. Neben starker Gefäßfüllung findet sich deutliche Sperre derselben im Gebiet des Ödems. Das Blut lockert sich ebenfalls, bleibt bis zum 5. Tag verhältnismäßig frisch, um dann langsam abzublassen. Gegen den 6. Tag treten wiederum Fibroblasten, Histiocyten, Mono- und Lymphocyten auf. Aber auch viele eosinophile Leukocyten werden in Bewegung gesetzt, um am Abwehrkampf an den Rändern des Blutherdes eingesetzt zu werden. Abb. 6 stellt den Befund am 8. Tag dar.

Bis zum 10.—11. Tag hält sich der Vorgang, manchmal auch noch

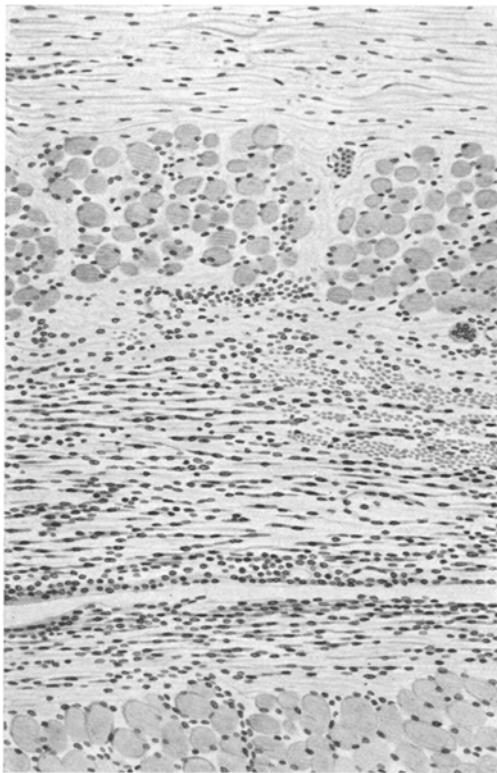


Abb. 6. Hyperergisches Tier. Zweimalige Einspritzung von körperfremdem, aber artgleichem Blut subcutan am Rücken. Zeitabstand 21 Tage. Ausschneidung 8 Tage nach der letzten Einspritzung. Sehr starke Zellreaktion.

etwas zunehmend, auf dieser Höhe um dann, mit dem Ödem beginnend, wieder abzuklingen, so daß die Reaktion um den 15. Tag, manchmal auch etwas später, vorüber ist. In den auftretenden Histiocyten findet sich vereinzelt auch Eisenspeicherung. In den vergrößerten Hautlymphknoten ist außer einer allgemeinen Hyperplasie nichts Bemerkenswertes zu finden.

Ganz entsprechend gestalteten sich die Ergebnisse bei der Reihe der „Bauchhöhlentiere“. Auch hier ist ein Unterschied zwischen der

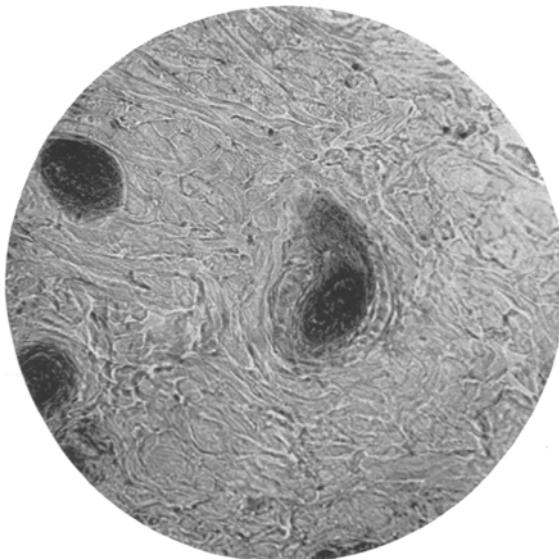


Abb. 7. Starke Quellung der kollagenen Fasern im Ödemgebiet mit dadurch bedingter Gefäßsperre. Teilstück aus dem Präparat von Abb. 6.

Raktion auf Individualblut und auf Arteigenblut schon bei norm-ergischen Tieren deutlich zu sehen. Zunächst fiel die verzögerte Re-sorptionszeit tierfremden Blutes bei der ersten Einspritzung auf. Bedingt ist das dadurch, daß um den 3. Tag ein starker Austritt einer ent-zündlichen serösen klaren Flüssigkeit einsetzt, die bis zu 3 ccm, also mehr als die eingespritzte Flüssigkeitsmenge, beträgt und erst um den 6.—7. Tag völlig aufgesaugt wird.

In der *Leber* die *Kupfferschen* Sternzellen auffallend stark gefärbt und etwas vergrößert. In den Milchflecken des *Netzes* neben zahlreichen eosinophilen Leuko-zyten auch Lymphocyten. In der *Milz* Erweiterung der Sinus, um den 5. Tag nach der Einspritzung besonders hochgradig; während die Endothelien der Sinus bereits am 4. Tag viel feinkörniges Eisen speichern. In allen untersuchten Lymphknoten die Sinus, besonders in der Hilusgegend stark erweitert. Zahlreiche immer in Haufen liegende eosinophile Leukozyten vor allem entlang dem Randsinus und in der Kapsel, weniger dagegen in der Pulpa und immer ganz in der Nachbarschaft der übrigen Sinus. Bei manchen Tieren auch mononukleäre Zellen im paraaortalen

Lymphknoten. Um den 10. Tag, manchmal auch später, kehren diese Veränderungen wieder zur Norm zurück. Nachstehend ein Ausschnitt aus der Milz um den 5. Tag nach der Einspritzung.

Es folgen nun die durch eine zweite Gabe körperfremden aber art-eigenen Blutes in die Bauchhöhle behandelten Tiere. Zunächst fällt die bis jetzt noch nicht erreichte Stärke der Exsudation in die Bauchhöhle auf. Diese setzt etwa um den 4. Tag ein und steigt bis zum 6. Tag auf etwa 3 ccm an. Daß es sich dabei um ein reaktives Exsudat handelt, geht schon daraus hervor,

daß ursprünglich nur 2 ccm Blut einverlebt wurden.

Das Exsudat ist recht dünnflüssig und um den 4.—5. Tag noch blutig gefärbt. Es wird dann mäßig trübe und um den 7. Tag etwa ganz klar. Am 8. Tag ist es dann im allgemeinen fast völlig verschwunden.

Das mikroskopische Bild zeigt um den 5. Tag keine sehr großen Veränderungen; ein Befund, ganz entsprechend dem bei den Unterhauttieren, hier zuerst reaktive Flüssigkeitsabsonderung und dann Zellreaktion, dort zuerst Ödem und dann Zellreaktion. In der Leber keine sehr großen Abweichungen vom Normalen, in einigen Gefäßen eine gewisse Bluteosinophilie, die aber noch im Rahmen des Normalen liegen könnte. Sinus der Milz weiter wie normal, ebenso die der Lymphknoten. Das Netz zeigt hier und da ebenfalls Gewebeosinophilie, ferner entlang den Gefäßen und ihnen dicht anliegend, gelapptkernige neutrophile Leukocyten, auch an den Milchflecken scheinen sie leicht vermehrt. Um den 6. Tag treten die Kupfferschen Sternzellen der Leber stärker blau gefärbt hervor und um die gleiche Zeit setzt auch eine Vergrößerung derselben ein, sie fallen bereits mit der schwachen Linse als große leicht geblähte Zellen ins Auge. Daneben eine Zahl von Leukocyten, die schon sehr am Übergang zum Pathologischen liegen. In der Milz um den 6. Tag zahlreiche Eosinophile, in der Überzahl jedoch gelapptkernige neutrophile Leukocyten. Ihre Verteilung gleichmäßig über die ganze Pulpa. Die Pulpazellen um den 7. Tag sehr vergrößert und hell, erscheinen geschwollen. Ebenso die Schar der Leukocyten noch größer geworden und darunter viele Zerfallsformen. Die Sinus durchweg sehr weit und die großen Blutgefäße prall gefüllt mit vielen weißen Blutzellen aller Art, auch zahlreiche eisenspeichernde den Monocyten ähnliche Gebilde haben sich bei manchen Tieren dazugesellt. Die Anordnung der Eosinophilen, man kann sich ob der Regelmäßigkeit des Eindruckes nicht erwehren, gruppieren sich jetzt vorwiegend um die Follikel. Sinus der Lymphknoten bis zum 7. Tag zunehmend

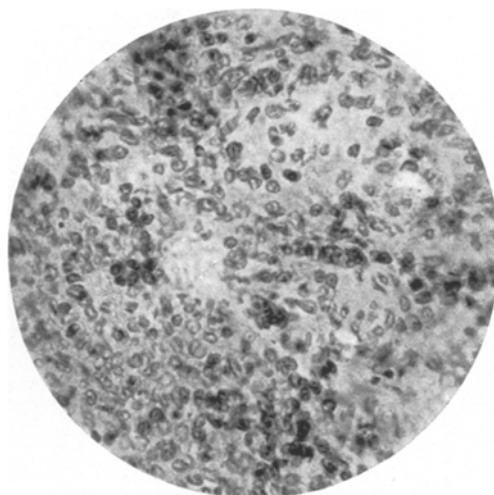


Abb. 8. Milz bei 375 facher Vergrößerung. Einmalige Einspritzung von 2 ccm artgleichem, aber körperfremdem Blut. Ausschnitt aus der Milz um den 5. Tag nach der Einspritzung. Die zahlreichen dunklen Zellen im Bild zeigen die gehäuft liegenden Eosinophilen an.

erweitert. Ferner große helle eisenspeichernde Endothelzellen, während eine überzeugende Leukocytose bzw. Eosinophilie im allgemeinen fehlt. Auch im *Netz* um den 6.—7. Tag nichts Sicheres mehr von Veränderungen. Zur Beleuchtung seien hier zwei Ausschnitte aus Leber und Milz um den 7. Tag gebracht.

Überblickt man nun zusammenfassend die Gesamtheit der Befunde, so ergibt sich als Antwort auf die zu Anfang gestellte Frage, daß eine Umstimmung bzw. Sensibilisierung der Unterhaut mit wiederholter Einspritzung von Individual- sowie von artgleichem Blut im Sinne

einer hyperergischen Entzündung jedenfalls zu erzielen ist. Wie das artfremde Serum den Organismus zu sensibilisieren vermag, so daß Antikörperreaktionen im Serum und in den Geweben auftreten, als deren höchste Stufe wir das *Arthussche Phänomen* kennen, so wird der Körper durch Einspritzung von *Eigenblut* in Bauchhöhle oder Unterhaut durchschnittlich in *geringerem Grade* aber *grundätzlich in gleicher Weise allergisch* gemacht, so daß man, wie wir aus den geschilderten Versuchen ersehen auch hier alle

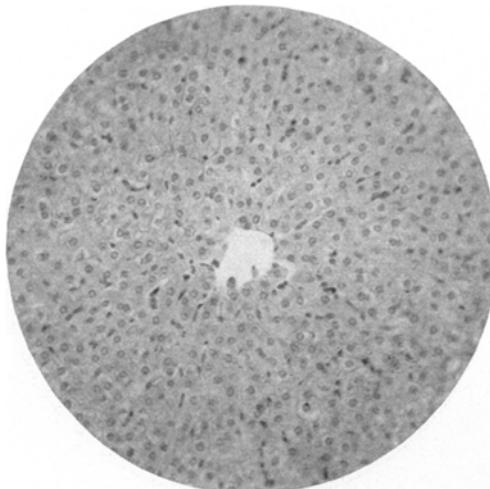


Abb. 9. Leber bei 100facher Vergrößerung. Zweimalige Einspritzung von artgleichem, aber körperfremdem Blut im Abstand von 21 Tagen. Tötung 7 Tage nach der zweiten Einspritzung. Vergrößerung und sehr starke Färbung der Kupfferschen Sternzellen.

Zeichen der allergischen Entzündung wiederfindet.

Wenn auch die einzelnen beschriebenen Befunde Augenblicksbilder darstellen, die nur als Momentaufnahmen des Verlaufes der Reaktionen bei den einzelnen Tieren erfaßt werden konnten, so läßt sich doch bei deren zeitlich aufeinanderfolgender Zusammenordnung der fast gesetzmäßige Ablauf jedes Vorgangs nach den verschiedenen Blutverabreichungen nicht erkennen. Berücksichtigt man ferner, daß die einzelnen Tiere individuelle Schwankungsbreiten gegenüber der wechselnden Art und Stärke der Reize zeigen, so muß trotzdem die große Parallelität zwischen der mit körpereigenem und der mit körperfremden Blut behandelten Abteilung auffallen und der Verlauf der einzelnen Reaktionen läßt sich in allen Phasen weitgehend und mühlos wiederherstellen.

Während der normergische Organismus gegen Eigenblut nur mäßig reagiert, und zwar die Bauchhöhlentiere fast überzeugender wie die Unterhauttiere, tritt nach körperfremden, aber *arteigenen* Blutgaben

bereits eine sehr viel heftigere Abwehrreaktion des Organismus ein. Man findet gegen den 6. Tag nach nahezu völliger Auslaugung des Blutes und fast in der Blüte der Zellreaktion ein Ödem, das sich um den Rand des Blutherdes erstreckt mit deutlicher Gefäßsperre und Verquellung der Bindegewebsfasern. Zugleich tritt eine Hyperplasie der in diesem Bereich liegenden Lymphknoten ein. Ferner erscheinen in den Rändern des Blutherdes Lympho- und einige Monocyten. Hierin liegt das scheinbar Gegensätzliche gegenüber den entsprechenden „Eigenbluttieren“, stellt aber eine Bestätigung für die Ansichten *L. Löbs* dar. Parallel hierzu wickeln sich auch die Vorgänge bei den Bauchhöhlentieren ab. Vor allem sind hier schon die *Kupfferschen* Sternzellen gereizt. Sie erscheinen etwas gebläht, also leicht vergrößert und stärker gefärbt, was bei den entsprechenden Eigenbluttieren nicht der Fall ist. Diese erhöhte Tätigkeit der *Kupfferschen* Sternzellen, die in ihrer stärkeren Färbbarkeit und Größe zum Ausdruck kommt, hat auch *Borghi* beobachtet und erblickt die letzte Ursache dafür in einem durch zugrunde gehende Leukocyten ausgeübten Reiz. Außerdem treten in den lymphatischen Organen zahlreiche eosinophile Leukocyten auf und eine deutliche Erweiterung der Sinus.

Hier verdienen die Überpflanzungsversuche von *Leo Löb* kurz erwähnt zu werden. Er verwandte vorwiegend Meerschweinchen und fand, daß Autotransplantate geringere Reaktionen auslösen wie Homoio- oder Heterotransplantate. Bei Autotransplantaten treten nur ganz vereinzelt Lymphocyten, die er als unspezifisch bezeichnet, dagegen zahlreicher Blutpigment speichernde Zellen und Fibroblasten auf, denen er den Hauptanteil am Abbau und der Organisation des überpflanzten Stückes zuschreibt. Dagegen finden sich beim Homoiotransplantat zahlreiche Lymph- und Bindegewebszellen, vor allem sind die Lymphgefäß der Nachbarschaft mit jenen voll gepropft. Bis zum 17. Tag nehmen diese Zellen ständig zu. Bei der Verpflanzung von Knorpel

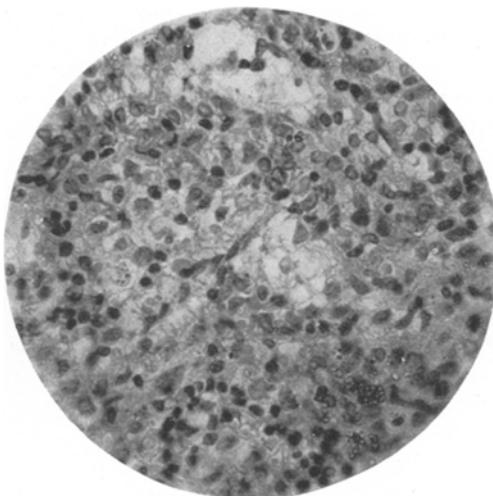


Abb. 10. Milzausschnitt bei 375facher Vergrößerung. Starke Schwellung der Pulpazellen. Anhäufung vieler (dunkelgefärbter) Eosinophiler um die Follikel. Zweimalige Einspritzung in die Bauchhöhle von artgleichem, aber körperfremdem Blut im Abstand von 21 Tagen. Tötung nach 7 Tagen.

treten auch Epitheloid- und Riesenzellen auf. *Löb* kommt zu dem Ergebnis, daß beim Autotransplantat wenig Lymphocyten (und diese bezeichnet er noch als unspezifisch), beim Homoiotransplantat viele Lymphocyten auftreten. Diese Reaktionsunterschiede will er auf eine Art von Toxinen zurückgeführt wissen, die im einzelnen Falle entstehen und in ihrer Wirkungsweise wie Antigene aufzufassen und in der Lage seien, Immunkörper hervorzurufen. Er unterscheidet syngenetische, die beim Autotransplantat auftreten, ferner Homoiotoxine, die beim Homoiotransplantat und Heterotoxine, die beim Heterotransplantat auftreten. Vor allem bezeichnet er die syngenetischen Toxine als das empfindlichste und feinste Reagens eines Körpers überhaupt, noch bei weitem empfindlicher wie die Immunkörper. Seine Ergebnisse faßt er kurz wie folgt zusammen: Autotransplantate rufen infolge der syngenetischen Toxine vorwiegend eine Gefäßreaktion hervor. Diese ist wesentlich geringer beim Auftreten von Heterotoxinen und nur angedeutet bei Homoiotoxinen. Er bemerkt ausdrücklich, daß diese Ergebnisse bei in einem Blutklumpen eingeschlossenen roten Blutkörperchen nicht ganz so zutreffen. Höchstwahrscheinlich versteht er darunter geronnenes Blut. Diese Bemerkung deckt sich mit unseren Befunden insofern, als wir die besten Reaktionen einerseits am Rande und andererseits besonders an dünnen Blutschichten gesehen haben. Aus diesem Grunde waren auch zu den Erfolgseinspritzungen nur je 0,5 ccm Blut verwandt worden.

In dieser Hinsicht bestätigen unsere Ergebnisse weitgehend *Löbs* Anschauungen. Auffallend war stets, vor allem bei den Unterhauttieren, das nahezu völlige Fehlen von Lymphocyten bei der Eigenblutreihe im Gegensatz zu den mit Spenderblut behandelten Tieren.

Anschließend noch ein kurzes Wort über die Ergebnisse bei den zweimal gespritzten, also allergischen Tieren beider Abteilungen. Zunächst ist es die viel lebhaftere Zellreaktion, die sich dabei abspielt, und welche damit die Immunkörperbildung zum Ausdruck bringt. Bei den *Eigenblutttieren* sind die gelapptkernigen eosinophilen Leukocyten vorwiegend beteiligt. Während sie bei den zum zweiten Male an symmetrischer Stelle gespritzten Tieren ganz diffus im Blutherd liegen, sind sie bei den zweimal an gleicher Stelle gespritzten Tieren zu auffallenden, fast fischzugähnlichen Gruppen angeordnet. Ferner fällt bei diesen noch die zahlreichere Randstellung in den kleinen Gefäßen auf. Im Gegensatz zu den Spenderblutttieren findet sich jedoch nirgends auch nur eine sichere Andeutung ödematos gequollener kollagener Fasern. Die „Bauchhöhentiere“ lieferten gleichsinnige Ergebnisse. Die stärkere Reaktion tut sich vorwiegend in der reaktiven Exsudation kund. Damit Hand in Hand geht eine viel ausgesprochenere *Eosinophilie* in Netz und Milz und das Auftreten zahlreicher Zerfallsformen von neutrophilen Leukocyten und eisenspeichernden Endothelien.

Gleichsam den Schlußstein der Brücke zu den Ergebnissen *Rössles* und seiner Schule mit körperfremdem Eiweiß bilden die hyperergischen Tiere dieser Abteilung. Vor allem ist die gesteigerte Ödembereitschaft auffällig. Ehe überhaupt deutliche Zellreaktionen an den Rändern des Blutherdes auftreten, hat es schon einen sehr beträchtlichen Grad erreicht; während es bei den einmal gespritzten Tieren geradezu umgekehrt war. Hierin, d. h. in diesen zeitlichen Verhältnissen und nicht im Ödem an sich, liegt wohl vorwiegend der hyperergische Anteil des Vorgangs. Aber auch die anschließend auftretenden Zellreaktionen sind weit zahlreicher und heftiger. Vor allem stößt man hier im Gegensatz zu den einmal mit Spenderblut behandelten Tieren auf verhältnismäßig viel Eosinophile, daneben auf eine viel größere Menge von Lympho- und teilweise eisenspeichernden Monocyten.

In vollendet Weise beantwortet der hyperergische Organismus der mit Spenderblut behandelten Bauchhöhlentiere unsere Fragestellung. Das entzündliche Exsudat in der Bauchhöhle einerseits und die eindeutige starke Reizung des reticuloendothelialen Systems andererseits möchten fast zusammen mit der heftigen Zellreaktion bei den entsprechenden Unterhauttieren den Eindruck aufkommen lassen, als ob bereits heterotransplantiertes Eiweiß vorliege. Auffallend und ob ihrer Stärke in keinem Vergleich zu den entsprechenden einmal behandelten Tieren waren vor allem die für eine gesteigerte Reaktion sprechende Eosinophilie, vornehmlich um die Milzfollikel, ferner die hochgradige Hyperplasie der *Kupfferschen* Sternzellen und die überaus zahlreichen Zerfallsformen und eisenspeichernden Endothelien in jener. Sogar eine gewisse Hyperplasie der Pulpazellen trat bei manchen Tieren zutage.

Die Spezifität der dargereichten Blutarten mußte ebenfalls beachtet werden. Um sie zu prüfen, wurden je dreien mit körper- bzw. arteigenem Blut unter die Haut vorbehandelten, also allergischen Tieren je 0,5 ccm Hasenblut 3 Wochen nach der ersten Blutgabe eingespritzt. Es fand sich Ödem mit Lymphdrüsenvyberplasie, lymphzellige Reaktion und ähnliches bei allen 6 Tieren in gleicher Stärke und Ausdehnung. Der ganze Vorgang ließ in seinem Verlauf eine gewisse Ähnlichkeit mit den einmal mit Spenderblut behandelten Tieren unserer Versuchsreihen nicht erkennen. Eine Reizbeantwortung in gleicher Stärke und mit den gleichen Einzelheiten gab aber auch der jungfräuliche Organismus nach der Hasenblutverabreichung, was an drei noch nicht vorbehandelten Tieren leicht zu zeigen war.

Unsere Tierversuche, welche die Frage nach der Fähigkeit arteigenen Blutes als Antigen zu wirken im positiven Sinn beantworten, erhalten aus der menschlichen Pathologie noch eine gute Beleuchtung durch zwei erst in jüngster Zeit veröffentlichte Arbeiten, aus denen hervorgeht, daß auch Überempfindlichkeitserscheinungen durch Menschenblut und Menschen serum an der menschlichen Haut erzeugt werden können. *Nathan*

und *Grundmann* haben an einem Kranken nach Einspritzung von art-eigenem Serum und von Citratblut Überempfindlichkeitserscheinungen hervorrufen können; dabei zeigte sich, daß die Sensibilisierung blutgruppenspezifisch bestimmt war, während dies für die spätere Hervor-rufung der Überempfindlichkeitserscheinungen nicht notwendig ist. Wir haben in unseren Versuchen bewußt die Frage nach dem Einfluß von Blutgruppen auf die Sensibilisierung außer acht gelassen, da einerseits diese Verhältnisse beim Meerschweinchen noch zu wenig bekannt sind, andererseits die Versuche zu stark verwickelt worden wären; doch halten wir es für möglich, daß ein Teil der obenerwähnten „individuellen“ Unterschiede in der Reaktion der Tiere auf Blutgruppenverschiedenheiten zurückgehen. Einige Zeit vor unseren Versuchen hatten *Tezner* und *Reiter* gelegentlich einer Schutzbehandlung mit Masernrekonvalsenzserum ebenfalls an 2 von 7 Kindern Überempfindlichkeit der Haut festgestellt. Dabei zeigte sich außerdem die bemerkenswerte Tatsache, daß Menschenserum als Halbantigen im Sinne von *Klopstock* wirkt, d. h. es entfaltet seine antigenen Eigenschaften wesentlich besser, wenn es mit einem artfremden Serum als Schlepper zu gleicher Zeit eingespritzt wird.

Zusammenfassung.

1. Zur Prüfung der Frage, ob die Artfremdheit eines Antigens zu den unentbehrlichen Bestandteilen einer geweblichen Überempfindlichkeitsreaktion gehört, wurden Meerschweinchen in verschiedenen Versuchsreihen a) unter die Haut oder b) in die Bauchhöhle zweimal im Abstand von 21 Tagen entweder mit ihrem eigenen (Eigenbluttiere) oder mit dem Blut eines Spendermeerschweinchens (Spenderbluttiere) gespritzt.

2. Dabei zeigt sich folgendes: Die erste Blutgabe unter die Haut wird bei den Eigenbluttiere völlig reaktionslos, bei den Spenderblut-tieren mit nur geringen lymphocytären und monocytären Reaktionen aufgesaugt. Die zweite Blutgabe nach 21 Tagen ruft bei beiden Gattungen eine sehr deutliche, von der mit artfremdem Serum erzeugten hyper-ergischen Reaktion nur gradmäßig, aber nicht grundsätzlich unter-schiedene Reaktion hervor. Bei den Bauchhöhlentieren werden hinsichtlich der Aufsaugungszeit und den Veränderungen in Milz, Leber und Bauchlymphknoten gleichsinnige Ergebnisse erzielt.

Schrifttum.

Büngeler u. A. Wald: Die Bedeutung der *Kupfferschen Sternzellen* bei der Entzündung. *Virchows Arch.* **270** (1928). — *Borghi:* Über die Folgen der Injektionen von arteigenen und artfremden Leukocyten. *Krkh.forschg* **8**, H. 4 (1930). *Finkeldey:* Die morphologischen Kennzeichen sensibilisierten Gewebes. *Krkh.forschg* **8**, H. 4 (1930). — *Gerlach:* Studien über die hyperergische Entzündung. *Virchows Arch.* **247** (1923). — *Reticuloendothel und Leukocyten.* *Virchows Arch.* **270** (1928). — *Klinge:* Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit der lokalen Serumüberempfindlichkeit der Eingriffe am aktiven Mesenchym. *Krkh.forschg* **5** (1927). — *Letterer:* Versuche über Umstimmung der Gewebsreaktion nach wiederholter Injektion von arteigentlichem Eiweiß. *Verh. dtsch. path. Ges.* **1931**. — *Löb, L.:* Autotransplantation of Thyroids in guinea pigs. *Amer. J. Path.* **2**, Nr 2 (1926). Auto- and Homoiotransplantation of Thyroids in Rats. *Amer. J. Path.* **2**, Nr 4. On the Reaction of Tissues towards Synogenesisio-, Homoio- and Heterotoxins and on the Power of Tissues to discern between different Degrees of Family Relations. *Amer. Naturalist* **54**, Nr. 630. — *Nathan u. Grundmann:* Experimentell erzeugte Überempfindlichkeit der menschlichen Haut gegenüber arteigentlichem Serum. *Klin. Wschr.* **10**, Nr 47 (1931). — *Rössle:* Über die Merkmale der Entzündung im allergischen Organismus. *Verh. dtsch. path. Ges.* **1914**. — Referat über die Entzündung. *Verh. dtsch. path. Ges.* **1923**. — *Tezner u. Reiter:* Überempfindlichkeitserscheinungen nach Injektion arteigenen Serums. *Z. exper. Med.* **1930**.
