

(Aus dem Pathologischen Institut des Allgemeinen Krankenhauses  
St. Georg-Hamburg [Leiter: Prof. Dr. F. Wohlwill].)

## Tierversuche zur Frage der fetalen Entzündung.

Von

Prof. Friedrich Wohlwill und Dr. Hans-Erhard Bock.

Mit 10 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 2. Oktober 1933.)

### Inhaltsübersicht.

- I. Das Krankheitsbild der fetalen Sepsis mit metastatischer Placentitis (S. 864—867).
- II. Über das Zustandekommen fetaler Bakteriämien (S. 867—870).
  - a) Vom Fruchtwasser aus (S. 867).
  - b) Von der Placenta aus (S. 868—869).
  - c) Von anderen Organen aus (S. 869—870).
- III. Die Placentitisfrage beim Meerschweinchen (S. 870).
- IV. Über die Entzündbarkeit fetaler Gewebe (S. 870—880).
  - a) Der Placenta (S. 870—871).
  - b) Frühfetaler Organanlagen (S. 871—874).
  - c) Der Haut (S. 874).
  - d) Der Nabelschnur (S. 874—880).
- V. Die Ontogenie der Entzündung (S. 880—881).
  - a) Die späte Entwicklung und die Seltenheit der granulocytären Reaktion (S. 880).
  - b) Die Bedeutung der histiocytären Reaktion (S. 881).
- VI. Unterschiede in der Beantwortung bakterieller und chemischer Reize (S. 881—884).
- VII. Zusammenfassung (S. 885).

I. In zwei früheren Arbeiten über Placentitis haben wir eine bis dahin unbekannte Form menschlicher Placentaentzündung beschrieben, die, keineswegs selten, praktisch klinische Bedeutung hat, und darüber hinaus von grundlegender Wichtigkeit für die Frage der primitiven Entzündung, der Abwehrfähigkeiten embryonaler Gewebe sowie der fetalen Infektionsbereitschaft ist. Das histologische Bild charakterisiert die Erkrankung eindeutig als embolisch bei fetaler Sepsis entstanden: es finden sich als ständiger Befund mit Bakterien prall gefüllte Zottencapillaren. Daneben gibt es in stärkeren Graden auch diffuse Keimüberschwemmungen des Zottenstromas, Zerstörung der Zottenstruktur, Ablösung und Schwellung von Stromazellen; die Bakteriophagocytose wird geleistet von *histiocytären fetalen* und von *myeloischen mütterlichen* Elementen. Letztere gelangen durch Syncytiumverletzungen aus dem intervillösen Raum in die mit Bakterien überfüllten Zotten. Dem ganzen Krankheitsprozeß liegt eine fetale Sepsis zugrunde. Das Studium dieser neuartigen Erkrankung belehrte uns über die Spärlichkeit und das späte Auftreten

der embryonalen Abwehrvorgänge, so daß wir z. B. frühfetale Entzündungen als Ursache von Mißbildungen ablehnen mußten. Wir kamen zu dem Schluß, daß *entsprechend der Stammesgeschichte die Abwehrreaktionen der Keimlinge in den ersten Entwicklungsstadien histiocytärer Art sind und am stärksten in den Chorionzotten in Erscheinung treten. Bakteriophagien durch ortständige mesodermale Gewebszellen sind vom Ende des zweiten Monats an auch in Herz, Leber, Milz und anderen Fetalorganen nachweisbar.* Aus der geringen Zahl unserer positiven Befunde schlossen wir, daß *der Ablauf der fetalen Abwehrleistung wohl ein ziemlich träge ist*; selbst bei einem 39 cm langen Keimling waren nur spärliche Ansätze zu sehen. *Granulocytäre Abwehrreaktionen in fetalen Körperorganen waren nicht vor dem 6. Schwangerschaftsmonat festzustellen*, sogar bei einer 39 cm langen Frucht mit fetaler Sepsis fehlten sie. *Vollkommen anergisch* gegenüber Entzündungsreizen sind wahrscheinlich nur *sehr junge Feten*; schon bei einer Länge von  $11\frac{1}{2}$  cm sind gewisse Abwehrvorgänge erkennbar, die nur von ortständigen Zellen dargestellt werden.

Daß diese örtliche, histiocytäre Reaktionsform die einzige oder doch ganz überwiegende ist, auch noch zu Zeiten guter Ausbildung von Kreislauf- und Blutbildungssystem, ist etwas so Überraschendes, daß wir tierexperimentell diesen Fragen nachzuspüren beschlossen. Seit 1929 haben wir derartige, die *Ontogenie der Entzündung* betreffende Untersuchungen an Meerschweinchen, zuletzt auch an einigen Kaninchen vorgenommen. Einschlägige Untersuchungen sind unseres Wissens bisher nur von *Borodowitsch* unter *M. B. Schmidt* an Ratten gemacht worden (s. später). Meerschweinchen sind geeignet, weil sie eine recht beträchtliche Schwangerschaftsdauer von etwa 60—65 Tagen haben; wir machten unsere Versuche an haselnuß- bis 13 cm (Schnauze-Steißlänge) großen Feten. Meerschweinchen sind — wie die meisten anderen Versuchstiere — aber in gewisser Hinsicht auch ungeeignet zu unmittelbaren Schlüssen auf menschliche Verhältnisse, weil sie einen anderen Placentaaufbau zeigen. Die Nagerplacenta ist zwar, wie die menschliche, eine *Placenta vera* oder (nach *Grosser*) eine *Placenta haemochorialis discoidalis*. Sie hat beim Menschen aber einen einheitlichen intervillösen Raum, während die Nagerplacenta eine *Labyrinthplacenta* mit einem sehr verwickelten Maschenwerk ist, in welchem mütterliche und fetale Bluträume nur äußerst schwer zu unterscheiden sind (s. Abb. 1). Die Kaninchenplacenta ist der Meerschweinchenplacenta ähnlich, nur etwas übersichtlicher gebaut.

Als bestes Unterscheidungsmerkmal von fetalen und mütterlichen Bluträumen ist uns immer die Erythrocytengröße erschienen, die im Fetalblut viel beträchtlicher ist; kernlose Erythrocyten kommen auch bei relativ jungen Stadien schon vor, und auch der Leukocytengehalt des an weißen reifen Blutkörperchen ärmeren Fetalblutes ist kein sehr brauchbares Unterscheidungsmerkmal. Eine sichere Unterscheidung ist sehr oft unmöglich.

Der Plan unserer Untersuchungen war folgender:

Einspritzung von Bakterienaufschwemmungen a) in das Fruchtwasser, b) in die Placenta, c) in Haut oder Muskulatur der Feten, d) in Organe oder auch in die Nabelschnur der Feten.

Durch Vorversuche mußten alle unspezifischen Einwirkungen (Aufspannen der Tiere auf den Operationstisch, Rasieren, Narkose, Laparotomie, Eröffnen des Uterus, Einspritzen von steriler Kochsalzlösung in die verschiedenen fetalen Gewebe) in ihren Auswirkungen festgestellt werden.

Das Ergebnis dieser Untersuchungen war die allgemeine Feststellung, daß die *Abortgefahr um so größer ist, je älter die Früchte sind*, d.h. je näher sie an das Schnauze - Steißmaß von 13 cm herankommen. Von Einzeltatsachen sei hervorgehoben, daß Injektionen von 0,1 ccm indifferenter Flüssigkeiten in die Placenta, z. B. nur 4-6 cm großer Früchte (M 34 und 36), innerhalb von 24 Stunden kein Absterben zur Folge haben, und daß größere, 8 cm lange



Abb. 1. M 54. Übersicht über eine Meerschweinchenplacenta (Lupenvergrößerung). Oben das riesige mütterlich-fetale Labyrinth.

Früchte (M 22) einen derartigen Eingriff sogar gut 4 Tage überstehen. Intramuskuläre Injektion von 0,3 ccm physiologischer Kochsalzlösung überstand ein 10 cm langer Fet (M 18) 40 Stunden. Injektionen in die Nabelschnur führen nur dann zum unmittelbaren Fruchttod, wenn Nabelarterie oder -vene direkt verletzt werden, was bei den äußerst kleinen Verhältnissen (z. B. M 45 mit 4 cm langem Feten) schon einmal vorkommen kann. Möglicherweise tritt auch durch das erforderliche Spannen der Nabelschnur bei der Injektion manchmal eine Fruchtschädigung auf, die von Fall zu Fall verschieden ist. Wichtig ist aber das praktische Ergebnis, daß trotz dieser theoretischen Möglichkeit von 14 so behandelten Feten (M 41, 44, 46, 47, 48, 51, 52, 53, 56, 57, 58, 60, 61, 62) nur zwei (M 47, 48) in sicher faulem Zustand nach 15 bzw.  $22\frac{1}{2}$  Stunden abortiert wurden, während die übrigen teils durch Relaparotomie in sicher wohlerhaltenem Zustand oder doch durch Abortieren in ausreichend frischem Zustand zwischen 12 und 27 Stunden nach der ersten

Operation gewonnen wurden<sup>1</sup>. Bei den unter 8 cm großen Früchten war an ein Weiterleben nach der Fruchtausstoßung von vornherein nicht zu denken; aber auch die größeren, bis 12,8 cm großen Feten blieben nicht am Leben, selbst wenn sie mit Lebenszeichen geboren wurden.

II. Im Anfange unserer Untersuchungen interessierte uns am meisten die Frage, wie *fetale Bakteriämien* wohl zustande kommen könnten. Wir spritzten daher die Aufschwemmungen von bestimmt charakterisierten Keimen (z. B. Coli-Weißstamm oder atypische Staphylokokken) meist ins Fruchtwasser (M 1,1, 2, 3, 9, 10, 11, 13, 14, 24) oder auch in die Placenta (M 1,3, 5, 7, 17, 19, 20, 23, 28, 29, 30) und hofften, damit einen Mechanismus nachzuhahmen zu können, der nach unserer Ansicht beim Zustandekommen der menschlichen fetalen Sepsis die Hauptrolle spielt. Die eingespritzten Keime wurden mit kleinen Mengen Burritusche versetzt, um die Einspritzstelle ausreichend zu markieren.

IIa. Von 9 Meerschweinchenfeten, deren Fruchtwasser mit 0,2—1,0 ccm einer Coli- bzw. Staphylokokkenaufschwemmung (1 Schrägagarkultur auf 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung) infiziert wurde, erkrankten 6 an einer Bakteriämie; viermal davon konnten die Keime nur im Herzen, zweimal aber daneben auch bakterioskopisch in histologischen Schnitten der Organe nachgewiesen werden. Die letztgenannten Fälle

(M 11: 12,5 cm lange Frucht, 23 Stunden nach der Einspritzung von 0,2 ccm hämolyserender Staphylokokkenaufschwemmung mit Lebenszeichen geboren; und M 14: 6½ cm lange Frucht, 6½ Stunden nach der Einspritzung von 0,5 ccm Coli-Weißstamm-Aufschwemmung in das Fruchtwasser ohne sichere Lebenszeichen, aber wohlerhalten geboren)

sind deshalb besonders hervorzuheben, weil sie ganz und gar unsere bisherigen Ansichten über die Entstehung der fetalen Sepsis bestätigen. Es fanden sich in beiden Fällen in den Lungen intracanaliculär in kleineren Bronchialverzweigungen die Keime. Sie waren also entweder aspiriert oder — wie wir das in unseren früheren Tauchversuchen an toten Feten nachgewiesen haben — aktiv eingewandert. Reaktionen waren nicht erkennbar. Trotzdem oder vielleicht gerade deshalb gelangten die Keime von den Lungen aus in die Blutbahn (s. Abb. 2), denn wir fanden sie wieder in den Capillaren der Glomeruli (M 11) sowie des Myokards, der Meningen und des Pankreas. Auch in den fetalen Abschnitten der Placenta konnten wir in den letzten Fällen (M 11, 14) Bakterien nachweisen, und wenn wir auch Reaktionen nirgends fanden, so ist es uns doch im vorliegenden Falle gelungen, den Mechanismus der menschlichen Placentitis, d. h. die bakterielle fetale Embolie in der Placenta experimentell nachzuahmen.

<sup>1</sup> Bei allen solchen Versuchen muß damit gerechnet werden, daß unmittelbar nach der Geburt bzw. dem Abort das Muttertier das geschädigte Junge samt der Placenta auffrißt. Anfänglich haben wir dadurch manches uns wichtige Gewebestück eingebüßt, später haben wir uns geholfen, indem wir den Muttertieren einen Maulkorb aufsetzten oder einen Faden um den Uterushals schlangen. Das Herannahen der Geburt war am Abgang von blutig serösem Schleim kenntlich; es wurde dann sofort relaparotomiert.

IIb. Von den 10 *intraplacental* geimpften Meerschweinchenfeten erkrankten nur 4 an einer Bakteriämie, die wir in einem Falle (M 1,3) nur bakteriologisch durch Herzblutkultur nachweisen konnten, in 2 Fällen (M 20, 30) von 1,2 bzw. 2,8 cm Fruchtlänge nur bakteriologisch durch Organbreikulturen wahrscheinlich machten, deren Entstehungsmechanismus wir aber im Falle M 17 bei einer 8 cm langen Frucht mit 17 Stunden

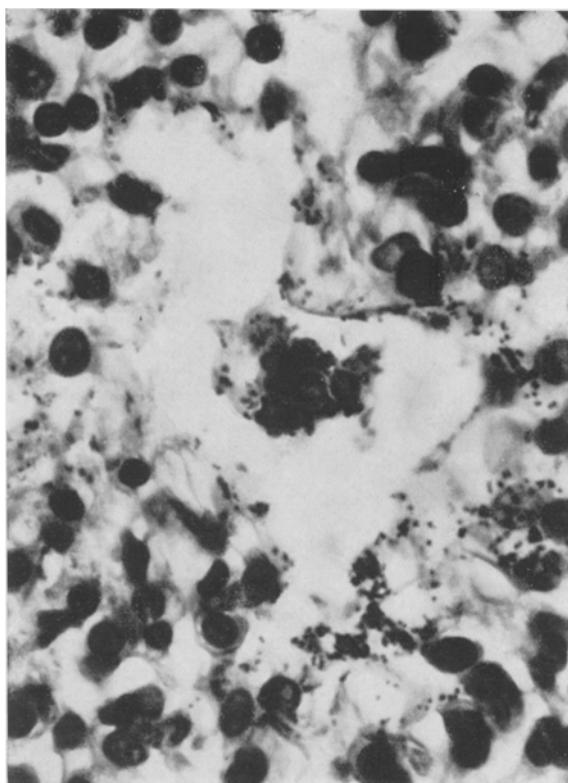


Abb. 2. M 11. Bei Fruchtwasserinfektion in die fetale Lunge gelangte Bakterien dringen von den Bronchien in das Lungenparenchym und in die Gefäße vor. Die Folge ist eine fetale Bakteriämie.

Überlebensdauer wiederum sehr klar verfolgen konnten: Es fanden sich im basalen fetalen Placentarteil reichlich Colibacillen, namentlich in einem der Membranae chorii entsprechenden Abschnitt. Von da müssen sie — wahrscheinlich unter Umgehung des Gefäßweges — direkt in das Fruchtwasser gekommen sein, so daß wir sie intracanalicular in Bronchien und Alveolen, aber auch im Magen- und Dünndarmlumen nachweisen konnten. *Bacterium coli* wurde weiter in den Gefäßen der Lunge, des Gehirns, der Leber (Pfortaderäste) und der Niere (Vas afferens und

größere Gefäße) aufgefunden, ohne daß irgendwelche Reaktionen des fetalen Gewebes vorhanden waren. Ob die Keime direkt an der placentaren Impfstelle oder — nach sekundärer Durchseuchung des Frucht-Wassers aspiriert — erst in der Lunge oder aus dem Darmlumen die fetale Gefäßbahn erreicht haben, können wir aus unseren Präparaten nicht ablesen. Daß in 6 Fällen keine fetale Bakteriämie nachgewiesen wurde, ist zum Teil methodisch bedingt; zweimal waren nur kleine Fruchtreste noch zu untersuchen, weil die Muttertiere den Hauptteil aufgefressen hatten, einmal trat der Abort schon nach 4 Stunden ein und einmal verwendeten wir eine außergewöhnlich verdünnte Staphylokokkenlösung ( $1/1000$  der sonst verwendeten Menge), die durch mütterliche Leukocyten in der Placenta offenbar unschädlich gemacht wurde. Dieser Fall, der histologisch in der Placenta neben mütterlichen Leukocyten Nekrosen ohne Keime zeigte, wie wir sie sonst nie gesehen hatten, ist ein Beispiel für die große Resistenz kleiner Früchte. Die 7 cm große Frucht (M 29) lebte  $50\frac{1}{2}$  Stunden bestimmt weiter und bewegte sich bei der Relaparotomie des Muttertiers noch. Andererseits ist dieser Fall ein Beweis für die Wirksamkeit (mütterlicher?) placentarer Abwehrmaßnahmen bei lokaler Placentainfektion, denn bakteriologisch waren Fruchtwasser und Herzblut, bakterioskopisch auch alle Organe keimfrei.

Hatten wir somit in 10 Fällen den Nachweis erbracht, daß *bei Fruchtwasser-* oder *bei Placentainfektion* eine fetale Bakteriämie möglich ist, dann hatten wir das für die menschliche Pathologie Wichtige bereits experimentell bewiesen.

IIc. Es interessierte uns aber weiter, ob auch durch *Keimeinspritzung in fetale Gewebe* (Muskulatur [M 1<sub>2</sub>, 16, 26], Subcutis [M 15] und Leber [M 33<sub>1</sub>]) Bakteriämien entstehen könnten. Für die Lungen nahmen wir ja schon in früheren Arbeiten an, daß beim Vorhandensein von Keimen in den Bronchialverzweigungen die Durchseuchung des Blutes fast regelmäßig erfolge. Für die Tiere M 11 (s. Abb. 2), M 14 und wahrscheinlich M 17 haben wir ja oben auch die experimentellen Beweise dieser Vorstellung erbracht. Alle 3 intramuskulär beimpften Tiere hatten eine Bakteriämie des Herzens und verschiedener Organe (im Falle M 26 war die Frucht allerdings nur 2 cm groß, so daß der Keinnachweis nur aus einem Organbrei geführt werden konnte). Die *subcutan* am Hinterkopf mit *Bacterium coli* geimpfte, 13 cm große Frucht M 15 wies im Herzblut, in den Gefäßen der Placenta, des Gehirns, der Lungen (nicht aber in den großen Bronchien!), des Herzens, der Meningen und der Niere reaktionslose Keimplager auf; merkwürdigerweise war die Leber des nach 18 Stunden ausgestoßenen Tieres von Gasblasen aufgetrieben. Der Fet von M 33 wurde mit Staphylokokken in die Leber geimpft und nach 4 Stunden durch „Kaiserschnitt“ gewonnen; das Herzblut enthielt die Kokken; in den Organen wurden bakterioskopisch keine Bakterien gesehen, was aber auf der Kürze der Ausbreitungs- bzw. Vermehrungszeit

und auf der Verwendung einer wiederum zu starken Staphylokokkenverdünnung ( $1/1000$  der gewöhnlich verwandten) beruht. *Grundsätzlich haben wir durch die bisherige Versuchsreihe bewiesen, daß es relativ leicht (in 15 von 34 laufend registrierten, nicht „gereinigten“ Fällen) gelingt, eine fetale Bakteriämie zu erzeugen durch Keimeinbringung in fetale Gewebe, in die Placenta oder in das Fruchtwasser.*

III. Bei Beginn unserer Untersuchungen hatten wir gehofft, nicht nur die fetale Bakteriämie, sondern auch eine Placentitis experimentell hervorrufen zu können. Die besonders starken Bakterienbefunde in der menschlichen Placenta bei der fetalen Sepsis erwecken manchmal die Vermutung, daß die Placenta, ähnlich wie die Niere des Erwachsenen, eine besondere Aufgabe bei der Reinigung des Körpers von Keimen haben könnte. Für die Meerschweinchenplacenta trifft diese Vermutung nicht zu. Obwohl es uns in 4 Fällen experimenteller fetaler Bakteriämie gelungen ist, Bakterienembolien in fetalen Placentagefäßen nachzuweisen (M 11, 14, 15, 26), hatten wir nie den Eindruck, daß etwa diese Gefäße gegenüber anderen Organblutbahnen bevorzugt oder gar mit Bakterien angereichert seien. Befunde von Placentitis haben wir leider nie erhoben, stets lagen die Keime mehr oder weniger frei, ohne Reaktionen ausgelöst zu haben. Vielleicht ist dieser Unterschied durch den anderen anatomischen Bau der Meerschweinchenplacenta mitbedingt. Ein freies Zottensystem, in dem sich beim Menschen die Placentaentzündung fast ausschließlich abspielt, gibt es eben gar nicht beim Meerschweinchen. Immerhin scheinen die Abwehrvorgänge, wenn überhaupt, in der von uns erstmalig beschriebenen Weise bewerkstelligt zu werden, d. h. von *mütterlichen Zellen*. Wir beschrieben das vorhin beim Falle M 29, der direkt intraplacentar geimpft war. Es dürfte für Placenten mit embolischem Keimgehalt nicht anders sein.

IV. Wir haben nunmehr bereits von der *Reaktionsfähigkeit* des fetalen Gewebes gesprochen, die nach unseren früheren Untersuchungen am Menschen sich doch wesentlich anders darstellen ließ, als man bisher angenommen hatte. Es war der Zweck der weiteren Untersuchungen, die zelligen Abwehrleistungen und die Entzündungsmöglichkeiten beim Fetus anderer Säuger zu erforschen. Wir erweiterten unsere Methodik, indem wir *nicht nur bakterielle Entzündungsreize*, sondern auch *chemische* (Terpentin, Olobinthin, Tusche) versuchten.

Wir prüften aber nicht nur die *örtliche Reaktion* auf den experimentell gesetzten Entzündungsreiz, sondern versuchten durch Untersuchung der hämatopoetischen Organe bzw. Gewebe myeloische oder histiocytaire Aktivierungen, Fernwirkungen an den Organen zu erfassen. Dazu mußte zu jeder mit leukotaktischen Stoffen gespritzten Frucht ein unbehandelter Fet desselben Muttertieres vergleichsweise untersucht werden.

IVa. Nur zweimal spritzten wir Terpentin (0,2 ccm einer 10%igen Lösung in Olivenöl) direkt *in die Placenta*. Der nach 22 Stunden durch

„Kaiserschnitt“ entfernte Fet von M 34 war 4 cm groß und lebte noch; die Placenta war stark hyperämisch, zeigte enorm weite Bluträume, aber merkwürdigerweise keinerlei Granulocytenanhäufungen (auch nicht in Oxydasepräparaten), keine Nekrosen; zellige Abwehrvorgänge fehlten.

Die  $6\frac{1}{4}$  cm große Frucht von M 35 wurde  $9\frac{1}{2}$  Stunden nach Stichelung der Placenta mit einer terpentinefüllten Kanüle ausgestoßen. Die Placenta war von Blutungen durchsetzt und gequollen, besonders im Randbereich stark hyperämisch, mit verfetteten Capillarendothelien, aber ohne *kindliche* leukocytäre Reaktion. Sichere Granulocyten waren dagegen in den mütterlichen Bluträumen vorhanden. Das Fruchtwasser war trübe, enthielt massenhaft oxydasepositive, segmentierte und zum Teil übersegmentierte Granulocyten (wohl mütterlicher Herkunft!) und einige große, histiocytentartige, basophile Rundzellen, die bei Oxydasereaktion negativ, bei *Unna-Pappenheim*-Färbung rötlich waren und Granulocytenkerne makrophagocytiert hatten. Wir nehmen an, daß es sich um *kindliche* Makrophagen dabei handelt, weil es schwer vorstellbar ist, daß innerhalb von  $9\frac{1}{2}$  Stunden schon mütterliche Histiocytentypen Granulocyten nachgeilett sind, um sie aufzufressen. In der Leber fanden sich keine Segmentkernigen, sondern nur Normoblasten, auch kernlose rote Blutzellen, sowie noch indifferente, oft zwei- und mehrkernige „Lymphoide“, jedenfalls aber keinerlei myeloische Reifeformen.

IVb. Bei kleineren Früchten (M 42 kirschgroß, M 49 kaum haselnußgroß und M 54) verzichteten wir oft auf Freilegung der Nabelschnur und stichelten einfach oder mehrmals das gesamte Fruchtkonglomerat mit einer terpenthinhaltigen Punktionsnadel.

Einmal passierte es uns, daß wir irrtümlich eine Gravidität annahmen (M 50) und in eine gut erbsengroße Verdickung eines Uterushornes „stichelten“. Die histologische Untersuchung belehrte uns dann, daß keine Schwangerschaft vorlag, gab uns weiter aber die Möglichkeit, die Reaktion des Endometriums auf Terpentinöl (1 Teil auf 10 Teile Olivenöl, das Ganze mit Tusche markiert) zu beobachten. Es fanden sich nach 53 Stunden etwas entfernt von dem Stichkanal, der alle Zeichen einer leukocytären Entzündung aufwies, Blutungen und Ödem mit Lockerung und — trotz fehlender Gravidität — deciduaähnlicher, fast tumorzellartiger Umwandlung endometrialer Zellen, daneben Makrophagen mit Tuschekörnchen (selbst in Riesenzellen) und ein endometritischer Abscess.

Das im ganzen kirschgroße Fruchtkonglomerat von M 42 war heftig mit Terpentin-Tusche gestichelt und wurde nach  $27\frac{1}{2}$  Stunden extirpiert: Es fand sich ein decidualer Kollokulationsherd mit Gefäßsprossungen aus der Umgebung, ein sicher mütterlicher Eiterstreifen und an einer anderen Stelle eine Kontinuitätstrennung der Decidua parietalis mit einer Blutung, die sicher auch aus kindlichen Gefäßen erfolgt war (kernhaltige Rote!). Eine sicher fetale Blutung, nirgends aber Eiterung, fand sich auch im Amnionsack.

M 46, dessen knapp haselnußgroßes Fruchtkonglomerat mit 0,4 ccm der 5%igen Terpentinmischung gestichelt wurde, stirbt nach 24 Stunden. Die einzelnen Gewebearten bzw. Organanlagen der Frucht sind nur schwer genau zu differenzieren. Es findet sich Tuschespeicherung in einer großen mobilen Wanderzelle. Wohl als regressiv zu deuten ist das Zusammensintern kernloser, großer Gewebezellen, zwischen denen sich nicht-phagocytierte Tusche befindet. Dieser Versuch ist ganz besonders wertvoll, weil es gelungen ist, genau in die größeren Blutzellinseln dieser im Schnittpräparat nur  $\frac{3}{4}$  cm großen Frucht kleinste Terpentinöl-tuschemengen einzuspritzen ohne grobe Verletzung. In den fetalen Blutzellinseln sieht man einige Öl-Tuschkugeln; leukocytäre Reaktion wird völlig vermißt; die roten Blutzellen sind zum Teil schon hämoglobinhaltig und oft in der Nähe von Tusche-Öl entkernt (s. Abb. 3 u. 4). Phagocytierte Tusche findet sich in den primitiven Gewebezellen einer Organanlage (Lunge?), besonders in den Uferzellen eines wohl präformierten

Spaltraumes. Im ganzen haben wir also das Bild einer histiocytären Reaktion in Form fixer und freier Phagocyten, aber nicht die Spur einer myeloischen. Vielleicht hängt auch die Entkernung von Erythroblasten mit der Wirkung der eingespritzten Chemikalien zusammen.

M 49, mit einer kaum haselnussgroßen, gestichelten Frucht, zeigt nach 53 Stunden Tusche und Ölkugeln an verschiedenen Stellen: 1. im endometralen Spaltraum; als Reaktion eine gewöhnliche Endometritis purulenta; 2. in der Placenta; Kernverklumpungen, ja selbst Nekrosen an den fetalen und mütterlichen Placentazellen,

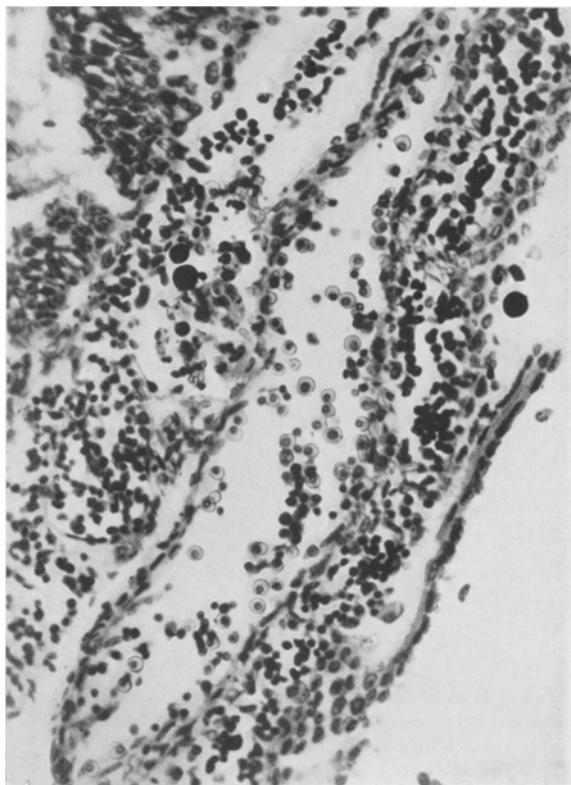


Abb. 3. M 46. In den fetalen Blutzellstätten finden sich fast nur kernhaltige rote Blutkörperchen, auch wenn die Zellen in einem Lumen frei liegen.

Capillarhyperämie und Blutungen aus mütterlichen Gefäßen. Obwohl eine Trennung von mütterlichem und fetalem Anteil kaum sicher durchführbar ist, glauben wir doch, daß die spärlich vorhandenen Granulocytenansammlungen mütterlicher Herkunft sind, weil es sich um weitsegmentierte Formen in oder an Capillarräumen handelt, die nur kernlose, nicht sehr große rote Blutkörperchen noch enthalten; 3. in der Fruchtanlage, deren Mesoderm noch nicht sehr weit entwickelt ist: Im Cölon finden sich an einem Pol (s. Abb. 5 u. 6) freiliegende Tuschkugeln und polymorphe kernige, sogar eosinophile Granulocyten. Letztere müssen mütterlicher Abkunft sein, da die einzigen sicher differenzierbaren fetalen Blutzellen in den wenigen Blutinseln des Mesoderms primitive Erythroblasten sind, die reichlich Mitosen aufweisen, sonst aber nur Rundkerne besitzen. Entkernte Erythroblasten

fehlen. Wir haben also die vorhandene Reaktion als mütterlich-granulocytäre aufzufassen. Das wird bewiesen durch den Befund von Leukocytenhaufen in der aus rein mütterlichen decidualen Elementen zusammengesetzten Fruchtschale und durch die bis in die Cölonhöhle zu verfolgende Leukocytenstraße (s. Abb. 6). *Diesen Fall mit sicher mütterlicher Granulocyt- und minimaler fetaler, nur Histiocyt- Reaktion verdanken wir einem glücklichen Zufall beim Experimentieren*, der es erlaubte, Tusche-Terpentineilchen ohne grobe Schädigung in die kindliche Leibeshöhle einzubringen (s. Abb. 5).

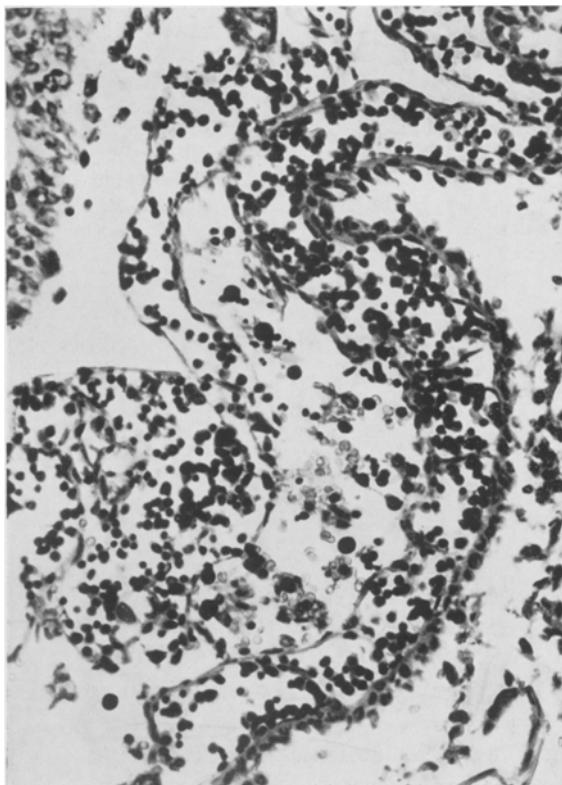


Abb. 4. M 46. Wo Tusche-Terpentin in einer fetalen Blutbildungsstätte mit Erythroblasten zusammenliegt, sind viele Entkernungen vorgekommen. Eine Ausreifung oder Mobilisierung von ungelösten Leukocyten fehlt.

Das in den Geweben der vorliegenden selten schönen Versuche M 46 und M 49 entstandene Abwehrbild entspricht, wenn wir absehen von der bisher nie beschriebenen alterativen Erythroblastenentkernung, etwa der Leistung eines Cölenteratenorganismus, der nach Rössles Untersuchungen über die Phylogenetese der Entzündung nur Phagocytose aufbringt, die von Wandzellen etwa betroffener Leibeshöhlen und von Wanderzellen der betroffenen Gewebe geleistet wird.

Eine der 8 cm großen Früchte von M 54 war mit Olobinthinöl gestochelt worden, zeigte nach 36 Stunden eine enorm hyperämische Placenta, die eine sehr gute

Trennung von fetalem und mütterlichem Anteil erlaubte, aber ebenfalls keine fetale myeloische Reaktion. Am Wirbelknochenmark fiel der besondere Reichtum an Knochenmarksriesenzellen auf; in der Leber waren die primitiven, riesenzellartigen Elemente, die wie mit Lymphocyten vollgestopft erscheinen, intracapillär recht zahlreich, so daß man vielleicht mit einer Mobilmachung der Hämatopoese in diesem Falle rechnen kann. Innerhalb der 12 Versuchsstunden ist es aber nirgends zu einer Auswanderung oder auch nur Ansammlung solcher Zellen an den Stätten

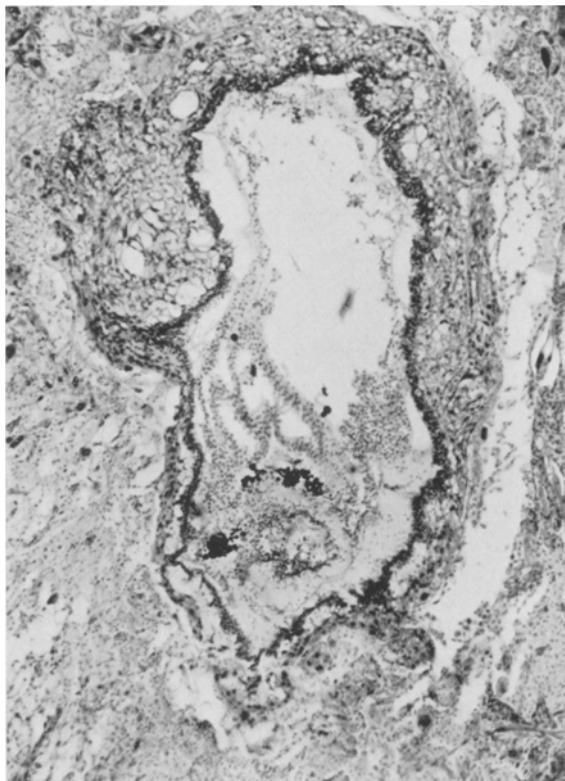


Abb. 5. M 49. Tusche-Terpentinkugeln in einem sehr kleinen Meerschweinchenembryo.

des Bedarfs gekommen, so daß man — wenn überhaupt — den cellulären Abwehrmechanismus der Frucht als viel träger ansehen muß als den des Muttertieres.

IVc. Die auffallende Spärlichkeit der fetalen zelligen Abwehrleistungen konnten wir auch an der *Haut* eines 10,5 cm großen Meerschweinchenfeten M 43 beobachten, der mit einer allerdings schwächeren Terpentinöllösung (0,1 ccm einer 5%igen Mischung unter die Haut der Schulter) gespritzt war. Die Frucht wurde nach 27 Stunden lebend geboren und zeigte eine kleine Blutung, aber keine zellige Abwehr.

IVd. Wir kommen nun zu einer Gruppe von Nabelschnur-Entzündungs-Versuchen, die besonders aufschlußreich zu werden versprachen, da sie Entzündungen an einem durch zellige Reaktionen beim Menschen jedenfalls bekannten Orte (Nabelschnurinfiltrate kommen vor bei Lues und bei Fruchtwasserinfektionen) nachahmen sollten. Es handelt sich

um 10 gelungene (M 41, 44, 51, 52, 56, 57, 58, 60, 61, 62) Einspritzungen von Terpentinölaufschwemmungen und Tusche in das Stroma der fetalen Nabelschnur. (5 Versuche mißlangen, teils wegen zu schnellen Aborts [M 45, 55], teils wegen bakterieller Verunreinigungen und Fäulnis [M 47, 48, 53].) Es muß vorausgeschickt werden, daß die Nabelschnur der Meerschweinchen reichlich Capillaren (nur *Vasa vasorum*?) enthält und sich dadurch wesentlich von der menschlichen unterscheidet.

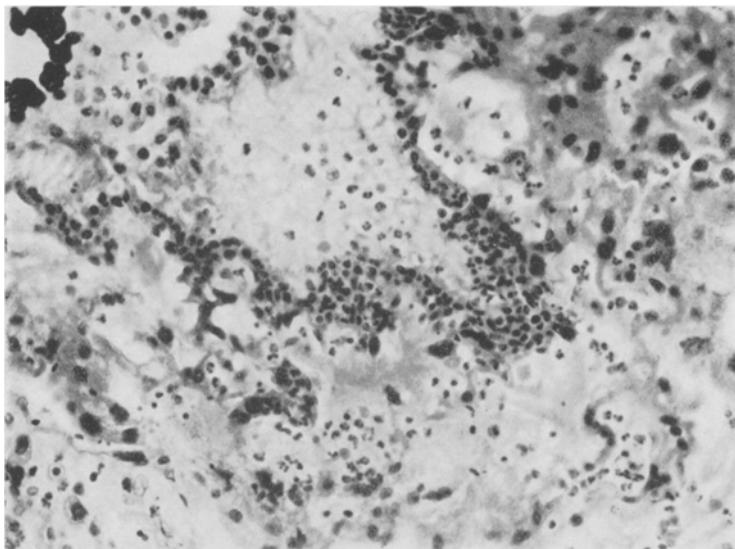


Abb. 6. M 49. Vergrößerung von Abb. 5 (unterer Fruchtpol). Polymorphkernige, mütterliche Leukocyten wandern von außen in die Fruchtanlage ein und auf die eingespritzten Tusche-Terpentinkugeln zu.

M 41: 9,4 cm großer Fet, in dessen Nabelschnur einmal eingestochen wurde mit einer Kanüle, die in 0,5 Terpentinöl auf 10,0 ccm Paraffin. liquid. getaucht war. Keine makroskopische Blutung. Abort nach 15 Stunden. *Mikroskopisch*: Auffallender Capillarreichtum der Nabelschnur. Blutung in die Geweblücken. Einzelne Muskelfasern der Nabelgefäßwand sind homogen — eosinrot — überfärbt. Im Präparat Nr. 19 ist auch ein Stück der Venenintima homogenisiert; in die hyalinen Massen scheinen Zellkerntrümmer eingeschlossen zu sein. An der Stichstelle finden sich innerhalb der Blutung auch einige polymorphkernige Zellen, die wahrscheinlich regressive Stromazellen darstellen. Auswanderungsbilder von Granulocyten oder Anreicherungen an der Gefäßwand finden sich nicht. Organe o. B.

M 44: 11 cm lange Früchte; eine erhält fetalnahe 0,2 ccm der 5%igen Terpentinmischung in die Nabelschnur. Nach 24 Stunden wird das Muttertier getötet. Frucht makroskopisch o. B. *Mikroskopisch*: Aus der Injektionsstelle ist zellreiches embryonales Gewebe prolabierte. Im Gebiet der Injektionsstelle finden sich Erythrocyten und sichere oxydasepositive polynukleäre Granulocyten (s. Abb. 7). Wo sie herkommen, ist auch an Serienschnitten nicht sicher zu entscheiden. Sicher ist lediglich, daß sie nicht aus den großen Nabelschnurgefäßen stammen, denn man sieht z. B. aus einem großen verletzten Gefäß nur Plasma austreten (s. Abb. 8); vielleicht kommen sie aus den reichlichen capillaren Bluträumen der fetalen

Nabelschnur, vielleicht von der Mutter. Nirgends ist eine Randstellung, nirgends eine sichere Ein- oder Auswanderung zu finden. Die Stromazellen haben Tusche phagocytiert.

M 51: 10,5 cm große Frucht, mit 0,1 ccm 5%iger Terpentinmischung in die Nabelschnur gespritzt, nach 60 Stunden operativ gewonnen. Makroskopisch o. B. Mikroskopisch: Erweiterte Gewebsspalten, Ödem. Tusche ist reichlich vorhanden und wird gespeichert von Stromazellen, deren Kern teils rund, teils mehr oder

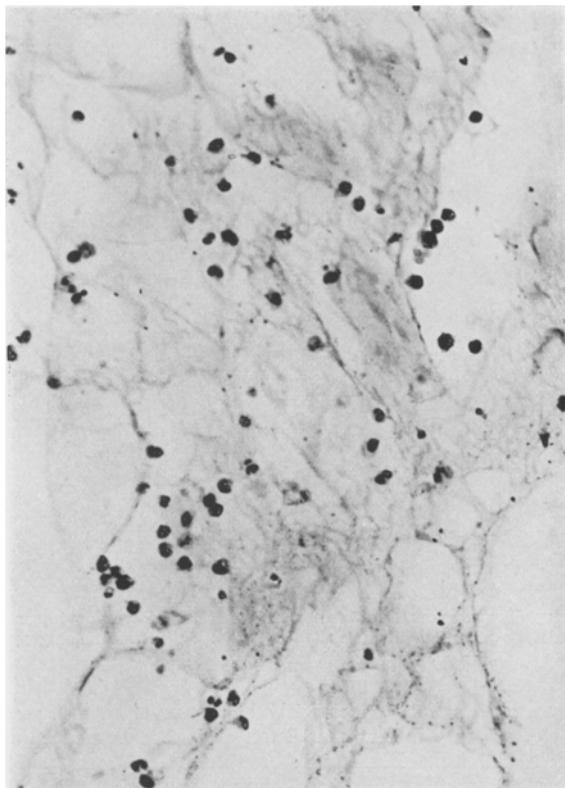


Abb. 7. M 44. 11 cm lange Frucht. Terpentin-Tusche in der Nabelschnur. Granulocytenaussstreung im lockeren Gewebe an der Injektionsstelle.

weniger stark gekerbt ist. Daneben finden sich sichere Granulocyten ziemlich zahlreich, ohne Tuschespeicherung. Wo in den großen Gefäßen der Schnur Granulocyten etwas zahlreicher beisammen liegen, hat man eher den Eindruck einer Sedimentierung, zumal diese Bezirke weitab von den tuschehaltigen sind. Die in den Gefäßen vorhandenen Erythrocyten zeigen keinen Kern mehr. Die Blutung an der Injektionsstelle ist auffallend gering. In der schräg und etwas unübersichtlich getroffenen Wand eines großen Gefäßes liegen einige pseudoeosinophile Granulocyten ziemlich peripher.

M 52: 8 cm große Frucht, in deren Nabelschnur 0,15 ccm der 5%igen Terpentinmischung unter ziemlich starker Blutung gespritzt wurden, nach 18 Stunden operativ gewonnen. Makroskopisch: Injektionsstelle an der Blutung kenntlich. Mikroskopisch: Im Präparat Nr. 27 ist die Injektionsstelle besonders gut zu erkennen,

viel Tusche, zum Teil gespeichert von Stromazellen, außerordentlich viel Erythrocyten, keine sicheren Granulocyten. In der Wand des hier noch vorhandenen Ductus omphalo-entericus finden sich neben Einkernigen aber reichlich karyorrhektische Elemente, die morphologisch Granulocyten mit weitsegmentierten Kernen gleichen (s. Abb. 9). Es liegt also eine granulocytäre Reaktion, vielleicht fetaler Art, vor. Im Vergleichspräparat von der ungespritzten Nachbarfrucht sieht man eine viel stärkere Vascularisierung der Ductuswand, aber keine Karyorhexisbilder; auch keine granulocytenähnlichen Elemente.



Abb. 8. M 44. Austritt von Erythrocyten und von reinem Plasma aus größerem Nabelgefäß.

M 56: 8,3 cm große Frucht, in deren Nabelschnur 0,15 ccm der 5%igen Terpentinmischung eingespritzt wurden, nach 24 Stunden operativ gewonnen. In der Nabelschnur keine Blutung, keine Reaktion, nur kanalartig verbreitetes Öl. Die Leber scheint auf dem Höhepunkt ihrer Blutbildungstätigkeit zu sein und enthält reichlich die oben schon erwähnten riesenzellartigen Gebilde mit vielen kleinen lymphocytenartigen Einschlüssen. In der Milz finden sich reichlich Knochenmarksriesenzellen. Das Knochenmark der Rippen lässt nur wenige oxydasepositive Zellen erkennen, gar keine Reifen. Unterschiede zwischen gespritztem und ungespritztem Tiere finden sich nicht.

M 57 und 58: 7 bzw. 12 cm lange Früchte, in deren Nabelschnur 0,1 ccm Terpentinöl und Olivenöl ää gespritzt wurden, nach 24 bzw. 12 Stunden operativ

gewonnen. Makroskopisch o. B. Mikroskopisch: Injektionsstelle sehr schön sichtbar. Eine myeloische Reaktion fehlt völlig, die Oxydaseraktion ist an allen im Gewebe liegenden Zellen negativ, bzw. violettfarbig wie bei Ölen und Fetten. Dagegen finden sich im Amnionepithel bei Oxydaseraktion *feinste Körnchen* von dunkelschwarzblauer Farbe, die auch bei langem Lagern der frisch angefertigten Oxydasepräparate ihren Farbton nicht ändern (wie das die Fette sonst tun, die nach  $\frac{1}{2}$  stündigem Lagern stets hellviolett werden). Tuschekörnchen können es nicht sein, denn im Hämatoxylin-Eosin-Präparat fehlen diese Körnchen. Tusche findet sich aber bei M 57 in einigen wenigen ganz oder fast subamnial gelegenen, scheinbar aus dem Epithelverband „abgetropften“ großen Zellen, deren Lage zum Epithel

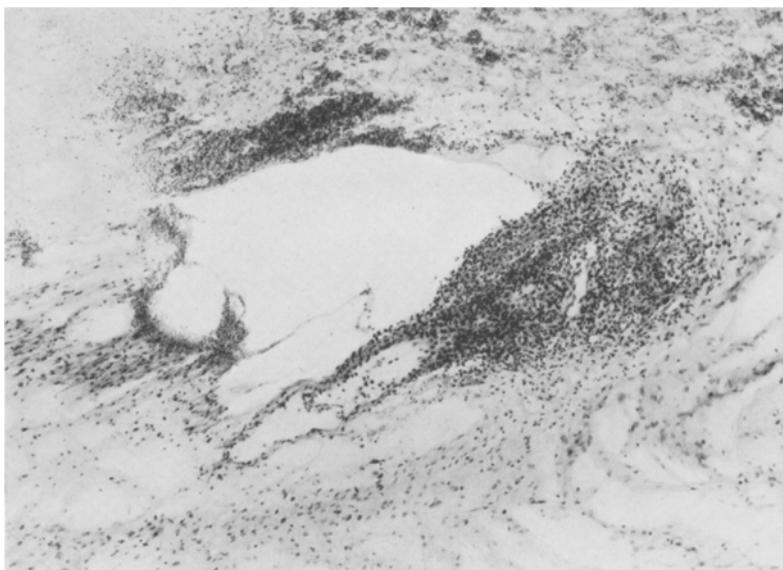


Abb. 9. M 52. 8 cm lange Frucht. Terpentin-Tusche in der Nabelschnur, Gröbere Granulocytenansammlung in der Nähe des Ductus omphaloentericus.

sich vergleichen lässt mit der von Rougetzellen zum Capillarendothel. Die sternförmigen Zellen des Grundgerüstes der Nabelschnur haben sich an vielen Stellen zu großen runden Zellen umgebildet. Zwischen ihnen sieht man mit Tuschekörnchen vollgestopfte Makrophagen (s. Abb. 10), die Beziehungen zur Adventitia großer Gefäße zu haben scheinen. In der Nabelvenenwand sind — auch fern von der Injektionsstelle — mitunter oligodendrogliaartige Tuschestrukturen an Wandzellen sichtbar. Außen und innen von den großen Gefäßwänden sieht man manchmal tuschekörnchenhaltige, nicht abgerundete, aber freiliegende Zellen. An anderen Stellen ist das Endothel geschwollen, aber tuschefrei.

Die hämatopoetischen Organe zeigen bei M 57 keinen Unterschied beim terpentinausspritzten und beim normalen Vergleichstier. Bei M 58 enthält das Rippenknochenmark, das bei normalem und gespritztem Tier reich an Eosinophilen ist, beim gespritzten Tier viel mehr Granulocyten, zum Teil auch reife Segmentkernige. Im ganzen haben wir also bei beiden Tieren eine fast reine histiocytaire lokale Abwehr.

M 60: 9,8 cm große Frucht, mit 0,1 ccm 33%igem Terpentinöl in die Nabelschnur gespritzt, nach 27 Stunden operativ entfernt. Makrophagocytose von Tusche findet sich: 1. in den äußeren Gefäßwandzellen der großen Gefäße; 2. im Amnionepithel, wobei es auffällig ist, daß einzelne Zellen, die von der Spritzstelle sehr weit

entfernt sind, viel mehr gespeichert haben als die der Injektionsstelle benachbarten; 3. in den Stromazellen einer hernienartig prolabierte Partie nahe der Injektionsstelle in allerfeinster Form; 4. in den Stromazellen, die die Auskleidung zweier mit Tuschkörnchen und Ölkugeln gefüllter Gewebespalträume bilden. Die Oxydasereaktion zeigt nirgends den Befund von myeloischen Zellen in der Nabelschnur an, wohl aber in den Organen; Unterschiede zwischen gespritztem und Vergleichstier fehlen betreffs der Hämatopoese.

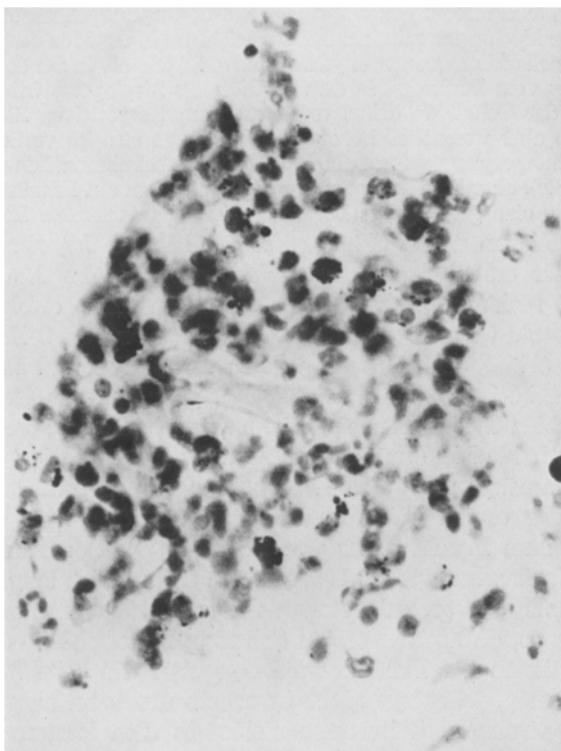


Abb. 10. M 58. 12 cm lange Frucht. Terpentin und Olivenöl und Tusche in der Nabelschnur. Tusche-Aufnahme in Makrophagen.

M 61: 11,8 cm große Frucht, in deren Nabelschnur 0,1 ccm der 33%igen Terpentinölmischung eingespritzt wurde, und die nach  $26\frac{1}{2}$  Stunden in wenig gutem Zustande operativ gewonnen wurde, so daß wir annehmen, sie habe wohl nur kurze Zeit den Eingriff überstanden. Trotzdem findet sich ein tangential getroffenes Gefäß (keine Blutung), dessen Wandzellen in allen Schichten feinkörnige Tusche phagocytiert haben. Oxydasepositive Formen in den Gefäßlumina fehlen auffallenderweise, allerdings auch in denjenigen der ungespritzten Geschwister-nabelschnur.

M 62: 10,5 cm lange Frucht, in deren Nabelschnur 0,1 ccm einer 33%igen Terpentinmischung eingespritzt wurden, nach 27 Stunden operativ gewonnen, sehr frisch aussehend. Mikroskopisch: Das syncytiale Nabelschnurepithel ist mit feinsttropfiger Tusche beladen. Nahe dem Terpentin-Tuschedepot erreicht die

Speicherung ihren Höhepunkt; auch straff im Verbande gelegene Stromazellen beteiligen sich neben vielen abgerundeten an der sehr feinkörnigen Tuschephagocytose. Längs durch das ganze Präparat laufend sieht man einen mit Tusche besonders angereicherten Gewebestreifen, der wie eine Art Saftstrom-Barriere gewirkt zu haben scheint. Selten finden sich auch endotheliale Speicherbilder, vor allem in den Capillaren. Myeloische Elemente fehlen völlig. Die Vergleichsnabelschnur ist im ganzen frei von ähnlichen Veränderungen, allerdings sieht man in manchen Endothzellen eine ihrer Art nach unbekannte graue bis schwarzgraue Bestäubung.

Die Lebern sind infolge hohen Fettgehaltes in Oxydasepräparaten nur schwer hinsichtlich der Myelopoese miteinander vergleichbar; in der Milz des ungespritzten Tieres finden sich sicher weniger oxydasepositive Zellen als in der des gespritzten; das gleiche gilt vom Pankreas, in dem herdförmige Myelopoese bei beiden völlig fehlt, in dem der Gehalt an diffus verstreuten oxydasepositiven Zellen beim gespritzten Tiere aber wesentlich höher ist. Wir haben also im vorliegenden Falle sichere Fremdkörperphagocytose durch örtliche Nabelschnurzellen (fixe, mobile und endotheliale), aber kein Auftreten von Granulocyten am Entzündungsort. Es findet sich aber eine geringfügige Fernmobilisierung myeloischer Elemente.

Va. Überblicken wir die Ergebnisse der letzten Untersuchungsreihe, so müssen wir erstaunt sein, *wie selten granulocytäre Reaktionen* auf unsere gewiß recht erheblichen leukotaktischen Reize erfolgen. Wahrscheinliche fetale Granulocytenreaktionen sahen wir in 3 Fällen in der Nabelschnur (M 44, 51, 52) bei Früchten von 8, 10,5 und 11 cm Länge. Nur 2 Fälle (M 35, 49) zeigen reichlichen, ganz sicheren Granulocytenbefund im fetalen Gebiet (Fruchtwasser bzw. Cölonhöhle); bezeichnenderweise sind es beide Male mütterliche Abwehrelemente, die zum Schutze des Feten heranrücken. Die erste Frucht war 6,25 cm groß, stammte also vom Ende der ersten Schwangerschaftshälfte, der Weg vom Endometrium bis zum Fruchtwasser war in  $9\frac{1}{2}$  Stunden zurückgelegt; die zweite war ein haselnußgroßes Gebilde, das 53 Stunden lang mit seinem Terpentineinhalt als granulocytenanlockendes Zentrum wirkte. Wir schließen daraus, daß in der ersten Schwangerschaftshälfte eigene myeloische Reaktionen der Früchte wohl — genau wie beim Menschen — nicht vorkommen, jedenfalls nicht innerhalb der beim ausgewachsenen Organismus gewohnten Zeiträume. Selbst in dem letzten Schwangerschaftsdrittel ist die granulocytäre Abwehr kein obligater Mechanismus. Von 11 derartigen Versuchen betrafen die einzigen fetalen Reaktionen mit Granulocyten am Reizungsort einen 11 cm langen Feten nach 24 Stunden (M 44) und einen 10,5 cm großen Feten nach 60 Stunden (M 51) und einen 8 cm großen Feten nach 18 Stunden (M 52). Es ergab sich daraus die Frage, ob denn diese mangelhafte Abwehrfähigkeit lediglich durch die *Trägheit* der Leukocytenreifung, -ausstoßung oder -wanderung bedingt sei, oder ob sie der Ausdruck einer *absoluten Unfähigkeit* des fetalen Organismus zu myeloischer Verteidigung sei. Das Letztere ist unwahrscheinlich, denn außer den 3 oben genannten Nabelschnurbefunden (M 44, 51, 52) hatten wir in 4 weiteren von den 13 hierhergehörigen Versuchen den Eindruck einer Mobilisierung der myeloischen Jugendformen in den Bildungsstätten; in den Fällen M 61 und 62 waren

bei den fast reifen Früchten von 11,5 bzw. 10,8 cm Länge in Milz und Pankreasbindegewebe die oxydasepositiven Elemente gegenüber dem Vergleichsfeten vermehrt, in zwei anderen Fällen (M 54 mit 8 cm großer Frucht und M 58 mit 12 cm großer Frucht) schien der Oxydasegehalt des spongiösen Knochenmarks (und im Falle M 54 vielleicht auch der Leber) vermehrt. Im Falle M 58 lebte der 12 cm lange Fetus noch 12 Stunden nach dem Eingriff, im Falle M 61 handelte es sich um eine Versuchsdauer von  $26\frac{1}{2}$  Stunden bei 11,8 cm Frucht, bei M 62 um 27 Stunden bei 10,5 cm langer Frucht, und im Falle M 54 betrug die Versuchsdauer 36 Stunden am 8 cm langen Feten. Man kann aus den Ergebnissen folgern, daß in der zweiten Schwangerschaftshälfte gewisse myeloische Aktivierungen an den Blutbildungsstätten wohl möglich sind, daß sie aber auch bei fast reifen Feten auffallend spärlich und sehr träge ablaufen. Die schnellste örtliche fetale granulocytäre Reaktion sahen wir bei der 11 cm langen Frucht von M 44 nach 24 Stunden in der gespritzten Nabelschnur auftreten, aber auch hier war die Zahl der ausgewanderten Zellen sicher geringer als beim erwachsenen Tier.

Vb. Welche Abwehrmaßnahmen stehen nun aber dem fetalen Organismus zur Verfügung, wenn er die granulocytäre Abwehr nur als fakultativ besitzt? Die Nabelschnurbilder lassen keinen Zweifel darüber aufkommen, daß die mannigfachen regressiven Veränderungen, die wir in Form karyorhektischer KerndeGENERATIONEN und in stärkeren Graden bis zur Nekrosenbildung sahen, gekoppelt sind mit progressiven Veränderungen, die zum Teil den Charakter von Abwehrmaßnahmen tragen. Es ist erstaunlich, welche gewaltige Tusche- und Ölphagocytose von fixen und mobilisierten Stromazellen sowie von Histiocyten im engeren Sinne geleistet wird. Interessant ist es, daß sich auch die Endothelien der großen Gefäße und Epithelien (M 57!) an der Makrophagocytose beteiligen. Makrophagocytose haben wir nur zweimal bei den Terpentintieren vermißt (M 41, 52), in den beiden Fällen handelt es sich um 9,4 bzw. 8 cm große Früchte, die 15 bzw. 18 Stunden nach der Injektion keineswegs abnorm starker Terpentinkonzentrationen gewonnen wurden. Die regressiven Veränderungen dieser Fälle waren aber sicher besonders stark.

VI. Bei den bakteriämischen Tieren waren wir meist erstaunt über das völlige Fehlen zelliger fetaler Abwehrvorgänge; wir fanden Bakteriophagocytosen nur im Falle M 16 bei einem  $12\frac{1}{2}$  cm großen Feten, der eine Injektion von 0,2 ccm unserer Coliaufschwemmung in die Weichteile des Kopfes  $19\frac{1}{2}$  Stunden überstanden hatte. Hier sahen wir phagocytierende Endothelien in den Meningeal- und in den Muskelgefäßen dieser fast ausgewachsenen Frucht. Es hat den Anschein, als ob kleinere Früchte bakteriellen Infektionen gegenüber völlig anergisch seien, denn sonst wäre es unverständlich, daß Früchte von 1,2—8 cm Nicken-Steillänge trotz 12—27stündiger Bakteriämien keine Spur von Bakteriophago-

cytosen aufweisen. Diese Tatsache wirkt noch sonderbarer, wenn wir an Hand unserer Versuchsprotokolle feststellen, daß auch größere Früchte als die von M 16, also von 12,5—13,5 cm, fünfmal trotz 15—27stündiger Bakteriämien jegliche zellige Abwehrvorgänge vermissen ließen. Das bedeutet einen Unterschied zu höher differenzierten Arten, z. B. dem Menschen, dessen Embryonen wahrscheinlich nur in den allerjüngsten Stadien anergisch sind und schon bei einer Länge von  $11\frac{1}{2}$  cm, also innerhalb der ersten Schwangerschaftshälfte, zellige Abwehrvorgänge erkennen lassen (Wohlwill und Bock).

Entsprechend den stammesgeschichtlichen Ergebnissen (Marchand, Rössle) treten bei den frühfetalen *menschlichen* Reaktionen zuerst ortsständige Zellen in Tätigkeit, schwellen, runden sich ab, lösen sich los und fressen die Bakterien. Auffallenderweise herrscht diese histiocytäre Reaktionsform auch nach Ausbildung des Kreislaufs und des Granulocytenapparates. Wir kennen dann beim Menschen ein ziemlich unscharf begrenztes Übergangsstadium (etwa zwischen 5. und 7. Schwangerschaftsmonat), in dem die Exsudation und Emigration von Leukozyten zwar möglich, aber praktisch kaum verwirklicht wird. Der Übergang schließlich zu der Reaktionsform des erwachsenen Organismus scheint individuell sehr verschieden zu sein und ist oft bei der Geburt des Kindes noch nicht abgeschlossen. Hier beim Meerschweinchen stellt sich — soweit man das aus der beschränkten Zahl unserer Versuche sagen kann — die histiocytäre Reaktion auf bakterielle Reize erst mit 12,5 cm, also sehr spät ein, auf chemisch-physikalische (Terpentinöl-Tusche) allerdings schon viel früher, unter Umständen bei einer nur haselnußgroßen Frucht. Wir schließen daraus, daß der chemisch-physikalische direkte Reiz der urtümlichere für die Frucht ist. Das scheint nicht nur bei der histiocytären Reaktion, sondern auch bei der ersten granulocytären so zu sein. Während wir bei keinem unserer bakteriellen Reizversuche Granulocyten fanden (allenfalls eine Fernmobilisierung im Falle M 16 beim fast reifen Feten), sahen wir auf chemische Reize hin bei den größeren Meerschweinchenfeten der zweiten Schwangerschaftshälfte doch wenigstens auf eigene myeloide Reaktion hinweisende Bilder. Die vor diesem Zeitpunkte liegende Unfähigkeit zu granulocytärer Entzündung sowohl auf bakterielle als auch auf chemisch-physikalische Reize kann kaum auf einer Reizvermittlungsstörung beruhen, denn, wie der Fall M 49 mit dem Befunde mütterlicher Granulocyten in der Cölonhöhle des Feten lehrt, wird der chemische Reiz ja bis zum mütterlichen Gewebe bzw. Blute weitergegeben und vom mütterlichen myeloischen System auch beantwortet. Es müssen also die noch nicht vollentwickelten frühfetalen myeloischen Gewebe unansprechbar sein. Die Verhältnisse scheinen beim Menschen nicht grundsätzlich andere zu sein, denn wir wissen von unseren Placentitisstudien, daß die granulocytäre Abwehr dabei auch von den *mütterlichen* segmentkernigen Leukocyten geleistet wird. Das Eigenartige ist nur

in allen Fällen, daß auch nach der Entfaltung der Myelopoese nach Tempo und Stärke die mütterliche leukocytäre Abwehr bei weitem die fetale übertrifft, so daß gefüllte embryonale Zellager untätig daliegen, während die zellige Abwehrleistung not täte. Gewisse Fälle von menschlicher Agranulocytose scheinen hier ihr phylo- bzw. ontogenetisches Vorbild zu haben: Ein zellhaltiges Knochenmark, insonderheit Myeloidgewebe, ist vorhanden, es ist auch starke Nachfrage nach diesem Angebot, aber der Mechanismus der Ausschleusung der Granulocyten aus ihren Lagerbecken klappt nicht.

Die Störung kann aber auch an anderer Stelle liegen. Wie oben erwähnt, haben wir bei 10 bakteriämischen Feten nur einmal (M 16) Bakteriophagocytosen, und zwar von Endothelien, gesehen; nur in diesem Falle schienen nach  $19\frac{1}{2}$  Stunden in der Leber die Anfänge einer myeloischen Fernmobilisierung vorhanden zu sein. Das kann so gedeutet werden, daß nicht die Bakterienleiber granulocytenlockend wirken, sondern erst ihre chemischen Umwandlungsprodukte nach Verarbeitung in irgendwelchen Freßzellen. Die Tusche-Terpentinversuchsergebnisse lassen sich in demselben Sinne auslegen. Wo immer wir bei den Früchten Granulocytenreaktionen bzw. -mobilisierungen sahen, waren auch Makrophagocytosen der gespritzten Stoffe vorhanden. Möglicherweise muß auch der exogene chemische Stoff durch die Tätigkeit fixer oder mobiler Phagocyten in einen leukotaktischen umgewandelt werden. Die Trägheit aller fetalen Abwehrleistungen kann danach auch in der Trägheit der Freßtätigkeit, oder was wahrscheinlicher ist, in der Trägheit der Verarbeitung durch die Makrophagen begründet sein. Das aktive Mesenchym — und man muß dabei berücksichtigen, daß im fetalen Organismus sehr viel weitere Strecken des Mesenchyms „aktiv“ sind als es dem postfetalen reticuloendothelialen Apparat entspricht — ermöglicht also vielleicht erst durch seine Tätigkeit das Abrollen der granulocytären Abwehrleistungen. Wiederum drängen diese Erkenntnisse zur Nutzanwendung auf klinische, in ihren Zusammenhängen noch immer ungeklärte Beobachtungen bei der menschlichen Agranulocytosekrankheit (*Schultz*). Gemeinsam mit *Wiede* hatte der eine von uns in einer früheren Arbeit darauf hingewiesen, daß in der Genese der symptomatischen malignen Granulopenien die besondere Reaktionslage des reticuloendothelialen Apparates eine wohl entscheidende Rolle spielen könnte, denn in den Anamnesen der an symptomatischer Agranulocytose Erkrankten fänden sich sehr oft Zeichen für eine starke Belastung (Lues, Malaria, Erysipel, Polyarthritis, Schwermetallbehandlung). Auch *Bingel* konnte das bestätigen. Die jetzt vorliegenden Meerschweinchenversuche scheinen zu beweisen, wie wichtig für die myeloische Entzündungsreaktion die Tätigkeit (nicht nur das Vorhandensein) des phagocytosebefähigten übrigen Mesoderms ist. Diese letzterwähnte Auffassung gibt den Schlüssel für eigenartige Gewebekulturergebnisse *Silberbergs* in

die Hand, die besagen, daß Croton- und Terpentinölreize an fetalen Leber- und Milzkulturen aus der Mitte der Schwangerschaft (bei Kaninchen) wohl Erythroblasten, primäre Stammzellen, lymphocytäre Formen und wandernde Fibroblasten, aber *nie Granulocyten* anlocken. Für die ersten postfetalen Zeiträume beweisen *Beckers* Versuche an Hunden und namentlich die unter *Gerlachs* Leitung angestellten Versuche *Korschs* an neugeborenen Kaninchen die Unfähigkeit selbst reifer Neugeborener zur örtlichen Fixierung einer Infektion an der Impfstelle; die „Verhaftung“ der Keime gelingt erst nach einer Generalisation im Reticuloendothel. Von menschlichen Frühgeborenen sind die gleichen Erscheinungen bekannt: Auf eindringende Keime erfolgt zunächst keine Granulocytenabwehr, keine eigentliche Entzündung. Den sich generalisierenden Infektionen sind die Kinder meist ziemlich widerstandslos preisgegeben (*Ylppö*). Interessant ist es, daß nicht die Geburt die Wandlung der Reaktionsfähigkeit bewirkt, sondern daß der Abwehrtypus des Erwachsenenorganismus erlernt werden muß; nicht „intra- oder extrauterin“ ist hier ausschlaggebend, sondern „geübter oder ungeübter Mesenchymapparat“. Vielleicht ist die Frage der Unempfänglichkeit junger Säuglinge für manche Infektionskrankheiten (z. B. Masern) ähnlich zu erklären. Hier scheint sich mit der Erkenntnis von der Abhängigkeit der Granulocytose von der Retotheltätigkeit zumindest arbeitshypothetisch ein erfolgversprechendes Experimentierfeld zu eröffnen.

Im übrigen wollen wir nicht unerwähnt lassen, daß die Reaktionsweisen bei verschiedenen Tieren recht verschieden sein können. So berichtet *M. B. Schmidts* Schüler *Borodowitsch* über Entzündungsversuche mit Thermokauter- und Schwefelsäurereizung an Nabelschnüren weißer Ratten und findet im letzten Schwangerschaftsviertel (21. bis 28. Tag) bei geringer Reaktion des eigentlichen Nabelschnurgewebes die Hauptreaktion von kindlichen, nur bei erhaltenem Endothel aus der fetalen Blutbahn auswandernden Leukocyten geleistet (einmal findet er sogar „massenhaft Lymphocyten“ nach  $6\frac{1}{2}$ — $7\frac{1}{2}$  Stunden). Es ist danach wahrscheinlich, daß sich verschiedene Tierarten verschieden verhalten, und daß sich die weißen Ratten früher auf eine granulocytäre Abwehr einstellen als Meerschweinchen. Auch unsere eigenen, für weitergehende Schlüsse zu spärlichen Kaninchenversuche zeigten gewisse Besonderheiten. So ist es z. B. auffällig, um wieviel schwächer als bei Meerschweinchen die Makrophagocytose der Nabelschnurstromazellen bei Kaninchen ist. Diese wiesen nur eine ganz diffuse *Stromazellverfettung* auf und scheinen die Makrophagocytose durch wanderungsfähige, wahrscheinlich placentare Riesenzellen zu bewältigen. Fetale Granulocytenreaktionen haben wir nicht beobachtet. Widersprüche zu unseren oben abgeleiteten Ergebnissen lagen nirgends vor.

## VII. Zusammenfassung.

Es werden am Meerschweinchenfeten Versuche über die primitive Entzündung angestellt und eine *Ontogenie der Entzündung* zu entwickeln versucht. Als Entzündungsreize wurden Bakterien, Tusche und Terpentinöl an den verschiedensten fetalen Geweben, insbesondere an der Nabelschnur, angewandt.

Das von uns früher beschriebene Krankheitsbild der fetalen Sepsis konnte experimentell erzeugt werden; seine meist bronchogene Entstehung durch Aspiration infizierten Fruchtwassers wurde erhärtet. Eine der menschlichen ähnliche Placentitis trat nicht auf.

Alle Feten haben viel träge zellige Abwehrvorgänge als Erwachsene. Gegen *bakterielle* Reize ist der Fetus lange Zeit überhaupt morphologisch anergisch; erst die fast ausgewachsene Frucht vermag Bakterien durch Makrophagocytose von seiten der Uferzellen auszuschalten. Fetale Bakteriämien kommen infolgedessen sehr leicht zustande.

Auch *chemische* Reize (Terpentinöl-Tusche) vermag die Meerschweinchenfrucht in der *ersten Schwangerschaftshälfte* nur histiocytär zu beantworten. Eine derartige Reaktion entspricht der „Entzündung“ des Cölen-teratenorganismus und wurde in 2 Fällen (M 46 und M 49) experimentell dargestellt. Makrophagocytose wird dabei nicht nur von Zellen des eigentlichen Reticuloendothelialsystems geleistet, sondern ist eine viel allgemeinere mesodermale Reaktion. Eine bisher unbekannte Reaktionsweise in Form der Erythroblastenentkernung erfolgte einmal in diesem Entwicklungsstadium.

Selbst nach Ausbildung des Blutkreislauf- und Gefäßsystems betätigt der fetale Organismus lange Zeit nur die histiocytäre Reaktionsweise.

Die in der zweiten Schwangerschaftshälfte vorkommende, stets verzögerte und spärliche myeloische Abwehr scheint an das unmittelbare Vorausgehen einer histiocytären Phagocytose gekoppelt zu sein.

Der mütterliche Organismus stellt für den Entzündungskampf der Frucht, insbesondere in der ersten Hälfte der Schwangerschaft, myeloische Blutzellen zur Verfügung.

## Schrifttum.

- Bingel*: Med. Klin. **1933**. — *Bock* u. *Wiede*: Fol. haemat. (Lpz.) **42**, H. 1 (1930). — *Borodowitsch*: Z. Geburtsh. **92** (1930). — *Grosser*: Entwicklungsgeschichte des Menschen und Placentationslehre. *Halban-Seitz*, Biologie und Pathologie des Weibes. Wien u. Leipzig: Urban & Schwarzenberg 1925. — *Korsch*: Virchows Arch. **274**, 230 (1929). — *Marchand*: *Krehl-Marchand*, Allgemeine Pathologie, Bd. 4, S. 636 f. 1924. — *Rössle*: Schweiz. med. Wschr. **53**, Nr. 46 (1923). Verh. dtsch. Ges. Path., Bd. 19. — *Silberberg*: Virchows Arch. **270** (1928). — *Wohlwill* u. *Bock*: Arch. Gynäk. **135**, 2 (1928); Beitr. path. Anat. **85** (1930). — *Ylppo*: Z. Kinderheilk. **24** (1919).