

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

Experimentelle und morphologische Untersuchungen zur Tumorimmunität.

II. Die mikroskopischen Erscheinungen und das Wesen des Tumorimmunitätsvorganges an der Impfstelle¹.

Von
Dr. Alexander Symeonidis (Athen).

Mit 15 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 2. Mai 1939.)

Einleitung.

Die Lösung der Frage, unter welchen Erscheinungen sich die Tumorimmunität gegen Tumortransplantate auswirkt, ist von grundsätzlicher Bedeutung sowohl für die Frage der Tumorimmunität als auch für die Immunitätslehre überhaupt.

Bereits im Anfang der Tumorimmunitätsforschung hat man sich mit dieser Frage befaßt und von den wenigen Arbeiten, die bisher überhaupt darüber veröffentlicht wurden, stammen die beiden wichtigsten aus jener Zeit. Dies sind die Arbeiten zweier Mitarbeiter *Bashfords*: *Russel* (1908) und *Da Fano* (1910). In einer wenig bekannten, aber ebenfalls wichtigen Arbeit über Impftumoren befaßte sich *Anitschkow* (1911) auch mit der Frage des Schicksals von Tumortransplantaten, die auf immune Tiere geimpft waren. Im gleichen Jahr streifte *Goldmann* an Hand seiner Befunde über die Vascularisierung der Tumoren in einer kritischen Übersicht die Frage der Erscheinungen an der Impfstelle bei immunen Tieren. In neuer Zeit haben *Murphy* und seine Mitarbeiter *Nakahara* und *Sturm* (1921) bei ihren vielseitigen Arbeiten zur Tumorimmunität auch die lokalen mikroskopischen Erscheinungen berücksichtigt. *Vorlaender* (1924) untersuchte die Vorgänge am Tumortransplantat bei Mäusen, die tumorresistent gemacht worden waren. *Romhányi* (1935) und *Kardjiev* (1937) haben sich neuerdings mit der gleichen Frage befaßt, wobei der letztere das Schicksal von intravenös injizierten Geschwulstzellen in den Lungen von immunen Tieren verfolgt hat. Das Ergebnis aller dieser Untersuchungen stimmt nicht überein. Manche Befunde haben eine fast allgemeine Anerkennung gefunden. Bei anderen aber gehen wieder die Meinungen weit auseinander. Ebenso ist die Deutung der Befunde eine verschiedene bei den verschiedenen Untersuchern, wobei zu berücksichtigen ist, daß viele von ihnen eine andere

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

Perspektive für die Bewertung ihrer Befunde hatten. Das Versuchsmaterial war ebenfalls verschieden. Die Versuche wurden meist mit sog. „Nullern“ und schwach virulenten Tumoren ausgeführt. Romhányi führte seine Untersuchungen mit einem heterologen Tumor aus.

Es wird im allgemeinen mit einer lokalen und allgemeinen mesenchymalen Reaktion vor allem des aktiven Mesenchyms bei der Abwehr gegen Tumortransplantate gerechnet. Die wichtige Rolle des Mesenchyms bei der Tumorabwehr kam vor allem durch die eleganten Versuche Bisceglies, bei Tumortransplantationen auf die Hühnerallantois, zum Vorschein. Ein klares Bild über die lokalen mikroskopischen Vorgänge, die den Nichtangang einer Tumorimpfung auf immunen Tieren bedingen, fehlt uns immer noch. Die vorliegenden Untersuchungen dienen zur Klärung dieser Frage.

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde über Immunisierungsversuche berichtet, durch die das für die vorliegenden mikroskopischen Untersuchungen nötige Tiermaterial erzielt werden konnte. Durch mehrere Immunisierungsmethoden wurde bei einem großen Tierversuchsmaterial nur eine kleine Anzahl von absolut immunen Mäusen gegen unseren *Ehrlich-Carcinomstamm* (Stamm „Ca“) gewonnen. Gegen unseren *Ehrlich-Sarkomstamm* (Stamm „Sa“) konnte keine absolute Immunität erzielt werden. Alle absolut immunen „Ca“-Mäuse waren durch Immunisierungsverfahren behandelt, die methodisch mehr dem Begriffe Immunität — im engeren Sinne — entsprechen, und zwar durch spezifische Immunisierungsmethoden (Tumorgewebe und Tumorextrakte). Wegen weiterer Einzelheiten der ausgeführten Immunisierungsversuche verweise ich auf den ersten Teil dieser Arbeit¹.

Methodik und Technik.

Eine unbedingte Voraussetzung für die möglichst exakte Ausführung der vorliegenden Untersuchungen war das Erfordernis, daß die zur mikroskopischen Untersuchung verwendeten Tiere sicher absolut immun gegen den geimpften Tumor waren. Dafür habe ich mich nicht nur mit einer negativen Erfolgsimpfung begnügt, sondern die Tiere wurden mindestens noch zweimal im Abstand von 3—5 Wochen mit dem gleichen Tumor nachgeimpft. Nach dem negativen Ausfall auch dieser Impfungen erfolgte die zur mikroskopischen Untersuchung bestimmte Transplantation, die stets am Rücken der Maus und an der vorbehandlungsfreien Seite desselben vorgenommen wurde. Zur Entnahme der Impfstelle habe ich die Tiere nicht, wie üblich, getötet, sondern das Transplantat samt Umgebung *operativ* entfernt. Bei aseptischen Bedingungen und sorgfältigem Vorgehen gelingt der Eingriff sehr gut. Die Tiere erholen sich rasch von der Operation ohne jegliche krankhafte Erscheinungen.

¹ Symeonidis: Virchows Arch. 304, 115 (1939).

Dadurch habe ich erreicht: erstens die Möglichkeit der Prüfung des Immunitätsstandes der Tiere auch nach der Entnahme der zur mikroskopischen Untersuchung bestimmten Impfstelle, was meines Wissens bisher nie geschah. Zweitens konnte ich die wertvollen, absolut immunen Tiere mehrmals für den gleichen Zweck und für andere Untersuchungen verwenden.

Die Mäuse vertragen zahlreiche operative Eingriffe erstaunlich gut. Als Beispiel erwähne ich eine Maus meiner Versuche (Maus 2095), die durch Quetschung eines bohnengroßen „Ca“-Impftumors und dessen Rückgang immunisiert wurde. Diese Maus wurde innerhalb von 10 Monaten 10mal mit „Ca“ (9mal subcutan und 1mal intraperitoneal) und 1mal mit „Sa“ (subcutan) geimpft. 6mal wurde ein geimpftes Transplantat samt Umgebung (Haut, subcutanes Fettgewebe, Muskulatur) operativ entnommen. Die Maus vertrug alle diese Eingriffe sehr gut und starb später aus voller Gesundheit an einer Nahrungsvergiftung.

Die Transplantate wurden 8 Stunden, 12 Stunden, 24 Stunden und dann jeden Tag bis zum 13. Tag nach der Transplantation zur mikroskopischen Untersuchung entnommen. Es wurde besonders darauf geachtet, daß das Transplantatbett nicht geöffnet wird. Es wurde mit dem Transplantat ein möglichst breiter Bezirk der umliegenden Gewebe entnommen. Dafür geht man am besten so vor, daß man vor dem Eingriff die Grenzen des Gebietes, das abgeschnitten werden soll, mit Tusche bezeichnet. Das abgeschnittene Stück wurde auf eine feine Korkplatte mit Nadeln ausgebreitet und befestigt. Als bestes Fixierungsmittel erwies sich die *Boninsche Flüssigkeit*. Die Stückchen wurden in Paraffin eingebettet und in Serien- und Stufenschnitten geschnitten.

Es wurden außer den „Ca“-Transplantaten der immunen und normergischen Tiere (Kontrollen) das Schicksal von Transplantaten aus einem avirulenten Spontanmammacarcinom der Maus mikroskopisch untersucht.

Mikroskopische Untersuchungen.

a) Normale Tiere.

Bevor ich auf die Beschreibung der mikroskopischen Befunde am Transplantat und seiner Umgebung bei immunen Tieren eingehe, sollen die mikroskopischen Befunde bei normalen Tieren in Kürze erwähnt sein. Hinsichtlich der Einzelheiten der Vorgänge am Tumortransplantat bei normalen Tieren verweise ich auf die Arbeit von *Rössle* (1936).

8 Stunden nach der Transplantation weist das „Ca“-Transplantat in den zentralen Abschnitten eine Auflockerung mit beginnender Pyknose der Tumorzellen auf. In den peripheren Teilen erscheint das Transplantat dichter. Die Tumorzellen sind hier größtenteils gut erhalten und nur am äußersten Rand beginnt schon eine Nekrose durch Einwirkung des ausgeschwitzten Serums. Die Umgangsreaktion ist sehr gering. Das Transplantat wird von einem serofibrinösem Exsudat umspülten, in dem man einige wenige ausgewanderte Leukocyten findet. In dem umliegenden Gewebe sieht man nur eine Hyperämie der Blutgefäße.

12 Stunden. Die zentrale Pyknose wird deutlich. Große Abschnitte des Transplantatsrandes sind bereits heterolytisch (serolytisch) zerfallen. Es bleiben nur einige wenige überlebende Zellen. Im Transplantatbett hat sich eine reiche serofibrinöse Exsudation mit zahlreichen Leukocyten gebildet, die bereits am äußeren Rand der nekrotischen Abschnitte des Transplantates eindringt. Um das Trans-

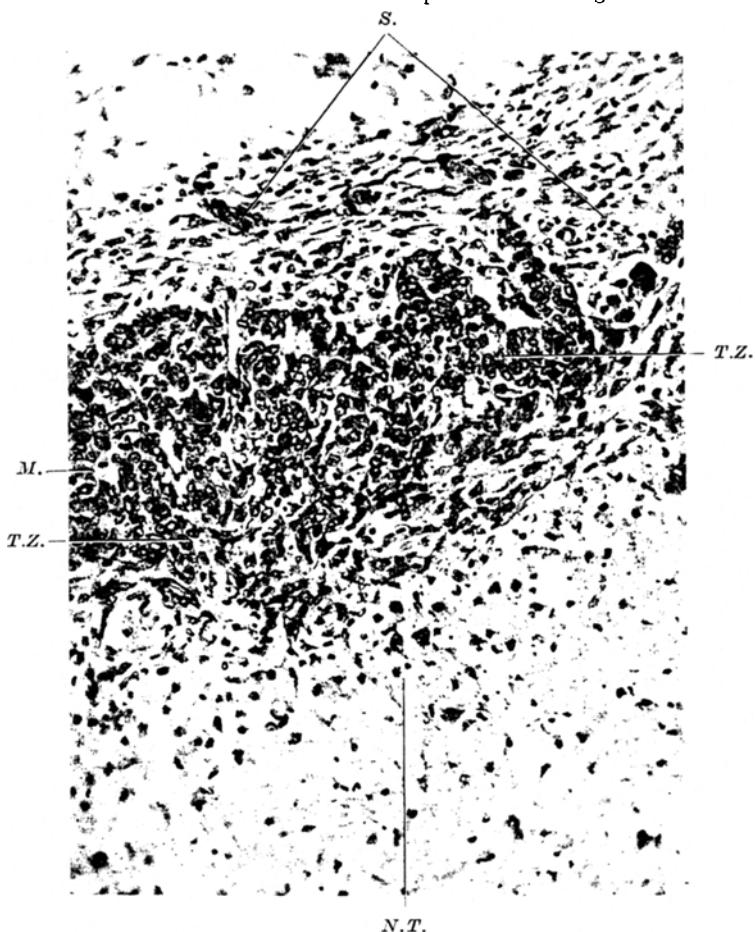


Abb. 1. Normale Maus (Kontrolle). „Ca“⁺⁺ Transplantat. 4. Tag. Am Rande des nekrotischen Transplantates (N. T.) Zapfen von neugebildeten Tumorzellen (T. Z.), die in das angiofibröse Stroma (S.) der Kapsel einwuchern. Tumorzellen in Mitose (M.).

plantat wenige Monocyten und Lymphocyten sowie Mastzellen. In den umliegenden Geweben sieht man um die hyperämischen Gefäße einige wenige Histiocyten.

24 Stunden. Das gleiche wie oben. Einige erhaltene Zellen befinden sich in Mitose. Zahlreiche Leukozyten dringen weit in die periphere, nekrotische Zone ein und bereits viele davon zerfallen, wobei die bekannte Dreischichtung des Transplantates erscheint.

48 Stunden. Die erhaltenen Tumorzellen am Transplantatrand sind vermehrt. Viele davon befinden sich in Mitose. An den Polen des Transplantates wuchern

bereits die neugebildeten Tumorzellen in den Spalträumen der Fibrinmaschen. In der Umgebungsreaktion erscheinen jetzt Fibroblasten. In dem umliegenden Gewebe nichts Besonderes außer den oben beschriebenen Befunden.

3 Tage. Das Wachstum der erhaltenen Geschwulstzellen vor allem an den Transplantatpolen wird sehr deutlich. Es bilden sich bereits Andeutungen von Drüsengebilden (Adenocarcinom). Die Transplantatkapsel wird zellreicher mit vielen Fibroblasten. In der Nähe der wuchernden Tumorzellen beginnt die Bildung des typischen angiofibrösen Stromas. Neugebildete, vielverzweigte Capillaren,

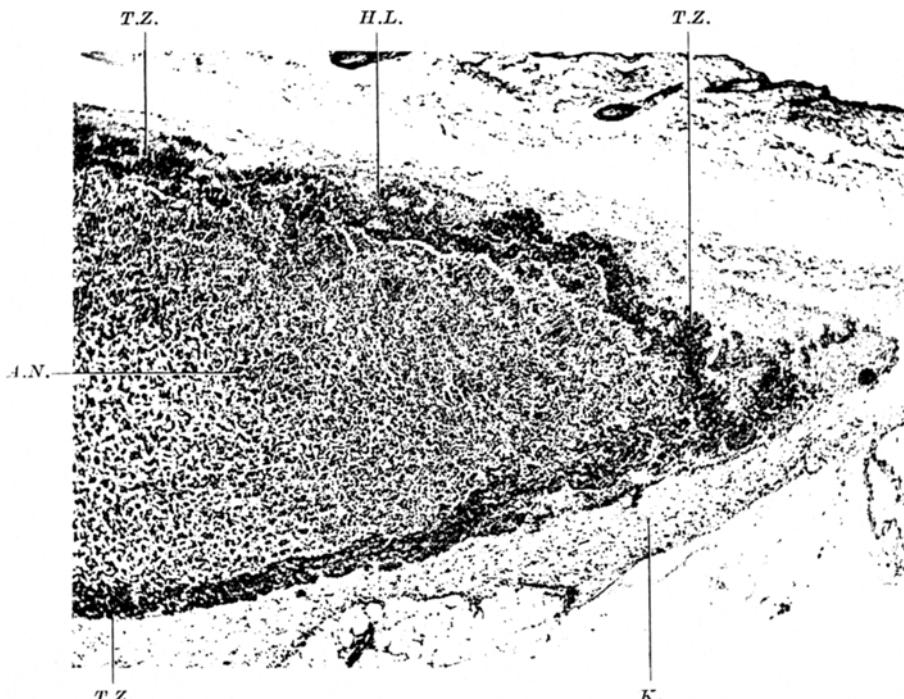


Abb. 2. Immune Mans. „Ca“ Transplantat. 8 Stunden. Am Transplantatrand Zone von erhaltenen Tumorzellen (T.Z.) mit Streifen von heterolytisch zerstörten Partien (H.L.). Beginnende zentrale autolytische Nekrose des Transplantates (A.N.). Trockene Kapsel (K.).

die aus einer endothelialen Schicht bestehen und von jungem Bindegewebe begleitet sind, richten sich auf die neugebildeten Tumorzapfen hin. In den umliegenden Geweben nichts Besonderes.

4 Tage. Die neugebildeten Tumorzellen wuchern in das angiofibröse Stroma ein, das noch typischer in seiner Zusammensetzung aus vielverzweigten, breiten Capillaren und jungen Fibroblasten, erscheint. Die neugebildeten Tumorzellen, welche viele Mitosen zeigen, liegen in diesem neugebildetem Stroma in Zapfen, Zügen und drüsähnlichen Formen (Abb. 1). Das abgestorbene Transplantat wird scharf abgekapselt. Die Kapsel besteht aus Fibroblasten, zwischen denen einige Monocyten und Lymphocyten zu sehen sind.

Von diesem Tag ab geht das Wachstum des Tumors weiter unter den gleichen Erscheinungen, so daß eine weitere Beschreibung der mikroskopischen Befunde der folgenden Tage sich erübrigert.

b) Immune Tiere.

8 Stunden nach der Transplantation. Am Transplantat sind deutliche Unterschiede zwischen peripheren und zentralen Abschnitten zu sehen. In den zentralen Abschnitten wird eine Auflöckerung des Tumorgewebes sichtbar. Die Kerne der Zellen sind pyknotisch und das tiefgefärbte Protoplasma hat sich verschmälert. Dagegen sind die peripheren Teile sehr gut erhalten. Hier sieht man eine breite Zone von lebenden Tumorzellen, von denen mehrere sich in Mitose befinden. Nur

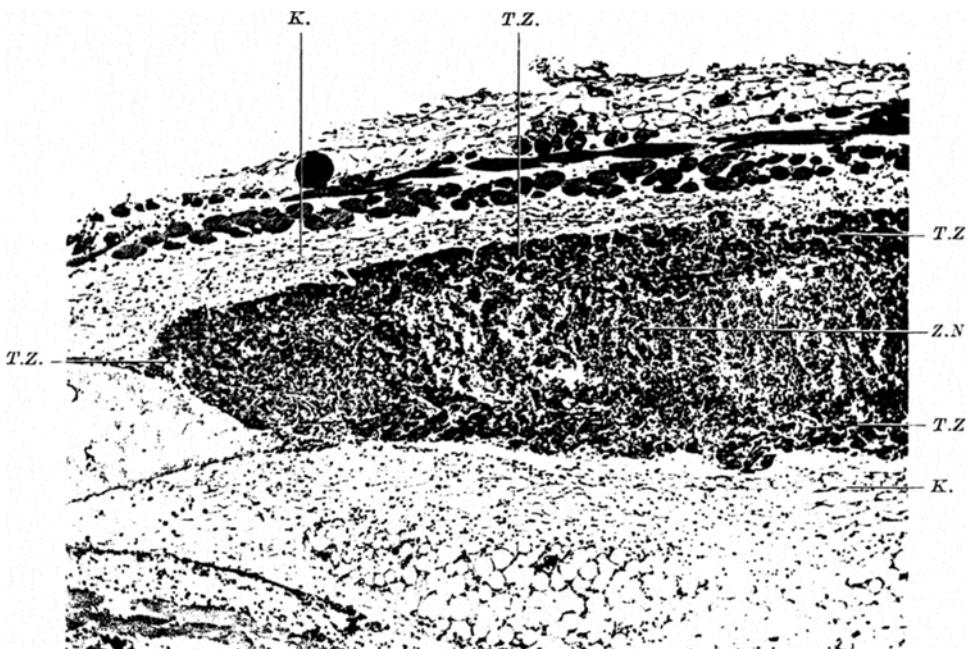


Abb. 3. Immune Maus. „Ca“ Transplantat. 12 Stunden. Breite Zone von erhaltenen Zellen (T.Z.) am Transplantatrand. Autolytisch aussterbender zentraler Abschnitt (Z.N.). „Trockene“ Kapsel und Umgebungsreaktion (K.).

am äußersten Rand des Transplantates sieht man schmale Streifen von heterolytisch (serolytisch) zerstörten Zellen (Abb. 2). Das Bett des Transplantates besteht aus serofibrinöser Ausschwitzung, wobei der fibrinöse Teil im Vordergrund steht. In den Fibrinmaschen sind mehrere Zellarten zu sehen: Leukozyten, Monozyten, Lymphocyten und einige Mastzellen. Auffallend ist schon jetzt die große Zahl der Monozyten. Alle diese Zellen und vor allem spärliche Leukozyten nähern sich bereits dem Transplantatrand.

In den umliegenden Geweben (Muskulatur und subcutanes Fettgewebe) besteht eine rege Mobilisierung von histiocytären Zellen. Um die kleinen hyperämischen Blutgefäße der Muskulatur ordnen sich muffartig die gewucherten Zellen des perivaskulären aktiven Mesenchyms. Viele von diesen Zellen befinden sich in Einwanderung in Richtung des Transplantates. Hier und dort, vor allen im Fettgewebe sieht man kleine Ansammlungen von Lymphocyten.

12 Stunden. Die zentrale Pyknose des Transplantates hat zugenommen. Am Transplantatrand bleibt eine mehrzeilige Zone von guterhaltenen, sehr lebendigen

Zellen weiter bestehen. Viele von diesen Zellen befinden sich in Mitose. In den ganz peripheren Abschnitten des Transplantates einige heterolytisch zerstörte Streifen. Das Transplantatbett erscheint jetzt etwas „trockener“. Die Fibrinmaschen sehen faserig aus (Abb. 3). Die seröse Flüssigkeit sammelt sich an den Polen des Transplantates. Zwischen den Fibrinmaschen mehrere Zellen, vorwiegend Monocyten und Lymphocyten; wenige Leukocyten. Diese letzteren dringen bereits in die heterolytisch zerstörten Teile des Randes ein. An den seitlichen Abschnitten des Transplantatbettes zwischen den Fibrinmaschen mehrere

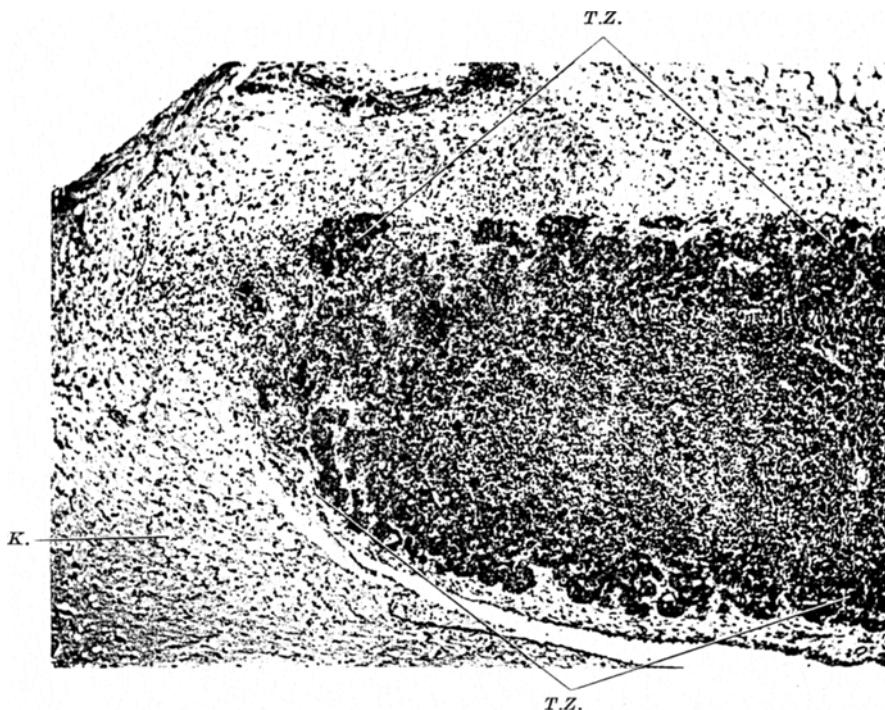


Abb. 1. Immune Maus, „Ca“ Transplantat, 24 Stunden. Breite Zone von erhaltenen und wuchernden Tumorzellen (T. Z.) am Transplantatsrand. Fibrinöse Kapsel (K.) mit cellulärer Infiltration.

Fibroblasten und einige Mastzellen. Die Mobilisierung der histiocytären Elemente in den umliegenden Geweben hat hier weiter zugenommen. Ebenso die lymphocytären Ansammlungen.

24 Stunden. Die Autolyse der zentralen Abschnitte des Transplantates hat weiter zugenommen, so daß der Unterschied zwischen Zentrum und Peripherie, wo eine breite mehrzeilige Zone von gut erhaltenen Tumorzellen bestehen bleibt, noch deutlicher wird. Mehrere von den peripheren Zellen befinden sich in Karyokinese. An den Polen macht sich eine Andeutung zum Wachstum der Geschwulstzellen bemerkbar (Abb. 4). Das Transplantatbett wie oben. Die Leukocyten sind noch spärlicher geworden. Hauptsächlich sind jetzt Monocyten, Lymphocyten sowie Fibroblasten zu sehen. In den umliegenden Geweben hat die Mobilisierung von Histiocyten sowie die Ansammlung von Lymphocyten weiter zugenommen.

2 Tage. Die Autolyse im Transplantatzentrum noch weiter fortgeschritten. Am Transplantatrand große und kleine Haufen und Reihen von gut erhaltenen Zellen. Spärliche Mitosen. An den Transplantatpolen Andeutung von Wachstum der dort erhaltenen Zellen in den Maschen von Fibrinresten. Die Kapsel ist hier ausgesprochen „trocken“, faserig (Abb. 5). Sie besteht aus fibrillärem Gewebe und Fibrocyten mit mehreren Lymphocyten. Keine Blutgefäße in der Kapsel, die scharf das Transplantat umspinnt. Um die Kapsel und in den umliegenden Geweben dichte Ansammlungen und Infiltration durch Histiocytent und Lymphocyten.



Abb. 5. Immunne Maus, „ca“ Transplantat. 2 Tage. Schmale Randzone von erhaltenen und wuchernden Tumorzellen (T.Z.). Autolytische Nekrose des zentralen größten Teils des Transplantates. „Trockene“ faserige Kapsel (K.) mit zellreicher Umgebungsreaktion (Z.R.).

3 Tage. Die zentralen Abschnitte des Transplantates vollkommen nekrotisch. Am Transplantatsrand eine schmale Zone von erhaltenen Zellen, die etwas atrophisch aussiehen. Sehr spärliche Mitosen. Am einen Pol ein kleiner Haufen von lebendigen Tumorzellen, die neugebildet zu sein scheinen. Die Grenzen zwischen Tumorkapsel und Transplantat werden von diesen Zellen nicht überschritten.

Das „trockene“ Aussehen der Kapsel ist hier noch deutlicher. Diese besteht nun aus faserigem Bindegewebe mit zahlreichen Fibroblasten und Lymphocyten (Abb. 6). Zwischen Kapsel und umliegenden Geweben eine breite Infiltrationszone aus Lymphocyten und Monozyten.

4 Tage. Das Transplantat wie im vorigen, nur ist hier die Zone der gut erhaltenen Zellen noch schmäler geworden. Die Mitosen noch spärlicher und die erhaltenen Zellen sind nicht so saftig wie in den vorigen Tagen. Nur am einen Pol, wo sich eine Reihe von neugebildeten Zellen befindet, sehen die Zellen lebendiger

aus. Diese Wachstumsandeutung überschreitet aber die Grenzen zwischen Kapsel und Transplantat nicht. Die Kapsel ist hier sehr breit. In der nächsten Nähe des Transplantates ist sie bindegewebig konzentrisch angeordnet und umspinnt fest das Transplantat. Von hier ab und in einer weiteren Entfernung ist die Kapsel sehr zellreich und hat das Aussehen eines granulierenden Gewebes mit kleinen neugebildeten Blutgefäßen und dicht liegenden Zellen, die hauptsächlich aus Lymphocyten, Monocyten und Fibroblasten bestehen. Die Leukocyten sind

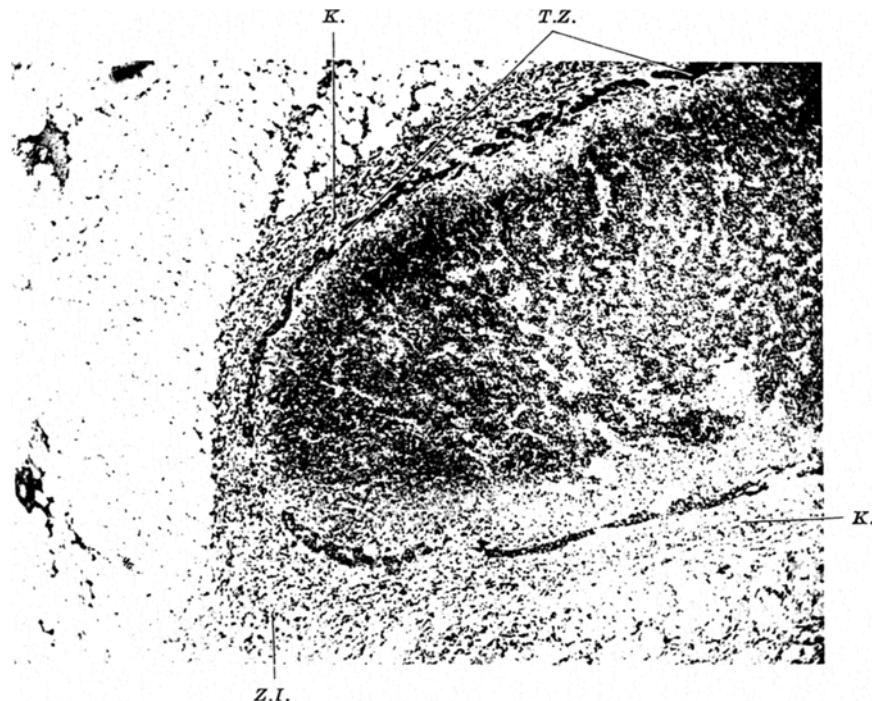


Abb. 6. Immune Maus. „Ca“ Transplantat. 3 Tage. Schmale Randzone von erhaltenen, zum Teil neugebildeten Tumorzellen (T.Z.), die die Grenzen zwischen Transplantat und Kapsel nicht überschreiten. Faserige, zellreiche, gefäßlose Kapsel (K.), die scharf das Transplantat umspannt. Lympho- und histiocytäre Infiltration (Z.I.) der umliegenden Gewebe.

spärlich. In den umliegenden Geweben und zwischen ihnen und der Kapsel eine sehr starke Infiltration von Lymphocyten (Abb. 7 und 8).

5 Tage. Das Transplantat ist vollkommen abgestorben, nur am äußersten Rand findet man eine kurze und schmale Reihe von einigen wenigen atrophisch aussehenden, aber noch erhaltenen Tumorzellen. Keine Mitosen! Die Kapsel ist verhältnismäßig schmal, gefäßlos und besteht aus jungen Fibrocyten und faserigem Bindegewebe. Zwischen Kapsel und umliegender Muskulatur eine Zone von starker Infiltration durch Lymphocyten und Monocyten, die weit zwischen die Fasern des umliegenden Fettgewebes und der Muskulatur reichen (Abb. 9 und 10).

6 Tage. Das Transplantat vollkommen abgestorben. Am äußersten Rand des Transplantates und an seiner unteren Seite eine schmale einzellige Reihe von erhaltenen atrophischen Tumorzellen. Die Kapsel ist schmal und besteht aus reifem

Bindegewebe. Keine Blutgefäße in der Kapsel. Zwischen Kapsel und umliegender Muskulatur eine starke lymphocytäre Infiltration mit spärlichen Histiocyten.

7 Tage. Das Transplantat ist vollkommen nekrotisch. Am äußersten Rand des Transplantates findet man nur in einigen Präparaten von Serienschnitten vereinzelte überlebende Zellen. Diese sind atrophisch. In ihrer Nähe liegen durch Karyolyse zugrunde gehende Tumorzellen (Abb. 11). Die Kapsel umgrenzt scharf das abgestorbene Transplantat. Sie setzt sich aus zahlreichen Fibroblasten sowie aus Histiocyten und Lymphocyten zusammen. Hier und dort sieht man in der Kapsel kleine Blutgefäße, die aber nichts mit den vielverzweigten Gefäßen des

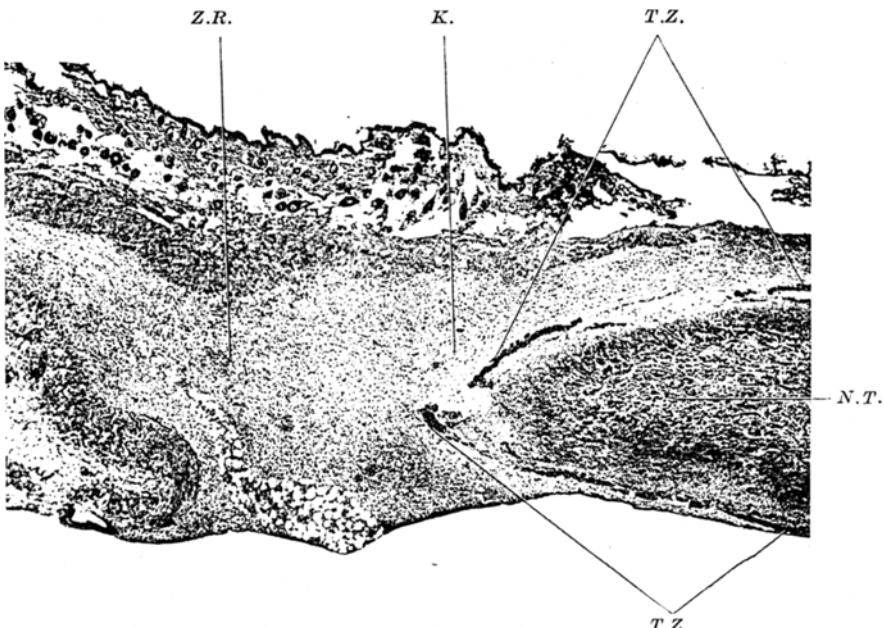


Abb. 7. Immune Maus. „Ca“ Transplantat. 4 Tage. Transplantat größtenteils nekrotisch (N. T.) mit schmaler Randzone von erhaltenen, neugebildeten, aber nicht weiterwachsenden Tumorzellen (T. Z.). Kapsel (K.) und ausgedehnte Umgebungsreaktion (Z. R.).

typischen angiofibrosen Stromas zu tun haben. Sie liegen vereinzelt, entfernt vom Transplantatsrand und verlaufen parallel zu diesem, so daß sie keine Andeutung blastotrophischen Wachstums zeigen (Abb. 12). Zwischen Kapsel und umliegenden Geweben eine breite Zone aus Histiocyten und Lymphocyten, wie sie oben beschrieben wurde, die weit in die umliegenden Gewebe ausstrahlt.

8 Tage. Das Transplantat vollkommen nekrotisch. Mit Mühe gelingt es in einigen Schnitten vereinzelte nekrobiotische Tumorzellen am äußersten Rand des Transplantates zu finden. Das Transplantat hat sich wegen Wasserverlustes deutlich verkleinert. Im leer bleibenden Raum, zwischen Transplantat und Kapsel wuchert junges Fettgewebe mit mehreren Lipoblasten. Die Kapsel und die Umgebungsreaktion wie oben (Abb. 12).

10 Tage. Das Transplantat vollkommen nekrotisch, keine überlebenden Zellen. Zwischen Kapsel und Transplantat starke Wucherung von jungem Fettgewebe. Die umliegende histiocytäre und lymphocytäre Infiltration bleibt im kleineren Ausmaß bestehen (Abb. 13).

13 Tage. Transplantat vollkommen nekrotisch und geschrumpft mit mehreren Kalkeinlagerungen. Keine überlebenden Zellen. Starke Fettwucherung zwischen Kapsel und Transplantat. Die Kapsel ist narbig. Eine verhältnismäßig starke lymphocytäre Infiltration in und um die Kapsel (Abb. 14).

c) *Transplantate eines avirulenten spontanen hämorrhagischen Adenocarcinoms der Mäusemamma auf normale Mäuse.*

24 Stunden nach der Transplantation. Auflockerung des zentralen Abschnittes des Transplantates mit beginnender Pyknose der Tumorzellen. Verdichtung einer

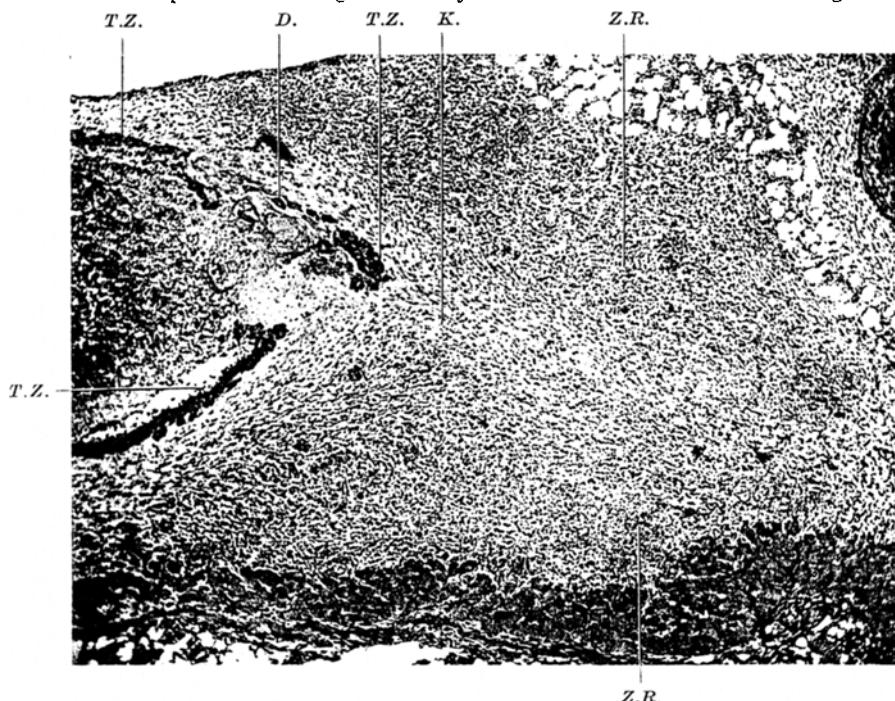


Abb. 8. Immunne Maus. „Ca“ Transplantat. 4 Tage. (Stärkere Vergroßerung der Abb. 7.) Schmale Randzone von erhaltenen, neugebildeten, nicht die Grenzen der Kapsel überschreitenden Tumorzellen (T.Z.). Andeutung von Drüsusbildung (D.) Fibröse, gefäßlose Kapsel (K.) mit sehr starker Umgebungszellreaktion (Z.R.).

schmalen peripheren Zone, wo Tumorgewebe erhalten bleibt. Serofibrinöse Ausschwitzung um das Transplantat mit spärlichen ausgewanderten Leukocyten, Lymphocyten und Monocyten. In den umliegenden Geweben Hyperämie der Blutgefäße.

2 Tage. Die zentrale Pyknose schreitet fort. Am Transplantatrand schmale Zone von verdichtetem Tumorgewebe mit erhaltenen Krebszellen. Einige davon in Mitose. An einigen Stellen des Randes ist das Tumorgewebe autolytisch (serolytisch) nekrotisiert. Verdichtung der Kapsel mit Vermehrung der erwähnten Zellelemente. In den umliegenden Geweben nichts Besonderes.

3 Tage. Der größte Teil des Transplantates stirbt in seinen zentralen Abschnitten autolytisch ab. Die am Rand erhaltenen Tumorzellen vermehren sich und wachsen

zahlreichen Blutgefäßen entgegen, die sich neugebildet haben. Zwischen Kapsel und Transplantatrand ein dichtes Geflecht von hyperämischen neugebildeten Capillaren, die von einer oder mehrzelligen Reihe neugebildeter Krebszellen umspinnen werden. Hier erhält der Tumor sein ursprüngliches Bild des gefäßreichen und hämorrhagischen Adenocarcinoms.

4 und 5 Tage. An der Stelle des Tumorwachstums Bildung eines angiofibrösen Stromas in seiner typischen und charakteristischen Form. Neugebildete Krebszellen ordnen sich in Zapfen und Zügen in diesem Stroma ein. Viele Zellen befinden

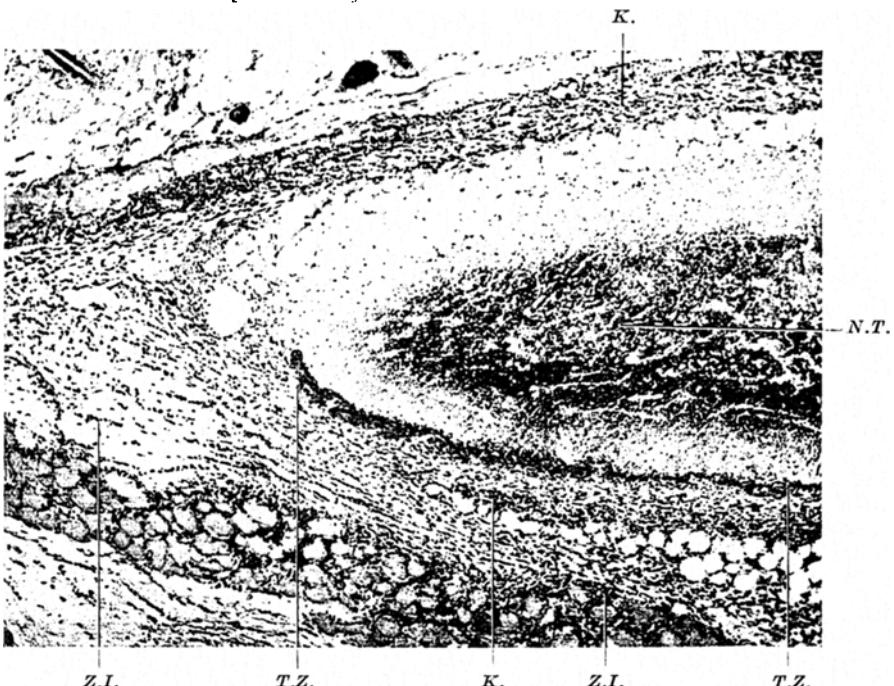


Abb. 9. Immune Maus. „Ca“ Transplantiat. 5 Tage. Ausgestorbenes Transplantat (N.T.). Schmale Randzone von erhaltenen Tumorzellen (T.Z.). Fibröse Kapsel (K.) mit breiter cellulärer Infiltration (Z.I.). Fett durchwachsung zwischen Kapsel und zusaunen geschrumpftem Transplantat (F.I.).

sich in Mitose. Die Blutgefäße werden im Stroma am 5. Tag spärlicher. Der größte Teil des Transplantates ist nun nekrotisch. Von der Kapsel her, die einen mehr fibrösen Charakter annimmt, dringt ein Granulationsgewebe in die Spalten des nekrotischen Transplantates ein.

6 Tage. Das Tumorwachstum hat aufgehört. Das Tumorgewebe überschreitet das Stroma der Kapsel nicht. Spärliche Mitosen. Das Stroma verliert seinen zelligen Charakter und wird homogen, hyalin. Verödung des größten Teiles der Blutgefäße. Das Organisationsgewebe der Kapsel dringt weiter ins nekrotische Transplantat ein.

8 und 9 Tage. An der Transplantatstelle ein zellreiches, dichtes Granulationsgewebe aus Fibroblasten. Histiozyten und Lymphozyten mit einigen Häufchen von bereits zugrunde gehenden Krebszellen. Neben diesen homogene, wie hyalin entartetes Gewebe aussehende Massen (Abb. 15).

Von nun ab überwuchert das Granulationsgewebe auch diese spärlichen Reste der Krebszellen, so daß am 13. Tage keine erhaltene Geschwulstzelle zu finden ist.

Zusammenfassend ergibt ein gesamter Rückblick über die oben beschriebenen mikroskopischen Befunde am Tumortransplantat und an der Umgebungsreaktion bei immunen Tieren folgendes:

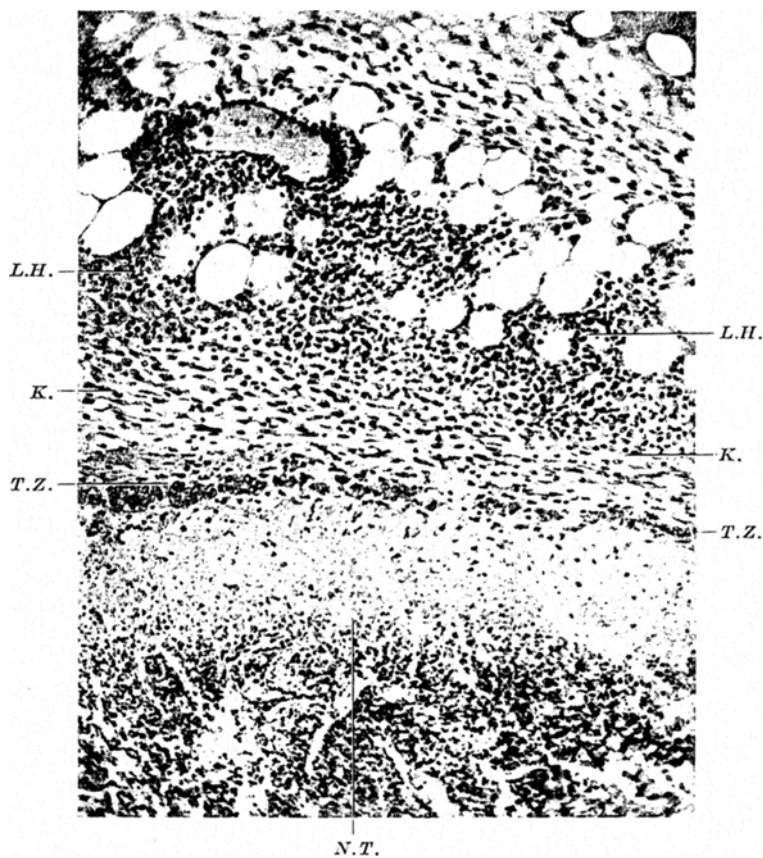


Abb. 10. Immune Maus. „Ca“ Transplantat. 5 Tage. (Stärkere Vergrößerung der Abb. 9.) Nekrotisches Transplantat (N. T.). Am Rande einige erhaltene atrophische und zugrundehgehende Tumorzellen (T. Z.). Bindegewebige fibröse Kapsel (K.). Lymphocytärer und histiozytärer Hof (L. H.).

Bereits 8 Stunden nach der Transplantation erscheint eine starke Umgebungsreaktion, die in einer regen Mobilisierung von Histiocyten um die Gefäße der umliegenden Gewebe und Ansammlungen sowie Infiltrationen von Lymphocyten und Monocyten besteht. Das Transplantat liegt in einem breiten Bett, vorwiegend aus Fibrin bestehend, in dessen Maschen Monocyten, Lymphocyten und Leukocyten sowie

einige Mastzellen sich befinden und in Richtung des Transplantats einwandern. Am Transplantat selbst fällt die beginnende zentrale Pyknose und die breite periphere Zone von gut erhaltenen, lebendigen Tumorzellen auf, von denen einige sich in Mitose befinden. Am äußersten Rand, durch die Einwirkung des ausgeschwitzten Blutplasmas des Wirtes, stirbt der Transplantatrand an einigen Stellen heterolytisch ab. In späteren Stadien bis zum dritten Tag nimmt die Umgebungsreaktion

N.T.



Abb. 11. Immune Maus, „Ca“ Transplantat. 7 Tage. Vollkommen nekrotisches Transplantat (N. T.). Am unteren Rand einige atrophische, nur in Serienschnitten findbare Tumorzellen (T. Z.). Zellreiche, fibröse Kapsel (K.) mit einigen Organisationsblutgefäßen (B. G.). Kein angiofibröses Stroma.

weiter zu. Die Mobilisierung der histiocytären Elemente in den umliegenden Geweben wird noch auffallender, ebenso die lymphocytäre Infiltration. Die Transplantatkapsel wird von Tag zu Tag „trockener“. Das Fibrin wird faserig und es erscheinen zahlreiche Fibroblasten. Die Monocyten und Lymphocyten in der Kapsel stehen deutlich im Vordergrund, während die Leukocyten, besonders beim Vergleich zu den normalen Tieren, weit an Zahl zurückstehen. Eine Gefäßbildung in der Kapsel bleibt aus. Die Zone der erhaltenen Zellen bleibt zunächst weiter bestehen. Viele Zellen befinden sich in Mitose und man sieht eine Wachstumstendenz, besonders an den Transplantatpolen. Die gewucherten

Zellen schreiten nicht über den Raum zwischen Kapsel und Transplantat. Allmählich nimmt die Zone der erhaltenen Tumorzellen ab, da viele von den zentral gelegenen Zellen autolytisch eingehen. In den kommenden Tagen besteht die Kapsel aus faserigem zellreichem Bindegewebe, umzingelt wie vorher scharf das Transplantat und bleibt weiter gefäßlos. Das charakteristische, den Tumoren spezifische fibrovasculäre Stroma, das bei den normergischen Tieren bereits frühzeitig den wachsenden

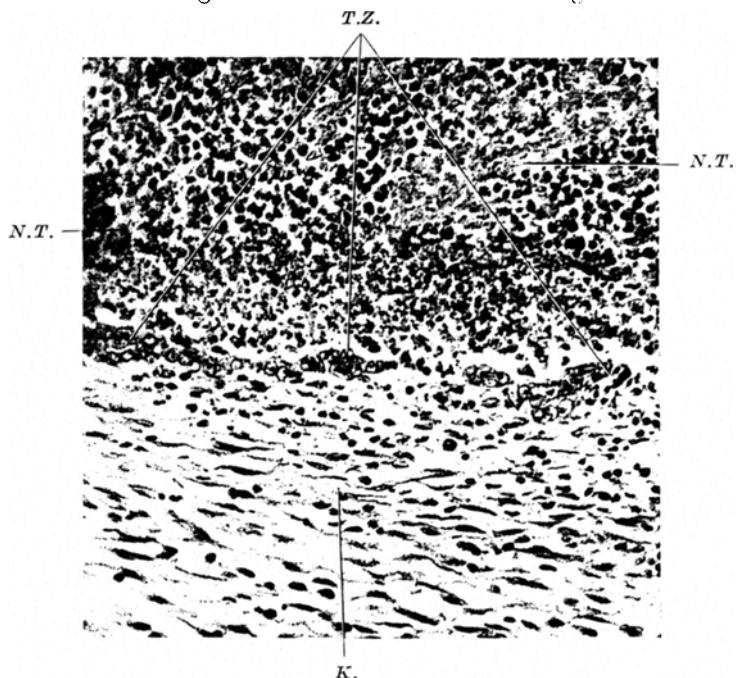


Abb. 12. Immune Mäuse. „Ca“ Transplantat. 7 Tage. (Stärkere Vergrößerung der Abb. 11.) Nekrotisches Transplantat (N.T.) mit einigen atrophischen, zugrunde gehenden Tumorzellen (T.Z.) am Rande. Fibrose Kapsel (K.).

Tumorzellen entgegenkommt, fehlt hier vollkommen. Einige spärliche Blutgefäße, welche man bei einigen Präparaten in der Kapsel finden kann, haben nichts mit dem typischen angiofibrösen Stroma der normalen Tiere zu tun. Um die Kapsel herum bildet sich ein dichter lympho-
cytärer und histiocytärer Hof. Die zellige Infiltration schwankt in ihrer Stärke und Ausdehnung je nach den individuellen Eigenschaften jedes Tieres. Sie ist aber bei sämtlichen immunen Tieren sehr stark ausgeprägt. Vom 3. Tag ab hört am Transplantatrand von lebenden Zellen wird von nun ab jeden Tag schmäler. Die Zellkerne werden pyknotisch, sie gehen schließlich durch Cytolyse zugrunde. Am 4. und 5. Tag bietet der Vorgang ein charakteristisches Aussehen, welches den immunen Tieren

eigen ist. Das Transplantat ist größtenteils abgestorben. Nur an der Kapselgrenze ist eine schmale Reihe von einigen erhaltenen Zellen zu finden. Die Kapsel umspinnt scharf das Transplantat und trennt sich in zwei Teile: einen inneren Teil aus faserigem Bindegewebe mit jungen Fibrocyten und einen äußeren Teil, der aus einer dichten Infiltration von Monocyten und Lymphocyten, die weit in die umliegenden Gewebe ausstrahlt, besteht. Am 7. und 8. Tag sind nur in Serienschnitten einige

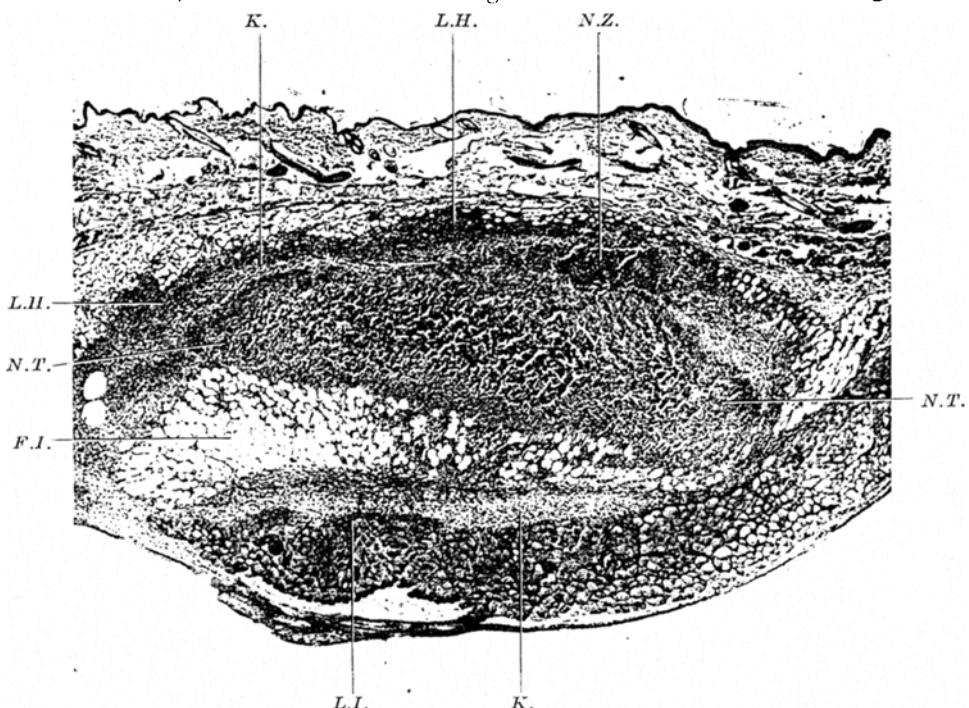


Abb. 13. Immune Maus. „Cw“. Transplantat. 10 Tage. Nekrotisches Transplantat (N.T.) mit einem frisch ausgestorbenen, neugebildeten Tumorzapfen (N.Z.). Fibröse Kapsel (K.) und lymphocytärer Hof (L.H.) mit Infiltration der umliegenden Gewebe (Z.I.). Fett durchwachsung (F.I.) zwischen Kapsel und Transplantat.

wenige atrophische Zellen vereinzelt oder in kleinen Häufchen am Transplantatrand zu finden. In den kommenden Tagen bis zum 13. Tag sind auch in Serienschnitten keine erhaltenen Tumorzellen zu finden. Das Transplantat bildet nun eine körnige, homogene, nekrotische Masse, die sich durch Eosin rosarot färbt. Das nekrotische Transplantat nimmt durch Wasserverlust an Volumen ab. Es wuchert daher ex vacuo zwischen Kapsel und Transplantat junges Fettgewebe mit Lipoblasten. Die faserige Kapsel umgibt immer schärfer das ausgestorbene Transplantat. Die umliegende lymphocytäre Infiltration bleibt bestehen, nimmt nur allmählich ab.

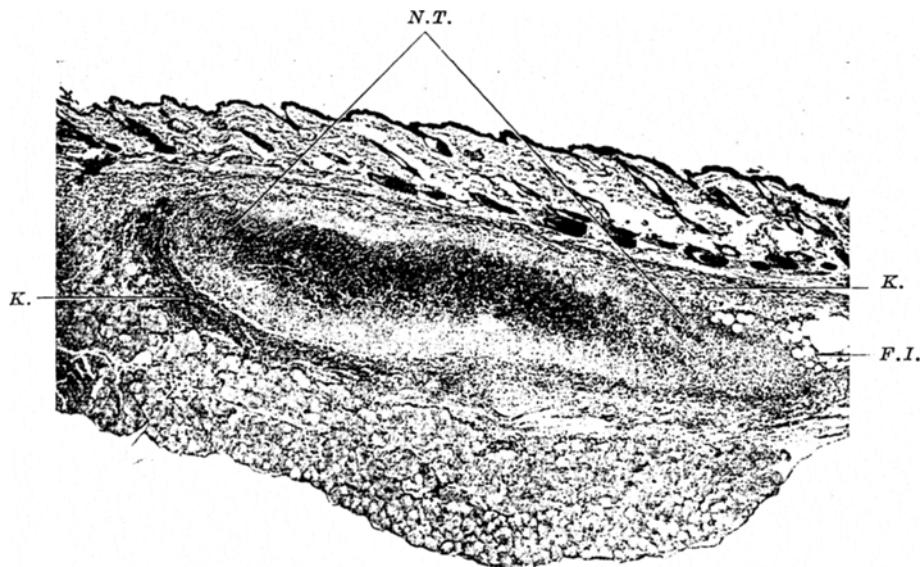


Abb. 14. Immune Maus „Ca“ Transplantat. 13 Tage. Vollkommen nekrotisches Transplantat (N. T.) scharf von der zellreichen fibrösen Kapsel (K.) umspommen. Fettdurchwachung (F. I.).

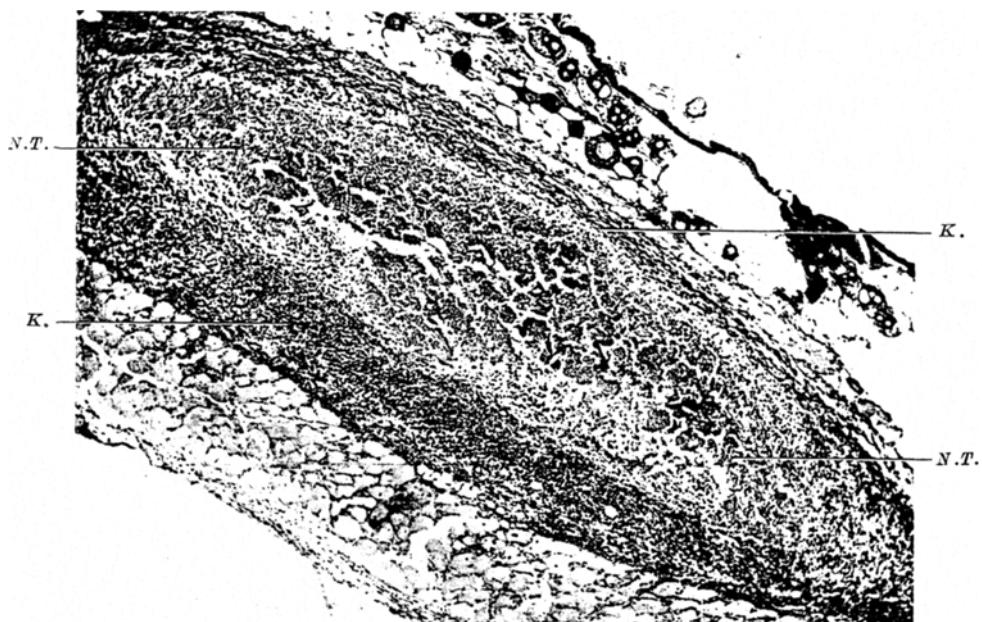


Abb. 15. Immune Maus „Ca“ Transplantat. 9. Tag. Vollkommen ausgestorbenes Transplantat (N. T.) mit Kalkeinlagerungen und beginnenden Abbauerscheinungen. Scharf das Transplantat umzingelnde, faserreiche und lymphocytenreiche Kapsel (K.).

Wenn man nun die Befunde bei immunen und normalen Tieren, die mit virulentem „Ca“-Stamm geimpft wurden und die Befunde bei Mäusen, die mit avirulentem Tumormaterial geimpft wurden, unter sich vergleicht, ergibt sich folgendes:

In den ersten Tagen sind die Veränderungen am Transplantat in allen 3 Fällen qualitativ die gleichen. Das Transplantat erfährt in seinen zentralen Abschnitten die gleichen pyknotischen Veränderungen, die schließlich zur autolytischen Nekrose führen. Am Transplantatrand bleibt dagegen eine Zone von Tumorzellen erhalten. Diese ist schmäler bei den normalen Tieren und breiter bei den immunen. Am äußersten Transplantatrand und vor allem an den Stellen, wo das Transplantat in Berührung mit dem ausgeschwitzten Blutserum steht, wird das Tumorgewebe heterolytisch zerstört. Die Tumorzellen zeigen in allen 3 Fällen bereits einige Stunden nach der Transplantation Teilungsfiguren, wobei diese bei den immunen Tieren gemäß den zahlreicher erhaltenen Zellen reichlicher sind. Von diesem Stadium ab, welches ungefähr bis zum 3. Tag dauert, weichen die Befunde am Transplantat, und zwar an seinem Rand, wo sich der ganze Wachstumsvorgang abspielt, bei normalen und immunen Tieren stark ab. Diese Unterschiede werden nicht durch das Transplantat bedingt, sondern durch die Umgebungsreaktion, die von Anfang schon eine verschiedene bei den immunen und normalen Tieren ist.

Bei den immunen Tieren macht sich bereits einige Stunden nach der Transplantation eine starke Reaktion des Wirtsorganismus um das Transplantat bemerkbar. Diese Reaktion besteht in einer Mobilisierung von histiozytären Elementen und Ansammlungen von Lymphocyten in den umliegenden Geweben. Das Transplantatbett besteht in erster Linie aus Fibrin, während bei den normalen Tieren die seröse Ausschwitzung im Vordergrund steht. Die ins Transplantatbett einwandernden Blutzellen sind vor allem Monocyten und Lymphocyten. Die Leukozyten sind weniger zahlreich. Umgekehrt bei den normalen Tieren. Die Transplantatkapsel ist bei den immunen Tieren bereits in den Anfangsstadien „trocken“ und riegelt von Tag zu Tag das Transplantat schärfer ab. Vom 3. Tag ab werden dann die Unterschiede zwischen immunen und normalen Tieren noch tiefgreifender. Bei den normalen Tieren erscheinen in der Kapsel neugebildete Blutgefäße, die bei den Tieren, welche mit Spontanmammacarcinom geimpft wurden, sehr zahlreich sind. Die neugebildeten Gefäße strecken sich den wuchernden Tumorzellen zu und bald bildet sich das charakteristische angiofibröse Stroma, in das die Tumorzellen in Zügen, Zapfen oder drüsennähnlichen Gebilden einwuchern. *Dagegen fehlt bei den immunen Tieren die Bildung des fibrovasculären Stromas vollkommen.* Die gewucherten Zellen vermehren sich bis zum 3. Tag im Raum zwischen Transplantat und Kapsel. Sie überschreiten aber diese Grenze nicht. Bald hört ihr Wachstum auf.

Die gefäßlose bindegewebige Kapsel, die von einem breiten Hof aus dichter lymphocytärer und histiocytärer Infiltration umspalten wird, umgibt fest das Transplantat. Die am Transplantatrand erhaltenen Zellen werden atrophisch und sterben allmählich ab, so daß am 13. Tag keine lebenden Zellen mehr am Transplantat, welches eine homogene körnige Masse bildet, zu finden sind.

Vom 5. Tag ab erscheinen auch zwischen den normalen Tieren, die mit virulentem „Ca“-Impftumor geimpft wurden und denjenigen, die ein Transplantat von Spontanmammacarcinom erhielten, tiefgreifende Unterschiede. Bei den ersteren fährt das bereits beginnende Tumorgewachstum unaufhörlich fort. Der Wirtsorganismus bietet weiter den wuchernden Tumorzellen ein typisches angiofibröses Stroma an. Dagegen hört bei den mit Spontancarcinom geimpften Tieren das begonnene Wachstum auf. Die Blutgefäße des in so typischer Form angelegten Stromas veröden. Bald wird das absterbende Transplantat von Granulationsgewebe überwuchert, so daß man vom 9. Tag ab an der Impfstelle nur Reste des abgestorbenen Transplantates und Granulationsgewebe findet.

Auch der Vergleich zwischen diesem letzteren Vorgang des Nichtangangs eines avirulenten Spontantumors auf normalen Tieren und denjenigen, durch den der Angang eines stark virulenten Impftumors bei immunen Tieren verhindert wird, zeigt, daß diese beiden Prozesse grundverschieden sind. Die oben ausgeführten mikroskopischen Befunde zeigen es eindeutig.

Besprechung der Befunde.

Als erstes fällt bei den immunen Tieren die Erscheinung des Erhaltenbleibens einer ziemlich breiten Zone von lebenden Zellen am Transplantatrand auf. Dieser Befund zeigt eindeutig, daß das Blutserum und die an das Transplantat herantretenden Säfte des tumorimmunen Tieres keine spezifischen carcinolytischen Eigenschaften besitzen. Es ist auch kaum eine Verstärkung der normalen cytolytischen Eigenschaft des Exsudats zu bemerken. Auf den ersten Blick hat man sogar den Eindruck, als ob die Säfte von tumorimmunen Tieren eher eine Verminderung ihrer cytolytischen Eigenschaft erfahren, was aber nicht der Fall ist. Das überraschende Erhaltenbleiben eines breiten Randes von Zellen im Transplantat bei den immunen Tieren und die geringere serolytische Zerstörung derselben im Vergleich zu den normalen Tieren ist meines Erachtens dadurch zu erklären, daß die seröse Ausschwitzung bedeutend geringer bei den immunen als bei den normalen Tieren ist. Wie oben wiederholt betont wurde, erscheint die Transplantatkapsel bei den immunen Tieren von Anfang schon „trocken“. Die Randzone des Transplantates stirbt bekanntlich durch Einwirkung des ausgetretenen Plasmas ab, wobei nach der Feststellung Th. Schaefers kein

Unterschied zwischen Auto-, Homoio- und Heterotransplantation besteht. Vermutlich bedingt die geringe heterolytische Nekrose am Transplantatrand bei den immunen Tieren auch die geringe Einwanderung von Leukozyten bei diesen Tieren im Gegensatz zu den normalen Tieren und vor allem in den Transplantaten von normalen Geweben (Leber).

Das Erhaltenbleiben von zahlreichen Tumorzellen am Transplantatrand bei immunen Tieren wurde von sämtlichen Untersuchern, die sich mit dieser Frage befaßt haben, immer wieder bestätigt. *Anitschkow* macht sogar eine Andeutung über Erhaltung von bedeutend mehr Tumorzellen bei immunen als bei normalen Tieren, ohne weiter darauf einzugehen. Es muß aber betont werden, daß dieser Befund nur für die Homoiotransplantationen und bei Tieren, die mit homologem Tumorgewebe immunisiert wurden, gilt. Bei Heterotransplantationen, wenn eine Vorbehandlung der Tiere mit gleichem heterologem Material vorausgegangen ist, macht sich eine Erhöhung der cytolytischen Eigenschaft des exsudierten Plasmas des heterolog immunisierten Wirtes bemerkbar. Dies ist bereits seit *Ehrlichs* Zeit bekannt. Wenn nun *Romhányi* behauptet, daß bei immunen Tieren eine sehr frühzeitige Nekrosierung des Transplantatrandes im Gegensatz zu den Kontrollen eintritt und daraus den allgemeinen Rückschluß zieht, daß „die rasche Degeneration und das Absterben der Geschwulst im Transplantat bei hochimmunen Tieren auf hämorale Wirkung seitens des Wirtsorganismus zurückzuführen sind“, so berücksichtigt er nicht die Tatsache, daß er mit einem heterologen Impftumor gearbeitet hat, das sog. *Putnoky-Carcinom*, einem Mäuseimpftumor, der auch auf Ratten angeht. Seine Rückschlüsse haben daher eine beschränkte Gültigkeit nur für diesen Sonderfall. Das gleiche gilt auch für die Befunde von *Rerrick* und *Wettstein*, die gleichzeitig mit *Romhányi* und an Hand des gleichen Materials *in vitro* (Züchtung des *Putnoky-Carcinoms* im Plasma von gegen diesen Tumor immunen Ratten) eine Wachstumshemmung und Zerstörung der Tumorzellen beobachtet haben. Sonst konnte bisher auch *in vitro* keine eindeutige spezifische cytotoxische oder wachstumshemmende Wirkung des Blutplasmas von immunen Tieren auf Tumorzellen festgestellt werden (*Lumsden*).

Meine Befunde bringen dagegen einen eindeutigen Beweis dafür, daß das Blutplasma von tumorimmunen Tieren bei Homoiotransplantationen keine spezifischen oder besonderen cytolytischen Eigenschaften erworben hat. Man kann selbstverständlich nicht ausschließen, daß in den späteren Stadien zusammen mit den mikroskopischen Erscheinungen, die den Nichtangang des Impftumors bedingen, auch stoffliche Einwirkungen, die irgendwie mit der Reaktion des Organismus in Zusammenhang stehen, mitwirken. Jedenfalls steht fest, daß das sofort nach der Transplantation um das Transplantat ausgeschwitzte Blutplasma keine spezifische carcino- oder cytolytische Eigenschaft besitzt.

Aus dem oben Gesagten sowie aus der Beschreibung der mikroskopischen Befunde geht, wie ich glaube, sehr deutlich hervor, daß der Schwerpunkt der hier behandelten Frage auf der Reaktion des Gewebes, und zwar was uns hier interessiert, auf der Umgebungsreaktion liegt. Die Umgebungsreaktion besteht bei den immunen Tieren, wie die obigen vergleichenden Untersuchungen eindeutig gezeigt haben, in einer Kette von sinnvollen, den immunen Tieren eigentümlichen mikroskopischen Erscheinungen, die in ihrer Gesamtheit betrachtet das tiefere Wesen des hier sich abspielenden Vorganges offenbaren.

Bei früheren Untersuchungen hat man den Hauptfaktor oder das Merkmal der Tumorimmunität in dieser oder jener mikroskopischen Erscheinung gesucht. *Da Fano* suchte den Immunitätsfaktor zwischen den Zellelementen der Umgebungsreaktion. Er kam dabei zum Schluß, daß „die Carcinomzellen in irgendeiner unbekannten Weise die Lymphocyten bzw. Plasmazellen spezifisch beeinflussen können und daß die so beeinflußten Lymphocyten die Immunität auf den ganzen Mäusekörper verbreiten“. Er fand, daß Lymphocyten und Plasmazellen-infiltration in sehr großer Menge während der „Immunitätsbildung“ vorkommt. Wenn die Tiere einmal immun sind, erscheinen diese Zellen dagegen überhaupt nicht oder in kleinen Mengen. *Da Fano* bestätigte auch die Befunde *Russels* über das Ausbleiben einer „Bindegewebsgefäßreaktion“ bei immunen Tieren, verknüpfte aber die Immunitätserscheinung hauptsächlich mit den Lymphocytensammlungen. Später kamen auch *Murphy* und seine Mitarbeiter zum Schluß, daß die Tumorimmunität mit den Lymphocytensammlungen an der Impfstelle, sowie mit Hyperplasie des lymphatischen Apparates und mit einer Lymphocytose in Zusammenhang steht. *Goldmann* und neuerdings *Romhányi* wenden sich gegen diese Auffassung. Sie betrachten die lymphocytäre Infiltration in der Transplantatumgebung, die nach *Romhányi* nach dem Absterben der Tumorzellen eintritt, als eine sekundäre Erscheinung, welche als morphologisches Zeichen der Verarbeitung von abbaubedürftigen Stoffen aufzufassen ist.

Ich kann weder der Auffassung *Da Fanos* noch derjenigen *Romhányis* beitreten. Die Meinung *Da Fanos* über den Zusammenhang zwischen Lymphocyten und Immunität im Sinne seiner Auffassung ist heute unhaltbar. Andererseits wird die Deutung der lokalen Lymphocytensammlung als einer sekundären Erscheinung zum Abbau des toten Transplantates von der Tatsache widerlegt, daß bei immunen Tieren die lymphocytäre Infiltration bereits einige Stunden nach der Transplantation auftritt. Zu einer Zeit also, bei der das Transplantat, und zwar sein Rand sehr gut erhalten ist und kein Abbauprozess von totem Material stattfindet. Die Lymphocytensammlung wie überhaupt die celluläre Reaktion am Transplantationsort, in deren Vordergrund nicht die Lymphocyten, sondern die Mobilisierung des aktiven Mesenchyms steht,

ist meines Erachtens eine primäre Erscheinung und bildet ein wichtiges Glied der lokalen Abwehrmaßnahmen des immunen Organismus.

Eine zweite sehr charakteristische und sinnvolle Erscheinung ist das Ausbleiben einer gefäßreichen Stromabildung seitens des immunen Organismus. Der immune Wirtsorganismus bietet den wuchernden Zellen des Transplantates kein fibrovasculäres Stroma, wie der normergische Organismus bei virulentem und avirulentem Tumormaterial, und wie er es auch bei Transplantaten von normalen Geweben in so auf-fallender Weise tut. Das Fehlen des angiofibrösen Stromas in der Transplantatkapsel wurde zuerst von *Russel* beobachtet und von ihm und seinem Lehrer *Bashford* als das Hauptmerkmal der Tumorimmunität und der Grund des Nichtanganges des geimpften Transplantates aufgefaßt.

Alle späteren Untersuchungen haben diese Beobachtung *Russels* bestätigt. Nur *Goldmann* hat Bedenken gegen sie geäußert, da seiner Ansicht nach das Fehlen oder Vorhandensein von Blutgefäßen in der Transplantatkapsel nur durch Gefäßinjektionen bestätigt werden könne.

Die Frage ist aber hier nicht, ob in der Transplantatkapsel einige Gefäße vorhanden sind, was wohl vor allem in den späteren Stadien der Kapselorganisation geschieht, sondern wie meine Befunde es so deutlich zeigen, bietet der absolut immune Wirtsorganismus den erhaltenen und neugebildeten Tumorzellen am Transplantatrand kein angiofibröses Stroma, während dies bei den normalen Tieren in so eindrucksvoller und charakteristischer Weise der Fall ist.

Diese Erscheinung der Blutsperre zusammen mit dem Hauptvorgang, der vom Anfang bis zu Ende diesen Prozeß leitet, nämlich die rasche, scharfe Abkapselung und Isolierung des Transplantates durch eine „trockene“, rasch fibrös werdende, dichte Kapsel, bergen in sich das tiefere Wesen des lokalen Mechanismus der Impftumorimmunität.

Damit komme ich zur gesamten synthetischen Betrachtung der lokalen Erscheinungen, unter welchen die Tumorimmunität sich äußert. Aus dem oben Ausgeführten wird ersichtlich, daß bisher aus den mikroskopischen Vorgängen an der Impfstelle bald diese, bald jene Erscheinung in den Vordergrund gestellt und als Merkmal und Wesen des lokalen Mechanismus der Tumorimmunität aufgefaßt wurde.

Meiner Ansicht nach bildet der lokale Vorgang, unter welchem sich die Tumorimmunität äußert, eine Ganzheit von zwischen einander enggegliederten und zusammenhängenden, sinnvollen mikroskopischen Erscheinungen, deren Wesen darin liegt, daß der vorbehandelte, umgestimmte Organismus durch eine rasche, scharfe und dichte Abkapselung und Blutsperre den stark fremd empfundenen Ppropf zu isolieren und sein Wachstum zu verhindern sucht. Damit geht der tumorimmune Tierorganismus genau so vor wie jeder gegen fremde Lebewesen (Bakterien) oder Stoffe (Eiweiß) umgestimmte Organismus.

Rössle und seine Schüler haben uns mit diesem Vorgang der Abkapselung und Isolierung eines vom umgestimmt Organismus stark fremd empfundenen Stoffes mit der Blutsperre genau bekannt gemacht, wobei die Versuche Frölichs am Mesenterium des mit Schweineserum vorbehandelten Frosches diesen Vorgang in seiner einfachen, klassischen Form ausprägen.

Trotz der Mannigfaltigkeit der Formen, unter denen dieser Prozeß der raschen und dichten Abkapselung und Isolierung des stark fremd empfundenen Eindringlings seitens des umgestimmt Organismus auftritt, erscheint er in seinen Grundzügen [histiozytäre und lymphozytäre Reaktion, Gefäßsperre (Tuberkel!), fibröse narbige Abkapselung] stets der gleiche. Hierher gehört meines Erachtens auch der lokale Vorgang der Tumorimmunität in seiner so charakteristischen Zusammensetzung: die rasche, scharfe und dichte Abkapselung des Transplantates, die frühe histiozytäre Mobilisierung und Ansammlung von Lymphocyten, mit dem breiten Hof um die fibröse Kapsel aus Histiocyten und Lymphocyten und schließlich das Ausbleiben der Bildung des vascularären Stromas. Die Tumorimmunität wirkt sich also in ihrer Erscheinung in einer Form aus, die die Grundzüge des Absperrmechanismus bei umgestimmt Organismen noch in chronischer Abwandlung trägt. Dieser Prozeß erhält in diesem Fall durch die Anpassung an die gegebenen Verhältnisse einen bestimmten Charakter, der im Grunde aber nicht der Impftumorimmunität allein eigen ist, sondern darüber hinaus auch dem Begriffe „Transplantationsimmunität“ überhaupt.

Durch meine Untersuchungen über das Verhalten von Tieren, die mit Emulsionen von normalen Geweben (Leber) vorbehandelt und dann mit Stücken des gleichen Gewebes geimpft waren, wurde gezeigt, daß der in dieser Weise vorbehandelte Organismus, z. B. auf das Lebertransplantat mit mikroskopischen Erscheinungen reagiert, die in ihren Grundzügen denen der tumorimmunen Tiere gleich sind. Es stellte sich nämlich heraus, daß bei den vorbehandelten Tieren um das Lebertransplantat eine starke und rasche Umgebungsreaktion mit histiozytärer Mobilisierung und Lymphocyteninfiltration eintritt. Es folgt eine rasche, scharfe, dichte Abkapselung des Transplantates durch eine fibröse gefäßlose Kapsel. Die am Transplantatrand erhaltenen wenigen Leberzellen gehen ohne jegliche Regenerationserscheinung bald zugrunde. Dagegen bietet bei den unvorbehandelten normalen Tieren (Kontrollen) der Wirtorganismus den erhaltenen Leberzellen am Transplantatrand neugebildete Blutgefäße an. Bald wachsen die erhaltenen Leberzellen und Gallengangsepithelien in die gut vascularisierte Kapsel ein, so daß am 6. Tag nach der Transplantation neugebildete Gallengänge und Häufchen von Leberzellen in der gefäßreichen Kapsel zu sehen sind. (Über weitere Einzelheiten, darüber verweise ich auf meine Arbeit: „Versuche über homologe Lebertransplantation auf lebervorbehandelte

Mäuse“¹⁾. Daraus ist zu schließen, daß der lokale mikroskopische Mechanismus der Tumorimmunität in den Rahmen eines übergeordneten Begriffes, den der „Transplantationsimmunität“ gehört. Es ist heute eine allgemein anerkannte Tatsache, daß die Impfgeschwülste grundsätzlich eine Transplantationsfrage darstellen. Nach meinen obigen Feststellungen fragt es sich nun, ob auch die Impftumorimmunität grundsätzlich nur eine Transplantationsimmunitätsfrage ist oder ob darüber hinaus die blastomatöse Eigenschaft des Tumorgewebes bzw. der Faktor „Malignität“ und die Sonderstellung des Geschwulstgewebes der Immunität gegen Tumortransplantate eine Sonderstellung verleiht.

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde über Immunisierungsversuche berichtet und dabei festgestellt, daß die Blastomeigenschaft des Vorbehandlungsgewebes und darüber hinaus die Malignität und Virulenz desselben von ausschlaggebender Bedeutung für den Grad der durch dieses Gewebe erzeugten Immunität ist. Es wurde nämlich festgestellt, daß eine absolute Immunität gegen die verwendeten Impftumorstämmen nur durch Vorbehandlung mit Tumor zu erzeugen war. Die Vorbehandlung mit normalen Geweben rief nur eine relative Immunität hervor. Weiter wurde festgestellt, daß auch der Virulenzgrad und wahrscheinlich auch die Tumortyp von grundsätzlicher Bedeutung für den Ausgang der Erfolgsimpfung bei immunisierten Tieren ist. Gegen meinen hochvirulenten *Ehrlich*-Sarkomstamm „Sa“ war keine absolute Immunität zu erreichen. Tiere, die gegen meinen *Ehrlich*-Carcinomstamm („Ca“) absolut immun waren, zeigten gegen den Stamm „Sa“ nur eine relative Immunität.

Aus allen diesen Gründen wird ersichtlich, daß die Blastomeigenschaft „Malignität“ und die Virulenz des Tumorgewebes der Tumorimmunität eine Sonderstellung im Rahmen der Transplantationsimmunität verleihen.

Die Frage ist nun, ob diese Sonderstellung über den Rahmen des Vorganges „Transplantation“ hinausgeht. Ob es sich hier nämlich um einen für Tumoren spezifischen Vorgang handelt, der auf das Vorhandensein einer Immunität, die sich nicht auf die Impftumoren beschränkt, sondern auch die Spontangeschwülste betrifft, deutet. Oder ob die Impftumorimmunität nur eine gegen transplantiertes Gewebe besondere Art Immunität ist.

Diese und viele andere Fragen, die von grundsätzlicher Bedeutung für das Wesen der Tumorimmunität — im weiteren Sinne — sind, bedürfen weiterer Untersuchungen, über die in kommenden Arbeiten berichtet werden soll.

Feststeht durch die vorliegenden Untersuchungen, daß die mikroskopischen, morphologisch faßbaren Befunde der Tumorimmunität in wohl charakterisierten, lokalen Erscheinungen bestehen, die dem

¹ Symeonidis: Virchows Arch. 302, 443 (1938).

allgemeinen Begriffe: „Transplantationsimmunität“ eigen sind und im Grundschemma jenes Prozesses verlaufen, durch den ein umgestimmter Organismus einen stark fremdempfundenen Eindringling durch rasche, scharfe und dichte Abkapselung, sowie durch Blutsperre und entzündliche Reaktion zu isolieren und zu vernichten versucht.

Zusammenfassung.

In den vorliegenden Untersuchungen werden die mikroskopischen Erscheinungen beschrieben, unter welchen sich die Immunität gegen Tumortransplantate auswirkt. Die Befunde werden an Hand des Vergleiches einerseits zwischen den mikroskopischen Erscheinungen bei immunen und normalen Tieren (Kontrolle), andererseits bei solchen, die mit avirulentem Spontantumor geimpft wurden, besprochen, ferner mit den mikroskopischen Befunden bei mit normalen Geweben vorbehandelten und mit dem gleichen Gewebe nachgeimpften Tieren verglichen.

Es wird festgestellt, daß der lokale mikroskopische Vorgang der Tumorimmunität in seinen Grundzügen im Schema jener Reaktionsweisen verläuft, durch die ein umgestimmter Organismus einen stark fremdempfundenen Eindringling, gegen den vorbehandelt wurde, durch starke, rasche Reaktion und scharfe, dichte Abkapselung sowie durch Blutsperre zu isolieren und zu vernichten versucht. Diese Erscheinungen, die bei der Impftumorimmunität an die Transplantationsverhältnisse angepaßt sind, treten unter dem Bilde eines wohl charakterisierten mikroskopischen Geschehens auf. Die gleichen Erscheinungen treffen hier bei Tieren zu, die mit normalen Geweben (Leber) vorbehandelt und nachgeimpft wurden, was auf einen übergeordneten Begriff einer „Transplantationsimmunität“ deutet, ohne daß dies eine Sonderstellung der „Tumorimmunität“ auszuschließen vermag.

Literaturverzeichnis.

- Anitschkow: Beitr. path. Anat. **52** (1912). — Bushford, Murray u. Haaland: Z. Immun.forsch. **1**, 1 (1908/09). — Bisceglie: Z. Krebsforsch. **40** (1934). — Da Fano: Z. Immun.forsch. **1** (1910). — Ehrlich: Arb. Inst. exper. Ther. Frankfurt **1** (1906). — Verh. dtsch. path. Ges. **13** (1908). — Goldmann: Bruns' Beitr. **72** (1911). — Karjier: Frankf. Z. Path. **51** (1937). — Lumsden: Lancet **209** (1926). — Murphy, Nakahara u. Sturm: J. of exper. Med. **33** (1921). — Putnoky: Z. Krebsforsch. **32** (1930). — Rerrick u. Wettstein: Frankf. Z. Path. **48** (1935). — Romhányi: Frankf. Z. Path. **48** (1935). — Rössle: Sitzgs.ber. preuß. Akad. Wiss., Physik.-Math. Kl. **1936**. — Russel: IIL Sei. Rep. Cae. Res. Found. Part. II. 1908. — Schaefer: Virchows Arch. **302** (1938). — Vorlaender: Strahlenther. **18** (1924).
-