

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
[Direktor: Prof. Dr. R. Rössle].)

Versuche über homoiologe Lebertransplantation auf lebervorbehandelte Mäuse¹.

(Ein Beitrag zur Frage der „Transplantationsimmunität“.)

Von
Dr. Alexander Symeonidis.

Mit 9 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 1. Dezember 1937.)

Lebertransplantationsversuche wurden mehrmals zur Erforschung von Transplantations- und Regenerationsfragen sowie von Fragen, die speziell die Pathologie der Leber betreffen, vorgenommen (*Ribbert, Benecke, Lubarsch, Mitsuda, Herxheimer und Jorns, Letterer, Cameron und Oakley, Böck und Popper u. a.*).

Rössle hat neuerdings die anfänglichen Veränderungen von Leberstückchentransplantaten zum Vergleich mit solchen von Tumorstückchen-transplantaten untersucht. Dabei wurde festgestellt, daß sowohl die Transplantatsveränderungen als auch die lokale Reaktion des Wirtsorganismus in beiden Fällen prinzipiell gleich sind. Damit wurde die bekannte Tatsache, daß die Impfgeschwülste grundsätzlich eine Transplantationsfrage darstellen, wieder deutlich bestätigt. Die in vieler Hinsicht bestehende Parallelität zwischen einer Tumor- und Leberstückchen-transplantation ermöglicht die Prüfung auch von anderen Fragen, welche die Geschwulstimpfung, aber auch die Transplantation von normalem Gewebe betreffen. Im Anschluß an Versuche über die Immunität bei Impftumoren haben wir solche vergleichende Lebertransplantations-versuche vorgenommen.

Bekanntlich kann man Tiere gegen eine Geschwulstimpfung durch Vorbehandlung mit lebendem Tumorgewebe oder mit Filtraten desselben immunisieren. Aber auch eine Vorbehandlung mit normalen artgleichen Geweben (embryonalen oder von erwachsenen Tieren) vermag die Resistenz der Versuchstiere gegen eine Tumortransplantation zu erhöhen. Weiter wurde festgestellt (*Schöne*), daß die Vorbehandlung mit normalen Geweben die Resistenz der Tiere auch gegen eine Transplantation von normalen Geweben erhöht. Diese Frage haben wir mit der Methode der Leberstückchentransplantate, die uns eine genaue mikroskopische Untersuchung dieses Vorgangs erlaubt, zu prüfen versucht.

¹ Die Arbeit wurde mit Mitteln des Deutschen Zentralausschusses für die Krebsbekämpfung ausgeführt.

Der Versuch wurde folgendermaßen vorgenommen: Aus einer Mäuselieferung wurden 32 gesunde männliche Tiere vom gleichen Alter ausgesucht. Davon wurden 16 Mäuse zur Vorbehandlung genommen. Die übrigen Tiere wurden als Kontrollen aufbewahrt. Gemäß der Erfahrung, daß die besten Ergebnisse bei der Geschwulstimmunität durch eine Vorbehandlung mit gleichem oder dem Tumor ähnlichen Gewebe, wie z. B. für Mammakrebs Brustdrüsengewebe oder für Plattenepithelcarcinom Haut, zu erzielen sind, haben wir unsere Tiere mit frischer Lebergewebsaufschwemmung vorbehandelt. Die Lebern wurden stets jungen gesunden Mäusen entnommen. Diese Aufschwemmung bestand aus 1 Teil Lebergewebe und 4 Teilen *Ringerscher Lösung*. Es wurden im Abstand von 5 bis 7 Tagen im ganzen 5 subcutane Impfungen von einer progressiv steigenden Dosis von 0,5—1,0 ccm für jede Maus vorgenommen. Alle 16 Tiere haben die Vorbehandlung gut vertragen. Außer einer gewissen Unruhe, welche die Mäuse unmittelbar nach den letzten 2 Einspritzungen zeigten, haben wir keinerlei Reaktionserscheinungen beobachtet. 15 Tage nach der letzten Impfung erfolgte die Haupttransplantation wie folgt: 8 von den vorbehandelten Mäusen und 8 Kontrolltiere wurden subcutan mit Leberstückchen geimpft. Die Leberstückchen, die die gewöhnliche Größe eines Tumortransplantates hatten, stammten aus der Leber einer jungen gesunden Spendermaus. Die übrigen 8 vorbehandelten Tiere sowie die 8 Kontrollen erhielten subcutan ein Tumorstückchen, und zwar die Hälfte davon ein *Ehrlich-Carcinom* und die andere Hälfte ein *Ehrlich-Sarkom*. Die mit Tumor geimpften Tiere sollten als Kontrolle zu den mit Leber geimpften Mäusen dienen. Es zeigte sich dabei, daß die mit Leber vorbehandelten Tiere eine unverkennbare sog. relative Immunität gegen die Geschwulstransplantation erworben hatten. Die Impftumoren wuchsen nämlich bei diesen Tieren, und zwar auch bei den mit unserem hochvirulenten Sarkomstamm verimpften, auffallend langsamer als bei den Kontrolltieren.

Von den mit Leberstückchen geimpften Tieren wurden je eine vorbehandelte Maus und eine Kontrolle nach 8 Stunden, 24 Stunden usw. bis zum 7. Tag getötet, das Transplantat mit einem möglichst großen Teil der umliegenden Gewebe herausgenommen und mikroskopisch untersucht.

Die mikroskopische Untersuchung zeigte:

8 Stunden nach der Transplantation. Vorbehandelte Maus. Starke Umgebungsreaktion. Reichliches sero-fibrinöses Exsudat mit zahlreichen Zellen, an erster Stelle polymorphkernige Leukocyten, verhältnismäßig viele Monocyten und spärliche Lymphocyten. Auffallend ist die große Zahl von Mastzellen, von denen einige schon in der Nähe des Transplantates zu finden sind. Besonders zu unterstreichen ist die lebhafte Mobilisierung von histiocytären Elementen in den umliegenden Geweben des Wirtes, vor allem um die Gefäße. Am Transplantat selbst ist eine breite Randzone heterolytisch zerstört. An den Polen des Transplantates treten schon Zerfallserscheinungen ein. Hier und dort sind einige gut erhaltene Leber-

zellen am äußersten Rand der heterolytisch absterbenden Randzone zu sehen. Manche davon zeigen einen geschwollenen und feingranulierten Zelleib. Eine ziemlich große Anzahl von polymorphkernigen Leukocyten ist in die nekrotisierenden Randteile des Transplantates eingedrungen.

Kontrollmaus. Die Reaktionserscheinungen sind hier im Vergleich zur obigen in jeder Hinsicht auffallend gering. Geringe Exsudation mit spärlichen Leukocyten. Mastzellen sowie jegliche Mobilisierung von Histiocytens fehlen in diesem Stadium. Am Transplantat macht sich ein Unterschied in der Färbbarkeit zwischen Peripherie und Zentrum, mit allen ersten Erscheinungen der peripheren Heterolyse bemerkbar, noch aber keine deutliche Randnekrose. Eine große Anzahl von Zellen und Zellreihen zeichnen sich in dieser Randzone durch anscheinend unverminderte Vitalität aus. Keine leukozytäre Einwanderung in das Transplantat.

Die Veränderungen des zentralen Abschnittes des Transplantates sind in beiden Fällen die gleichen: beginnende pyknotische Erscheinungen. Da dieser

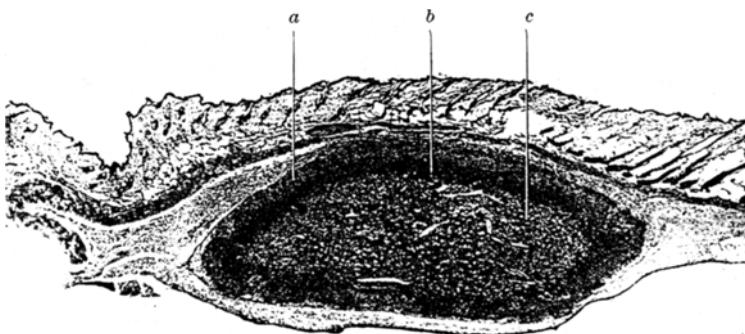


Abb. 1. Lebertransplantat 2. Tag (vorbehandelte Maus). Scharfe Abkapselung des Transplantates. Fortgeschrittene Organisation der Kapsel. Keine Blutgefäße. Deutliche Dreischichtung des Transplantates. Heterolytisch nekrotische Zone (a), Zone der zerfallenden Leukocyten (b), zentrale autolytisch eintretende Nekrose (c).

autolytisch absterbende Abschnitt des Transplantates nichts Wesentliches aufweist und keine Rolle für die vorstehende Frage spielt, werden wir ihn weiter nicht berücksichtigen.

Nach 24 Stunden. Die Reaktionserscheinungen sind zu dieser Zeit sowohl bei den vorbehandelten Tieren als auch bei der Kontrolle bedeutend stärker, so daß der Unterschied zwischen beiden nicht mehr so auffallend groß erscheint. Immerhin bleibt, besonders was die histiocytäre Reaktion und die Mastzellen anbetrifft, der Unterschied zwischen beiden Präparaten bestehen. Bei der Kontrolle erscheinen jetzt erst einige sehr spärliche Mastzellen. Die polymorphkernigen Leukocyten dringen in die nekrotische Randzone, den Gefäßräumen folgend, in großen Massen ein. Bei der Kontrolle befinden sich am Rande des Transplantates zahlreiche gut erhaltene Leberzellen, bedeutend weniger beim vorbehandelten Tier.

Nach 48 Stunden. Vorbehandelte Maus. Umgebungsreaktion jetzt weniger ödematos, besteht aus lockeren, feingeflecktem Fibrinnetz, in dessen Maschen zahlreiche Zellelemente in obiger Zusammensetzung. Jetzt auch spärliche Fibroblasten. Am Transplantat wenige erhaltene, verfettete Leberzellen am äußersten Rande (Abb. 1).

Kontrolle. Die gleichen Erscheinungen in der Umgebungsreaktion mit dem beschriebenen Unterschiede. Jetzt tritt noch ein wesentlicher Unterschied dazu:

Hier haben sich zahlreiche Blutgefäßen neugebildet, die dicht bis zum Transplantatsrand reichen. Ein großer Teil des Transplantatrandes wird von einer Reihe sehr gut erhaltener Leberzellen umsponten. An einem Pol des Transplantates und in der Nähe von blutreichem neugebildetem Capillarnetz sprossen einige Leberzellen in einer einzelligen Reihe angeordnet in das Granulationsgewebe ein. Etwas weiter davon und vollkommen vom Transplantat abgetrennt liegt eine kleine Gruppe von gut erhaltenen Leberzellen dicht um die Blutgefäße (Abb. 2).

Nach 3 Tagen. Die Veränderungen bleiben dieselben wie oben. Die Leukocyten am Transplantat zerfallen. Die von Letterer und Rössle beschriebene Dreischichtung



Abb. 2. Lebertransplantat 2. Tag (nicht vorbehandelte Maus). Neugebildetes blutreiches Capillarnetz und Bluträume (B.K.R.) an einem Pol des Transplantates (Tr.). Sproß einer Reihe von Leberzellen (L.Z. oben) und eine Gruppe von Leberzellen inmitten des Capillarnetzes (L.Z. unten).

des Transplantates (peripherie heterolytisch nekrotische Zone, autolytische, pyknotische, zentrale Nekrose und dazwischen die Zone der zerfallenden Leukocyten) erscheint jetzt deutlich. Sonst bleiben die oben beschriebenen Unterschiede zwischen vorbehandeltem und Kontrolltier bestehen.

Nach 4 Tagen. Vorbehandelte Maus. Das Transplantat wird von einer verhältnismäßig dicken Kapsel umsponten. Diese besteht aus jungen Fibroblasten, Histiocytien, Lymphocyten, spärlichen Leukocyten und Eosinophilen. Auffallend wieder die zahlreichen Mastzellen. Am Transplantat immer deutlich die Dreischichtung. An seinem nach der Subcutis gelegenen Rand eine kleine Reihe von erhaltenen Leberzellen mit verfettetem Protoplasma.

Kontrolle. Sehr dünne, hauptsächlich aus Fibroblasten bestehende Kapsel, aber sehr reichlich vascularisiert. Die neugebildeten Capillaren finden Verbindungen mit den Räumen der Capillaren des Transplantatrandes. Um diese jetzt

mit Blut des Wirtes überfüllten Lebercapillaren ordnen sich mehrere sehr gut erhaltene Leberzellen (Abb. 3).

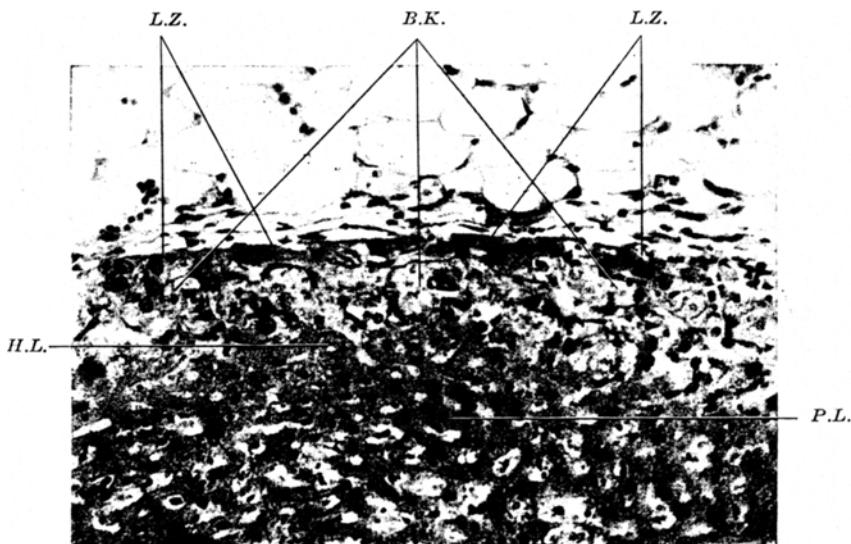


Abb. 3. Lebertransplantat 4. Tag (nicht vorbehandelte Maus). Neue Vascularisierung der Blutcapillaren des Transplantatrandes (B.K.). Um diesen erhaltene Leberzellen (L.Z.). Heterolytisch nekrotisches Lebergewebe (H.L.). Noch erhaltenes hyknotisches Leber-parenchym (P.L.).

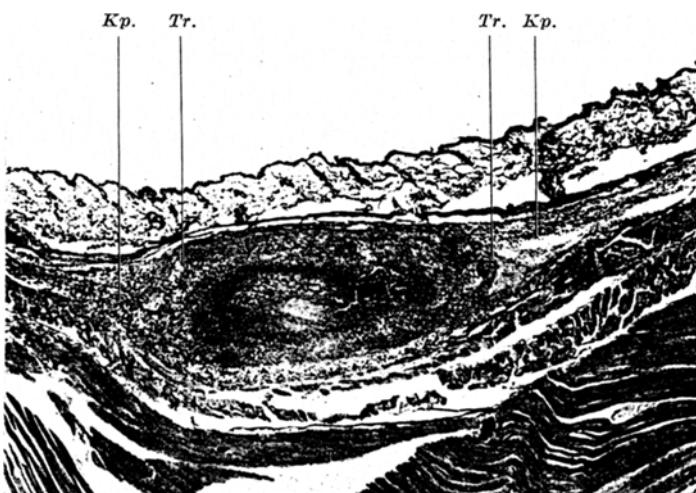


Abb. 4. Lebertransplantat 5. Tag (vorbehandelte Maus). Totale Nekrose des Transplantates (Tr.). Gefäßlose Kapsel (Kp.).

Nach 5 Tagen. Vorbehandelte Maus. Wie oben. Vollkommene Nekrose des Transplantates. Keine überlebenden Leberzellen (Abb. 4 und 5).

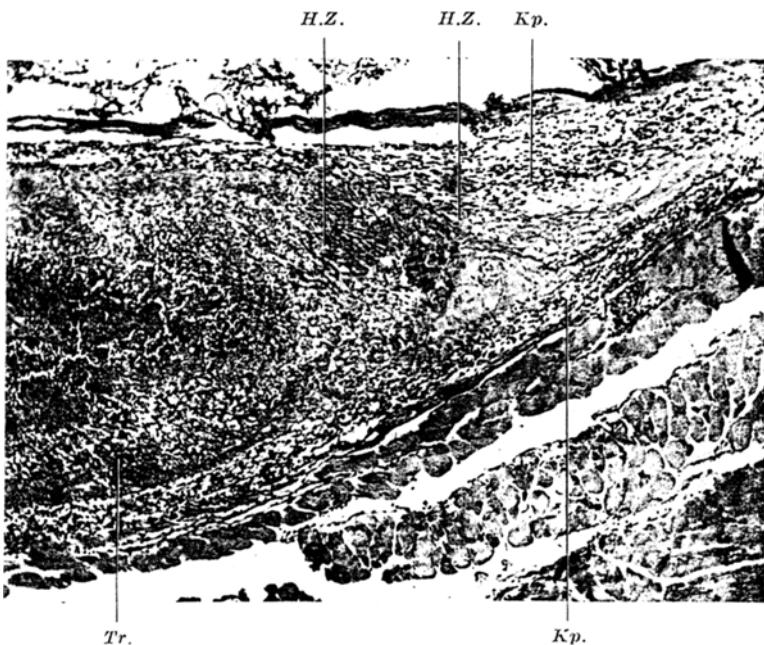


Abb. 5. Lebertransplantat 5. Tag (vorbehandelte Maus). Totale Nekrose des Transplantates (*Tr.*). Keine Regenerate. Gefäßlose Kapsel (*Kp.*). Breite heterolytische Zone (*H.Z.*).

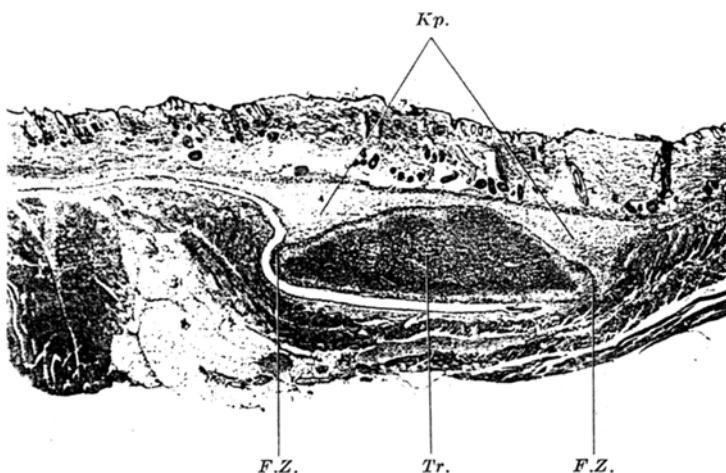


Abb. 6. Lebertransplantat 6. Tag (vorbehandelte Maus). Narbige Kapsel (*Kp.*) um das nekrotische Transplantat (*Tr.*), umgeben von vertetteten Leberzellen und fettspeichernden Phagocyten (*F.Z.*).

Kontrolle. Zahlreiche Leberzellen am Transplantatrand. In der Kapsel mehrere drüsähnliche epitheliale Gebilde, die die ersten Andeutungen von neugebildeten Gallengängen darstellen.

Nach 6 Tagen. Vorbehandelte Maus. Die Kapsel fängt an zu schrumpfen und narbig zu werden. Das Transplantat vollkommennekrotisch, wird von einem hellen Hof, der aus einigen verfetteten Leberzellen und fettspeichernden Phagocyten besteht, umspunnen (Abb. 6).

Kontrolle. Hier ist auch das Transplantat abgestorben. Im Granulationsgewebe der reichlich vascularisierten Kapsel herrschen lebhafte Regenerationserscheinungen in Form von mehreren neugebildeten Gallengängen. Um die Blutcapillaren des Granulationsgewebes Gruppe von Leberzellen (Abb. 7, 8 und 9).

Nach 7 Tagen. Vorbehandelte Maus. Weitere Schrumpfung der vernarbenen Kapsel, die wie ein schmaler bindegewebiger Streif erscheint. Das Transplantat ist

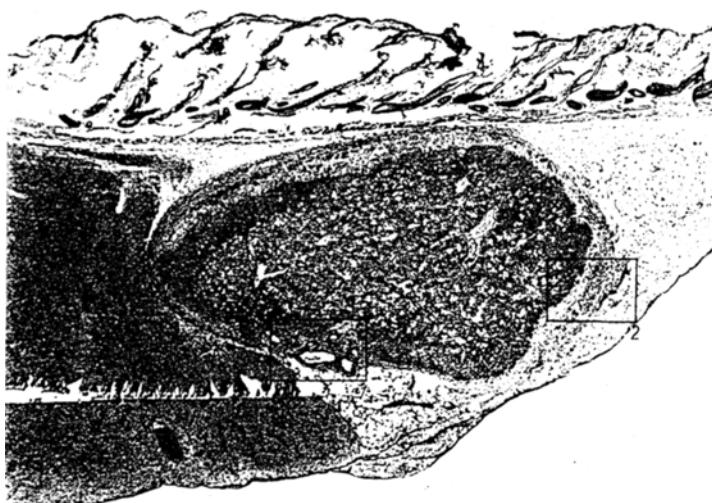


Abb. 7. Lebertransplantat 6. Tag (nicht vorbehandelte Maus). Gefäßfreie Kapsel mit mehreren neugebildeten Gallengängen (1) und Gruppen von Leberzellen (2). Umrandeter Bezirk 1 und 2 stärkerer Vergrößerung Abb. 8 und 9.

vollkommen abgestorben. Nur an einer Stelle, wo sich eine zufällig am Rande gelegene Glissone Scheide fand, waren die Epithelien des Gallengangs zum Teil erhalten.

Kontrolle. Dasselbe wie am vorigen Tag. Nekrotisches Transplantat und reichliche Regenerationserscheinungen mit mehreren neugebildeten Gallengängen und Häufchen von Leberzellen in dem gut vascularisierten Granulationsgewebe der Kapsel.

Zusammengefaßt ergab die mikroskopische Untersuchung folgendes: Bei den *vorbehandelten Tieren* treten die lokalen Reaktionserscheinungen früher und im stärkeren Ausmaß als bei den Kontrollen ein. Schon 8 Stunden nach der Transplantation besteht um das Transplantat bei den vorbehandelten Mäusen eine starke sero-fibrinöse und leukocytäre Exsudation, mit erheblicher heterolytischer Zerstörung des Transplantatrandes. In diesem bleiben im Vergleich zu der Kontrolle viel weniger Leberzellen

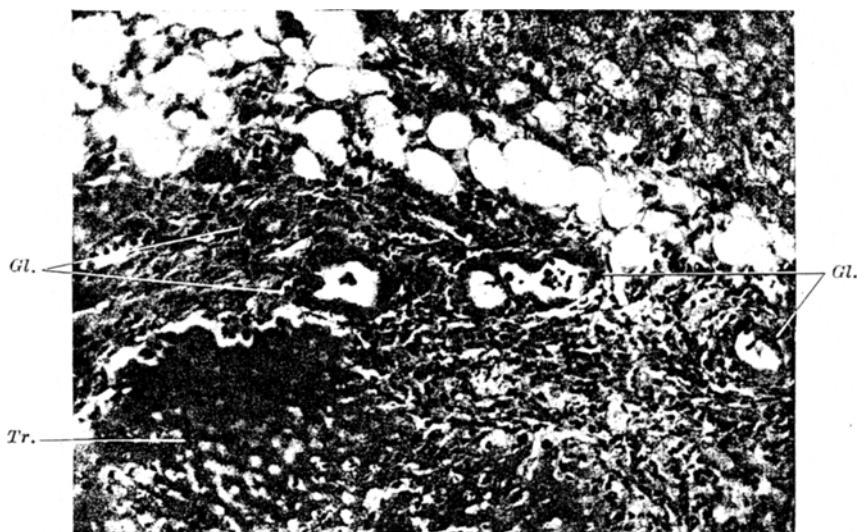


Abb. 8. Lebertransplantat 6. Tag (nicht vorbehandelte Maus). Gallengangsregenerate (*Gl.*) in der Kapsel des abgestorbenen Transplantates (*Tr.*)

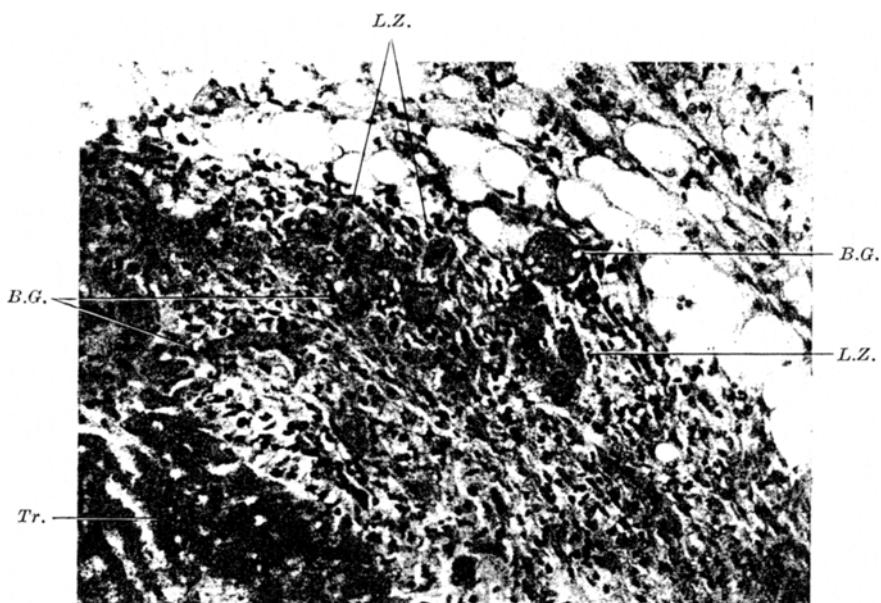


Abb. 9. Lebertransplantat 6. Tag (nicht vorbehandelte Maus). Gruppen von Leberzellen (*L.Z.*) am äußeren Rand der Transplantatkapsel in der Nähe von neugebildeten Blutgefäßen (*B.G.*). Nekrotisches Transplantat (*Tr.*).

am Leben erhalten. Auffallend ist auch schon zu dieser Zeit die Mobilisierung von histiocytären Elementen in den umliegenden Geweben sowie die Ansammlung von zahlreichen Mastzellen. In späteren Stadien (nach 4 Tagen) wird das Transplantat von einer verhältnismäßig breiten zellreichen Kapsel umsponten, bei der das Fehlen oder die sehr kümmerliche Bildung von Blutgefäßen besonders auffällt. Die Nekrose des Transplantates ist weiter fortgeschritten, die am Rande erhaltenen Leberzellen sind sehr spärlich und die meisten davon verfettet. Länger erhalten sich die Gallengangsepithelien, die sich zufällig am Transplantationsrand befinden. In noch späteren Stadien (nach 6 und 7 Tagen) ist das Transplantat vollkommen nekrotisch. Die Kapsel vernarbt und schrumpft, so daß sie als ein sehr schmaler bindegewebiger Streif das nekrotische und geschrumpfte Leberstückchen umgibt.

Bei den *Kontrollen* tritt dagegen die lokale Reaktion in den ersten 8 Stunden in nicht so starkem Ausmaß wie im vorigen auf. Auch die Randnekrose ist zu dieser Zeit bedeutend geringer. Im allgemeinen sind in den späteren Stadien die am Leben erhaltenen Leberzellen unvergleichlich reichlicher als bei den vorbehandelten Tieren. Meistens bleibt eine ganze Reihe von Leberzellen am äußersten Rande des heterolytisch absterbenden Transplantatrandes erhalten. Hier ist die histiocytäre Mobilisierung bei diesen Stadien unbedeutend oder sie fehlt überhaupt. Ebenso treten die Mastzellen bei diesen Mäusen erst später auf und in beträchtlich kleinerer Zahl. Am 4. Tag besteht hier die Umgebungsreaktion nur aus einer schmalen Kapsel, die aber im Gegensatz zu den vorbehandelten Tieren sehr gut und reichlich vascularisiert wird. Bei diesen Tieren findet sogar ein Anschluß zwischen den neugebildeten Blutcapillaren und den Capillaren des Transplantatrandes statt, die mit Blut des Wirtes gefüllt werden. Zahlreiche Leberzellen bleiben bis zu dieser Zeit um diese blutgefüllten Capillaren sehr gut erhalten. Aber auch in der Kapsel selbst und im Abstand vom Transplantat sind kleine Leberzellgruppen um die neugebildeten Gefäßchen zu sehen. Zu dieser Zeit treten auch die ersten Regenerationerscheinungen seitens des Transplantates ein in Form von Andeutungen von Gallengängen. In den folgenden Tagen (6. und 7. Tag) ist das Transplantat vollkommen nekrotisch und wird von einer sehr gut vascularisierten zellreichen Kapsel umsponten. In dieser Kapsel sind mehrere neugebildete Gallengänge und Gruppen von gut erhaltenen Leberzellen in der nächsten Nähe von Blutcapillaren zu finden.

Auf die interessanten mikroskopischen Befunde bei den nicht vorbehandelten Tieren und die bestehende Analogie zwischen Leber- und Tumortransplantaten werden wir hier nicht eingehen, da diese Frage von anderer Seite ausführlich behandelt wird. Wir möchten nur unterstreichen, daß das interessante Phänomen des Überlebens von Leberzellen in der heterolytischen Randzone des Transplantates, wie es von *Rössle*

beobachtet wurde, nicht nur bei den normalen Tieren, sondern auch bei den vorbehandelten Mäusen, wohl in bedeutend kleinerem Ausmaß, zu beobachten ist. Die Frage, ob die zuletzt beobachteten kleinen Gruppen von Leberzellen um diese Gefäße Regenerate sind oder ob es sich nur um erhaltene Leberzellen handelt, die vom Transplantatsrand durch das heranwachsende Granulationsgewebe abgeschnürt worden sind, werden wir offenlassen.

Über die Entstehung von Regeneraten seitens des Lebertransplantates, über die Zeit des Eintritts der Regenerationserscheinungen, die Art der regenerierenden Zellen (nur Gallengangsepithelien oder auch Leberzellen) und über die Intensität der Reaktionserscheinungen seitens des Wirtes, besteht bei den Angaben der verschiedenen Untersucher eine weit auseinandergehende Unstimmigkeit. Dies ist unseres Erachtens 1. auf die verschiedenen Tierarten, mit denen die Versuche ausgeführt wurden (Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen), 2. auf die verschiedenen Transplantationsstellen (Peritonealraum, Netz, Subeutis), 3. auf die Art der Verpflanzung (Auto-Homo- oder Heterotransplantation) und 4. auf das Transplantat selbst (Alter des Spenders, seine individuellen Eigenschaften, sowie Eigenschaften und Zustand des transplantierten Organes) zurückzuführen. Dabei soll der wichtige Faktor der individuellen Eigenschaften eines jeden Stammes, bei gleicher Tierart, nicht unbeachtet bleiben. Es liegt auf der Hand, daß bei vergleichenden Untersuchungen, wie in der vorliegenden Arbeit, die Übereinstimmung zwischen den Versuchstieren und Kontrollen in jeder Hinsicht möglichst vollständig sein muß. Bei solchen Versuchen können Rückschlüsse nur auf einer absolut einwandfreien Vergleichsbasis gezogen werden und die Ergebnisse nur als Vergleichsbefunde und nur im Rahmen dieses bestimmten Versuches bewertet werden.

Der Vergleich der mikroskopischen Befunde zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Tieren zeigt, wie wir glauben, einen unverkennbaren Unterschied. Dieses deutet darauf hin, daß die Vorbehandlung von Tieren mit normalen homologen Geweben auf eine später erfolgende homoiologe Transplantation von normalen Geweben in dem Sinne einwirkt, daß das Ansetzen des Transplantates erschwert oder unmöglich gemacht wird. Auf eine ausführliche Besprechung der mikroskopischen Erscheinungen bei den vorbehandelten Tieren werden wir hier verzichten, da diese Befunde zusammen mit solchen bei geschwulstimmunen Mäusen in anderen Arbeiten über diese Frage besprochen werden. Wir möchten nur die wichtige Erscheinung der raschen Abkapselung des Transplantates und das Ausbleiben von Gefäßneubildungen in der Kapsel unterstreichen. Dieses Phänomen, welches auch bei den geschwulstimmunen Tieren zu sehen ist, ist unseres Erachtens die Hauptursache für das Ausbleiben von Regeneraten seitens des schon durch die starke Reaktion schwer geschädigten Lebertransplantates.

Wie schon gesagt, hat *Schöne* vor vielen Jahren ähnliche Versuche vorgenommen. Er hat Kaninchen mit Kaninchenembryonenhaut vorbehandelt und dann homoiologe Hautlappen auf diese Tiere transplantiert. Das Transplantat wurde bei den vorbehandelten Tieren auffallend rascher und mit stärkeren lokalen Reaktionserscheinungen als bei den Kontrollen abgestoßen. Ähnliche Befunde mit der gleichen Methode erzielte *Schöne* auch bei Heterotransplantationen und sogar bei Tieren, die mit Tumorgewebe vorbehandelt wurden. Auch *Rode*, der durch eine Vorbehandlung mit Blut und Geweben des Spenders oder artgleichen Tieren das Wirtstier günstig für eine spätere Hauttransplantation zu beeinflussen versuchte, erzielte das Gegenteil, nämlich eine raschere Abstoßung des Transplantates mit starken lokalen und allgemeinen Reaktionserscheinungen. Die allgemeinen Reaktionserscheinungen des Wirtstieres faßt *Rode* als allergischer Natur auf. Weder *Schöne* noch wir haben solche Erscheinungen bei unseren Versuchstieren beobachtet. Hier sind auch die Versuche *Pagels* zu erwähnen, der eine Verstärkung der lokalen Reaktionserscheinungen des Wirtes und einen stärkeren Abbau des Transplantates bei tuberkulösen (allergischen) Tieren, sowie bei Heterotransplantationen durch Vorbehandlung des Empfängers mit Blutkörperchen des fremden Spenders, beobachtet hat.

Das Ergebnis seiner Versuche faßte *Schöne* als einen Beweis für das Vorhandensein einer „Transplantationsimmunität“ auf. Er ließ aber die Frage offen, ob die Geschwulstimunität völlig in der Transplantationsimmunität aufgeht.

Da bei diesen Versuchen sowohl die Vorbehandlung als auch die Erfolgstransplantation mit artgleichen Geweben vorgenommen wurde, fragt es sich, ob man hier berechtigt ist, überhaupt von einer Immunität zu sprechen. Andererseits aber muß man berücksichtigen, daß es sich hier um eine Transplantationsfrage handelt, wo man es mit einem besonderen Mechanismus zu tun hat, bei dem auch sehr geringe spezifische, biochemische Differenzen zwischen Wirtsorganismus und Transplantat sich stark bemerkbar machen. Vermutlich wird der Wirtsorganismus durch die Vorbehandlung empfindlicher gegenüber dem artgleichen, aber individuell verschiedenen Impfgewebe, so daß dieses in stärkerem Maße als fremd empfunden und entsprechend reizbildend wird. Dafür spricht auch die Beobachtung *Schönes*, daß bei Autotransplantationen, wo also Spender und Empfänger dasselbe Tier ist, keine Einwirkung einer Vorbehandlung wie oben auf das Einheilen des Transplantates zu beobachten ist. Es seien hier auch die Versuche von *Lehmann* und *Tammann* erwähnt, bei denen durch Speicherung des R.E.S. das Gegenteil unserer Versuche erreicht wurde, nämlich eine glatte Einheilung der homoiologen Transplantate ohne jegliche lokalen Reaktionserscheinungen seitens des Wirtes, der sich im Gegenteil sehr günstig für das Transplantat verhielt.

Das tiefere Wesen aller dieser Phänomene bleibt uns noch unbekannt. Unsere Versuche, die die makroskopischen Feststellungen *Schönes* über die „Transplantationsimmunität“ durch mikroskopische Untersuchungen bestätigen, zeigen uns die lokalen mikroskopischen Vorgänge dieser Erscheinung. Die mikroskopischen Befunde dieses Vergleichsversuches mit Lebergewebe sind auch ein Fingerzeig für den lokalen Mechanismus, durch

den das Angehen eines Tumortransplantates nach Vorbehandlung mit normalen Geweben erschwert wird.

Auf die Frage des Verhältnisses zwischen dieser „Transplantationsimmunität“ und der Geschwulstimmunität werden wir hier nicht eingehen, da die Frage der Immunität bei Impftumoren in einer weiteren Arbeit ausführlich behandelt wird.

Zusammenfassung.

Die vorliegende Untersuchung ist eine Vorarbeit zur Lösung der Frage, unter welchen Erscheinungen sich die Immunität gegen Tumortransplantate auswirkt. Es sollte daher das Verhalten von Tieren bei der Implantation von normalen Geweben geprüft werden, nachdem sie durch homologes Gewebsmaterial vorbehandelt waren. Diese Anordnung hatte den Zweck, den Faktor „Malignität“ bei der Impfung auszuschalten. Es wurden an Mäusen subeutane Überpflanzungen von Mäuseleberstücken vorgenommen, die vorher mit Leberbrei vorbehandelt waren, und das Verhalten des transplantierten Gewebsstückes und des Impfbettes verglichen mit dem Verhalten gleichartiger Leberstückübertragungen bei unvorbehandelten Mäusen.

Es ergab sich, daß bei den vorbehandelten die örtliche entzündliche Reaktion um das überpflanzte Leberstück rascher und stärker einsetzte und in wesentlich kürzerer Zeit zur Abkapselung des Implantates führte. Dieses selbst starb in kürzerer Zeit und vollständiger ab als auf den Kontrolltieren. Eine wesentliche Rolle spielt im Verlauf dieser Vorgänge auch die auffallend geringere Vascularisation des umgebenden Granulationsgewebes bei den vorbehandelten Tieren.

Literaturverzeichnis.

- Benecke: Beitr. path. Anat. **74** (1925). — Böck u. Popper: Virchows Arch. **299** (1937). — Cameron and Oakley: J. of Path. **38** (1934). — Herzheimer u. Jorns: Beitr. path. Anat. **75** (1926). — Lehmann u. Tannmann: Bruns' Beitr. **135** (1926). — Letterer: Verh. dtsch. path. Ges., 27. Tagg 1927. — Lubarsch: Verh. dtsch. path. Ges., 1. Tagg 1899. — Beitr. path. Anat. **87** (1931). — Mitsuda: Virchows Arch. **242** (1924); **248** (1924). — Pagel: Krkh.forsch. **6** (1928). — Ribbert: Arch. Entw.mechan. **6:7** (1898). — Rode: Bruns' Beitr. **134** (1925). — Rosse: Zbl. Path., Festschr. M. B. Schmidt 1923. — Sitzgsber. preuß. Akad Wiss., Physik.-math. Kl. **1936**. — Schöne: Bruns' Beitr. **61** (1908). — Dtsch. med. Wschr. **1909 I**. — Die heteroplastische und homoioplastische Transplantation. Berlin 1912.
-