

Aus der Abteilung für Gewebeforschung, Max-Planck-Institut für vergleichende Erbbiologie und Erbpathologie, Berlin-Dahlem.

Über die Immunitätshypothese von der Transplantabilität körperfremder normaler Gewebe.

Von

ELSE KNAKE.

Mit 15 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. März 1955.)

Homöo- und Heterotransplantate werden bekanntlich sowohl nach klinischen wie nach experimentellen Erfahrungen sehr schnell von dem fremden Wirt wieder abgestoßen (LEXER, GOHRBANDT, MEDAWAR, SCHÖNE). MEDAWAR, dessen Versuche 900 Paare von nichtverwandten Kaninchen umfassen (MEDAWAR 1948), gibt für die Hauthomöotransplantate seines Arbeitskreises mittlere Überlebenszeiten an, die alle unter 15 Tagen liegen (MEDAWAR 1954). SCHÖNE hat dem Transplantationsproblem eine wissenschaftliche Lebensarbeit gewidmet. Er ist zu dem Ergebnis gekommen, daß Hauthomöotransplantationen bei Menschen und Tieren nur unter Leibesverwandten und auch hier nur selten gelingen (1916). Einen kasuistischen Beitrag hierzu aus der klinischen Medizin bringt CABY; ein Hauttransplantat von der Mutter auf die Tochter war bei einer Beobachtungszeit von 2 Jahren erfolgreich. Verpflanzung zwischen Zwillingen von Tieren kann auf die Dauer gelingen (SNELL 1952), aber selbst hier gibt es Versager (LAMKIN).

Wir selbst haben aber an Milzgewebe experimentell gezeigt, daß Homöo- (KNAKE 1953a) und Heterotransplantate (KNAKE 1955) nicht nekrotisch und demarkiert zu werden brauchen. Bei unserer Methode (s. S. 510f. und KNAKE 1955) bereitet ihnen der fremde Wirt ein weniger drastisches Ende; er bringt sie zur Verödung. Doch auch bei Anwendung unseres Verfahrens unterscheidet sich das Ergebnis bei körpereigenen und körperfremden Transplantaten grundsätzlich.

Ähnliche Ergebnisse wie wir hat DARCY mit homologen subcutanen Nierenrentransplantaten von Kaninchen erhalten. Die Transplantate wurden nicht abgestoßen, sie blieben am Leben, verödeten aber im Laufe von längstens 7 Monaten.

Unsere Versuche haben nach unserer Meinung den Vorzug besonderer Durchsichtigkeit. Bei uns treten die für das Ergebnis entscheidenden Faktoren viel klarer zutage, nämlich daß Erbfaktoren für die Transplantabilität entscheidend sind und daß sie sich primär an den Gefäßen der Transplantate auswirken (KNAKE 1953b). Unsere

Versuchsanordnung ist so eingerichtet, daß tatsächlich die Körperfremdheit zwischen Spender und Empfänger den Verlauf bei Homöo- und Heterotransplantaten bestimmt, weil wir Nekrosen infolge Sauerstoff- und Nährstoffmangel vermeiden. Wir halten die Transplantate nämlich so dünn, daß ihre Versorgung in den ersten kreislauflosen Stunden oder Tagen sogar durch die so langsam arbeitenden Diffusionsvorgänge gewährleistet wird. Dagegen komplizieren bei vielen anderen Untersuchern nicht zur Sache gehörende Faktoren das Resultat. Oft sind nämlich die verpflanzten Gewebstücke im Innern schon erstickt und verhungert, bevor ein neuer Kreislauf in Gang kommen konnte, weil Diffusion allein nicht schnell genug wirkt, um auch die tief im Innern liegenden Schichten solcher dicken Scheiben zu versorgen (KNAKE 1950). Die infolgedessen eingetretenen Nekrosen oder irreversiblen Nekrobiosen fallen dann naturgemäß der Resorption durch Granulationsgewebe anheim. Gewiß sind viele Versuchsergebnisse auch durch die Mitwirkung von Bakterien entstellt, weil nicht aseptisch gearbeitet wurde. Bakterien schädigen die Gewebstransplantate durch ihre toxische Wirkung und durch ihren Verbrauch von Sauerstoff und Nährstoffen.

Wir übersehen jetzt die Ergebnisse von 221 Versuchstieren mit je 2—4 Transplantaten (s. KNAKE 1955, Tabelle 1). Bisher haben wir sie erst für Beobachtungszeiten von 14 Tagen bis zu 1 Jahr bei auto- und homologen Verpflanzungen bzw. bis zu $\frac{1}{2}$ Jahr bei heterologer Transplantation dargestellt. Wir haben die grundsätzlich verschiedenen Ergebnisse bei körpereigenen Transplantaten einerseits und körperfremden andererseits mit dem verschiedenen Verhalten der Gefäße erklärt (KNAKE 1953b und 1955). Doch haben wir die schon in den ersten 14 Tagen eintretenden und für den weiteren Verlauf entscheidenden Gefäßveränderungen selbst noch nicht beschrieben. Im folgenden bringen wir diese ergänzende Darstellung.

Auf Grund der dargestellten Befunde nehmen wir anschließend zu der viel erörterten Frage Stellung, ob es immunbiologische Vorgänge sind, durch die die körperfremden Transplantate abgestoßen werden oder veröden. Für unsere Versuche können wir derartige Zusammenhänge ablehnen. Aber auch zu der abweichenden Einstellung anderer Untersucher kann einiges Kritische gesagt werden.

Histologische Befunde an Auto-, Homöo- und Heterotransplantaten von Milzgewebe in den ersten 2 Wochen, unter besonderer Berücksichtigung der Gefäßveränderungen.

Wir schneiden Rattenmilz oder Mäusemilz mit dem Rasiermesser in Schnitte von etwa 150—300 μ Dicke und etwa 25—50 mm² Größe und fangen sie in eiskühler, mit Sauerstoff durchperlter Ringerlösung mit 2 $\frac{0}{100}$ Traubenzucker auf. Von dort übertragen wir sie auf die ausgebreiteten Mesotestes, den Nebenhoden-

fettkörper von PUTSCHAR, der gleichen oder einer anderen Ratte. Die Mesotestes werden locker über den Transplantaten zusammengeschlagen und in die Bauchhöhle zurückversenkt. Alles geschieht bei strenger Asepsis.

Als Endergebnis fanden wir Autotransplantate nach 1 Jahr als floride Milzstückchen wieder (KNAKE 1952). Isotransplantate zwischen Inzuchtbrüdern, die 10 Monate beobachtet wurden, ähnelten ihnen (KNAKE 1953b und 1955). 1 Jahr alte Homöotransplantate (KNAKE 1953a), auch solche zwischen Inzuchtvettern (KNAKE 1953b), bestanden aus verödetem Milzgewebe. Die Verödung geht bei Inzuchtvettern langsamer vor sich als bei Verpflanzung auf nichtverwandte Ratten; das Endergebnis ist aber gleich. Auch Heterotransplantate von Mäusemilz auf Rattenmesotestes sind nach $\frac{1}{2}$ Jahr verödet; sie wurden nicht etwa abgestoßen (KNAKE 1955).

Diese verschiedenartigen Veränderungen von körpereigenen oder körperfremden Transplantaten bahnen sich schon in den ersten 14 Tagen an.

Die frisch auf die Mesotestes aufgelegten und nach wenigen Minuten mit diesen in Formol fixierten Transplantate zeigen, verglichen mit Schnitten aus der frisch fixierten Milz in situ, nicht Bemerkenswertes. Auch ihre Gefäße sind intakt. Einen Tag später sind Homöo- und Heterotransplantate und in geringerem Grade auch Autotransplantate von einem breiten Saum von Zellen umgeben. Lymphocyten und andere amöboide Zellen haben das Transplantat verlassen. Sie bleiben zunächst an seinem Rande liegen (Abb. 1).

MAXIMOW hat durch Lebendbeobachtung in vitro sichergestellt, daß Lymphocyten amöboide Beweglichkeit besitzen. — TROWELL wies an Kulturen von Rattenlymphknoten nach, daß Lymphocyten — im Gegensatz zu Fibroblasten und Makrophagen — einen sehr hohen Sauerstoffbedarf haben. Er konnte sie nur in reiner Sauerstoffatmosphäre einige Tage am Leben erhalten. — Deswegen glauben wir, daß der breite Saum von Lymphocyten um frische Transplantate vorwiegend durch aktives Auswandern zustande kommt. Nur so wird verständlich, daß sie unmittelbar am Transplantatrand liegen bleiben, also dort, wo durch den intakten Kreislauf des Transplantatbettes Sauerstoff und Nährstoffe zur Verfügung stehen. Würden sie passiv ausgeschwemmt von Säften des Wirtes, die das Transplantat vielleicht durchströmen, so wäre ihre Ansammlung an seinem Rande weniger gut verständlich.

Am 1. Tag dringt Tusche bei Injektion von der Bauchorta aus noch selten und nur spärlich in die Transplantate ein, obwohl schon Verklebung mit dem Fettgewebe des Transplantatbettes auf ganzem Umfang eingetreten sein kann, wobei Fibrin (nach WEIGERT) nicht nachweisbar ist. Vom 2. Tage an füllen sich in *Homöo- wie auch in Heterotransplantaten* eine Reihe von ehemaligen Sinus mit Tusche. Die Zentralarterien und Follikelcapillaren, nach HARTMANN die Knötchen-capillaren WEIDENREICHs, bleiben dagegen bei körperfremden Transplantaten — im Gegensatz zu Autotransplantaten — leer. Bald werden

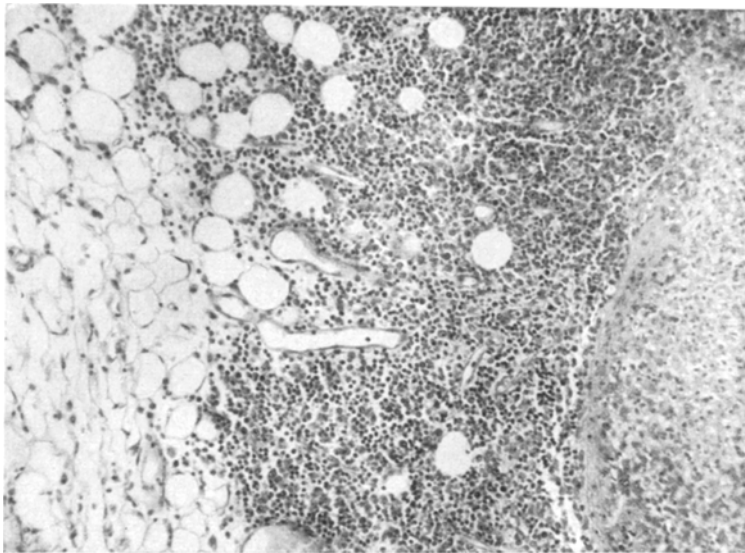


Abb. 1. Homologes Milztransplantat, 7 Tage alt. — Breiter Saum von freien Zellen, vorwiegend Lymphocyten, die aus dem Transplantat in das Bett bis unmittelbar an seinen Rand ausgewandert sind. (Die Capillaren erscheinen leer, weil die Erythrocyten durch die Carnoy-Fixierung ausgelöscht werden.) Carnoy, H.-E., 126mal.

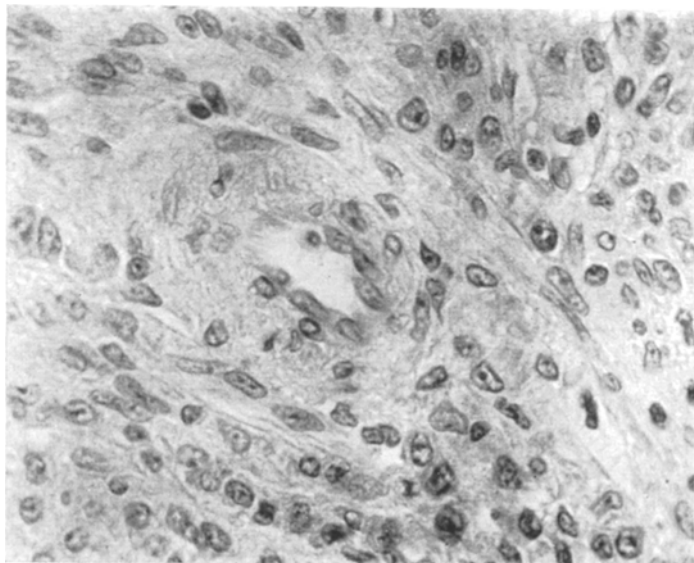


Abb. 2. Homologes Milztransplantat, 7 Tage alt. — Verdämmernde Arterie. Formol, H.-E., 720mal.

in Homöo- und Heterotransplantaten die Arterien so merkwürdig unauffällig, daß man sie mühsam suchen muß (Abb. 2, 3a). Manchmal

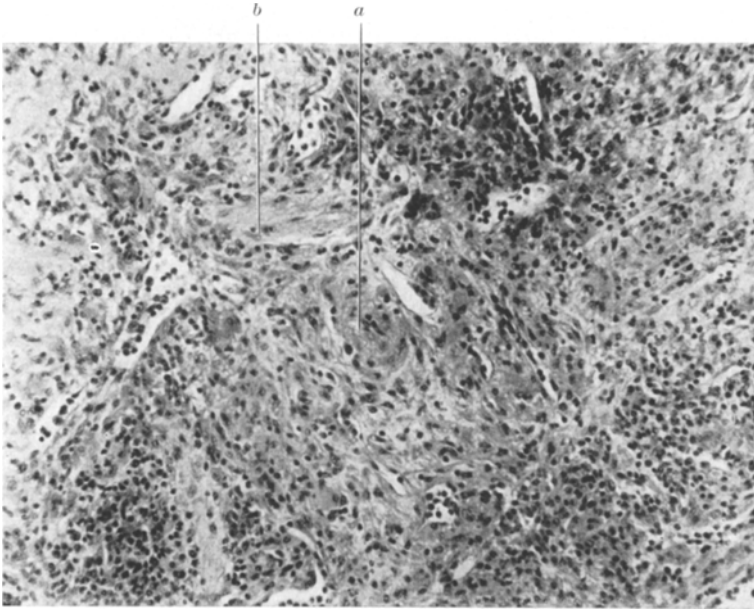


Abb. 3. Homologes Milztransplantat, 10 Tage alt. — Starke Bildung kollagener Fasern.
Bei *a* obliterierte und verdämmende Arterie (in Abb. 11 stärker vergrößert).
Bei *b* Mikronekrose. Carnoy, H.-E., 170mal.

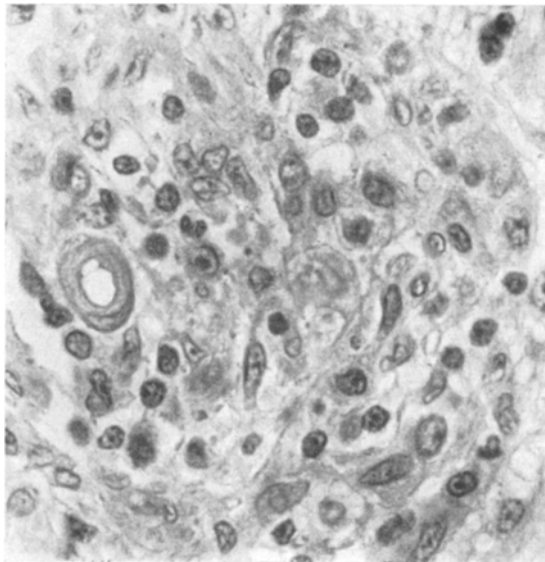


Abb. 4. Homologes Milztransplantat, 10 Tage alt. — Hyalines Gefäß. Carnoy, H.-E., 790mal.

bilden sie weite steife Röhren (Abb. 4), meistens ist ihr Lumen aber eng. Die muskuläre Media färbt sich oft homogen rot (H.-E.). Die hyaline

Substanz wird zerklüftet, und es entstehen in ihr Vacuolen von etwa Kerngröße (Abb. 5). Einzelne oder auch alle Kerne in der Media gehen zugrunde (Abb. 6). Auch die lichtbrechende Elastica ist nur noch streckenweise zu erkennen (Abb. 5). Oder sie ist in mehrere Lagen aufgesplittert (Abb. 7, 8), zerbröckelt oder in Körnchen zerfallen. Bei spezifischer Färbung färbt sie sich nur blaß an. — Manchmal deutet ein überzähliger Kern in der Arterienwand auf Einwanderung hin.

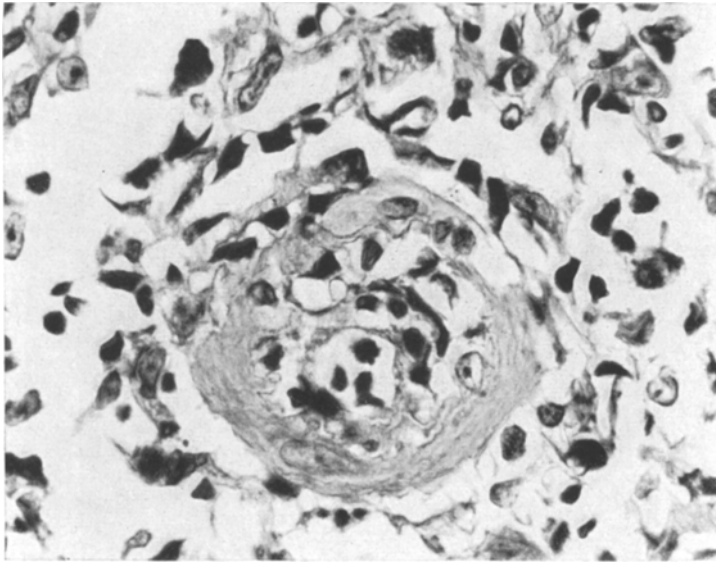


Abb. 5. Homologes Milztransplantat, 2 Tage alt. — Degenerierte, zum größten Teil nekrotische Arterie. Media hyalin, fast nur pyknotische Kerne enthaltend, im Hyalin Vacuolen. Elastica nur teilweise erhalten. Im Lumen pyknotische Kerne. Formol, H.-E., 900mal.

Das ist aber äußerst selten. Im allgemeinen sind die Arterien und ihre Umgebung nicht entzündet. Infiltration der Gefäßwand und ihrer Adventitia mit Rundzellen und Leukocyten im Sinne einer Periarteriitis nodosa haben wir nicht beobachtet. Die Veränderungen der Arterienwände sind degenerativer Natur.

Manchmal haben die Endothelien der kleinen arteriellen Gefäße ihre natürliche Lage behalten. Oft liegen sie abgeschilfert im Lumen. In der Gefäßlichtung finden sich außerdem vereinzelte, wahrscheinlich alte, Erythrocyten und auch einzelne kernlose Zellen, ferner intakte oder geschrumpfte Kerne, deren Herkunft von Endothelien oder Leukocyten offen bleiben muß. Dazwischen können sich feine Plasmafäden ausspannen (Abb. 5).

An größeren Trabekelgefäßen spielt sich ein anderer Prozeß ab, nämlich ein Verschluß in Form einer Verödung ex vacuo, also nicht-

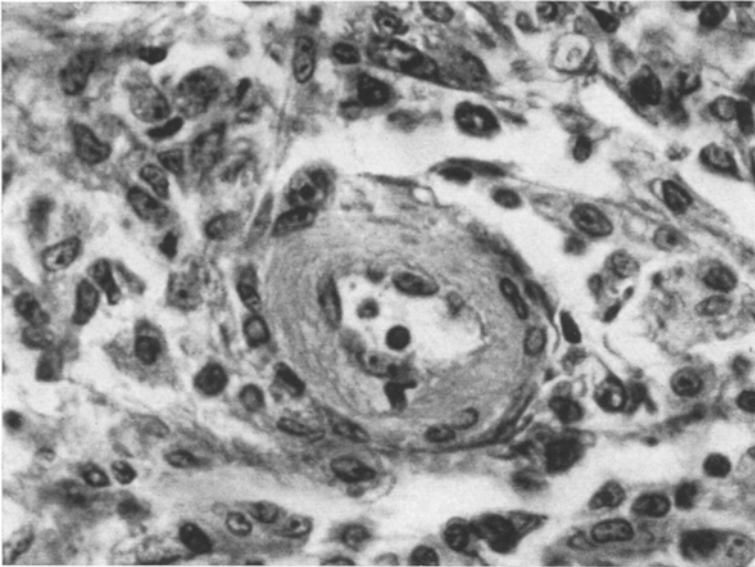


Abb. 6. Homologes Milztransplantat, 3 Tage alt. — Degenerierte Arterie, kernlose Media. Elastica nicht sichtbar. Carnoy, H.-E., 800mal.

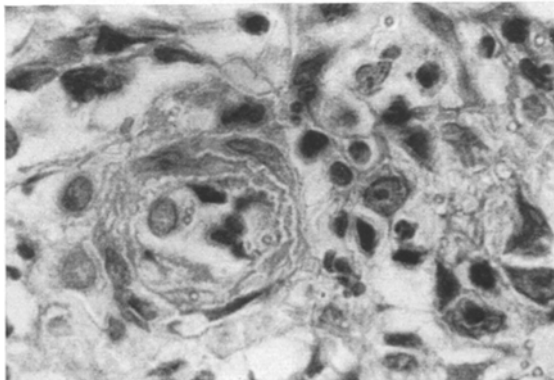


Abb. 7. Homologes Milztransplantat, 2 Tage alt. — Arterie mit degenerierter vacuolierter Media und aufgesplitteter Elastica. Kein Endothel in situ. Formol, H.-E., 1170mal.

entzündlicher Natur (Abb. 9). Eine Neubildung von Gefäßen in der Wand fehlt. Das Lumen wird durch ein Netz von jungen turgoreichen Fibroblasten verschlossen, die später kollagene Fasern bilden. Sie haften an der Innenwand des Gefäßes, und ihre Abkunft von

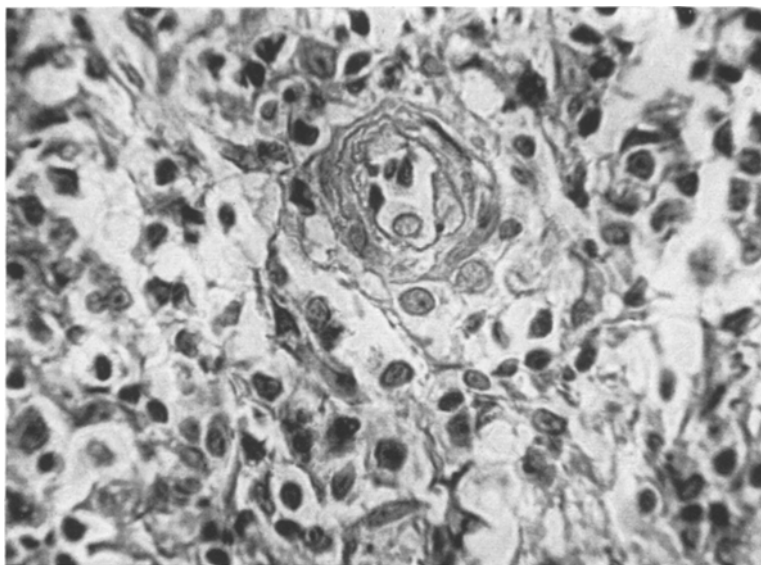


Abb. 8. Homologes Milztransplantat, 2 Tage alt. — Befund ähnlich wie bei Abb. 7. Formol, H.-E., 900mal.

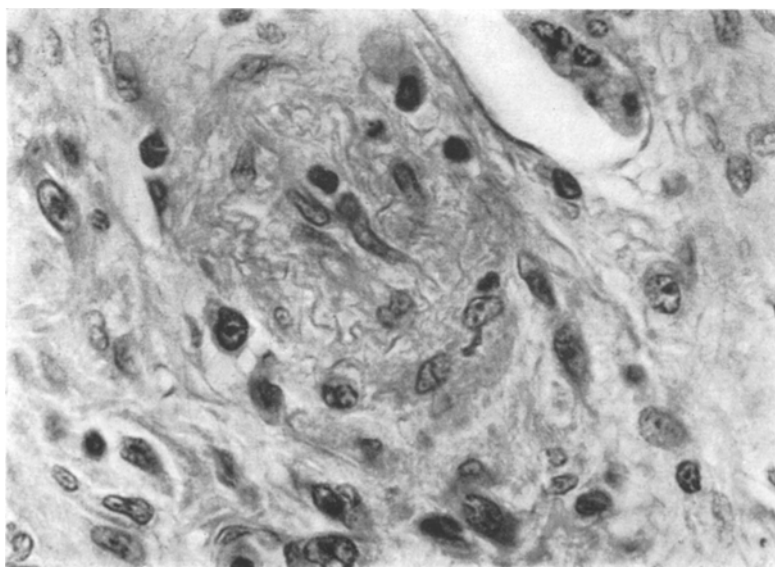


Abb. 9. Homologes Milztransplantat, 10 Tage alt. Stärkere Vergrößerung von Abb. 3, *a*. Obliteration einer Arterie durch Fibroblastenwucherung ex vacuo. Formol, H.-E., 855mal.

Endothelzellen oder fixen Zellen der Intima erscheint sicher. Wir haben keinen morphologischen Anhaltspunkt dafür, daß hier durch Stase vorgebildete Thromben organisiert werden. Wahrscheinlich waren die Gefäßwände zunächst durch ein wenig Fibrin verklebt. Der Vorgang vollzieht sich dann so wie bei Verschuß von Gefäßen nach Verwundung, Ligatur oder Naht.

In kurzer Zeit werden die beschriebenen hyalinen, zerklüfteten, mit Vacuolen und degenerierter *Elastica* versehenen Arterien noch unscheinbarer, ebenso die durch Obliteration verschlossenen größeren Gefäße. Ihr Lumen ist verschwunden; die einzelnen Wandkomponenten verlieren ihren Zusammenhang untereinander, und die Gefäßwände verdämmern. Es wird immer schwieriger, Gefäßreste zu identifizieren (Abb. 2, 3, 5, 9). Selbst spezifische Färbung der *Elastica* erleichtert es nicht, sie aufzufinden. Zwar findet man kleine Komplexe elastischer Fasern; aber es ist nicht sicher, ob man Gefäßreste oder Trabekelanschnitte vor sich hat.

So lösen sich die degenerierten oder nekrotischen Wände auf. Mit den Zentralarterien gehen die Follikel zwangsmäßig zugrunde, da sie ja eine besondere Ausgestaltung ihrer Adventitia sind.

An den Sinus vollzieht sich die Obliteration noch unauffälliger. In den ersten kreislauflosen Stunden oder Tagen wurden viele Sinusendothelien nekrobiotisch oder sind abgeschilfert. Einige verdämmern endgültig. Andere erholen sich; dann aber sind sie größtenteils zu fasernbildenden Fibroblasten geworden. Inzwischen sind die Sinuswände miteinander verklebt.

Wir konnten uns nicht davon überzeugen, daß die Endothelzellen an die Innenwände offenbleibender Gefäße abwandern, wie es CLARK und CLARK beschrieben haben. Nach ihnen geht die Verödung von Capillaren im alternden Narbengewebe folgendermaßen vor sich: Die Capillaren kollabieren und verlieren ihr Lumen. Die entstandenen Endothelsäulen brechen in Stücke auseinander, und die Endothelzellen wandern in noch offene Gefäße ab. — An unseren verödenen Transplantaten beobachteten wir einen anderen Vorgang. Die Sinuswandzellen nämlich, die sich aus der zunächst eintretenden Nekrobiose wieder erholen, wandeln sich in Fibroblasten um und lagern in die Wände der kollabierten und obliterierten Sinus feine kollagene Fasern ein.

Von da an sind die verklebten Sinuswände nicht mehr argyrophil, sondern kollagen. Nur einige wenige Sinus bleiben offen, da sich kleine Gefäße des Transplantatbettes unmittelbar an sie anschließen und sie neu mit Blut durchströmen (Abb. 10). Diese wiederdurchbluteten ehemaligen Sinus sind jetzt zu Capillaren mit flachem Endothel geworden. — Die größeren Gefäße, die durch Obliteration verschlossen waren, können rekanalisiert werden (Abb. 11). Doch bleibt die Blutmenge, die jetzt durch sie hindurch geht, unvergleichlich kleiner als ursprünglich.

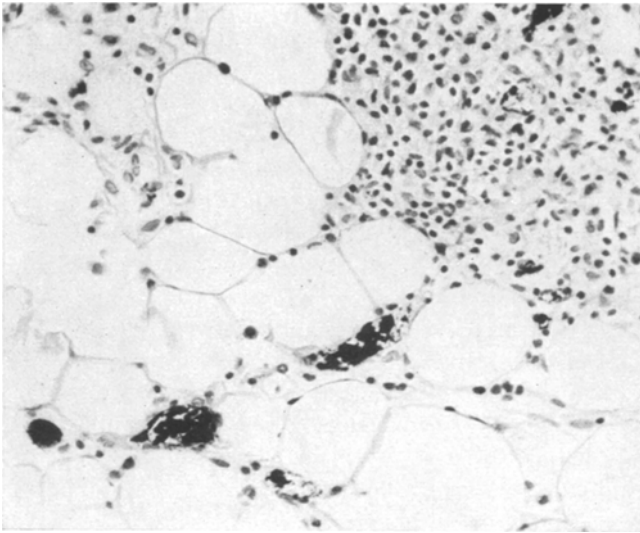


Abb. 10. Heterologes Milztransplantat, 8 Tage alt. — Eine mit Tusche gefüllte Capillare verbindet sich unmittelbar mit ehemaligem Sinus der roten Pulpa. Im Transplantat an mehreren Stellen Tusche. Tuscheinjektion von der Bauchorta aus. Formol, Hämalaun, 250mal.

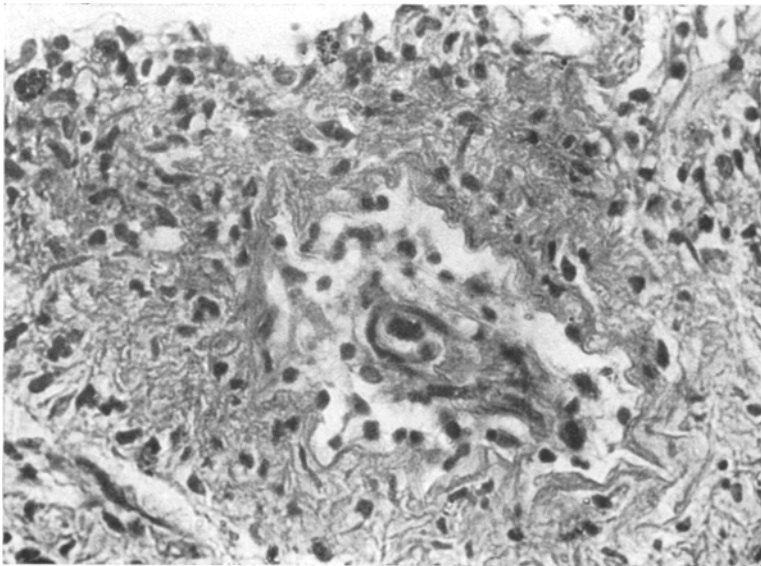


Abb. 11. Heterologes Milztransplantat von Maus auf Ratte, 8 Tage alt. — Rekanalisation. Formol, H.-E., 504mal.

Der neue Zufluß zu den Transplantaten kommt anscheinend eher in Gang als ein genügender Abfluß, und zwar besteht hierin zwischen

Auto- und Homöo- oder Heterotransplantaten kein Unterschied. Vielleicht kommt es auch durch die anfängliche Stase zu Schädigungen der Gefäß- und Sinuswände und als Folge davon zu Erythrocyten-durchritten. So entstehen wohl die zusammenhängenden Streifen oder abgegrenzten Bezirke, die von roten Blutkörperchen vollgestopft sind und wie hämorrhagisch infarziert aussehen. Hier sind die Pulpa-maschen durch Erythrocyten fast bis zum Zerreißen gedehnt. In älteren Transplantaten findet man diese Bezirke nicht wieder. Es fehlen aber auch Hämosiderinablagerungen, die an sie erinnern könnten. — Vielleicht sind die bogenförmigen Partien aus kollagenen und elastischen Fasern, die fast in jedem älteren Milztransplantat vorhanden sind, aus dem Plasma dieser Anschoppungen hervorgegangen. Was aus den vielen hier angesammelten Erythrocyten geworden ist, bleibt aber ungeklärt. Vielleicht werden sie abtransportiert, wenn nach Stunden oder Tagen ein hinreichender Abfluß in Gang kommt.

In den körperfremden Transplantaten, homo- wie heterologen, ist 8—10 Tage nach der Verpflanzung die rote Pulpa faserreicher, dabei aber sehr zellarm geworden. Viele Zellen sind in den ersten Stunden und Tagen an den Rand des Transplantatbettes ausgewandert oder ausgeschwemmt (Abb. 1). Von den zurückgebliebenen Sinuswand- und Gerüstzellen und den wenigen freien Zellen wurden viele in der kreislauflosen Zeit nekrobiotisch. Zum größten Teil haben sie sich erholt und sind zu faserbildenden Fibroblasten geworden (Abb. 3). Andere gingen zugrunde. So haben sich hier und dort zart fibrillär ausgefüllte Mikronekrosen gebildet (Abb. 3 b).

Nach 14 Tagen sind die das Transplantat umgebenden, aus seinem Innern stammenden Zellen verschwunden. Jetzt sieht man klar, daß Transplantat und Fettgewebe des Transplantatbettes unmittelbar aneinander stoßen (Abb. 12). Beide leben; es gibt nicht den geringsten Hinweis für eine unmittelbare gegenseitige Schädigung der Parenchymzellen (wenn auch der Gefäße), auch nicht bei Heterotransplantaten (KNAKE 1955) (Abb. 10). Es fehlt auch eine Abkapselung oder sonstige Demarkation.

An anderer Stelle (KNAKE 1955) haben wir unsere Kontrollexperimente mit dickeren Transplantaten beschrieben. Hier entstand, wie zu erwarten war, um das nekrobiotische und teilweise nekrotische Transplantat eine straffe Kapsel aus Granulationsgewebe. — Dort haben wir auch unsere Beobachtung erwähnt, wie sich manchmal um dünne Transplantate von Rasiermesserschnitten hier und da eine oder zwei zarte kollagene Fasern bilden. Diese Fasern stammen von Zellen des Transplantats selbst, nicht vom Wirt. Sie sind das Produkt von vereinzelt Fibroblasten inmitten der Lymphocyten des Zellsaumes um das Transplantat. Diese Fibroblasten sind aus ausgewanderten Histiocyten hervorgegangen. In der Gewebekultur ist die Umwandlung von Histiocyten in Fibroblasten ganz bekannt; man kann sie sehr häufig lebend beobachten.

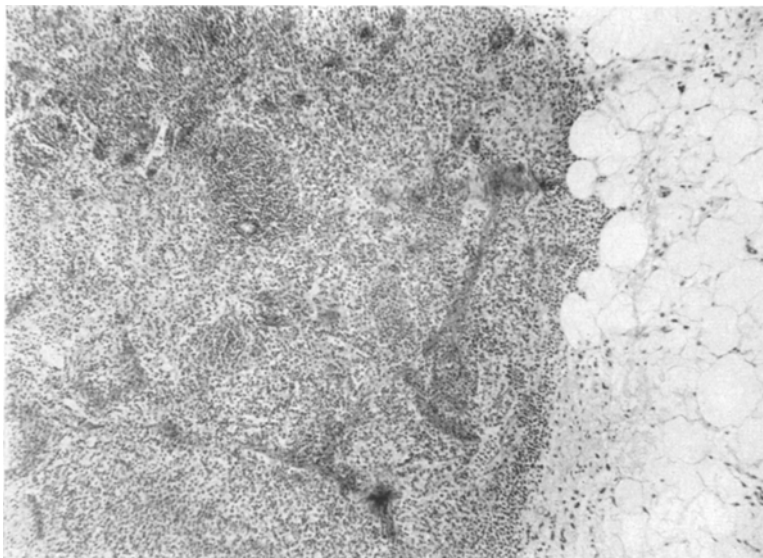


Abb. 12. Autologes Milztransplantat, 342 Tage alt. — MALPIGHISCHE Follikel mit Zentralarterie. Formol, Orcein, Kernechtrot, 72mal.

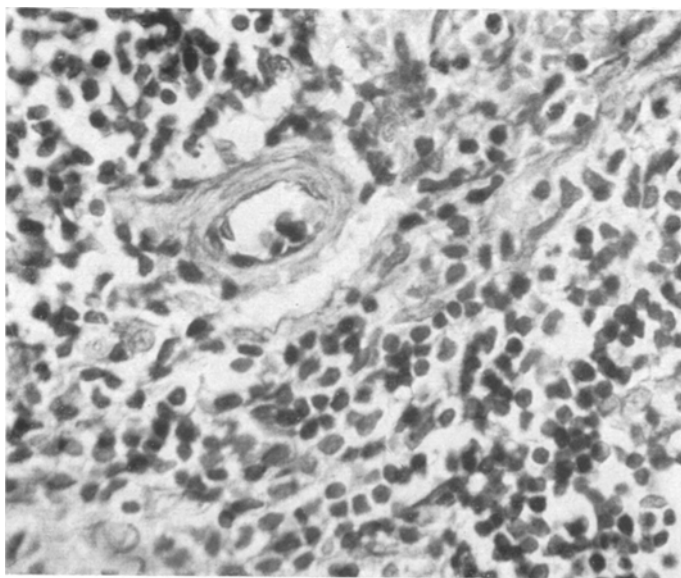


Abb. 13. Autologes Milztransplantat, 6 Tage alt. — Zentralarterie mit etwas degenerierter Media, Veränderung wahrscheinlich reversibel. Formol, H.-E., 738mal.

Die bei Homöo- und Heterotransplantaten beschriebenen Gefäßdegenerationen und -obliterationen treten bei *Autotransplantaten* so

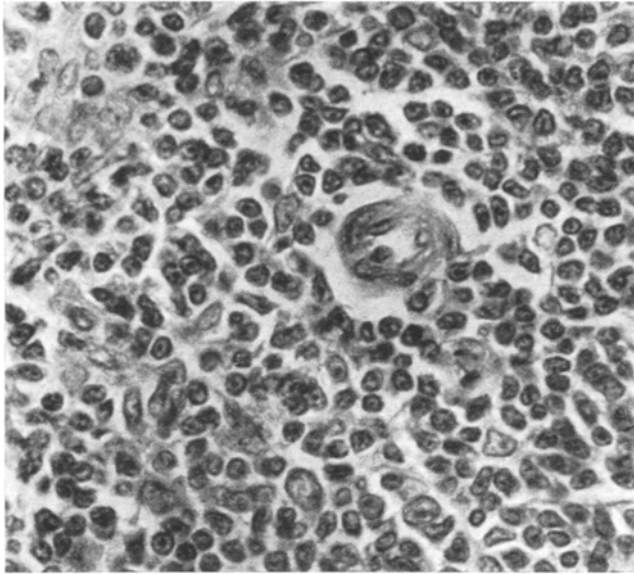


Abb. 14. Autologes Milztransplantat, 120 Tage alt. — MALPIGHISCHER Follikel mit intakter Zentralarterie. Carnoy, H.-E., 810mal.

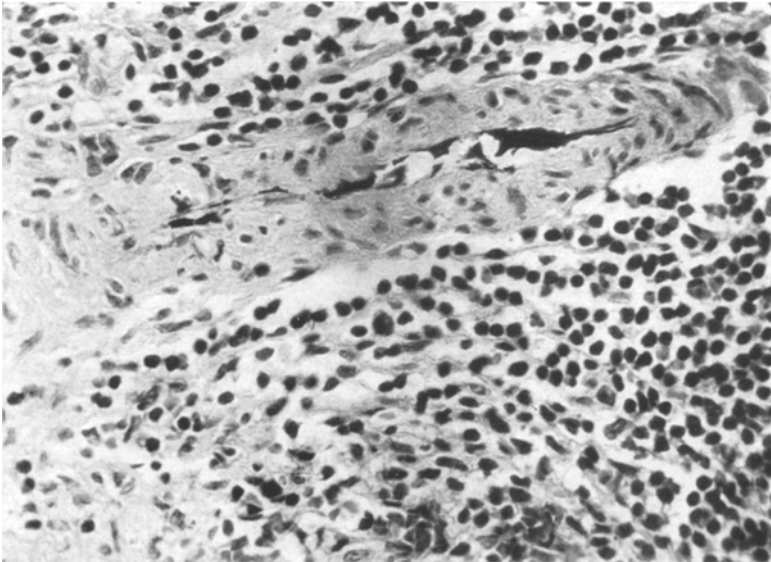


Abb. 15. Autologes Milztransplantat, 10 Tage alt, von Bauchaorta aus mit Tusche injiziert. — Längsgeschnittene Zentralarterie mit Tusche im Lumen. Formol, H.-E., 477mal.

selten ein, daß sie sich auf den groben Aufbau des Milzstückes nicht auswirken. Es bleiben, wenn auch nicht alle, so doch viele Zentral-

arterien und Knötchencapillaren intakt. Infolgedessen existieren MALPIGHISCHE Körperchen weiter. Sie sind zuweilen, besonders später, sehr üppig (Abb. 12). Wenn in der ersten kreislauflosen Zeit die Arterien auch der Autotransplantate leiden (Abb. 13), so sind diese Schädigungen doch größtenteils reversibel (Abb. 14, 15). Ebenso bleiben die meisten Sinus offen und führen dauernd Blut, das trotz der anfänglichen Sperre flüssig bleibt. Ihre Wände können neben dem argyrophilen Gerüst zarte kollagene Fasern bekommen.

Vom 2. Tage an kann man Autotransplantate von der Bauchorta aus mit Tusche injizieren. Aber im Gegensatz zu Homöo- und Heterotransplantaten werden bei ihnen auch Gefäße in den MALPIGHISCHEN Körperchen injiziert (Abb. 15).

Wir stellen in einer Tabelle die für körpereigene und körperfremde Transplantate grundsätzlich verschiedenen Befunde der ersten 14 Tage einander gegenüber.

Tabelle 1. *Histologische Beschaffenheit von Milztransplantaten (Rasiermesser-schnitten¹) während der ersten 2 Wochen².*

	Arteigen		Artfremd
	körpereigen	körperfremd	körperfremd
	I Autotransplantat	II Homöotransplantat	III Heterotransplantat von Maus auf Ratte
Beginn der neuen Durchblutung	spätestens 2. Tag	wie bei I	wie bei I
Art der neuen Durchblutung	direkte Gefäßverbindung zwischen Wirt und Transplantat	wie bei I	wie bei I
Stärke der neuen Durchblutung	gut; auch Durchblutung von Trabekel- und Zentralarterien	spärlich; nur Durchblutung von wenigen in Capillaren umgewandelten Sinus	wie bei II
Trabekel- und Zentralarterien histologisch	zum großen Teil intakt	fibroblastisch verschlossen oder degeneriert, nekrotisch	wie bei II
Sinus und Pulpavenen histologisch	zum großen Teil intakt	fast restlos verödet	wie bei II
MALPIGHISCHE Follikel	zum großen Teil intakt	im Untergang	wie bei II
Rote Pulpa	intakt, nur etwas zellarm	in kollagener Verödung	wie bei II
Organstruktur	erhalten	im Untergang	wie bei II

¹ Über den grundsätzlich anderen Verlauf bei *dickeren* auto-, homöo- und heteroplastischen Milztransplantaten siehe bei KNAKE (1955).

² Eine entsprechende Tabelle über die Veränderungen bei längerer Beobachtungszeit bis zu 1 Jahr siehe bei KNAKE (1953b).

Erörterung der Frage, ob die Veränderungen in körperfremden Transplantaten durch Antikörperwirkung verursacht sind.

An Hand der nun für die ganze Beobachtungszeit mitgeteilten histologischen Befunde können wir dazu Stellung nehmen, ob die in unseren homo- und heterologen Transplantaten eintretenden Veränderungen eine Folge immunbiologischer Vorgänge sind.

Viele Transplantationsforscher nehmen nämlich an, daß Homöo- und Heterotransplantate in dem neuen Wirt eine Antikörperbildung auslösen und daß die mit dem Gewebstück stattfindende Antigen-Antikörperreaktion das Zugrundegehen des Transplantats verursacht. Einige Untersucher halten es auch für möglich, daß nicht der Wirt gegen das Transplantat sensibilisiert wird, sondern daß umgekehrt das Transplantat auf die Säfte des fremden Wirtes allergisch reagiert.

Zirkulierende Antikörper haben die Vertreter dieser Hypothese allerdings keineswegs zwingend und bestenfalls indirekt nachweisen können. Es liegen z. B. folgende Befunde oder Deutungen vor:

In Versuchen von WOODRUFF und FORMAN bewirkte das Serum von Ratten, denen 21 Tage vorher Haut homöotransplantiert worden war, eine Vermehrung der Lymphocyten im strömenden Blut von normalen Ratten. — STARK vermutet, daß die schon nach 8 Std um das homolog verpflanzte Hautstück herum auftretenden Lymphocyten Antikörper oder Antitoxine in Freiheit setzen. Diese sollen in den Gefäßen des Transplantationsbettes Thrombosen und Hämolyse verursachen können und das verpflanzte Gewebe mittelbar schädigen. — CURTISS und HERNDON kommen im Tierversuch auf die Bedeutung der Blutgruppen zurück, obwohl die Erfahrungen der Klinik immer wieder solche Zusammenhänge nicht bestätigen. Nach Verpflanzung eines ganzen Kniegelenkes von einem A-positiven Hund in einen A-negativen bildeten sich in 2 von 5 Hunden Agglutinine von schwachem Titer. Nach Absorptionsexperimenten halten die Verfasser es für möglich, daß das Agglutinin spezifisch für den Hunde-A-Faktor in den Erythrocyten der Spenderhunde war. — Nach MERVIN und HILL überleben subcutane, sehr kleine Homöotransplantate von Schilddrüse oder HARDERScher Drüse embryonaler oder neugeborener Mäuse in erwachsenen Mäusen, falls sie nicht vascularisiert werden; sie lösen in dem Wirt keine Abwehr aus. Geschieht dies jedoch durch ein zweites ähnliches, aber vascularisiertes Transplantat, so wird auch das gefäßlose Transplantat in der Folge zerstört.

Mit besonderer Konsequenz wird die Immunitätshypothese für das Transplantationsgeschehen von MEDAWAR vertreten. Er hat mit seiner Auffassung weite Kreise zu ähnlichen Behauptungen und experimentellen Untersuchungen angeregt. In seiner wichtigsten Versuchsanordnung verpflanzt er auf den gleichen Empfänger wiederholt Haut, das erstmal 6 Hautstücke, „wie man sie mit der Pinzette fassen kann“ (large pinch grafts), und in der zweiten Sitzung nach 16 Tagen, wenn diese abgestoßen werden, abermals 2—3 ähnliche Hautstückchen. Er ahmt also gleichsam die vorbereitende Immunisierung und die Erfolgsinjektion beim anaphylaktischen Schock nach. Stammt nun das Hautstück aus der zweiten Verpflanzung von einem anderen Spender als die ersten, so wird es durch sie nicht beeinflusst. Ist der zweite Spender aber mit dem ersten identisch, so verhält sich das zweite Transplantat anders als die ersten. Die Abstoßung erfolgt schneller, und die Hyperplasie der Epidermis, die sonst bei allen Hauthomöotransplantaten eintritt, bleibt bei ihm aus. Ähnliche Beobachtungen hat er mit GIBSON an Patienten gemacht. MEDAWAR zählte ferner die Mitosen in der

Epidermis vergleichsweise von Homöotransplantaten der ersten und der zweiten Verpflanzung. Die gefundene Mitosenabnahme in den Zweittransplantaten bezieht er auf die Wirkung von Cytotoxinen, die die zuerst verpflanzten Transplantate ausgelöst haben sollen (MEDAWAR 1948a). Von entsprechenden Versuchen mit ähnlichen Ergebnissen berichten WOODRUFF und WOODRUFF (1950).

MEDAWARs Arbeitskreis ließ sich auch durch eine von BURNET und FENNER festgestellte Tatsache anregen, das Schicksal von Homöotransplantaten unter Ausnützung immunbiologischer Gegebenheiten günstiger zu gestalten. Wenn man nach BURNET und FENNER einem jungen Tier ein Antigen appliziert, solange es noch nicht zur Bildung spezifischer Antikörper fähig ist, so wird das Vermögen, gegen dieses Antigen zu reagieren, für seine ganze spätere Lebenszeit unterbunden oder doch abgeschwächt. Dieses Theorem von BURNET und FENNER ist zwar nicht allgemein gültig; z. B. trifft es nicht zu (BURNET, STONE und EDNEY) für Hühner, denen frühzeitig menschliche Erythrocyten oder Influenzavirus einverleibt wurden. Aber ein positives Ergebnis hatten BILLINGHAM und Mitarbeiter, als sie diese Verhältnisse auf die Transplantation übertrugen. Sie injizierten in Mäuseembryonen des CBA-Stammes durch die Bauchwand der Mutter hindurch Gewebsbrei von A-Mäusen. Die so vorbehandelten Mäuse waren im späteren Leben gegen Hauttransplantate von A-Mäusen toleranter als unvorbehandelte CBA-Mäuse. Allerdings folgt diese Reaktion nicht einem Alles-oder-Nichts-Gesetz, es gibt auch in den tolerierten Transplantaten entzündliche Krisen (MEDAWAR 1954). — Auch hatten WOODRUFF und SIMPSON mit dieser Versuchsanordnung einen nur recht bescheidenen Erfolg. Sie behandelten nämlich Embryonen, Neugeborene oder 2 Tage alte Ratten des Wistar-Stammes mit Milzbrei von schwarzen Haubenratten. 3 Monate später verpflanzten sie Haut von Haubenratten auf die inzwischen herangewachsenen vorbehandelten Wistar-Ratten. Die Transplantate hielten sich aber nicht. Als einziges blieben einige schwarze Haare der Spender-ratten übrig. — Den Tieren, die durch Vorbehandlung mit einem Antigen im fetalen oder frühen postnatalen Leben gegen dieses tolerant gemacht wurden, kann die Resistenz zurückgegeben werden. Dazu müssen ihnen Lymphknoten von Tieren ihres eigenen Stammes eingepflanzt werden, die gegen das betreffende Antigen immunisiert worden waren. Auch Lymphknoten von unbehandelten Tieren ihres Stammes haben in dieser Hinsicht eine gewisse, wenn auch schwächere Wirkung (BILLINGHAM, BRENT und MEDAWAR).

Auch für die Frage der topographischen Verteilung der Gewebsantigene wurden Transplantationsergebnisse ausgewertet. Nachdem eine leidliche Übersicht über die Immunbiologie der Gewebe gewonnen ist, wissen wir heute, daß Cytotoxine nicht eine Organspezifität im Sinne der Organanatomie haben (HARDERS). Die Organe sind in sich nicht homogen aufgebaut und lassen infolgedessen nicht *ein* spezifisches Organcytotoxin entstehen. Ihr Gehalt an Antigenen ist vielmehr komplex, und ein und dasselbe Antigen bildet eine Komponente verschiedener Organe. Infolgedessen gibt es bei Cytotoxinen partielle Kreuzreaktionen mit verschiedenen Organen als Antigen. So konnten GOREB, BILLINGHAM und SPARBOW zeigen, daß körperfremde Hauttransplantate im Blut des Wirtes auch Isoagglutinine für Erythrocyten und Leukocyten des Spenderstammes entstehen lassen. Durch nachfolgende gleichartige Transplantate wurde der Titer erhöht. Also, so wurde daraus gefolgert, haben Haut, Leukocyten und Erythrocyten

einige Teilantigene gemeinsam; andere fehlen in Erythrocyten. — MEDAWAR hatte in früheren Untersuchungen (1948c) zwar in Haut und Leukocyten ein gemeinsames Teilantigen nachgewiesen, aber nicht in Erythrocyten. Denn durch Immunisierung mit roten Blutkörperchen hatte er das Schicksal von nachträglich verpflanzten Hautstücken des gleichen Spenders nicht beeinflussen können.

Diese und eine Reihe ähnlicher Befunde werden nun als Hinweis, wenn nicht sogar als Beweis dafür angeführt, daß körperfremde Transplantate spezifische Antikörper auslösen, die zu ihrem Untergang führen. — Uns erscheinen diese Deutungen nicht überzeugend.

Unbefriedigend ist beispielsweise in diesem Zusammenhange, daß MEDAWAR (1944) zwar an dem für das Arthus-Phänomen klassischen Versuchsobjekt, nämlich der Kaninchenhaut, experimentierte und dabei eine Versuchsanordnung gebrauchte, die zur Auslösung der akuten Anaphylaxie recht geeignet sein müßte. Er ahmte ja, wie dargestellt, Sensibilisierung und Erfolgsinjektion nach, indem er in 2 Sitzungen transplantierte. Dabei überpflanzte er die Zweittransplantate gerade dann, wenn die Abstoßung der Ersttransplantate auf dem Höhepunkt war, nämlich am 16. Tag. Trotzdem konnte er histologisch das Arthus-Phänomen nicht beobachten. Seine Transplantate wurden durch unspezifische, normergische Entzündungen abgestoßen. In letzter Zeit hat er denn auch seine Auffassung vorsichtiger formuliert (MEDAWAR 1954): Die Gewebszerstörung wäre eine unspezifische entzündliche Reaktion, die unmittelbar auf eine spezifische Antigen/Antikörperreaktion folgt, welche an sich unschädlich ist. Ebenso hat er sich jetzt (MEDAWAR 1954) von seiner früheren Ansicht distanziert, wonach die Mitosen in Zweittransplantaten durch Cytotoxine unterdrückt werden. Jetzt sieht er in der Herabsetzung der Mitosezahlen eine einfache Folge der schlechteren Vascularisierung der Zweittransplantate.

Wir kennen nur einen einzigen histologischen Befund, der immunbiologische Zusammenhänge glaubhafter macht. ANDRESEN, MONROE und HASS verpflanzten Muskel-Fascientransplantate bei Kaninchen, und zwar vergleichsweise auto- und homolog und, wie MEDAWAR, mehrmals vom gleichen Spender auf denselben Empfänger. In dieser Versuchsreihe fanden sie Angiitiden nur an homoplastischen Transplantaten und unter diesen wieder stärker ausgebildet bei Zweittransplantaten. Eine klassische Periarteriitis nodosa wurde allerdings auch von ihnen nicht beschrieben oder abgebildet.

Zwar gibt es keine histologischen Befunde, die, allein betrachtet, für allergisches Geschehen beweisend wären. Doch können umgekehrt gewisse Befunde in Verbindung mit zeitlichen Abläufen immunbiologische Zusammenhänge so gut wie sicher ausschließen. Unter diesem

Gesichtspunkt wollen wir unsere eigenen histologischen Feststellungen an körperfremden, homo- wie heteroplastischen Transplantaten betrachten.

Die fortdauernde Anwesenheit eines fremden Gewebstückes könnte wie eine wiederholte oder auch wie eine einmalige, dabei andauernde lokale Applikation desselben Antigens wirken und zu einer Art Arthus-Phänomen führen. Das histologische Bild haben z. B. RÖSSLE und GERLACH anschaulich beschrieben. Gefäßsperrre und leukocyäre, besonders auch eosinophile Ausschwemmung im Transplantationsbett, Ödem, fibrinoide Verquellung und Nekrose im Transplantat wären als Folgen zu erwarten. Würden die aus dem Transplantat herausdiffundierenden Antigene zu einer sehr heftigen Sensibilisierung führen, so könnte eine nach außen fortschreitende nekrotisierende hämorrhagische Entzündung auftreten. — Diese Erscheinungen zeigen selbst unsere heterologen Transplantate nicht. Soweit im Transplantationsbett — nicht im Transplantat — ein geringes Ödem entsteht, ist es eine Folge der Manipulation bei der Operation; es ist bei körpereigenen und körperfremden Transplantaten gleich und klingt bald ab. Überhaupt verläuft die ganze Reaktion nicht stürmisch oder sich steigernd, wie es doch für die akute Anaphylaxie charakteristisch ist (über die Bedeutung von Zeit und Dosis siehe unten).

Allerdings kann die Reaktion eines sensibilisierten Organismus auf die wiederholte Zufuhr oder auch fortdauernde Anwesenheit des Allergens chronisch werden oder von vornherein chronisch verlaufen. Ihr histologischer Ausdruck wären panarteriitische Veränderungen oder die besonders charakteristische Periarteriitis nodosa, verbunden mit großzelligen knötchenförmigen Entzündungsherden. Wir erinnern hier an die von ANDRESEN, MONROE und HASS beschriebene Angiitiden. — Wir selbst haben solche Beobachtungen nicht gemacht.

In der Allergielehre ist neben dem anaphylaktischen Typ der Tuberculintyp bekannt, für den Proliferationsvorgänge mit Rundzellen, also Histioeyten, Lymphocyten und Plasmazellen, charakteristisch sind. — Offenbar deuten viele Untersucher in diesem Sinne die kleinzellige Infiltration im Granulationsgewebe ihrer Homöotransplantate. LEO LOEB betrachtet sie, ohne auf immunbiologische Vorgänge Bezug zu nehmen, als Ausdruck des „Individual-Differentials“. Daß sie nicht unbedingt zum körperfremden Transplantat gehören, zeigen die sorgfältigen Untersuchungen von GILLMANN und Mitarbeitern, die Transplantate von menschlicher Dermis auf die Entnahmestelle von Thierschlappen verpflanzten. GILLMAN fand keine Rundzelleninfiltration des Transplantats oder seiner Umgebung und bemerkt, daß er damit im Gegensatz zu den (von uns schon erwähnten) Befunden von GIBSON und MEDAWAR steht. — Wir möchten in der Rundzelleninfil-

tration eher das Zeichen einer resorptiven Entzündung sehen. In unseren Transplantaten haben wir diese recht vieldeutige Reaktionsform vermißt.

Schließlich könnten die Abwehrvorgänge auch in umgekehrter Richtung verlaufen, worauf besonders unser Mitarbeiter WAGENFELD und ferner DEMPSTER und LENNOX hingewiesen haben. Es wäre nämlich vorstellbar, daß das Transplantat durch die Säfte seines neuen ihm fremden Wirtes sensibilisiert wird und daß es darauf selbst akut oder chronisch anaphylaktisch antwortet. Die histologische Beschaffenheit von allergisch reagierender Milz, allerdings bei Kaninchen, hat z. B. GERMUTH beschrieben. Zunächst werden die Lymphocyten der MALPIGHISCHEN Follikel in der äußeren Zone, bei heftigerem Reiz auch in der inneren oder in beiden Zonen von großen Lymphocyten, Lymphoblasten und später von Epitheloidzellen infiltriert oder ersetzt. Hier entstehen auch Fremdkörperriesenzellen. Eine Reihe von Zentralarterien, Pulpaarterien und Trabekelarterien zeigen segmentale Nekrosen, Fibrinablagerungen und Leukocyteninfiltrationen, wobei aber die Membrana elastica bemerkenswerterweise intakt bleibt, selbst wenn die Gefäßwand nekrotisch wird. — Es kann keine Rede davon sein, daß unsere Milztransplantate dem entsprechen.

Wir vermissen also in unseren Transplantaten die morphologischen Zeichen der lokalen Gewebsanaphylaxie oder Allergie. Überhaupt sind, wie wir immer wieder betont haben, die Veränderungen in unseren Transplantaten degenerativ. Sie sind nicht entzündlich, weder normergisch noch erst recht nicht hyperergisch.

Auch die Zeiträume, in denen immunbiologische Prozesse sich abspielen würden, entsprechen nicht den zeitlichen Verhältnissen, in denen sich das Schicksal unserer Transplantate entscheidet. Die von uns festgestellten Gefäßveränderungen sind schon in den zweiten 24 Std nach der Transplantation ausgeprägt, und alle späteren Transplantatveränderungen ergeben sich aus diesen frühen entscheidenden Vorgängen. Allergische Reaktionen hätten dagegen eine Latenz bis zum 12. oder 14. Tag und würden dann allmählich wieder abklingen. Nur die akut auftretenden Symptome des Arthus-Phänomens wären mit unseren Beobachtungen — rein zeitlich betrachtet — in Einklang zu bringen. Jedoch bestehen, wie auseinandergesetzt, in allen morphologischen Punkten unüberbrückbare Diskrepanzen, wie ja auch eine Vorbehandlung als Voraussetzung für eine Arthus-Phänomen fehlt.

Wir wollen ferner erwägen, ob die Veränderungen in unseren Transplantaten vielleicht durch immunisatorisch gebildete Cytotoxine ausgelöst werden.

Daß wir selbst bei Heterotransplantaten keine Anzeichen für eine primäre Toxizität gefunden haben, berichten wir an anderer Stelle (KNAKE 1955).

Man könnte rein theoretisch für möglich halten, daß Immuncytotoxine auf folgende Weise entstanden. Wenn das körperfremde Transplantat antigene Stoffe in die Säfte abgäbe, so würden etwa ähnliche Verhältnisse vorliegen wie bei dem Wachstum der r_H -positiven Feten im Körper der r_H -negativen Mutter. Der Transplantatempfänger könnte gegen das von Zellen abstammende Antigen Cytotoxine bilden, mit dem das Transplantat durch die Säfte des Wirtes in Berührung kommen könnte. Die Wirkungsweise von Cytotoxinen ist besonders aus der Gewebezüchtung gut bekannt. Hier läßt sie sich unmittelbarer verfolgen als im Organismus (s. bei KALBFLEISCH). In der Gewebekultur wurde ihr Effekt kürzlich erneut von unserer Mitarbeiterin B. JAHN beschrieben. Je nach dem Titer des cytotoxischen Serums würden die das Antigen darstellenden Zellen degenerieren oder absterben.

Ein Vorgang, der auch nur entfernt an eine cytotoxische Wirkung erinnert, fehlt wenigstens an den Parenchymzellen unserer Transplantate. Diese sind in den ersten wenigen Stunden oder Tagen nach der Transplantation geschädigt oder nekrobiotisch, und zwar fast unmittelbar nach der Verpflanzung als Folge der Kreislaufunterbrechung. Zum größten Teil erholen sie sich davon. Ein kleiner Teil, für den der erst am 2.—3. Tag allmählich einsetzende und noch später voll wirksame neue Kreislauf zu spät kommt, geht zugrunde. — Cytotoxine wirken nach unseren eigenen Beobachtungen an Gewebekulturen ganz anders. Sie lassen vollkommen gesunde Zellen im Laufe von Stunden oder Tagen dahinwelken; diese degenerieren und sterben ab. Eine Restitution kann nur dadurch herbeigeführt werden, daß die Zellen ihrer Einwirkung entzogen werden, wie das in vitro durch Übertragen in anderes Medium möglich ist.

Nun degenerieren in unseren körperfremden Transplantaten, wenn auch nicht die Parenchymzellen, so doch die Wände von Zentralarterien und Pulpaarterien endgültig, ohne daß eine Restitution eintritt. Theoretisch könnte eine solche Veränderung durch Cytotoxine hervorgerufen werden. Daß es spezifisch auf Gefäßwände eingestellte Cytotoxine bzw. Histotoxine gibt, ist nach den ausgedehnten Untersuchungen von PRESSMAN und Mitarbeitern sehr wahrscheinlich. Man kann in diesem Zusammenhang auch an die Schädigung der Glomeruluscapillaren bei der Masugi-Nephritis denken. Aber dieses „Nephrotoxin“ wirkt entzündungserregend; unter seiner Einwirkung entsteht keine Glomerulopathie, sondern eine Glomerulitis. Unsere Gefäßveränderungen sind aber, wie wir betont haben, nicht entzündlicher, sondern degenerativer Natur. Immerhin würden wir auf Grund der morphologischen Befunde allein einen Zusammenhang zwischen unseren Gefäßdegenerationen und etwaigen Cyto- oder Histotoxinen nicht ablehnen.

Doch lassen sich in unseren Versuchen die zeitlichen Verhältnisse nicht mit der Bildung und Wirkung von Cytotoxinen vereinbaren. Die Gefäßveränderungen in unseren Transplantaten finden sich schon nach 2 Tagen. Dagegen erfordert die Entstehung von Cytotoxinen einige Wochen, sowohl im Tierexperiment bei Immunisierung mit Gewebsbrei oder Zellfraktionen wie auch im Körper der r_H -negativen Mutter durch eine r_H -positive Frucht.

Nach allem kommen wir zu dem Schluß, daß die histologischen Veränderungen in Verbindung mit den zeitlichen Abläufen immunbiologische Vorgänge als Ursache der Verödung unserer körperfremden Transplantate ausschließen.

Vielleicht sind wir mit unseren Experimenten insofern in einer besonderen Lage, als unsere Transplantate sehr substanzarm sind. Sie haben durchschnittlich ein Frischgewicht von 15—20 mg. Auf jedes Mesotestis legen wir eins bis zwei, je nachdem wie groß dieses ist. Die von MEDAWAR zur Immunisierung benutzten Ersttransplantate, "6 large pinch grafts" dürften ein Frischgewicht von etwa 300 mg haben. Möglicherweise hat dieser Unterschied in der Masse des verpflanzten Gewebes eine Bedeutung dafür, ob es als Antigen wirksam wird oder unschwellig bleibt; denn nach SNELL (1953) ist von den äußeren Faktoren, die die an sich genetisch festgelegte Reaktion des Wirts abändern können, die Dosierung des Antigens am wichtigsten. Damit könnte es zusammenhängen, daß unsere körperfremden Transplantate weder im Wirt, also im Transplantationsbett, eine lokale Anaphylaxie auslösen noch selbst allergisch reagieren.

Wir haben allerdings in Zweifel gezogen, ob die Deutung auf immunbiologischer Basis, die andere Untersucher ihren Befunden geben, wahrscheinlich ist. Soweit histologische Befunde angeführt werden, sprechen sie nicht dafür, weil es normergische Entzündungen sind. Die Ergebnisse der biologischen Experimente wiederum, die den Beweis erbringen sollen, scheinen nicht immer mit Sicherheit außerhalb der Streubreite entsprechender Versuche an nichtimmunisierten Tieren zu liegen. Bei anderen sind die ins Auge gefaßten Zusammenhänge mit immunbiologischen Vorgängen zu vage, als daß man daraus Schlüsse ziehen könnte. Wenn aber in manchen Fällen tatsächlich Gewebsantikörper mit dem Transplantat als Antigen reagieren, so möchten wir auf die *Möglichkeit* hinweisen, daß die experimentelle Prozedur daran nicht unbeteiligt war. Gewiß wird Eiweiß denaturiert, wenn zu dicke Transplantate durch Sauerstoff- und Nährstoffmangel partiell absterben. In nicht so seltenen Fällen dürften Bakterien dazukommen, weil nicht aseptisch gearbeitet wird. So kommt ein aus lebendem und toten Eiweiß und Bakterien zusammengesetzter Komplex zustande, der

vermutlich viel stärker antigen ist als das wohl nur ganz schwach antigene unveränderte homologe Gewebe. Wir kennen ja kaum ein kräftigeres Adjuvans bei der experimentellen Immunisierung als Bakterien. Es ist beachtlich, daß BAILEY und RAFFEL *gewebsspezifische* Antikörper erzeugten, indem sie Bakterien auf Organen von Menschen oder Hunden wachsen ließen, die Kulturen filtrierten und mit diesen Extrakten Kaninchen immunisierten.

Bei Hauttransplantationen z. B. lassen sich Bakterien nicht ohne weiteres vermeiden; MEDAWAR z. B. protokolliert *Bact. proteus*. Viele bakterielle Verunreinigungen in anderen Transplantationsexperimenten dürften zwar unprotokolliert bleiben, aber wirksam sein. Auch die von vielen Untersuchern erwähnten Lymphocytenreaktionen um das Transplantat, die gern als „Tuberkulintyp“ der Gewebsallergie gedeutet werden, dürften oft direkt oder indirekt als Ausdruck einer resorptiven Entzündung mit Infektionen und den durch sie mitverursachten Teilenekrosen zu tun haben.

Vielleicht ist es aber auch nicht unbedenklich, dem Transplantationsbett Sulfonamidpuder zu applizieren (MEDAWAR). Es wäre denkbar, daß ein Sulfonamid mit Zelleiweiß reagiert und es so verändert, daß ein unterschwelliges Antigen kräftig wirksam wird.

Zusammenfassend glauben wir also, daß körperfremde Transplantate an sich, wenn überhaupt, so ganz schwach antigen sein müssen. Unsere eigenen Versuche sprechen in diesem Sinne. Aber wir halten es für denkbar, daß viele Transplantationsexperimente unbewußt Adjuvantien einführen, die die Sachlage verändern könnten.

Wir haben nach unserer Überzeugung mit Sicherheit ausgeschlossen, daß die Verödung unserer körperfremden, homo- wie heterologen Transplantate auf immunbiologischer Basis geschieht. Unsere Auffassung vom Transplantationsvorgang ist an anderer Stelle erörtert (KNAKE 1953b und 1955); er ist nach unserer Meinung in genetischen Faktoren verankert, die das Schicksal des verpflanzten Gewebes über seine Blutgefäße entscheidend beeinflussen.

Zusammenfassung.

Die schon mitgeteilten histologischen Befunde an Auto-, Homöo- und Heterotransplantaten von Milz der Ratte bzw Maus werden für die beiden ersten Wochen nach der Verpflanzung ergänzt. Besonders eingehend werden die Gefäßveränderungen beschrieben, die schon am 2. Tage eingetreten sind und nach unserer Auffassung das weitere Schicksal der Transplantate bestimmen. Die größeren Arterien oblitrieren fibroblastisch. Follikelarterien und andere Arteriolen degenerieren, die Media wird vacuolisiert und nekrotisch, die Elastica zersplittert, zerbröckelt und geht schließlich ganz zugrunde. Die ver-

schlossenen oder degenerierten arteriellen Gefäße verdämmern. Die Sinus der Pulpa veröden zum größten Teil. Nur wenige Sinus werden in Capillaren umgewandelt und unmittelbar mit Gefäßen des Transplantatbettes vereinigt. — Es wird erörtert, daß viele Untersucher immunbiologische Vorgänge zwischen Transplantat und Wirt als entscheidend für die Unverträglichkeit körperfremder Transplantate ansehen. Aus diesem Grunde wird untersucht, ob unsere histologischen Befunde mit dieser Auffassung in Einklang zu bringen sind. Das ist aus näher erörterten Gründen nicht möglich. Schließlich wird darauf hingewiesen, daß vermutlich in vielen erfolglosen Transplantationsexperimenten unbewußt Adjuvantien in Form von Bakterien unter anderem eingeführt worden sind, wodurch möglicherweise aus den an sich nur schwach antigenen homologen Geweben kräftigere Antigene werden.

Literatur.

- ANDRESEN, R. H., C. W. MONROE and G. M. HASS: *J. of Exper. Med.* **95**, 509 (1952). — BAILEY, G. H., and S. RAFFEL: *J. of Exper. Med.* **73**, 617 (1941). — BILLINGHAM, R. S., L. BRENT and P. B. MEDAWAR: *Nature (Lond.)* **172**, 603 (1953). — BURNET, F. M., and F. FENNER: The production of antibodies. Melbourne: W. & E. Hall Inst. of Medical Research 1949. Zit. nach MEDAWAR 1954. — BURNET, F. M., J. D. STONE and M. EDNEY: *Austral. J. Exper. Biol. a. Med. Sci.* **28**, 291 (1950). Zit. nach MEDAWAR 1954. — CABY, F.: *Plast. Reconstr. Surg.* **10**, 14 (1952). — CLARK, E. R., and E. L. CLARK: *Amer. J. Anat.* **49**, 441 (1932). Zit. nach G. PAYLING WRIGHT. *Introduction to Pathology*, S. 219. London-New York-Toronto 1954. — CURTISS jr., P. H., and Ch. H. HERNDON: *Transplantation Bull.* **1**, 130 (1954). — DARCY, D. A.: *Nature (Lond.)* **170**, 805 (1952). — DEMPSTER, W. J., and B. LENNOX: *Brit. J. Plast. Surg.* **4**, 81 (1951). Zit. nach MEDAWAR 1954. — GERLACH, W.: *Verh. dtsch. path. Ges.* **1923**, 126. — GERMUTH jr., F. G.: *J. of Exper. Med.* **97**, 257 (1953). — GIBSON, T., and P. B. MEDAWAR: *J. of Anat.* **77**, 299 (1943). — GILLMAN, TH., J. PENN, D. BRONKS and M. ROUX: *Brit. J. Plast. Surg.* **6**, 153 (1953). — GOHRBANDT, E.: *Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir.* **279**, 14 (1954). — GORER, P. A., R. E. BILLINGHAM and E. M. SPARROW: *Transplantation Bull.* **1**, 129 (1954). — HARDERS, H.: *Klin. Wschr.* **1954**, 770. — HARTMANN, A.: *Die Milz. In Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, Bd. VI/1. Berlin: Springer 1930. — JAHN, B.: *Virchows Arch.* **324**, 65 (1953). — KALBFLEISCH, H. H.: *Verh. dtsch. path. Ges.* **1937**, 91. — KNAKE, E.: *Virchows Arch.* **319**, 321 (1950); **321**, 508 (1952); **324**, 1 (1953a); **327**, 533 (1955). — *Z. Naturforsch.* 8b, 298 (1953b); 8b, 324 (1953c). — KORNGOLD, L., and D. PRESSMAN: *J. of Immun.* **71**, 1 (1953). — LAMBKIN, G. H.: *Nature (Lond.)* **171**, 975 (1953). — LEXER, E.: *Die freien Transplantationen*. Berlin 1919. — LOEB, L.: *The biological basis of individuality*. Springfield Ill. 1947. — MAXIMOW, A.: *Nach MAXIMOW-BLOOM, Textbook of Histology*, S. 68. Philadelphia u. London: W. B. Saunders Company 1930. — MEDAWAR, P. B.: *J. of Anat.* **78**, 176 (1944). — *Brit. J. Exper. Path.* **27**, 9, 15 (1948). — General problems of immunity; in: *Preservation and transplantation of normal tissues*. A Ciba foundation Symposium. London: J. & A. Churchill 1954. — MERVIN, R. M., and E. L. HILL: *J. Nat. Cancer Inst.* **14**, 819 (1954). — PRESSMAN, D.: *Transplantation Bull.* **1**, 14 (1954). — PRESSMAN, D., and B. SHERMAN: *J. of Immun.* **67**, 21 (1951). — PRESSMAN, D., B. SHERMAN and L. KORNGOLD: *J. of Immun.* **67**, 493 (1951). —

Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **80**, 427 (1952). — PUTSCHAR, W.: Verh. dtsch. path. Ges. **1931**, 258. — RÖSSLE, R.: Verh. dtsch. pathol. Ges. **1914**, 281. — SCHÖNE, GEORG: Die heteroplastische und homöoplastische Transplantation. Berlin 1912. — Bruns' Beitr. **99**, 233 (1916). — Über das Individuelle in Menschen, Tieren und Pflanzen. Berlin-Spandau 1950. — SNELL, G. D.: Cancer Res. **12**, 543 (1952). — J. Nat. Cancer Inst. **14**, 691 (1953). — STARK, R. B.: Transplantation Bull. **1**, 22 (1954). — TROWELL, O. A.: Exper. Cell. Res. **3**, 79 (1952). — WAGENFELD, M.: Ärztl. Forsch. **8**, 131 (1954). — WOODRUFF, M. F. A., and B. FORMAN: Brit. J. Exper. Path. **31**, 306 (1950). — WOODRUFF, M. F. A. and L. O. SIMPSON: Transplantation Bull. **1**, 208 (1954). — WOODRUFF, M. F. A., and H. G. WOODRUFF: Philosophie. Trans. Roy. Soc. Lond. Ser. B **234**, 559 (1950).

Prof. Dr. med. ELSE KNAKE, Abt. für Gewebeforschung, Max-Planck-Institut für vergl. Erbbiologie und Erbpathologie, Berlin-Dahlem, Garystr. 9.
