

Aus dem Institut für Gewebeforschung (Prof. Dr. med. ELSE KNAKE)
der Deutschen Forschungshochschule Berlin-Dahlem.

Über Homotransplantation von Milzgewebe bei Ratten.

Von

ELSE KNAKE.

Mit 13 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. November 1952.)

Jede Transplantation gefährdet das verpflanzte Gewebsstück durch eine Unterbrechung seiner Blutversorgung. Während das Autotransplantat an seinem neuen Platz den Anschluß an das gleiche Gefäßsystem zurückgewinnt, von dem es kurz vorher abgeschnitten wurde, muß sich das Homotransplantat nach der Verpflanzung mit den Blutgefäßen und Zellen eines anderen Organismus vereinigen und sich dabei von dem fremden Blut ernähren. Bei der Homotransplantation findet also eine Auseinandersetzung zwischen einem Individuum und einem kleinen Teil eines anderen Individuums statt, wobei der kleine Teil vollständig und ganz einseitig auf den großen und unverletzten Partner angewiesen ist.

Die im folgenden beschriebenen Beobachtungen handeln von den bei Homotransplantation von Rattenmilzgewebe eintretenden Gewebsveränderungen. Es war unser Ziel, klar herauszustellen, welche Veränderungen im Homotransplantat auf die Fremdheit des neuen Wirtes zurückzuführen sind und sie von den Folgen der vorübergehenden Kreislaufunterbrechung abzugrenzen, die Auto- und Homotransplantate in gleicher Weise durchmachen müssen.

Unser Versuchsobjekt und unsere Methode waren für diese Unterscheidung günstig. Denn Autotransplantate des gleichen Gewebes überstehen, wie wir kürzlich beschrieben haben¹, die Verpflanzung trotz der Kreislaufunterbrechung in bestem Zustand, bleiben unbegrenzt am Leben, bewahren die Organstruktur bis in fast alle Einzelheiten und wachsen sogar organotypisch weiter. Sie gleichen also der normalen Milz in situ in nahezu vollkommener Weise. Alle Abweichungen davon, die in Homotransplantaten von Rattenmilzgewebe entstehen, kommen also tatsächlich durch die Verpflanzung auf ein *fremdes* Individuum zustande.

Methodik.

Wir transplantierten Rattenmilzgewebe in Form von feinen Rasiermesser-schnitten, wie für Leber.² und Milzautotransplantate¹ genau beschrieben und begründet. Die Gewebsschnitte wurden auf die unverletzten Mesotestes von

fremden Ratten, d. h. auf das an den Testes hängende netzartige, gut vascularisierte Fettgewebe gelegt und diese über den Transplantaten locker zusammengeschlagen. Wir benutzten weiße und gelegentlich auch bunte Ratten von 150 g und darüber, die nicht untereinander verwandt waren. Bei einigen Empfänger-tieren wurde ein Stückchen Milz reseziert, um die Verhältnisse in dieser Hinsicht mit unseren früheren Versuchen über Autotransplantation vergleichbar zu machen. Es wurde wieder auf strikte Asepsis geachtet.

Die Transplantate wurden zwischen 8 und 380 Tagen fixiert (CARNOY), viele nach Tuscheinjektion von der Bauchorta aus.

Wir untersuchten insgesamt 62 Tiere mit jeweils 2—4 Homotransplantaten.

Befunde.

a) Makroskopisch. In den ersten 8 Tagen sind die schwarzroten oder dunkelroten Gebilde in den Mesotestes von gleich alten Autotransplantaten nicht sicher zu unterscheiden. Später ist schon makroskopisch zu erkennen, ob man ein Auto- oder ein Homotransplantat vor sich hat. Statt der dunkelroten Farbe und körnigen, milzartigen Beschaffenheit der Autotransplantate haben Homotransplantate gelbbraune Färbung und glatte Oberfläche. Sie liegen als Einsprengungen von höchstens Linsengröße im Fettgewebe des Transplantationsbettes und werden im Laufe der Monate kleiner. Nach dem 6.—8. Monat verliert sich die gelbbraune Färbung allmählich. Die Transplantate werden unauffälliger und sind schließlich nur noch farblose oder blaßgelbliche Verdichtungen im Fettgewebe der Mesotestes; sie heben sich oft erst nach der histologischen Fixierung von ihrer Umgebung ab.

b) Mikroskopisch. Alle Transplantate bleiben im ganzen lebend erhalten. Sie werden weder ganz noch teilweise durch Granulationsgewebe organisiert. Das Milzgewebe verwächst ringsum auf der Peripherie mit dem Fettgewebe des Wirtstieres, ohne daß sich Granulations- oder Bindegewebe, Lymphocyten oder Leukocyten dazwischen schieben (Abb. 1).

Weiße und rote Pulpa bleiben dauernd zu unterscheiden. Doch bestehen von Anfang an histologische Abweichungen vom normalen Aufbau. Sie sind im Beginn in der roten Pulpa durchgreifender als in der weißen. Die Pulpastränge verlieren ihre bunte Zellzusammensetzung. Die Reticulumzellen schwellen, verkleben und gehen schließlich in der kollagen umgewandelten roten Pulpa auf. Ebenso verlieren sich andere Zelltypen der roten Pulpa im Laufe der ersten 3—4 Wochen. Eine ganze Reihe scheint amöboid oder mit dem Blutstrom aus dem Transplantat abzuwandern. Andere verwandeln sich in faserbildende Fibrocyten. Schon mit 7 Tagen sind die dann noch reichlich vorhandenen Zellen der roten Pulpa von zarten kollagenen Fasern umspinnen (Azan) (Abb. 2). Die Fasern werden im Laufe von Wochen gröber und die Fibrocyten turgorärmer. Andere Zelltypen werden immer spärlicher.

Nur in den ersten 2—3 Wochen enthält das Transplantat einige Mitosen, vorwiegend in der roten Pulpa. Zuerst bestehen die ursprünglichen argyrophilen Fasern neben den neugebildeten kollagenen weiter (Abb. 3). Nach etwa 4—6 Wochen ist das argyrophile Gerüst rarefiziert (Abb. 4), später ist es ganz kollagen geworden. Die rote Pulpa ist dann von freien Zellen fast entleert.

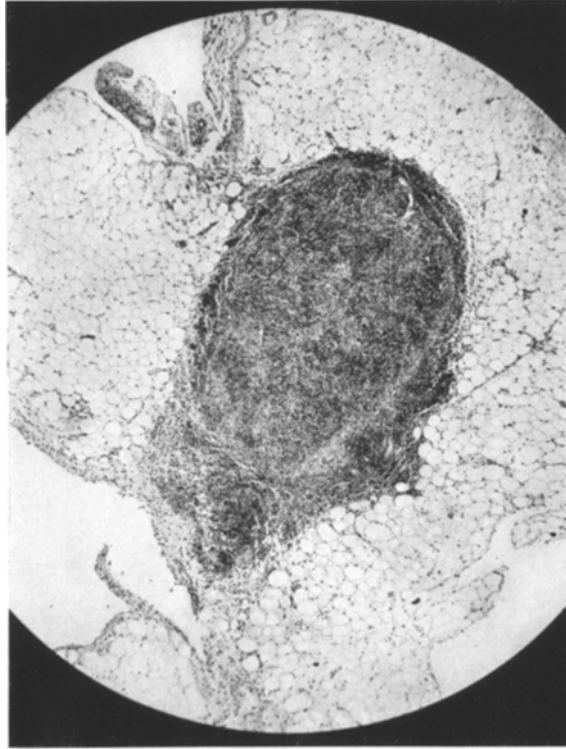


Abb. 1. 14 Tage altes Homotransplantat von Rattenmilzgewebe. Carnoy, Hämatoxylin-Eosin. — Reizlose Einheilung.

Die Pinselarterien und viele Sinus sind von Anfang an verödet (Abb. 5); andere Sinus werden von stagnierendem Blut prall ausgefüllt (Abb. 6), ihr Inhalt wandelt sich schließlich faserig um. Nur wenige Sinus werden vom Transplantationsbett aus frisch durchströmt. Neue Gefäße wachsen nicht ein. Die Wände der durchströmten ehemaligen Sinus sind von flachem Endothel ausgekleidet (Abb. 5).

Die Milztrabekel bleiben zunächst deutlich. Später gehen sie in der kollagen-fibrös umgewandelten roten Pulpa auf. Doch bleiben sie auch dann noch durch ihren reichlichen Gehalt an elastischen Fasern abgrenzbar.

Die weiße Pulpa verliert ihren charakteristischen Aufbau auch immer mehr. Keimzentren fehlen von Anfang an. Die Zentralarterien und

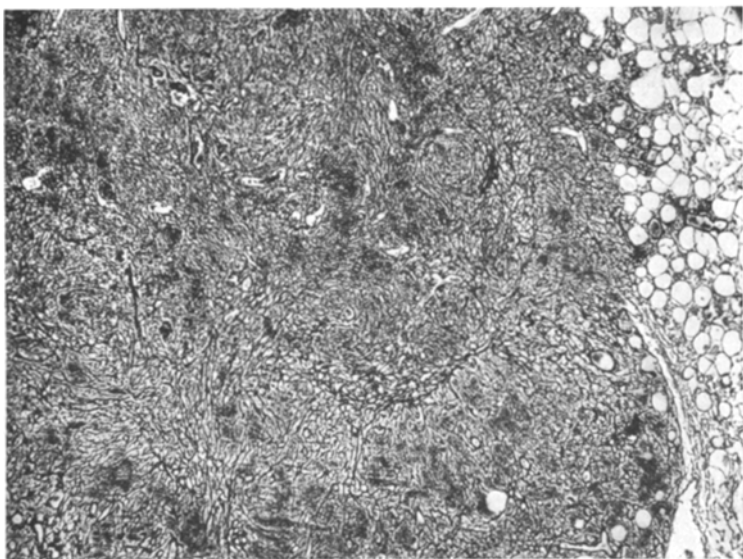


Abb. 3. 7 Tage altes Homotransplantat. Versilberung nach
BIELSCHOWSKY. — 60fach. — Das argyrophile Gerüst
ist intakt.

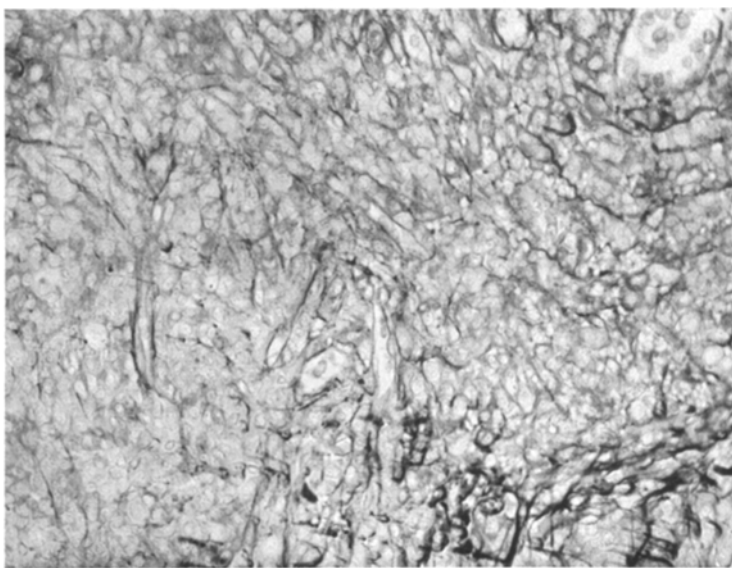


Abb. 2. 7 Tage altes Homotransplantat von Rattenmilzgewebe,
Carnoy, Azan. — Die Kerne sind in der Photographie durch
Rotfilter zurückgehalten. — Feine kollagene Fasern umspinnen
die Zellen der roten Pulpa.

viele Follikelcapillaren verschwinden in den ersten 2—3 Wochen, und nur wenige dünnwandige Gefäße versorgen die ehemaligen Follikel

(Abb. 7). Die Lymphocyten verlieren ihren Zusammenhalt und ihre typische Lagerung. Sie nehmen stark an Zahl ab und zerstreuen sich

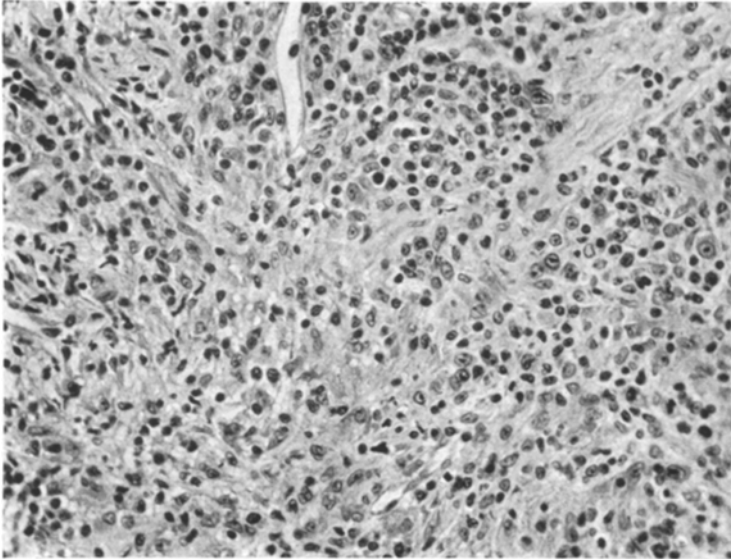


Abb. 5. 14 Tage altes Homotransplantat, Carnoy, Hämatoxylin-Eosin. — Die meisten Sinus sind verödet. Einige wenige sind unter Umbildung ihrer Wand wieder in Funktion getreten. Das Zellbild der roten Pulpa wird monoton. Zwischen den Zellen dichte kollagene Fasern.

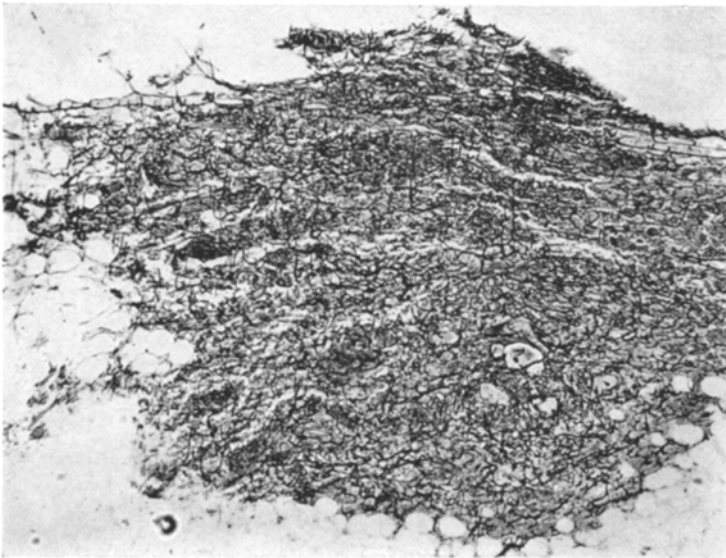


Abb. 4. 46 Tage altes Homotransplantat. Versilberung nach Bielschowsky. — 60fach. — Das argyrophile Gerüst ist rarefiziert und hat dabei seine typische Anordnung verloren.

weiter und ungeordneter, als es bei intakter Zentralarterie geschieht. Zwischen den Rundzellen liegen einige längliche Zellen und — besonders

später — viele Plasmazellen und Pigmentmakrophagen. Die solchermaßen umgewandelten ehemaligen MALPIGHISCHEN Körperchen ent-

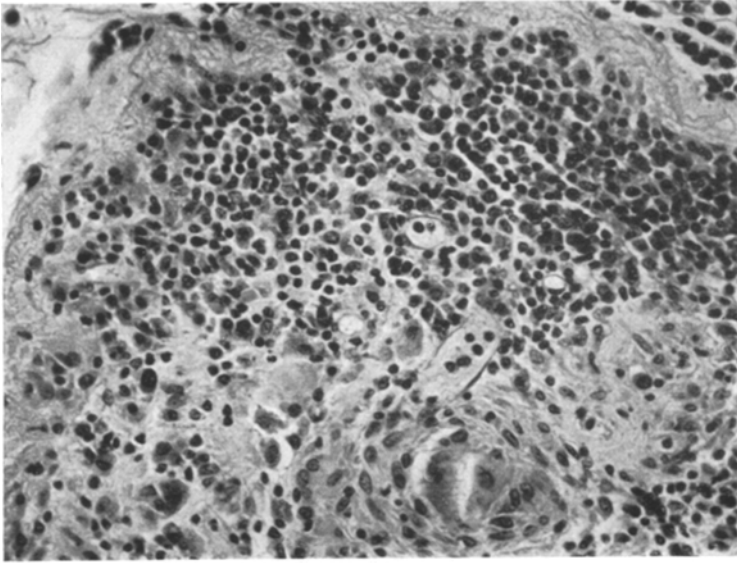


Abb. 7. 20 Tage altes Homotransplantat. Carnoy, Hämatoxylin-Eosin. — Ungebildetes MALPIGHISCHES Körperchen.

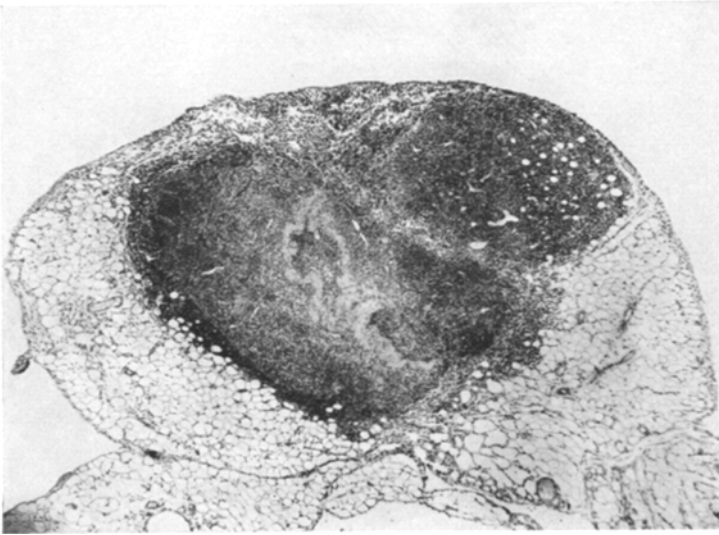


Abb. 6. 7 Tage altes Homotransplantat. Carnoy, Hämatoxylin-Eosin. — Die gebogene Figur in der Mitte stellt mit stagnierendem Blut gefüllte Sinus dar.

halten nur wenige und ganz feine kollagene Fäserchen; argyrophile Fasern fehlen. Bei der fortschreitenden fibrösen Umwandlung des

Transplantats bleiben sie also ausgespart. Oft ist die weiße Pulpa schon nach 6 Wochen in der beschriebenen Weise umgebaut. Danach

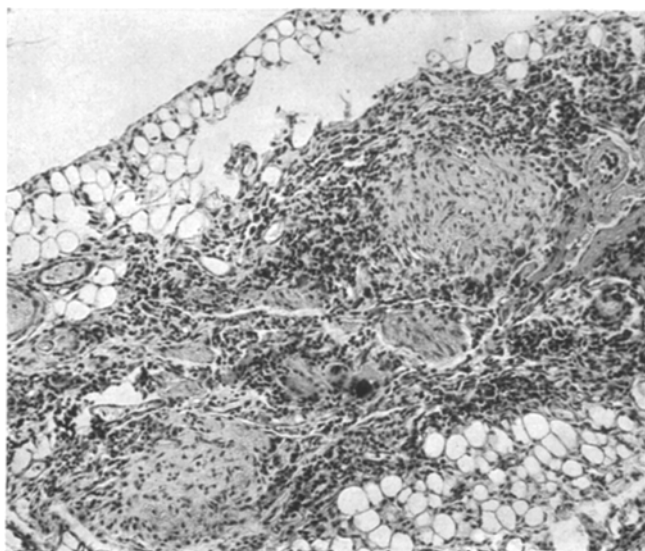


Abb. 9. 37 Tage altes Homotransplantat. Carnoy, Hämatoxylin-Eosin. — Filwäs umgewandelte rote Pulpa. Untypisch angeordnete weiße Pulpa. Spärliche Vascularisierung durch dünnwandige Capillaren.

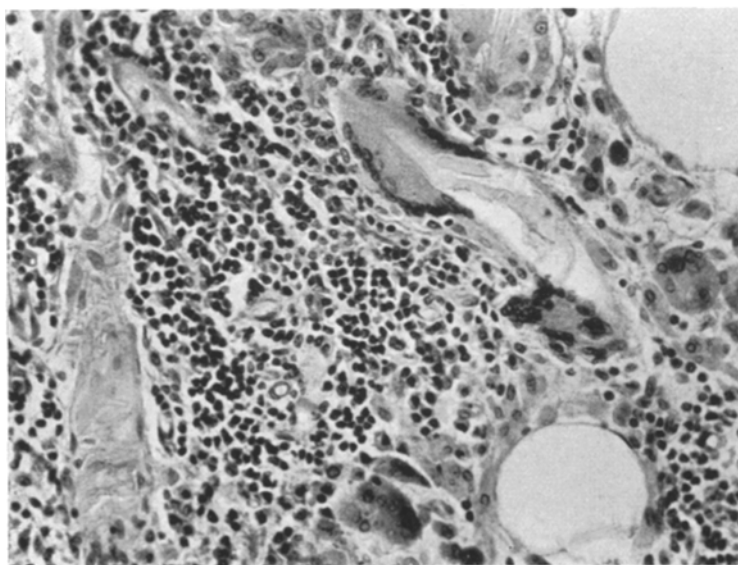


Abb. 8. 154 Tage altes Homotransplantat. Carnoy, Hämatoxylin-Eosin. — Aufgedockertes und umgebautes MALTGewebe. — Körperchen. Fremdkörperresistenzellen.

treten immer mehr Plasmazellen und Pigmentmakrophagen an Stelle von Lymphocyten.

In allen Stadien finden sich hier und in der roten Pulpa vielkernige Fremdkörperriesenzellen (Abb. 8). Diese enthalten, wie schon bei Leberautotransplantaten beschrieben², in ihrem großen, kräftig eosinophilen Leib einen steifen homogen-glasigen Fremdkörper, dessen innerer Teil sich gelegentlich blaßblau (Azan) oder blaßbraun (Bielschowsky) färbt. Wir konnten die Herkunft der eingeschlossenen Fremdkörper nicht

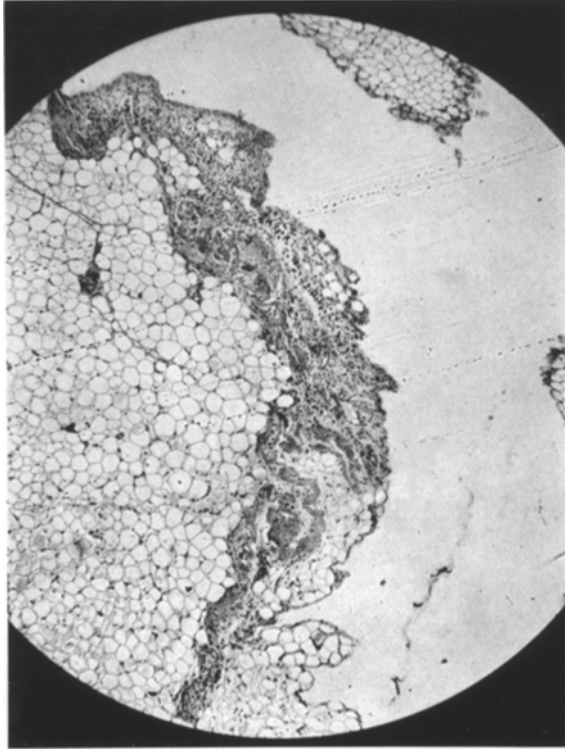


Abb. 10. 113 Tage altes Homotransplantat. Carnoy, Hämatoxylin-Eosin. — Befund wie bei Abb. 9.

sicher feststellen; oft hatten wir die Vermutung, daß sie irgendwie von degenerierten Gefäßen herkommen.

Pigmentmakrophagen sind in der roten und in der weißen Pulpa häufig und scheinen mit dem Alter der Transplantate auch an absoluter Zahl zuzunehmen. Das grobkörnige oder schollige Pigment gibt teils Eisenreaktion (Berliner Blau), teils schwärzt es sich bei der Silberimprägnation der argyrophilen Fasern (Bielschowsky). Extracellulär fanden wir einmal gelbbraunes Pigment nach Art von Gallethromben zwischen aneinandergedrückten Pigmentmakrophagen.

Amyloide Reaktion (Kongorot) ist in unseren Homotransplantaten nicht deutlich. Die Wände der kleinen Gefäße in den aufgelockerten Follikeln lassen zuweilen an fibrinoide Verquellung denken. Ödem und Stase sind im Transplantat und in der Umgebung nicht stärker ausgebildet als bei unseren Autotransplantaten³.

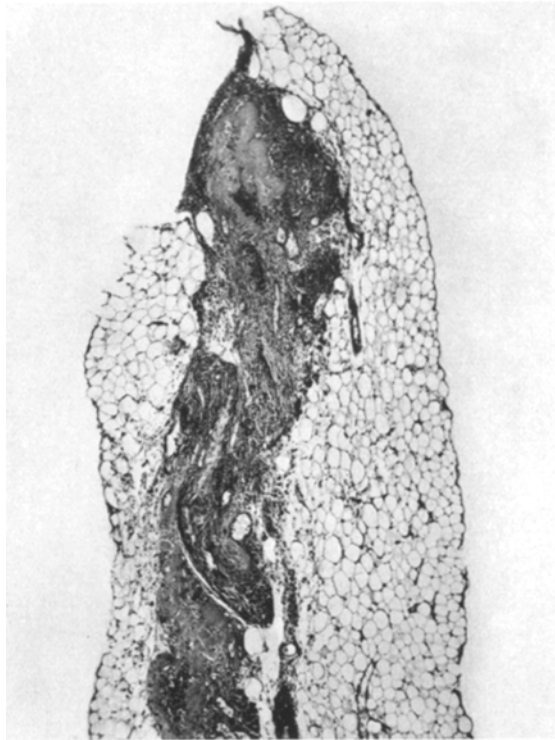


Abb. 11. 291 Tage altes Homotransplantat. Carnoy, Hämatoxylin-Eosin. — Befund wie bei Abb. 9.

Meistens schon mit 1—2 Monaten (Abb. 9), immer aber mit 5 bis 6 Monaten (Abb. 10) erreichen die beschriebenen Verwandlungen ihren höchsten Grad. Damit hat die verpflanzte Milz alle ihre typischen Bauelemente verloren, das argyrophile Gerüst, die Reticulumzellen und die für das Organ in situ charakteristische Gefäßanordnung und -beschaffenheit. Das Transplantat besteht dann aus lappig geformten fibrösen Partien mit eingeschlossenen Fibrocyten und dazwischen oder daneben liegenden Fremdkörperriesenzellen und aufgelockerten Haufen von Lymphocyten, Plasmazellen und Pigmentmakrophagen, die von nur wenigen feinen kollagenen Fasern gestützt werden. Dünnwandige

Capillaren durchziehen das Transplantat (Abb. 11, 12), das an Volumen beträchtlich abgenommen hat.

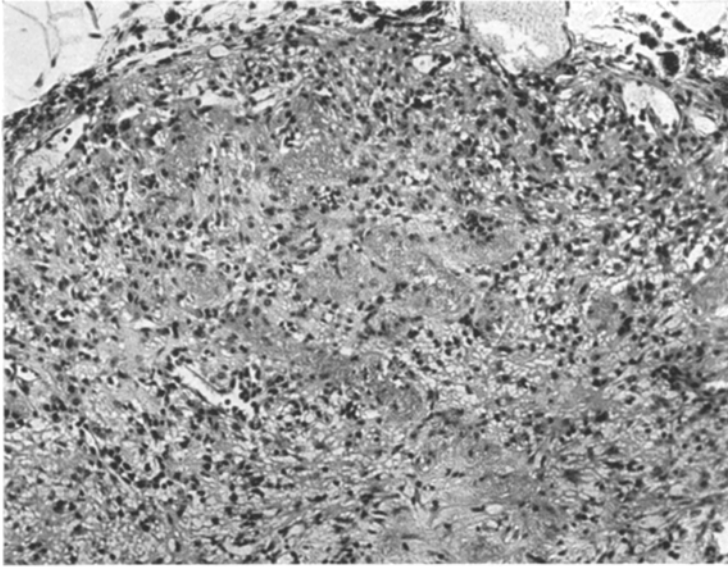


Abb. 13. 126 Tage altes Homotransplantat. Carnoy, Hämatoxylin-Eosin. — Das Transplantat ist wieder verhältnismäßig zellreich geworden.

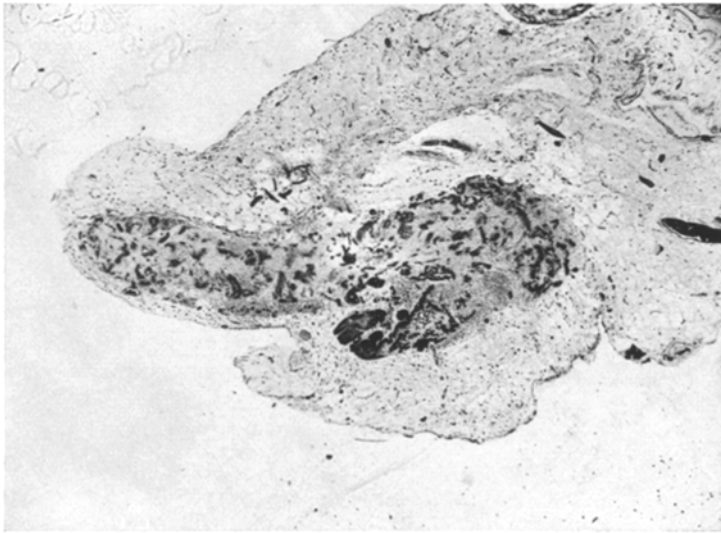


Abb. 12. 85 Tage altes Homotransplantat. Carnoy, Orcein. Tuscheinjektion von der Bauchorta aus. — Die feine Zeichnung zeigt elastisches Gewebe an, die dunkle die mit Tusche gefüllten Gefäße.

Auf diesem Stadium können die Transplantate verharren. Einige machen aber offenbar im höheren Alter progressive Vorgänge durch,

die wiederum nicht zu organotypischen Strukturen führen. Durch ortsständige Zellteilungen und durch neue Zellzufuhr mit dem Blutstrom ergänzen sich die mobilen Zellen des Transplantats nach Zahl und Art. Das Zellbild ist dann wieder etwas bunter (Abb. 13). Man findet neben den genannten Zelltypen einige granulierte Leukocyten und vereinzelte Megakaryocyten. Jedoch verteilen sie sich ziemlich gleichmäßig und damit unnormal über das ganze Transplantat. Auch das kollagene Faserwerk und die Gefäßanordnung und -beschaffenheit stellen irreversible Abweichungen von dem normalen Milzaufbau dar. Sie bleiben dauernd erhalten und unterscheiden jedes Homotransplantat von gleich alten Autotransplantaten.

Diskussion.

Nach den in der Literatur niedergelegten Befunden überrascht es, daß unsere Homotransplantate unbegrenzt überleben. Oft wird berichtet⁴, daß Homotransplantate bei nicht blutsverwandten höheren Wirbeltieren in kurzer Zeit zugrunde gehen. Nur anspruchslöse Gewebe mit geringer Stoffwechselintensität wie z. B. Knorpel können erfolgreich homotransplantiert werden. Gewebe mit regem Stoffwechsel überstehen die Homotransplantation nur bei Verpflanzung in die vordere Augenkammer oder in das Gehirn. Bei subcutaner oder intraperitonealer Homotransplantation sterben sie ab und werden resorbiert. Manchmal heilen sie zunächst an, stoßen sich aber nach 1—2 Monaten wieder ab.

Die Anheilung unserer Homotransplantate beziehen wir wie bei unseren Autotransplantaten auf unsere Transplantationsmethode. Wir verpflanzen das Gewebe in Form von dünnen Rasiermesserschnitten, weil am ehesten für solche Transplantate während der Kreislaufunterbrechung der Gas- und Stoffaustausch von Zelle zu Zelle genügt. Ein gut vascularisiertes Transplantationsbett kürzt außerdem die von Erstickung bedrohte Periode möglichst ab. Vor exogen bedingten Entzündungen wird das Transplantat bewahrt, indem Verwundung des Transplantationsbettes und Infektionen vermieden werden. An der Beschaffenheit unserer Autotransplantate hat sich die Zweckmäßigkeit solcher Maßnahmen erwiesen.

Unsere Homotransplantate beweisen also, daß die Verpflanzung auf einen fremden Organismus keineswegs den Tod des Transplantats mit sich bringen muß. Nicht die Überlebensdauer unterscheidet unsere Auto- und Homotransplantate voneinander, sondern ihre histologische Struktur. Diese allein spiegelt die verschiedenen Lebensbedingungen von Auto- und Homotransplantaten wider, also die körpereigene oder körperfremde Umgebung des verpflanzten Gewebes. Während das Autotransplantat die Organstruktur der Milz dauernd bewahrt und größer wird, bildet sich das Homotransplantat um und wird wie eine Narbe kleiner. Nach unseren mikroskopischen Befunden liegt die Ursache

dieses Umbaues in dem primären Verschluß vieler Gefäße. Nur wenn ein herausgeschnittenes Milzstück auf den gleichen Organismus zurückverpflanzt wird, wird sein Gefäßsystem wieder organotypisch in Funktion gesetzt, obwohl die Vasa afferentia und efferentia in Bau und Anordnung nicht denen des Organs in situ entsprechen. Sind dagegen Spender und Empfänger verschiedene Individuen, so kollabieren und obliterieren viele durchschnittene Gefäße, und zwar sowohl die Zentralarterien und viele Follikelcapillaren wie auch die Pinselarterien und viele venöse Sinus. Es werden dann nur so viele Gefäße an den Blutkreislauf des Wirtes angeschlossen, daß das Transplantat nicht erstickt. Unter diesen kargen Kreislaufverhältnissen des Homotransplantats kann die normale Milzstruktur unmöglich weiter bestehen. Denn der normale histologische Aufbau eines Organs ist wegen des Sauerstoffbedarfs seiner Parenchymzellen zwangsläufig und unabdingbar an eine ganz bestimmte Anordnung seines Gefäßsystems gebunden².

Es ist bemerkenswert, daß die Parenchymzellen des Transplantats ohne Störung mit den Zellen des fremden Wirtsorganismus zusammenwachsen, während viele von seinen Gefäßen mit Kollaps und Obliteration reagieren. Anscheinend sind die Gefäßwände gegen Säftefremdheit empfindlicher als die Parenchymzellen. Die Empfindung für die Individualspezifität ist danach an die Blutgefäße gebunden. Die Gefäßwände reagieren auf den Kontakt mit einem Gewebstück verschieden, je nachdem, ob es vom gleichen oder einem anderen Organismus stammt.

Überraschenderweise ist die Gewebsreaktion des Empfängers auf ein ihm eingepflanztes körperfremdes Transplantat nicht die Entzündung. Das Wirtsgewebe wehrt sich nicht durch entzündliche Abwehrmaßnahmen gegen den fremden Eindringling; es organisiert ihn nicht und demarkiert ihn auch nicht. Wir fanden auch nicht die von LOEB⁴ beschriebene lymphocytaire Reaktion.

Vorläufig möchten wir auf Grund unserer eigenen Versuche noch nicht entscheiden, ob das Wirtsgewebe gegen das fremde Transplantat Antikörper bildet, wie es von verschiedenen Seiten vermutet oder schon glaubhaft gemacht wurde⁵. Unsere histologischen Beobachtungen über die langsam fortschreitenden Veränderungen in den Transplantaten wären jedenfalls damit zu vereinbaren. Denn solche durch das fremde Transplantat ausgelösten Isoantikörper würden auf dieses eine mehr oder weniger schwere toxische Wirkung ausüben. Tatsächlich verschwinden ja allmählich zahlreiche Zellen aus der roten und der weißen Pulpa unserer Transplantate. Sogar der Verschluß von vielen Gefäßen im Transplantat, der nach unserer Auffassung alle weiteren Umbildungen zwangsläufig nach sich zieht, könnte durch Cytotoxine ausgelöst werden. Es sind schon entsprechende Beobachtungen gemacht worden, daß sich Gewebsantikörper bevorzugt oder ausschließlich an den Gefäßwänden der betroffenen Organe auswirken⁶.

Wir haben in einer getrennten Serie von Experimenten versucht, die Gegenwart oder Abwesenheit von Cytotoxinen in Tieren mit Homotransplantaten nachzuweisen. Dazu implantierten wir erwachsenen Kaninchen subcutan etwa 15 Rasiermesserschnitte aus der durch Nephrektomie gewonnenen Niere eines anderen Kaninchens. 3—10 Wochen später spritzten wir den gleichen Kaninchen als Erfolgseinjektion in die Ohrvene 3 cm³ eines wässrigen Extraktes aus der frisch entnommenen anderen Niere, der Leber und der Milz des ursprünglichen Spenderkaninchens. Von 12 Kaninchen mit Homotransplantaten starben 3 im akuten Schock unter Erstickungserscheinungen, und einige andere litten an schwerer, aber nicht tödlicher Atemnot. Von den 13 Kontrollkaninchen ohne Transplantate starb zwar keines nach der gleichen Injektion derselben Extrakte, doch zeigten auch von ihnen mehrere leichte, eins schwere und eins sehr schwere „anaphylaktoide Reaktionen“ mit Atemnot, wie sie oft nach intravenösen Injektionen von Organextrakten zu beobachten sind⁷.

Wir sehen daher unsere Experimente zu der Frage, ob gegen die eingepflanzten Homotransplantate Isoantikörper gebildet werden, als noch nicht schlüssig an.

Wenn wir bisher nicht feststellen konnten, daß das Wirtsgewebe aktiv auf das ihm aufgezwungene Transplantat reagiert, so unterscheiden sich seine Beziehungen zu Homotransplantaten von denen zu Autotransplantaten durch ein passives Merkmal; von den durchschnittenen Gefäßen des frischen Homotransplantats werden bedeutend weniger vom Wirtsgewebe aus neu durchströmt als bei Autotransplantaten. Die Zentralarterien und viele Follikelcapillaren, die Pinselarterien und die meisten venösen Sinus werden verschlossen.

Hier zeigen sich gewisse Ähnlichkeiten zu den Gewebsvorgängen, die der Experimentator bei der „Immunisierung“ eines Tieres gegen eine Geschwulstimpfung in Gang setzt. Ist die immunisierende Vorbehandlung durch Injektion von Gewebsbrei erfolgreich, so bewirkt sie, daß dem nachträglich überpflanzten Geschwulstgewebe das lebensnotwendige Stroma versagt bleibt⁸.

Die Homotransplantation verläuft, mit unserer Methode ausgeführt, wie eine Wundheilung per primam. Ist die Einheilung erfolgt, so macht das Homotransplantat dieselben histologischen und Größenveränderungen durch wie eine alternde Narbe. Sie sind die zwangsläufige Folge der ungenügenden Durchblutung seines Parenchyms.

Zusammenfassung.

1. Rattenmilzgewebe wurde nach demselben Verfahren homoplastisch transplantiert, wie es schon für Autotransplantate beschrieben wurde. Die Transplantate wurden nach 8—380 Tagen histologisch untersucht.

2. Das Homotransplantat bleibt wie das Autotransplantat am Leben. Es wird vom Wirtstier weder abgestoßen noch organisiert.

3. Die Strukturumbauten, die das Homotransplantat durchmacht, sind die Folge von Gefäßverschlüssen. Es werden genügend capilläre Gefäße in Funktion gesetzt, um das Leben des Transplantats dauernd zu sichern, aber zu wenig, um seine Organstruktur zu bewahren.

4. In der geringeren Durchblutung des Homotransplantats und ihren Auswirkungen auf die Organstruktur und die Größe des verpflanzten Gewebstücks liegt der Unterschied zu dem Schicksal des Autotransplantats. Die Individualfremdheit eines Gewebstückes in einem anderen Organismus zeigt sich also in dem Verhalten seiner Gefäße.

Literatur.

- ¹ KNAKE, ELSE: Virchows Arch. **321**, 508 (1952). — ² KNAKE, ELSE: Virchows Arch. **319**, 321 (1950). — ³ RÖSSLE, ROBERT: Wien. klin. Wschr. **1932**, Nr 20/21. — ⁴ LEXER, ERICH: Die freien Transplantationen, Teil I, S. 142. Stuttgart 1919. — SCHÖNE, GEORG: Die homoioplastische und heteroplastische Transplantation. Berlin 1912. — Bruns' Beitr. **99**, 233 (1916). — Zbl. Chir. **1941**, 1523. — Das Individuelle in Menschen, Tieren und Pflanzen. Berlin-Spandau 1950. — LOEB, LEO: The basis of individuality, S. 27 u. 39. Springfield, Ill. 1947. — RÖSSLE, ROBERT: Über die Anfänge der krebsigen Neubildung bei Impfgeschwülsten. Sitzgsber. Preuß. Akad. Wiss. Berlin 1936. — WOODRUFF, M. F. A., and H. G. WOODRUFF: Philosophic. Trans. Roy. Soc. Lond., Ser. B. **234**, No 619 (1950). — ⁵ SCHÖNE, GEORG: l. c. — WOODRUFF, M. F. A., and B. FORMAN: Brit. J. Exper. Path. **31**, 306 (1950). — MEDAWAR: J. Anat. **78**, 176 (1944); **79**, 157 (1945). — Nature (Lond.) **157**, 161 (1946). — ⁶ RÖSSLE, ROBERT: Über die Lehre von den Zytotoxinen. Sitzgsber. Preuß. Akad. Wiss. Berlin 1938. — ⁷ DOERR, ROBERT: Die Anaphylaxie, Teil I, S. 185. Wien 1950. — ⁸ BASHFORD, E. F.: Dtsch. med. Wschr. **1913**, 59. — SYMEONIDIS, A.: Virchows Arch. **302** (1938); **304**, 271 (1939).

Prof. Dr. med. ELSE KNAKE,
Deutsche Forschungshochschule, Berlin-Dahlem, Garystr. 9.