

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

Über Heterotransplantationsexperimente und einige Folgerungen für die Auffassung der Gewebsverträglichkeit.

Von

ELSE KNAKE.

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. Mai 1955.)

Unter Heterotransplantation versteht man die Verpflanzung eines Gewebsstücks von einer Tierart auf eine andere oder auf einen Menschen. Für die Chirurgie hat sie keine praktische Bedeutung. Alle Chirurgen sind sich darüber einig, daß Heterotransplantate absterben. Zwar sind die Erfolge auch bei der Homöotransplantation schlecht, also bei der Gewebsverpflanzung innerhalb derselben Art. Auch sie hat keinen „anatomischen Erfolg“, d. h. das Transplantat bleibt nicht anatomisch unverändert erhalten. Jedoch können homologe Transplantate wenigstens bei solchen Geweben nützlich sein, die von einem gleichartigen Mutterboden regeneriert werden können. Wird z. B. ein Stück Knochen von einem Menschen auf einen anderen überpflanzt, um einen Defekt zu überbrücken, so bietet er dem regenerierenden Knochen des Patienten auch dann eine Leitschiene, wenn er abgestorben ist. Insofern begünstigt ein Homöotransplantat unter Umständen eine Heilung, es kann zu einem „klinischen Erfolg“ führen. Ein Heterotransplantat bringt dagegen nach LEXER nicht einmal diese Hilfe, weil die Abwehrvorgänge des Empfängerorganismus gegen das artfremde Gewebe zu heftig sind und das verpflanzte Gewebsstück zu schnell resorbiert wird. SCHÖNE allerdings ist nicht ganz dieser Ansicht. Er verweist auf Verpflanzungen von Knochen oder großen Gefäßen von Tieren auf Menschen, die mehrfach einen ausgezeichneten funktionellen Erfolg gehabt hätten.

Für unsere heutige biologische Denkweise ist es ohne weiteres plausibel, daß das von einer fremden Tierart stammende Transplantat vom Empfänger energischer abgelehnt wird als ein Gewebsstück der gleichen Art. Denn wenn man einem Tier Blutserum oder Gewebsbrei einer anderen Species einspritzt, so bildet es Antikörper gegen die Spendertierart. Viele Tierarten haben schon normalerweise ohne besondere Behandlung in ihrem Blutserum eine Reihe von sog. natürlichen Hämolytinen, mit denen sie die Erythrocyten anderer Tierarten auflösen (H. SCHMIDT 1950a). — Auch eine primäre Serungiftigkeit existiert zwischen einigen Arten, wenn sie auch nicht so verbreitet ist

wie die natürlichen Antikörper (H. SCHMIDT 1950 b); so ist z. B. Pferdeserum für Katzen sehr giftig (SCHÖNE).

Wir beschäftigen uns mit Transplantaten von Mäusen auf Ratten. Beide Arten sind verhältnismäßig nahe miteinander verwandt.

Eine primäre Serumgiftigkeit besteht nach unseren eigenen Versuchen zwischen ihnen nicht. Wir fanden im Rattenserum nicht regelmäßig natürliche Hämolysine oder Agglutinine gegen Mäuse-Erythrocyten; rote Blutkörperchen von Mäusen wurden von dem Serum unbehandelter Ratten nicht gelöst und auch nicht regelmäßig agglutiniert.

Acht Seren erwachsener weißer Ratten wurden 1 : 2 verdünnt durch eine 2%ige Suspension der Erythrocyten einer weißen Maus in NaCl. Nur ein Serum zeigte nach 2 Std bei Zimmertemperatur auf dem Objektträger eine schwache Agglutination, die restlichen sieben zeigten keine Agglutination.

Bei gleicher Methodik agglutinierten 5 Seren erwachsener weißer Ratten die Erythrocyten einer schwarzen Maus nicht.

Von 5 Seren erwachsener weißer Ratten, in die die Erythrocyten von weißen Mäusen als Sediment eingebracht worden waren, agglutinierte eins diese Erythrocyten stark. Drei gaben eine sehr schwache Reaktion und eins agglutinierte nicht.

Zwei frische aktive Seren erwachsener weißer Ratten wurden 1 : 2 durch eine 2%ige Suspension von Erythrocyten einer schwarzen Maus in NaCl verdünnt, sie ergaben im Röhrchen nach 2 Std bei 37° keine Hämolyse dieser Erythrocyten.

Diese Versuche führte unser Mitarbeiter Dr. K.-E. SCHNEWEIS aus.

Nur die Maus, nicht die Ratte, soll in ihren Organen das FORSSMANsche Antigen enthalten (H. SCHMIDT 1950 c und P. TH. MÜLLER). Infolgedessen bilden Ratten, die gegen Mäuseorgane immunisiert werden, nicht nur Anti-Maus-Antikörper, sondern außerdem auch Antikörper gegen das FORSSMANsche Antigen. Die Mäuseorgane wiederum, also auch Transplantate von Mäusemilz, werden diese Antikörper binden, falls sie ihnen zugeführt werden.

Das FORSSMANsche Antigen ist ein sog. heterogenetisches Antigen; es läßt also andere Immunantikörper entstehen, als man nach ihrer Herkunft erwarten müßte. Wird es nämlich einer Tierart injiziert, die in ihren Organen selbst davon frei ist, so bildet dieses Tier Hämolysine gegen Hammelerythrocyten; offenbar besteht das FORSSMANsche Antigen aus einer Substanz, die auch in Hammelerythrocyten enthalten ist.

So bestehen mehrfache Möglichkeiten, daß Ratten- und Mäusegewebe gegeneinander reagieren, wenn sie konfrontiert werden.

Experimenteller Teil.

Versuchstiere. Es wurden bei 26 Ratten auf jedes Mesotestis 1—2, also je Tier 2—4 Transplantate aus Mäusemilz verpflanzt. Spender waren erwachsene schwarze Mäuse unseres Inzuchtstammes, Empfänger weiße männliche Händleratten von mindestens 150 g Körpergewicht.

Methode. Die Mäusemilz wurde mit dem Rasiermesser in durchschnittlich 4—5 Schnitte parallel zur größten Oberfläche zerlegt. Die Schnitte gerieten nicht so dünn wie bei unseren vorhergehenden Versuchen mit Rattenmilz. Sie wurden in

einer Schale mit eiskühlter Ringerlösung gesammelt, die 0,2% Traubenzucker enthielt und mit Sauerstoff durchperlt wurde. Bei der Empfängerratte wurden in Äthernarkose von einem Laparatomieschnitt im unteren Teil der Medianlinie aus die Mesotestes vorgelagert, die Transplantate darauf ausgebreitet, die Mesotestes in Richtung der Längsachse darüber locker zusammengelegt, die entstandene lange Rolle in der Mitte einmal zusammengefaltet und in die Bauchhöhle zurückversenkt. Einsichtige Naht, Mastixanstrich.

Es wurde immer streng aseptisch gearbeitet, zum Schluß aus der Schale mit Schnitten auf Bouillon abgeimpft und diese 2 Tage lang bebrütet. — Nur sehr selten zeigte sich eine leichte Trübung.

Beobachtungsdauer. Die Tiere wurden zu den weiter unten aufgeführten Terminen durch Chloroform getötet, oft nach Tuscheinjektion von der Bauchorta aus in Nierenhöhe caudalwärts.

Tötung in folgenden Abständen nach der Transplantation: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 26, 31, 39 Tage; 6, 8, 9, 10, 12, 14 Wochen und 6 Monate. — Für einige Termine liegen 2 Tiere vor. — Außerdem wurden bei einem Tier die Mesotestes 2 min nach dem Auflegen der Transplantate zusammen mit diesen in Formol fixiert.

Histologische Aufarbeitung. Die Transplantate wurden mit einem Stückchen Fettgewebe (Transplantationsbett) herausgeschnitten und in Formol fixiert. Paraffinschnitte. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin, außerdem häufig Azan, Orcein, Berliner oder Turnbull-Blau, Färbung auf Fibrin nach WEIGERT, Versilberung nach BIELSCHOWSKY, Färbung auf Thymonucleinsäure nach FEULGEN.

Befunde. *A. Makroskopisch:* In den ersten 4 Tagen sind die Transplantate mit dem einhüllenden, stark ödematösen Fettgewebe rotbraunschwarze, walzenförmige Gebilde. Von dann an werden sie allmählich zu gut begrenzten Körperchen von Linsen- oder Hanfkorngröße und rotbräunlicher Farbe, die in das Fettgewebe eingesprengt sind. Vom 12. Tag an sind sie graubraun oder graugelb und haben Hanfkorn- oder — besonders später — auch nur Hirsekorngöße. Kein Unterschied zu Homöotransplantaten in Form, Größe oder Konsistenz. Nur ist ihre Farbe mehr aschgrau als bei den gewöhnlich gelbbraunen und später fast farblosen Homöotransplantaten.

B. Mikroskopisch. 0 Tage (gleich nach dem Auflegen auf Mesotestis fixiert): Füllung der Gefäße im Transplantationsbett stärker als normalerweise. Kein Unterschied zwischen den Transplantaten und einem Schnitt durch die Milz in situ.

1 Tag: Transplantat herausgefallen. Im Bett Tausende von Leukocyten in dichten Schalen so gelagert, daß der Umriß des Transplantats ausgespart ist (s. auch S. 551). An vielen Stellen des Bettes Ödem und petechiale Blutungen.

2 Tage: Transplantat stellenweise mit Fettgewebe verklebt. Am Rande des Transplantats im Bett ein breiter Saum von vorwiegend Lymphocyten, ferner Reticulumzellen und weniger Leukocyten. Dazwischen ab und zu ein einzeln liegender Fibroblast, meist zirkulär, manchmal radiär zum Transplantat. Transplantat sehr zellarm. In roter Pulpa fast nur Erythrocyten, einige Pulpazellen und Megakaryocyten. Sinuswände meistens nackt. MALPIGHISCHE Follikel nur mit wenigen blassen kleinen Kernen. Zentralarterien entweder nicht aufzufinden oder degeneriert wie andernorts (KNAKE 1955) beschrieben: Media ganz oder teilweise nekrotisch, manchmal hyalinisiert und vacuolisiert; Membrana elastica zersplittert oder zerbröckelt, blaß färbbar.

3 Tage: Transplantat sehr zellarm, restliche Kerne vielfach pyknotisch. In roter Pulpa einige Kanäle aus ehemaligen Sinus mit Tusche gefüllt, dazwischen breite Gebiete frei von Tusche (Abb. 1). In unmittelbarer Umgebung der Tusche-

straßen weitgehende Erholung der Zellen, nur hier saftige Kerne. In den zellarmen Partien nacktes Gerüst aus verbreiterten Fasern. Transplantat in aufeinanderfolgenden Schnitten bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung scheinbar deutlich größer als bei Silberimprägnierung, bedingt durch lockeren breiten Saum von ausgeschwemmten Zellen, vorwiegend Lymphocyten und Histiocyten; diese Zellen alle mit saftigen Kernen, Histiocyten mit großem, oft kräftig eosinophilem Nucleolus. Degeneration von Arteriolen, besonders Zentralarterien wie beschrieben (s. 2. Tag und Lit. KNAKE 1955) (Abb. 2 und 5).

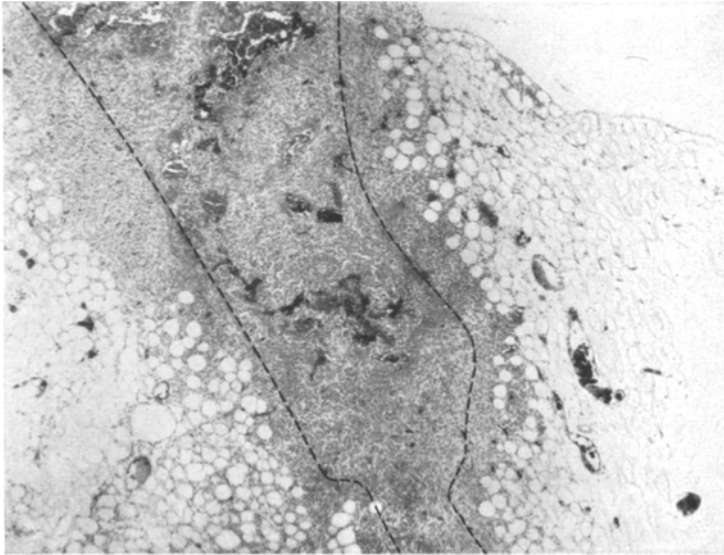


Abb. 1. Milztransplantat von Maus auf Ratte, 3 Tage alt. Tusche-Injektion stellenweise erfolgreich, zum Teil durch die ganze Breite des Transplantats. Starke Auswanderung freier Zellen, die am Rande des Transplantats im (besser mit Gefäßen versorgten) Bett liegegeblieben sind. Die punktierte Linie gibt die ungefähre Grenze zwischen Transplantat und Zellsaum an (die sich exakt nur durch den Vergleich von aufeinanderfolgenden Schnitten bei HE-Färbung und Silberimprägnierung erkennen läßt). — Tusche-Injektion von der Bauchorta aus. — Formol, H.-E., 40 ×.

4 Tage: Ein Bezirk des Transplantats infarktartig vollgestopft mit Erythrocyten, auch hier etwas Tusche. In anderen Teilen Sinuswände teilweise mit jungen, turgorreichen, fibroblastenartigen Zellen bekleidet. Dazwischen wenige Rundzellen. Im Transplantat viel altes Blutpigment. — Ein anderes Transplantat vom gleichen Tag enthält breite, bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung rote geschwungene Bänder, stellenweise deutlich zusammengesetzt aus zusammengesetzten Erythrocyten. Um die Transplantate breiter Saum von freien Zellen wie oben (Abb. 1). Kleinere Gefäße im Bett umgeben von Ringen freier Zellen, vorwiegend Lymphocyten.

5 Tage: Tusche im Transplantat. Fast vollkommene Erholung der Kernbeschaffenheit bei weitgehender fibroblastischer Umwandlung. Erst mäßige Bildung freier Fasern (Azan). Anämie. Nur eine kleine Partie im Zentrum noch infarktartig vollgestopft mit Erythrocyten. Viel altes Blutpigment. Kein Rest der weißen Pulpa. Um das Transplantat unmittelbar anschließend gleichmäßiger Saum von gut erhaltenen freien Zellen, vorwiegend Lymphocyten. Im Transplantatbett größere (hierher gehörige) Arteriole schräg angeschnitten, nur auf der einen Seite

mit normalem Endothel und gesunder Media, auf der anderen Seite des Lumens ohne Endothel. Auf dieser Seite Media homogenisiert, nach innen aufgefasert, nach außen sich unscharf in Adventitia verlierend. Einige capilläre Gefäße mit etwas Tusche gefüllt ziehen aus dem Bett in das Transplantat und schließen sich unmittelbar an dessen ehemalige Sinus an (Abb. 3).

6 Tage: Wie oben. Im Transplantat verdämmernde große Arterie längs geschnitten, Lumen mit lockerem Netz von Fibroblasten ausgefüllt (Abb. 4). Eine kleinere Arterie mit nekrotischer Media, ohne Endothel, nach innen in das Lumen zu aufgefasert (Abb. 5).

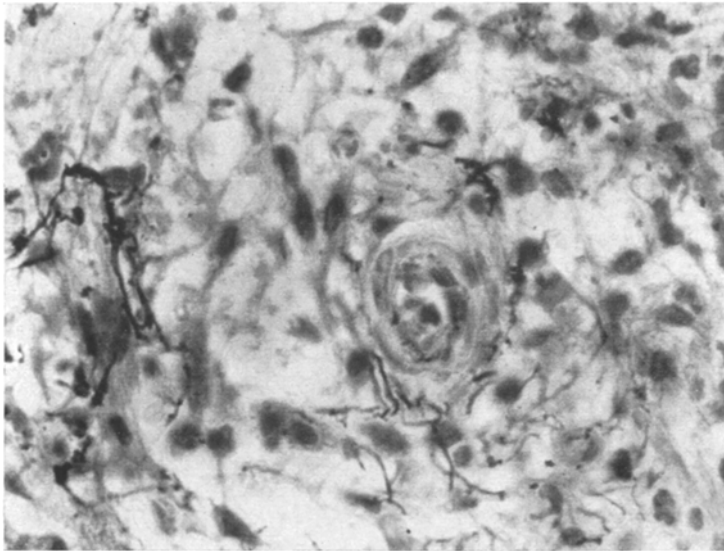


Abb. 2. Milztransplantat von Maus auf Ratte, 3 Tage alt. Kleine Arterie mit degenerierter Media, zerbrochener und zerbröckelter Elastica, Endothel zum Teil geschwollen, zum Teil abgeschilfert. Formol, Orcein, Kernechtrot. 800 \times .

8 Tage: Im Transplantat wieder viele Zellen erholt; viele Lymphocyten mit ziemlich großem Leib und gut erhaltene Reticulumzellen vorhanden. Dazwischen außerordentlich wenige Erythrocyten. Silbergerüst nur in vergrößerten Maschen erhalten, neben schwarzen laufen meistens braune Fasern (BIELSCHOWSKY) ohne scharfe Trennbarkeit beider. Viele Maschen von hellbräunlichen Membranen ausgefüllt (BIELSCHOWSKY). Keine deutliche Vermehrung der Elastica im Transplantat. Viele kleine Anschnitte von Bündeln elastischer Fasern, teils blaß, teils normal gefärbt. Keine deutliche Membrana elastica in Gefäßen. In dem kleinen infarktartigen Rest, der anfängt, mit sich erholenden kernhaltigen Zellen bevölkert zu werden, eine Mitose. Im Transplantatbett noch stellenweise Ödem. Manche dünne Gefäße im Bett mit etwas verdickter Wand. Um andere dünne Gefäße im Bett Schalen von Lymphocyten und Histiocyten.

10 Tage: Rote Pulpa wieder zellreicher, aber vorwiegend Fibroblasten und Reticulumzellen; freie Zellen wie Lympho- und Leukocyten nur stellenweise in kleinen Haufen (Abb. 6). Im Transplantat wenig Tusche, aber an vielen Stellen freie Erythrocyten. Viel Blutpigment. Dieselben homogenen kollagenen Bänder wie am 4. Tag beschrieben. Abgesehen von diesen Bändern ist ein großer Teil der

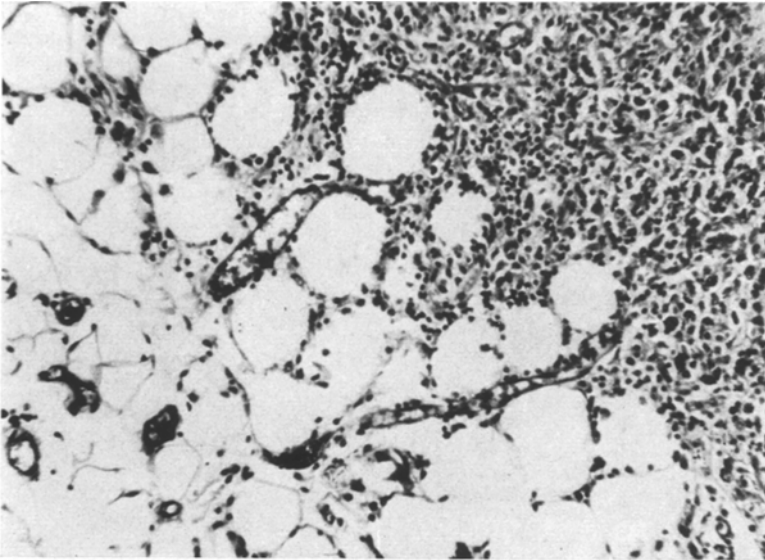


Abb. 3. Milztransplantat von Maus auf Ratte, 5 Tage alt. Capilläre Gefäße des Transplantatbettes verbinden sich unmittelbar mit kleinen transplantateigenen Capillaren, die aus ehemaligen Sinus hervorgegangen sind. Tusche-Injektion von der Bauchaorta aus. Formol, H.-E., 200 \times .

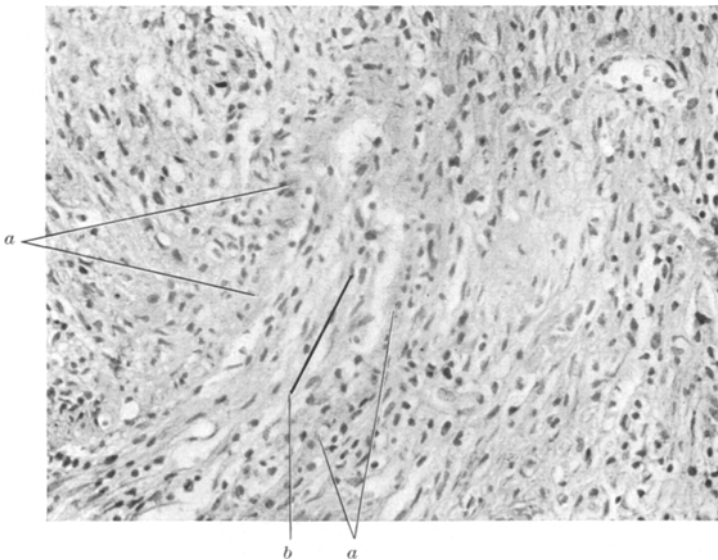


Abb. 4. Milztransplantat von Maus auf Ratte, 6 Tage alt. Eine große verdämmernde Arterie ohne Endothel längs getroffen, deren Lumen von einem lockeren Netz von jungen Fibroblasten erfüllt ist. Viele Zellen der Milzpulpa in Fibroblasten umgewandelt. *a* Verdämmernde Arterienwand; *b* Fibroblastennetz im Lumen. Formol, H.-E., 530 \times .

ehemaligen roten Pulpa noch schwammartig porig. Eine Arteriole mit degenerierender Wand. Eine andere mit Fibroblasten ausgefüllt. Fremdkörperriesenzellen. Noch Lymphocytenraum um das Transplantat, dazwischen auch lockkernige eosinophile Leukocyten, Histiocyten. Im Bett in unmittelbarer Nähe des Transplantats viele kleine, stark gefüllte Capillaren.

12 Tage: Ähnlich. Im Transplantat eine Mitose.

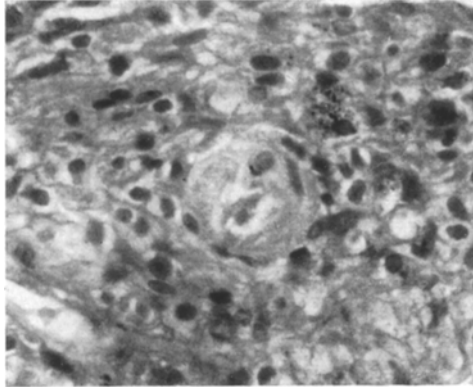


Abb. 5. Milztransplantat von Maus auf Ratte, 6 Tage alt. Verdämmernde Arteriole mit nekrotischer Media. Elastica fehlt, Endothel abgeschilfert im Lumen, Innenrand zerfetzt. Formol, H.-E., 610 \times .

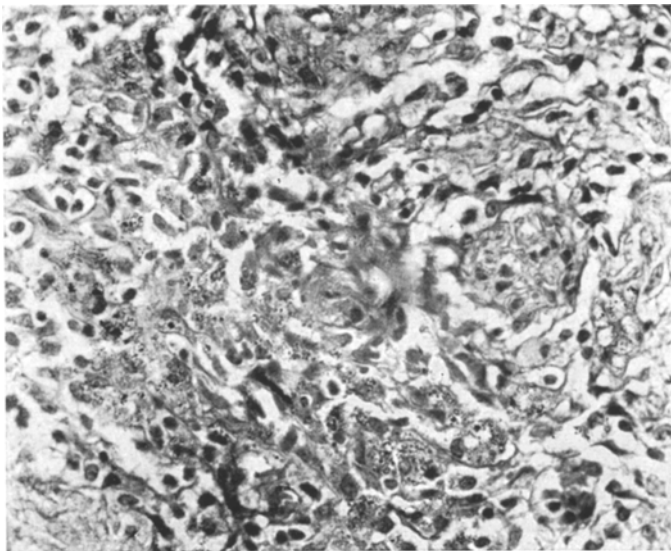


Abb. 6. Milztransplantat von Maus auf Ratte, 10 Tage alt. Ausschnitt aus der ehemaligen roten Pulpa. Das Gerüst vergrößert. Viele Zellen in Fibroblasten umgewandelt. Kaum freie kernhaltige Zellen in den Maschen, gar keine Erythrocyten. Pigment teils frei, teils in Makrophagen. Formol, H.-E., 378 \times .

14 Tage: Ähnlich. Noch nicht überall klare Grenze zwischen Milztransplantat und zellbesetztem Rand des Bettes. — Anderes Transplantat: In den offenen Maschen zwischen den homogenisierten Bändern freie Zellen, aber keine Erythrocyten. Diese nur in endothelbekleideten Capillaren. Die Gefäßchen im Bett haben klarere Wände und kaum noch Zellringe.

16 Tage: Transplantat nach außen fast ganz scharf ohne Zellsaum an Fettgewebe grenzend. Vereinzelte Capillaren mit Tuscheinhalt ziehen hinein. Im Transplantat vorwiegend Reticulumzellen, einige Fibroblasten und Lymphocyten. Erythrocyten nicht frei, nur in den spärlichen Capillaren. In diesen Tusche. Blutpigment nicht deutlich vermehrt gegenüber der Mäusemilz in situ. Pulpagerüst hier und da etwas hyalin (Abb. 7).

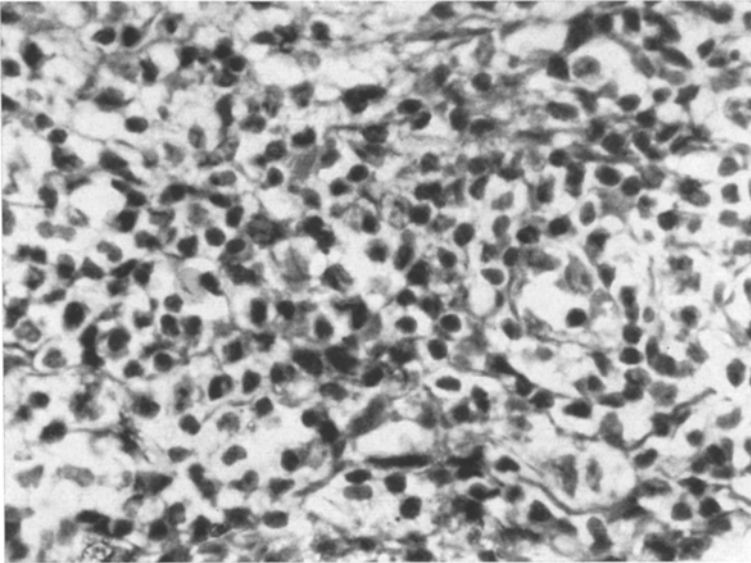


Abb. 7. Milztransplantat von Maus auf Ratte, 16 Tage alt. Vollkommen erholte Fibroblasten und Reticulumzellen. Dazwischen einige Lymphocyten. Anämie. Pulpa hat noch offene Maschen, wenig Kollagen. Formol, H.-E., 810 \times .

18 Tage: Im Transplantat Zunahme der Rundzellen, vorwiegend Lymphocyten, sonst kein Unterschied zu vorher. Gefäßwände im Bett wieder ganz normal.

26 Tage: Im Transplantat Arterie mit einem durch Fibroblasten verschlossenen Lumen. Starke Bildung kollagener Fasern, dazwischen Rundzellen, vorwiegend Lymphocyten. Nur wenige schmale mit Tusche gefüllte Capillaren (Abb. 8). Fremdkörperriesenzellen. Gerüst überwiegend kollagen, weniger argyrophil. — Transplantate sehr groß, sicher größer als ursprünglich.

31 Tage: Transplantat klein, nach außen scharf begrenzt. Zusammengesetzt aus geschwungenen zellarmen kollagenen Bändern, dazwischen Beete von freien Zellen, vorwiegend Lymphocyten, auch Leukocyten (Abb. 9). Zwischen ihnen einige dünnwandige Capillaren mit Erythrocyten. Hämosiderin teils frei, teils in Makrophagen. Die Zellbezirke haben im Vergleich zu vorher bedeutend größere Ausdehnung, hier zusammengenommen etwa ebensogroß wie die kollagenen Partien. — Transplantatbett normal durchblutet, kaum freie Zellen darin.

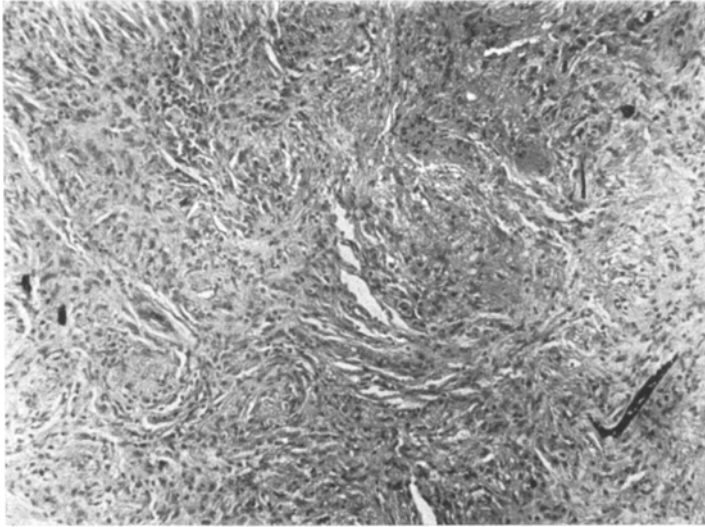


Abb. 8. Milztransplantat von Maus auf Ratte, 26 Tage alt. Starke kollagene Verödung. Zwischen den Bündeln von groben Fasern einzeln und in kleinen Haufen liegende Rundzellen. Einige schmale Capillaren mit Tusche gefüllt. Tusche-Injektion von der Bauchaorta aus. Formol, H.-E., 144 \times .

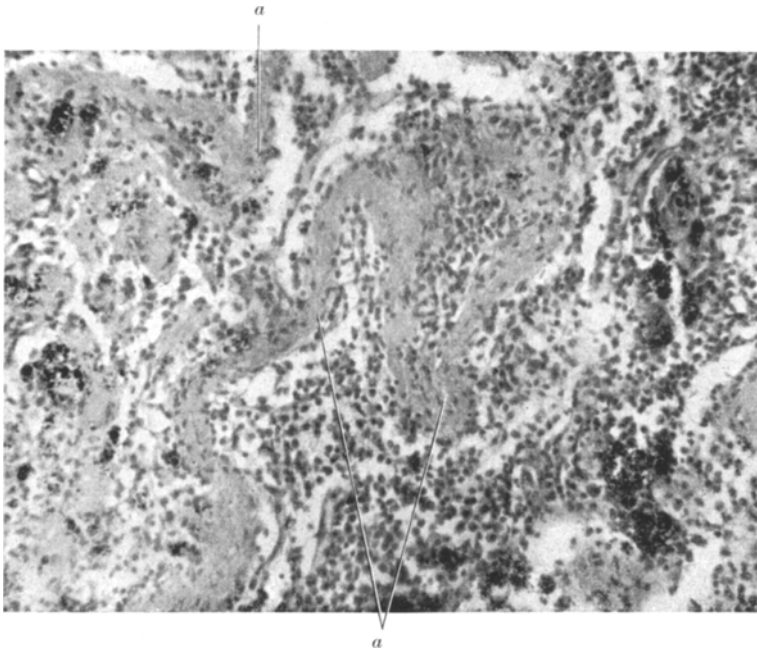


Abb. 9. Milztransplantat von Maus auf Ratte, 8 Wochen alt. Zwischen den kollagenen Bändern Nester von Rundzellen, vorwiegend Lymphocyten, mit feinem Stützgerüst. In den zelligen Partien Tusche. Tusche-Injektion von der Bauchaorta aus. *a* „Bänder“. Formol, H.-E., 216 \times .

39 Tage: Etwa ähnlich.

42 Tage: Ein Transplantat durch kollagenes Bindegewebe an Bauchwandmuskulatur angeheftet, die hier frei von Serosa ist. Transplantat besteht aus zwei durch zartes, feinfaseriges Bindegewebe zusammenhängenden Beeten von Reticulumzellen mit großem Leib, der meistens vollgestopft ist mit blaß bräunlichen feinen Körnchen (Berliner Blau negativ). Dazwischen einige, zuweilen ziemlich viele dünnwandige Capillaren mit frisch aussehenden roten Blutkörpern. Im Bett mehrere Arteriolen durch junge Fibroblasten verschlossen. Eine kleine Arteriole

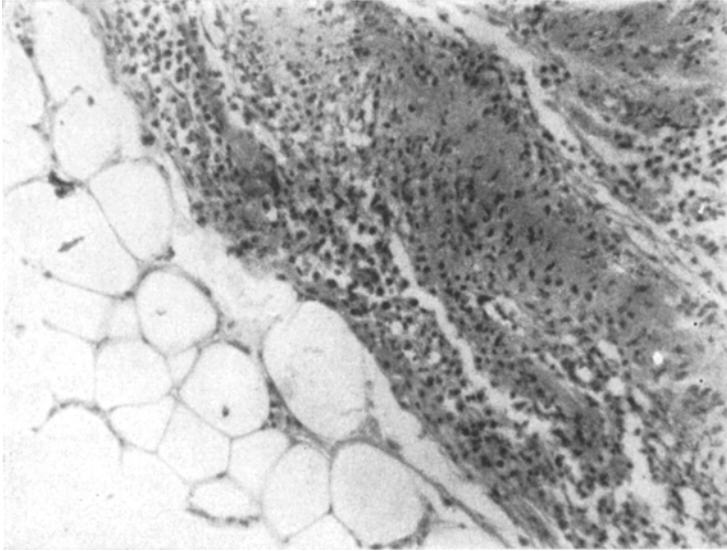


Abb. 10. Milztransplantat von Maus auf Ratte, 8 Wochen alt. Klare Grenze zwischen Transplantat und Bett (Fettgewebe). Transplantat aus kollagenen Partien und dazwischen gelegenen Zellnestern bestehend, ähnlich Abb. 9. Im Fettgewebe des Transplantatbettes kleine Haufen von Rundzellen, wahrscheinlich um kleine Gefäßchen gelegen. Formol, H.-E., 290 \times .

zwischen den Muskelbündeln der Bauchwand hat bei offenem Lumen eine verdickte, etwas hyalinisierte Wand. — Fremdkörperriesenzellen.

8 Wochen: Großes Transplantat, gut abgegrenzt gegen das Fettgewebe (Abb. 10), bestehend aus welligen kollagenen Bändern und dazwischen großen Herden oder Streifen von maschigem Aufbau mit Lymphocyten, Leukocyten und Histiocyten. Dazwischen einige Capillaren. Erythrocyten nur in diesen, nicht frei. Die kleinen Gefäße öfter mit hyaliner Wand. — Im Transplantationsbett um kleine Gefäße Herdchen aus Lymphocyten und Histiocyten.

9 Wochen: Die maschigen Bezirke zwischen den kollagenen Bändern werden zellreicher, enthalten auch mehr Leukocyten (Abb. 9). Manchmal sind die kollagenen Bänder mit endothelartigen Zellen bekleidet.

10 Wochen: Wie bisher. Die kollagenen Bänder, die sehr reich an elastischen Fasern sind, werden von hier und da einsprossenden Capillaren aufgelockert. Aus den Wänden lösen sich histiocytäre Zellen ab. Manchmal scheinen sich die kollagenen Bänder auch ohne einsprossende Gefäße zu schmalen, starren Faserbündeln zu zerteilen, aus denen sich histiocytäre Kerne abheben. Eine Mitose. Ein anscheinend ganz deutlicher Normoblast in einem Zellhaufen neben einer eben hohl werdenden Capillare, die einen einzigen Erythrocyten enthält.

Abb. 11. Milztransplantat von Maus auf Ratte, 4 Monate alt. Die Verstärkung der kollagenen Bänder durch elastische Fasern zeichnet sich deutlich ab. Zwischen den kollagen-elastischen Partien nur stark reduzierte Häufchen aus freien Zellen. Daneben freie Zellen ohne kollagen-elastisches Stützgerüst. Auch im Transplantatbett (Fettgewebe) kleine Rundzellhäufchen, besonders in der Nähe der mit Tusche injizierten Gefäßchen. Die punktierte Linie verläuft dicht am Rande des Transplantats. *a* Transplantat; *b* Bett. Formol, Orcein-Kernechtrot. 90 \times .

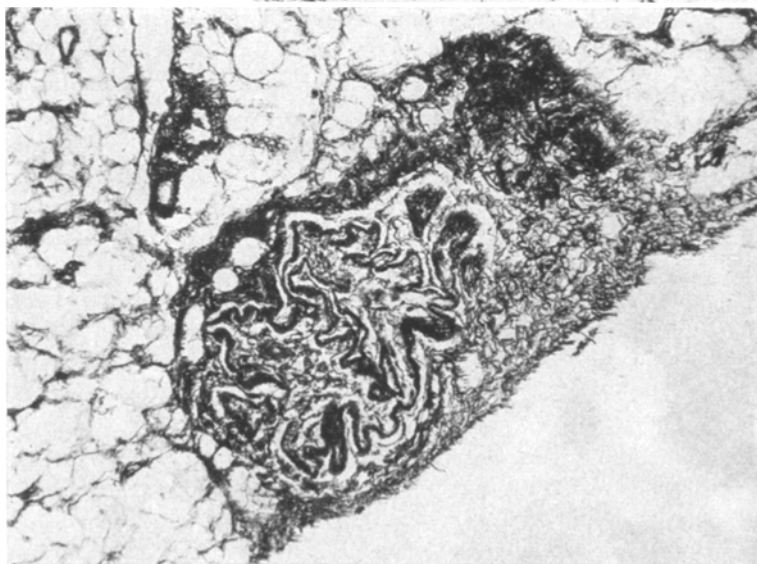
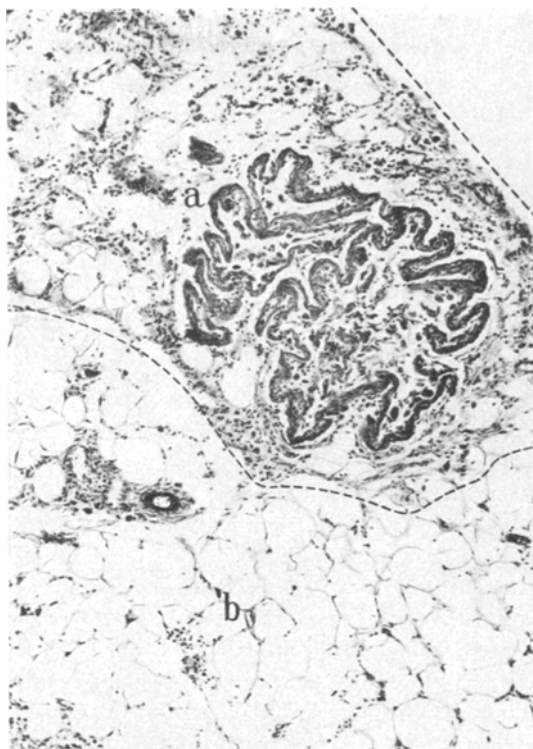


Abb. 12. Milztransplantat von Maus auf Ratte, 4 Monate alt. Das gleiche Transplantat wie in Abb. 11, einer der nächsten Schnitte. Das Transplantat enthält ein ausgedehntes argyrophiles Gerüst, das sich zum Teil mit den kollagen-elastischen Partien deckt, zum Teil darüber hinausgeht und auch in den Bezirken zwischen ihnen enthalten ist. Es stützt auch die in Abb. 11 anscheinend freiliegenden Zellen. Auch die Zellhäufchen im Transplantatbett (Fettgewebe) werden von einem argyrophilen Gerüst getragen (sind also abgesprengte oder abgewanderte Teile des Transplantats). Formol Silberimprägnierung, nach BIELSCHOWSKY. 72 \times .

3 Monate: Ähnlich. In den Zellhaufen des Transplantats, die Capillaren enthalten, einige Normoblasten (?).

3½ Monate: Die Zellhaufen zwischen den kollagenen Partien treten gegen früher etwas zurück.

4 und 6 Monate: Die Transplantate bestehen fast nur noch aus den kollagenen Bändern, die früher dazwischen gelegenen Haufen freier Rundzellen stärkstens reduziert. In die geschwungenen kollagenen Bänder viele elastische (Abb. 11) und argyrophile (Abb. 12) Fasern eingelagert. Auch die kleinen Haufen freier Rundzellen, die in Transplantatnähe um kleine Gefäßchen des Bettes herumgelagert sind, haben ein feines argyrophiles Gerüst (Abb. 12).

Besprechung.

Die Entwicklung der 6 Monate lang beobachteten intraperitonealen Transplantate von Mäusemilz auf Ratten läßt sich also folgendermaßen zusammenfassen: Das Mäusemilzgewebe wächst regelmäßig auf der Ratte an. Eine Demarkation durch den Wirt erfolgt nicht. Manchmal bildet sich das Transplantat selbst eine Umhüllung von zwei oder drei dünnen kollagenen Fasern. Ihre Quelle sind Fibroblasten, in die sich Histiozyten oder andere Zellen verwandelt haben, die in der ersten kreislauflosen Zeit das Transplantat überstürzt verließen. Es bleibt unbegrenzt am Leben, ohne daß es vom Wirt aus vascularisiert wird. Ein paar capilläre Gefäße des Wirts gehen unmittelbar in einige ehemalige Sinus der roten Pulpa über, die zu Capillaren umgestaltet wurden. Sie bilden in dem Transplantat einen dürftigen geschlossenen Kreislauf. Der ursprünglich poröse Schwamm der roten Pulpa verödet kollagen. Die Zentralarterien degenerieren, und mit ihnen gehen die Follikel zugrunde. Größere Trabekelgefäße obliterieren. Eine Rekanalisierung kann stattfinden (s. Abb. 11 in KNAKE 1955), doch bleibt das neue Lumen und die durchströmende Blutmenge gering. In das Kollagen werden an bestimmten Stellen starke Bündel elastischer Fasern eingelagert. Das argyrophile Gerüst bleibt in seinen groben Stützfasern bestehen, das feinere Faserwerk geht in den kollagenen Fasern auf. Einige Lymphocyten und auch andere weiße Blutzellen bleiben in dem Transplantat dauernd in untypischer Lagerung erhalten. Das verödete Restgebilde stammt ausschließlich vom Spender, keinesfalls vom Wirt.

Damit stehen unsere Befunde in einem überraschenden Widerspruch zu den bisherigen Ergebnissen der Heterotransplantation sowohl der klinischen Chirurgie wie der experimentellen Forschung.

Die Bewertung von Heterotransplantaten durch Chirurgen wurde eingangs schon erwähnt; es besteht volle Einigkeit darüber, daß sie absterben.

Von der experimentellen Forschung wurde die artfremde Verpflanzung fast nur unter einem bestimmten Gesichtspunkt studiert. Wie man seit langem weiß (WOGLOM), können einige maligne Geschwülste, aber nicht normale Gewebe erfolgreich in das Gehirn oder in die vordere

Augenkammer einer fremden Tierart verpflanzt werden. Die näheren Bedingungen hat unter anderen GREENE in den letzten Jahren erforscht. Nach ihm ist diese Heterotransplantabilität nicht eine starre Eigenschaft, die eine maligne Geschwulst besitzt oder nicht besitzt. Vielmehr ist sie ein Zustand, den ein Tumor bei fortschreitender Malignität erwerben kann.

Zu diesen klinischen und experimentellen Feststellungen steht unser eigener Befund in krassem Widerspruch, daß nämlich ein *normales* Gewebe bei heterologer intraperitonealer Verpflanzung reizlos und auf die Dauer einheilen und sich als verödeter Transplantat-Restkörper unbegrenzt halten kann. Wir sind überzeugt, daß dieser Widerspruch ausschließlich die Folge verschiedener Methoden und von Geweben mit verschiedenem Sauerstoffbedürfnis ist und daß unsere Versuchsanordnung und unsere Ergebnisse die natürlichen Verhältnisse *reiner* widerspiegeln.

Wenn nämlich zu dicke Gewebstücke verpflanzt werden, wie es gewöhnlich geschieht, so müssen sie während der ersten kreislauflosen Zeit zumindest im Zentrum absterben. Denn Nährsubstanzen und Sauerstoff dringen bis dorthin allein durch Diffusion zu langsam vor, wie auch Abbauprodukte durch Diffusion allein von hier ungenügend abtransportiert werden. Die Verhältnisse werden in vielen Experimenten noch dadurch verschlechtert, daß man die äußeren Schichten des Transplantats in der Zeit zwischen Herausnahme und Einpflanzung eintrocknen läßt; aus der Gewebezüchtung wissen wir, daß schon geringe Wasserverluste, also eine schwache Hypertonie (KNAKE 1933, 1934, 1940), im Gegensatz zu schwacher Hypotonie (KNAKE 1933, 1934, 1940), das Gewebe schwer schädigt, wenn nicht gar tötet. Das dadurch schon mitgenommene Transplantat wird dann oft, z. B. bei subcutaner oder intramuskulärer Verpflanzung, in ein Bett gelegt, das selbst wund ist und einen lokal unterbrochenen Blutkreislauf hat, weil es durch scharfe Durchtrennung oder stumpfes Dehnen der Gewebsschichten angelegt wurde, wobei Gefäße zerrissen werden. Oft genug kommen Bakterien hinzu, weil nicht streng aseptisch gearbeitet wird. Sie wirken nicht nur toxisch, sondern sind für das Transplantat auch Konkurrenten in bezug auf Sauerstoff und Nährstoffe. Darüber hinaus können sie als Adjuvans für die antikörperauslösende Wirkung von denaturiertem Eiweiß des geschädigten und partiell absterbenden Transplantats fungieren; beide zusammen könnten den Wirt tatsächlich gegen das verpflanzte Gewebe sensibilisieren. Allerdings wäre dieser Tatbestand ausschließlich als ein Artefakt anzusehen. Er ist, wie wir andernorts ausführlich begründet haben (KNAKE 1955), nach unserer Überzeugung nicht naturnotwendig mit einem Transplantationsvorgang verbunden. — Daß Transplantate *unter diesen Umständen* eine heftige entzündliche „Abwehr“-Reaktion

des Wirts hervorrufen, die sie vollends an der Wiedererholung hindert, erscheint uns ganz einleuchtend.

Im Gegensatz dazu berücksichtigen wir die natürlichen Lebensbedingungen des verpflanzten, zunächst kreislauflosen Gewebsstückes nach Möglichkeit (KNAKE 1950). Wir halten unsere Transplantate recht dünn, so daß auch für die zentralen Schichten die Versorgung durch Diffusion in der ersten Zeit so weit genügt, daß keine irreversiblen Veränderungen geschaffen werden.

An anderer Stelle haben wir auseinandergesetzt (KNAKE 1950), daß — nach WARBURG (1926) — die einzuhaltende Grenzschnittdicke von dem Sauerstoffbedürfnis des Gewebes, den Diffusionskonstanten dieses Gewebes für Sauerstoff und Kohlensäure und von dem am Ort herrschenden Sauerstoffpartialdruck abhängt und folglich für verschiedene Gewebe verschieden ist.

Daß die Schichtdicke des Transplantats tatsächlich ein limitierender Faktor ist, zeigen erneut unsere Kontrollserien mit dickeren Transplantaten, in denen wir also nicht Rasiermesserschnitte, sondern Organscheiben verpflanzten (s. die Tabelle auf S. 550).

In der einen Kontrollserie transplantierten wir etwa 3 mm dicke Scheiben aus Rattenmilz in die Mesotestes von Mäusen, und in der zweiten Kontrollserie $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{2}$ Mäusemilz in die Mesotestes von Ratten. In der ersten Serie wurden die Transplantate nach 3, 6, 7, 8, 14 und 36 Tagen, in der zweiten nach 1, 2, 3, 6, 7 Tagen, 2 Wochen, 1, 2 und 3 Monaten histologisch untersucht.

Die Transplantationen von Rattenmilz auf Maus waren schwierig, weil die gedrunghenen und kurzen Mäuse-Mesotestes sich nur schlecht über dem Milzstückchen zusammenschlagen ließen. Infolgedessen schlüpften diese öfter wieder heraus, und wir fanden sie einige Male frei in der Bauchhöhle oder an das Mesenterium angeheftet wieder. Durch die Manipulationen an diesen plumpen Nebenhodenfettkörpern kam es auch häufiger zu Petechien und zu stärkerem Ödem als bei der Verpflanzung von Mäusemilzstücken in die großen, geschmeidigen und leicht beweglichen Mesotestes von Ratten.

Der histologische Verlauf entwickelte sich bei beiden Kontrollserien mit dicken Milztransplantaten ganz anders als in unseren Versuchsreihen mit Rasiermesserschnitten von Milzgewebe. Die dicken Milzscheiben waren sehr schnell nekrobiotisch oder nekrotisch. Schon vom 2. Tage an waren sie in Granulationsgewebe eingehüllt, das in den ersten 8 Tagen immer breiter wurde, dabei aber locker blieb, dann jedoch faserreicher und dichter wurde und schließlich eine straffe Kapsel um das Transplantat bildete. Tuscheinjektion von der Bauchorta aus füllte in den ersten 14 Tagen wohl regelmäßig und reichlich die Gefäße des Granulationsgewebes. In das nekrobiotische Transplantat drang sie aber nicht oder nur ganz oberflächlich subcapsulär mit einigen wenigen Capillarsprossen des Granulationsgewebes ein. Schließlich aber durchsetzte das Granulationsgewebe das ganze Transplantat. Bei den Milzstücken, die stellenweise frei von der organeigenen Milzkapsel waren, geschah es früher, z. B. mit 14 Tagen, bei anderen erst später. So wurden die Transplantate vom Wirt aus vascularisiert. Überraschenderweise

erholten sie sich noch nach 14 Tagen oder 4 Wochen wenigstens partiell aus der Nekrobiose. Inmitten von Granulationsgewebe gewannen reticuläre Bezirke, anscheinend ehemalige Follikel, wieder Turgor. Entweder belebten sich rundliche, in Größe und Form an MALPIGHISCHE Körperchen erinnernde Gebilde neu, in denen Reticulumzellen weidenkätzchenartig an einem entsprechenden, etwa zirkulär angeordneten Gerüst hingen oder auch von ihm abfielen. Oder es lagen Beete von mosaikartig aneinanderhaftenden Reticulumzellen mit ausgebreiteten, wenn nicht gar geschwollenen Zelleibern inmitten von Granulationsgewebe oder Trabekelresten des Transplantats.

Die heterologe Transplantation von *dickeren Milzscheiben* verlief bei uns also im Anfang genau so, wie man es nach der Literatur (LEXER) erwarten mußte; die Transplantate waren nekrobiotisch, wenn nicht gar partiell nekrotisch, und wurden vom Wirt aus in eine straffe Kapsel eingehüllt. Der weitere Verlauf aber widerspricht allem, was über Heterotransplantation bekannt ist. Es wäre zu erwarten gewesen, daß sie vollkommen absterben und schließlich resorbiert würden; statt dessen erhielten sich Teile von Transplantaten in unseren Versuchsreihen. — Für eine endgültige Beurteilung sind unsere Beobachtungszeiten, 5 Wochen in der ersten und 3 Monate in der zweiten Kontrollserie, vielleicht noch zu kurz. — Wir können uns bis jetzt nicht erklären, warum unsere Versuchsergebnisse wiederum günstiger sind, als in der Literatur angegeben wird, und wollen die Frage weiter im Auge behalten.

Ferner arbeiteten wir streng aseptisch und kontrollierten uns diesbezüglich regelmäßig; nach jedem Experiment mit demselben Spender wurde aus der Schale mit Transplantationsmaterial auf Bouillon abgeimpft.

Wir legten außerdem unsere Transplantate in ein Bett, dessen Kreislauf intakt bleibt.

Die Mesotestes werden nach Medianschnitt der unteren Bauchwand mit Pinzetten auf feuchten Filtrierpapierscheiben auseinandergefaltet, die Rasiermesserschnitte des zu verpflanzenden Gewebes darauf ausgebreitet, die Mesotestes darüber locker zusammengeschlagen und in die Bauchhöhle zurückversenkt. Wenn es dabei auch öfter infolge der Manipulationen zu petechialen Blutaustritten und geringem Ödem kommt, so durchtrennen wir doch weder scharf noch stumpf Gefäße, was bei subcutaner Verpflanzung unvermeidlich ist.

Befolgt man diese methodischen Einzelheiten, die den physiologischen Erfordernissen lebender Gewebe möglichst angepaßt sind, so zeigen sich die Auswirkungen der Individual- oder Artfremdheit bei homo- bzw. heterologer Verpflanzung in reiner Form, ungetrübt durch akzessorische Schädigungen anderer Verpflanzungsverfahren, die das Transplantat ersticken und verhungern lassen.

Die Tatsache, daß in unseren Transplantationsexperimenten Gewebe von Maus und Ratte ohne Reizerscheinungen zusammenwachsen und

sich auch auf die Dauer vertragen, ist zunächst überraschend. Sie erscheint aber weniger ungewöhnlich, sobald man sich an die Erfahrungen der Gewebezüchtung erinnert: Auch hier verschmelzen Gewebe verschiedener Tierarten vollkommen miteinander. ALBERT FISCHER sah Herzkulturen von Embryonen von Ente und Huhn zusammenwachsen, OLIVO von Huhn und Taube, und HARRIS von Ratte und Maus, um nur einige Beispiele anzuführen.

Auch unsere Beobachtung, daß Transplantate sich von dem Blut eines artfremden Wirtes ernähren können, hat in unserer gewebezüchterischen Praxis Parallelen. Autologe Ernährung ist bei Gewebekulturen eine ganz ungewöhnliche Ausnahme, die höchstens einmal auf Grund einer besonderen Fragestellung ausgeführt werden dürfte (LANGMAN 1953a, b, c). Homologe und kombiniert homolog-heterologe oder auch rein heterologe Ernährung ist absolut die Regel. Bei heterologen Medien wird durch Ausprobieren festgestellt, welche am zuträglichsten sind. Für viele Gewebsarten gibt es schon überlieferte Regeln. ALBERT FISCHER sah Kulturen von embryonalem Entenherz in einem heterologen Medium aus Hühnerplasma und Hühnerembryonalextrakt ohne Schwierigkeiten 3 Monate lang wachsen. Zwar erwarben Gewebe von Kaninchenembryonen bei LANGMAN erst im Verlaufe von 1—2 Passagen die Möglichkeit, ein homologes oder heterologes Medium auszunützen. Erwachsene Gewebe (Kaninchen) starben in heterologem Medium (Katze) ab; aber LANGMAN gebrauchte dabei gerade die hierfür am wenigsten günstige Züchtungsmethode (auf Deckgläsern). Carrel-Flaschen oder Rollröhrchen bieten für solche Kombinationen viel bessere Aussichten. — Erwachsenes Mäusegewebe z. B. wird immer heterolog ernährt, da eine homologe Ernährung mit Mäuseplasma kaum durchzuführen wäre. Üblich ist für Mäusegewebe ein Medium, das aus Ratten-serum, Hühnerplasma und Hühnerembryonalextrakt gemischt ist; Rattengewebe wird gewöhnlich in einem Medium von Ratte und Huhn, Menschengewebe in einem solchen von Mensch und Huhn gezüchtet. Axolotlgewebe kultivierte CHLOPIN in hypotonisch gemachtem Kaninchenplasma. Eine Reihe von weiteren Beispielen besonders von Kaltblütlergewebe führt KIMURA auf. — In diesem Zusammenhang erscheint uns auch interessant, daß Gewebe in vitro auch bei heterologer Ernährung seine ursprüngliche Artspezifität beibehält. Entenzellen blieben entenspezifisch, obwohl sie einige Monate lang in Hühnermedien gezüchtet worden waren (ALBERT FISCHER). Heterolog ernährtes Gewebe baut artfremdes Medium in artgleiches um und scheidet gewisse Mengen davon in das artfremde Medium aus. Diese Experimente wurden von LANDSTEINER und PARKER ausgeführt und berücksichtigen sorgfältig die Möglichkeit, daß Detritus der Kulturen in das Medium übergehen

und Fehldeutungen veranlassen könnte; LANGMAN (1953d) glaubt auf Grund einer ungleich einfacheren Versuchsanordnung, daß das *in vitro* heterolog ernährte Gewebe Arteigenschaften der Tierart erwirbt, von der das assimilierte artfremde Medium stammt.

Weiterhin erscheint uns an unseren Befunden wichtig, daß sogar *Heterotransplantat* und Wirt einander nicht durch Immunantikörper schädigen (KNAKE 1955), obwohl, wie oben aufgezählt, bei unserer Versuchsanordnung Voraussetzungen für Bildung von Anti-Art- und Anti-Forssman-Antikörpern gegeben sind. — Vielleicht sind Normal- oder auch Immunhämolyse für das in manchen Transplantaten sehr reichlich abgelagerte Hämosiderin verantwortlich. Man muß dabei aber doch berücksichtigen, daß die normale Mäusemilz schon an sich reichlich Hämosiderin enthält und daß es durch die Schrumpfung der Transplantate auf engerem Raum zusammengedrängt wird. Wir sind nicht völlig sicher, daß in unseren Heterotransplantaten im Durchschnitt mehr Hämosiderin liegt als danach zu erwarten wäre.

Am bemerkenswertesten erscheint uns unsere Feststellung, daß Homöo- und Heterotransplantate sich nicht voneinander unterscheiden. Sie werden vom Wirtsorganismus völlig gleich behandelt; er läßt sie ohne Reizerscheinungen einheilen, und daran ändert sich auch auf die Dauer nichts. Doch bringt er sie langsam zur Verödung, indem er nur wenige Verbindungen zwischen seinen eigenen capillären Gefäßen und ebensolchen des Transplantats herstellt und mit seinem Blut durchströmt. An anderem Ort (KNAKE 1953a und 1955) haben wir beschrieben und abgebildet, daß er dagegen in körpereigenen autoplastischen Milztransplantaten auch Zentralarterien und viele Pulpavenen und Sinus mit seinen Gefäßen im Transplantationsbett verschmelzen läßt. Er durchströmt sie mit Blut und erhält dadurch die Organstruktur der Milz (KNAKE 1953a). — Diese Beobachtung, daß ein Wirtsorganismus nur unterscheidet, ob ein Transplantat körpereigen ist oder körperfremd, aber nicht, ob das körperfremde Transplantat artgleich oder artfremd ist, erscheint uns grundsätzlich wichtig.

Es wurde oben schon auseinandergesetzt, warum anderen Untersuchern des Transplantationsvorganges diese Feststellung entgangen ist. Bei ihrer Versuchsanordnung haben nach unserer Überzeugung nicht zur Sache gehörende Faktoren die eigentliche Versuchsfrage überlagert und das Ergebnis verfälscht.

Wir überblicken jetzt (KNAKE 1953a, b, c und 1955) ein genügend großes und vielseitiges, systematisch untersuchtes Material von Milztransplantaten, um uns für dieses Gewebe eine eigene Auffassung des Transplantationsverlaufes bilden zu können (s. Tabelle 1). Sie ist folgende:

Tabelle 1.

A. Transplantationsexperimente mit Rasiermesserschnitten von Milzgewebe.

Transplantationsart	Zahl der Empfänger- tiere (mit je 2—4 Trans- plantaten)	Beobachtungsdauer
Auto-	50	1—13 Monate
Iso- (zwischen Inzuchtbrüdern)	12	37 Tage bis 10 Monate
Homöo- (zwischen Inzuchtvettern)	28	1 Tag bis 6 Monate
Homöo- (zwischen Nichtverwandten)	74	1 Tag bis 13½ Monate
Hetero- (Maus → Ratte)	26	1 Tag bis 6 Monate

B. Transplantationskontrollexperimente mit dickeren Milztransplantaten.

Transplantationsart	Zahl der Empfänger- tiere (mit je 2 Trans- plantaten)	Beobachtungsdauer
Auto-	8	1 Tag bis 3 Monate
Homöo-	8	1 Tag bis 3 Monate
Hetero- (Maus → Ratte)	9	1 Tag bis 3 Monate
Hetero- (Ratte → Maus)	6	3—36 Tage

Der Wirtsorganismus nimmt jedes sterile und genügend dünne Milzstück, unabhängig davon, ob es körpergleich, artgleich oder artfremd ist, ohne Gegenreaktion auf. Falls nicht seine eigenen Gefäße im Transplantationsbett bei dem Verpflanzungsakt zerschnitten oder zerrissen wurden, verbinden sich einige mit Gefäßen des Transplantats. Nur bei körpereigenen (Auto-) Transplantaten geschieht dies reichlich, und nur hier werden auch größere Gefäße, nämlich Zentral- und wohl auch Trabekelarterien mit Gefäßen des Transplantatbettes verschmolzen und neu mit Blut durchströmt. Dabei mag die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung nicht ganz so üppig sein wie bei der Milz in situ. Doch reicht sie aus, um die Organstruktur aufrechtzuerhalten. Diese ist ja, wegen des für jede Zellart charakteristischen Sauerstoffbedarfs der Parenchymzellen, an eine ganz bestimmte Gefäßversorgung gebunden; die Organstruktur kann nur bei richtiger Gefäßanordnung bestehen. — Bei körperfremdem Gewebe, gleichgültig ob artgleich oder artfremd, ist der Mechanismus der Gefäßversorgung derselbe wie bei körpereigenen Transplantaten. Auch bei Homöo- oder Heterotransplantaten verschmelzen Gefäße des Wirts unmittelbar mit solchen des Transplantats. Tusche dringt von der Bauchorta aus bereits am 3. Tag regelmäßig bis in das Transplantat vor, zuweilen schon bis in sein Zentrum. Es besteht aber ein krasser Unterschied zum körpereigenen Transplantat in der Zahl und dem Kaliber der an den Wirtskreislauf angeschlossenen Transplantatgefäße. Ihre Zahl ist gering, und nur capilläre Gefäße werden wieder in Funktion gesetzt. Größere Gefäße degenerieren oder obliterieren. — Alle weiteren Veränderungen in körperfremden, homo- und

heteroplastischen Transplantaten sind sekundär; sie ergeben sich zwangsläufig durch die Sauerstoffarmut infolge der geringen Blutversorgung (KNAKE 1953 c).

So erklären wir das massenhafte — wahrscheinlich aktive — Abwandern freier Zellen aus dem Transplantat in den ersten Tagen. Wir sehen darin ein Suchen nach Sauerstoff und Nährstoffen und eine Flucht vor angehäuften Stoffwechselprodukten.

In der Gewebekultur spielt sich etwas Ähnliches ab, wenn man Stücke aus „Carrel-Häutchen“ auspflanzt (CARREL). Man versteht darunter die Schicht von weißen Blutkörperchen, die sich beim Zentrifugieren von Vollblut zwischen Erythrocyten und überstehendem Plasma absetzt. Sie sind ebenso wie unsere Milztransplantate in kürzester Zeit von einem Hof von ausgeschwärmten Zellen umgeben. Er hat immer die gleiche Zusammensetzung; am weitesten peripher liegen immer die granulierten Leukocyten, wie es auch bei uns der Fall ist (s. Protokoll, 1. Tag). Langsamer wandern die Histiocyten und am langsamsten die Lymphocyten. Diese 3 Zellarten bilden um das Mutterstück der Gewebekultur konzentrische Schalen mit verschiedenem Radius, wobei — wie bei uns im Transplantat — der der granulierten Leukocyten am größten ist. Sie sind auch die hinfälligsten; sie zerfallen bald.

Da unmittelbar am Rande des Transplantats im Bett ein funktionierender Kreislauf und damit bessere Verhältnisse als im Transplantat bestehen, bleiben die Zellen hier zunächst liegen. Auch die Umwandlung innerhalb des Transplantats von vielen nicht abwandernden Zellen in Fibroblasten und weiter in kollagenes Gewebe mit wenigen Fibrocyten halten wir für eine Anpassung an die geringe Durchblutung; denselben Vorgang kennt man aus reifendem Narbengewebe bei fortschreitender Obliteration der Gefäße. — Daß auch der Verlust der Organstruktur im homo- oder heteroplastischen Transplantat auf die Degeneration von Gefäßen und die dadurch veränderte Gefäßanordnung folgt, ist gerade an der Milz offenbar. Die MALPIGHISCHEN Follikel müssen mit den Zentralarterien zugrunde gehen, weil sie ja eine besondere Ausgestaltung ihrer Adventitia sind. — Daß das offene Maschenwerk von Bluträumen in der roten Pulpa obliteriert, hängt mit der Umwandlung vieler Reticulumzellen in eine Zellform mit geringem Sauerstoffbedürfnis, nämlich in faserbildende Fibrocyten, zusammen. Weiter ergibt es sich daraus, daß eine Durchblutung ausbleibt, weil ihre Quellen, nämlich Zentral- und Balkenarterien degeneriert oder verschlossen sind. Auch der Blutzerfall im Transplantat verläuft zu der wieder in Gang kommenden oder ausbleibenden Blutzirkulation parallel, wenn sie auch nicht der einzig bestimmende Faktor sein wird. — So werden tatsächlich alle Veränderungen im körperfremden Milz-Transplantat als sekundär verständlich, wenn man die Gefäßveränderungen als primär ansieht.

Für die Unterscheidung, ob ein Transplantat körpereigen oder körperfremd ist, ist offenbar das Genom des Wirts ausschlaggebend. Denn es gibt, abgesehen von chemischen, physikalischen oder sonstigen

äußeren Behandlungen (KNAKE 1953d), nur einen einzigen Fall, der ihn darüber hinwegtäuscht, daß ein Transplantat nicht seinem eigenen Körper entstammt. Das vermag nur ein Milzstück, dessen Ursprung zwar ein anderes, aber mit ihm erbgleiches Individuum ist. Dieser Fall tritt näherungsweise ein, wenn man Milzgewebe zwischen Wurfgeschwistern eines hochgezüchteten Inzuchtstammes verpflanzt. Solche Tiere entsprechen in Idealfällen, bei lange fortgesetzter Bruder/Schwester- oder Vater/Tochter-Inzucht, eineiigen Zwillingen.

Seit unserem ersten Bericht über Transplantationsversuche bei hochgetriebener Inzucht (KNAKE 1953c) haben wir diese ergänzt.

Wir arbeiten mit einem gelbweißen Ratteninzuchtstamm, der von Frau TIMOFFE viele Jahre lang ohne besondere Auswahl, dann von uns selbst seit 1945 in Bruder/Schwester-Inzucht und seit einem Jahr, soweit biologisch möglich, in Vater/Tochter-Inzucht (sonst Bruder/Schwester-Inzucht) gepaart wird. Bei Wurfgeschwistern („Inzuchtbrüdern“) ist schon eine große Annäherung an Erbgleichheit eingetreten, dagegen sind Mitglieder verschiedener Linien (nach unserer Bezeichnung „Inzuchtvettern“) untereinander noch weniger homogen. Unter Wurfgeschwistern tauschen wir nach der beschriebenen Methode Milztransplantate aus, indem wir Rasiermesserschnitte von der Milz des einen Tieres auf die Mesotestes seiner Geschwister legen, „Isotransplantate“.

Seit unserem ersten Bericht (KNAKE 1953c) haben wir weitere derartige Versuche an 9 Inzuchtbrüdern mit zusammen 20 Isotransplantaten gemacht. Die gesamte Beobachtungszeit beträgt jetzt 2—10 Monate. Das Ergebnis unserer neueren Versuche stimmt grundsätzlich mit dem seinerzeit mitgeteilten überein.

Die Isotransplantate sind immer Autotransplantaten ähnlich, denn wie bei diesen bleibt der Aufbau aus roter und weißer Pulpa erhalten; das Maschenwerk der roten Pulpa bleibt offen und enthält neben weißen Blutzellen aller Art sehr viele Erythrocyten. Von der Milz in situ unterscheiden sie sich trotzdem durch eine gewisse Verarmung an weißen und roten Blutzellen und eine teilweise kollagene Verstärkung des argyrophilen Gerüsts. In allen Fällen kann man sie ohne Kenntnis der Vorgeschichte deutlich von Homöotransplantaten zwischen nicht verwandten Ratten oder nicht genügend eng verwandten Ratten verschiedener Linien dieses Inzuchtstammes („Inzuchtvettern“) unterscheiden.

Auch bei den untereinander noch weniger erbähnlichen „Inzuchtvettern“ verhalten sich Transplantate im zeitlichen Ablauf, wenn auch nicht im Endergebnis, anders als bei heterozygoten, d. h. nichtverwandten Ratten. Die Gefäßveränderungen gehen langsamer vor sich, und die endgültige Verödung dieser Transplantate tritt später ein.

Von der Identität oder Nicht-Identität der betreffenden Erbfaktoren hängt also das Schicksal des verpflanzten Gewebes ab. Nun beeinflussen diese nicht etwa das Transplantat unmittelbar in allen seinen Strukturen. Sie wirken sich nur auf eine einzige Gewebekomponente aus, allerdings auf eine solche, die durch ihre Funktion eine Schlüsselstellung

inne hat, nämlich die Gefäße oder Gefäßwände. Stimmen die für die Gewebsverträglichkeit ausschlaggebenden Erbfaktoren überein, so bleiben die Wände der transplantateigenen Gefäße intakt, und die Gefäße werden neu durchströmt. Stimmen sie nicht überein, so degenerieren bzw. obliterieren diese.

Vor einiger Zeit haben wir die Vermutung ausgesprochen (KNAKE 1953c, d), daß die Gewebsverträglichkeitserbfaktoren über eine gefäß-erweiternde Substanz wirkten, die die Obliteration der Transplantatgefäße verhinderte, indem sie eine Hyperämie der kleinen Gefäße im Transplantatbett erzeugt. Jedoch ist auch eine Substanz in Erwägung zu ziehen, die eine trophische Wirkung auf die Gefäßwände des Transplantats ausübt und sie vor der — kürzlich ausführlich beschriebenen (KNAKE 1955) — Degeneration bewahrt.

Im Rahmen unserer Hypothese können wir nun auch einige *erfolgreiche* Verpflanzungen *körperfremder* Gewebe erklären, die, *im scheinbaren Widerspruch zu ihr*, nicht veröden.

Nach unserer Hypothese ist es die Regel, daß bei Körperfremdheit, also in Transplantaten mit anderen Gewebsverträglichkeitsfaktoren als bei dem Wirt, die Gefäße degenerieren oder obliterieren und daß infolgedessen das gesamte Transplantat verödet. Diese Regel läßt rein logisch einige Ausweichmöglichkeiten offen, die auch tatsächlich in der Natur realisiert sind.

Einmal können Gewebe so anspruchslos an Nährstoffen und Sauerstoff sein, daß es für sie wenig ausmacht, wenn sie als körperfremde Transplantate nur von einigen wenigen dünnwandigen Capillaren versorgt werden. Das gilt offenbar für solche Gewebe, die auch in situ gefäßlos sind, also schon normalerweise ausschließlich durch Diffusionsvorgänge existieren. Es sind Knorpel und Cornea. Unter unserem Gesichtspunkt ist es ganz verständlich, daß zwischen auto- und homologen, also körpereigenen und körperfremden Knorpeltransplantaten — wie unser Mitarbeiter WAGENFELD beobachtete — kein Unterschied ist.

Cornea-Homöotransplantate sollen allerdings trotzdem absterben und vom Wirt nur als Leitschiene benutzt werden (LÖHLEIN). Wenn dies der Fall ist, so möchten wir bakterielle Infektionen oder sonstige äußere Schädigungen als Ursache ansehen. (Entnahme aus Leichen!)

Ferner besteht theoretisch die Möglichkeit, daß auf extrachromosomalem Wege erreicht wird, was eigentlich Aufgabe des transplantatstützenden Gens wäre. Das Transplantat selbst könnte in bestimmten Fällen durch besondere Eigenschaften ähnliche Verhältnisse schaffen, wie sie sonst von den bei Empfänger und Spender übereinstimmenden Gewebsverträglichkeitsfaktoren hervorgerufen werden.

Ein Beispiel für diese Möglichkeit sind — nach unserer Deutung — die sog. Impftumoren. Sie sind homolog unter nichtverwandten Tieren erfolgreich verpflanzbar und verdunkeln dadurch — nach GORERS (1938) Worten — die Faktoren, die für das Schicksal von Transplantaten grundlegend wichtig sind.

An sich sind Geschwülste nur unter erbgleichen Tieren verpflanzbar, also innerhalb des Inzuchtstammes, in dem sie entstanden sind. Nun gibt es aber „Impftumoren“, die auch auf nichtverwandten Tieren der gleichen Art in hohem Prozentsatz angehen. Das Ehrlich-Ca., Jensen-Sa., Walker-Ca. und das Brown-Pearce-Ca. sind bekannte Beispiele für solche „Impftumoren“. Ursprünglich war jeder von ihnen einmal ein Spontantumor. Er wurde von dem Forscher, dessen Namen er trägt, mit Erfolg auf nichtverwandte Tiere der gleichen Art verimpft. Dabei durchliefen alle Impftumoren ähnliche Stadien. Zunächst gingen sie nur in geringem Prozentsatz an. Erst im Laufe vieler Passagen auf nichtverwandten Tieren nahm ihre „Virulenz“ erheblich zu. Manche, wie das Ehrlich-Ca., lassen sich heute auf nichtverwandte Mäuse mit fast durchgehendem Erfolg übertragen, so daß man darüber leicht vergessen kann, daß ihr Verhalten allen Transplantationsgesetzen widerspricht.

Zur Erklärung nimmt man an (GORER 1948), daß sie durch Mutation im Laufe der Tierpassagen genetisch vereinfacht wurden, so daß sie die für sie jetzt nur noch erforderlichen Gene auf nahezu allen Individuen ihrer Art vorfinden. Es gibt aber auch Impftumoren — wir werden später die Sarkome 37 und 180 als Beispiele besprechen (s. S. 556) —, die ihre spezifischen Gewebsverträglichkeitsgene behalten haben. Trotzdem wachsen sie auf Wirten an, auf denen sie diese nicht vorfinden.

Nach unserer Deutung erzwingen solche genetisch nicht vereinfachten Impftumoren ihr Gedeihen auf einem fremden Wirt dadurch, daß sie selbst die Obliteration ihrer Gefäße verhindern, indem sie im Transplantationsbett eine Hyperämie schaffen. Wir finden es nahelegend, dafür eine Eigenschaft heranzuziehen, die nur maligne Geschwülste haben, da nur diese auf einem fremden Wirt aktiv weiterwachsen, also homotransplantiert werden können. Diese spezifische Eigenschaft ist ihre aerobe Glykose, also ihre Fähigkeit, sich mit einem Säuremantel zu umgeben (WARBURG, POSENER und NEGELEIN).

In diesem Zusammenhang haben wir spekulativ erörtert (KNAKE 1954a, b), daß in saurem Milieu möglicherweise Stoffe aus inaktiven Komplexen frei gemacht werden, die auf capilläre Gefäße erweiternd wirken, also eine Hyperämie erzeugen. Wir denken an Histamin oder histaminartige Stoffe. Tatsächlich konnten inzwischen unsere Mitarbeiter O. KLAMERTH und HJ. STRUCK mit biochemischen Methoden nachweisen, daß es solche in *saurem* Milieu wieder aufspaltende Eiweiß-Histaminkomplexe gibt.

Ähnlich wie das regelwidrige erfolgreiche Wachstum von Impftumoren als Homöotransplantat erklären wir uns das auch gegen alle Transplantationsgesetze verstoßende erfolgreiche heterologe Wachstum des Putnoky-Tumors. PUTNOKY hat in seinen Darstellungen mehrfach betont, daß die nach ihm benannte Geschwulst ungewöhnlich virulent

war. Deshalb vermuten wir, daß auch sie auf dem von uns skizzierten Wege, also mittels einer großen aeroben Glykolyse im Transplantationsbett eine starke Hyperämie erzeugte, die die Gefäße im Bett und im Transplantat am Veröden hinderte.

Ursprünglich war der „Putnoky-Tumor“ nach PUTNOKYS Aussage das bekannte Ehrlich-Ca. der Maus; nach seiner freilich dürftigen Beschreibung möchten wir ihn eher für das Ehrlich-Sa. halten, was aber für die hier erörterten Zusammenhänge belanglos ist. Diese Geschwulst hat er viele Jahre lang heterolog auf Ratten verimpft; und zwar hielt er sie ausschließlich auf Ratten, nicht etwa wie EHRLICH bei seiner Zickzackimpfung, der zwischen Ratte und Maus abwechselte und die Passage auf der fremden Tierart auf wenige Tage beschränkte. Nur in großen Abständen schob PUTNOKY gelegentlich eine Mauspassage ein, um festzustellen, ob die Geschwulst auch auf dieser Tierart noch gedieh. — Gegen PUTNOKYS Versuch hat man eingewendet, daß er nicht, wie er glaubt, einen Mäusetumor auf Ratten, sondern eine zufällig entstandene Spontangeschwulst von einer Ratte auf weitere Ratten verimpft hätte. Aber selbst falls PUTNOKYS Kritiker recht haben sollten, so bleibt doch bestehen, daß diese Geschwulst ab und zu erfolgreich auf die Maus verimpft werden konnte, die dann also einen heterologen Wirt darstellen würde.

Nach unserer Vorstellung wäre es auch möglich, daß Impftumoren und auch der Putnoky-Tumor durch einen weiteren Hilfsmechanismus dieselbe Wirkung zustande bringen, die normalerweise eine Folge von übereinstimmenden Gewebsverträglichkeitsfaktoren ist. Es gibt nämlich Hinweise dafür, daß Tumortransplantate im Transplantationsbett Capillarsprossungen aktiv veranlassen. BROWNING nimmt deswegen an, daß sie über eine capillarinduzierende Substanz verfügen. Auch wir selbst (KNAKE 1954b) haben Capillarsprossungen im Transplantatbett zwischen ausgeschwärmten Zellen des Walker-Ca. beobachtet und beschrieben. Vielleicht genügt allein das saure Milieu in der Umgebung von Tumorzellen, um neue Capillaren aussprossen zu lassen. Aber auch das Vorhandensein einer besonderen Substanz mit dieser Wirkung kommt in Betracht. Die Anregung von BROWNING ist gewiß der systematischen Untersuchung wert.

Schließlich läßt sich noch ein Weg ausdenken, wie ein körperfremdes Transplantat den nachteiligen Folgen von nichtidentischen Gewebsverträglichkeitsallelen aktiv entgehen könnte. Falls es nämlich ohne Gefäße wachsen würde, böte es der Dissonanz zwischen Spender- und Empfängerorganen keine Angriffsfläche. — Auch diese theoretische Möglichkeit wird von der Natur tatsächlich verkörpert. Ihr entsprechen alle Geschwülste, die nicht im Gewebsverband wachsen, sondern sich als Einzelzellen in einem natürlichen Nährmedium, nämlich Ascitesflüssigkeit, ohne Gefäße vermehren (KLEIN).

Die bekanntesten Geschwülste dieser Art sind das Ehrlich-Ascites-Ca. von KLEIN und das Yoshida-Ratten-Sa. Aber ähnliche, wenn auch weniger verbreitete Tumoren gibt es in großer Zahl. Man kann viele Geschwülste durch entsprechende Impfung aus der soliden Wuchsform in die im Ascites wachsende Form umwandeln. Wir selbst haben das Jensen-Sa. und das Walker-Ca. lange Zeit so verimpft. Auch

die myeloische Leukämie, die von SHAY experimentell erzeugt wurde, existiert als solides Chlorom oder als leukämische Form im strömenden Blut und den Organen und läßt sich willkürlich von der einen in die andere Form überführen.

Unsere Auffassung von der Wirkungsweise der Gewebsverträglichkeitsgene über die Beeinflussung der Gefäßwände im Transplantat ist also nicht ohne heuristischen Wert.

Wir möchten feststellen, daß wir unsere Hypothese auf die Transplantation von Ratten- und Mäusemilzgewebe beschränken. Untersuchungen an anderen Objekten haben wir erst begonnen.

Unsere Hypothese des Transplantationsvorganges läßt sich in wenigen Worten formulieren als die „Wirkungskette: Gewebsverträglichkeitsgen — gefäßwirksame Substanz — Gefäße im Transplantationsbett und im Transplantat — Parenchym des Transplantats“.

Von hier aus fällt es uns leicht, an die hauptsächlich von LITTLE, BITTNER, STRONG und SNELL in Vererbungsexperimenten erarbeiteten „genetischen Gesetze der Transplantation“ anzuknüpfen. Besonders interessant erscheint sie uns in der Form, die ihr SNELL in den letzten Jahren gegeben hat (SNELL 1954a). Sie hat sich zwar nicht an allen untersuchten Fällen praktisch bewährt (BARRETT). Das ist aber bei der Vielseitigkeit und innigen Verflechtung der zusammenwirkenden biologischen Faktoren verständlich. SNELL (1954b) glaubt, daß die genetischen Gesetze der Transplantation sich letzten Endes als ebenso kompliziert erweisen werden wie die Blutgruppenregeln. — Sie hat ungefähr folgenden Inhalt:

SNELL hat die für die Empfänglichkeit oder Resistenz maßgeblichen Gene als Gewebsverträglichkeitsgene, histocompatibility genes, bezeichnet (SNELL 1948). In den bisher im Vererbungsexperiment mit Kreuzungen, Rückkreuzungen usw. durchgearbeiteten Beispielen waren immer mehrere Gene für den Transplantationserfolg entscheidend. Sie werden alle dominant vererbt. Nicht alle haben gleiches Gewicht. Einige setzen sich nur schwach durch; eine Geschwulst kann also unter Umständen auch auf einem solchen Wirt angehen, mit dem sie in diesen mehr nebensächlichen Genen nicht übereinstimmt. Sehr wichtig dagegen und meistens ausschlaggebend ist der Gen-Ort, den SNELL als H-2-locus bezeichnet und der im neunten Chromosom der Maus gelegen ist (SNELL 1954a). Er kommt bei verschiedenen Mäusestämmen in verschiedenen Ausführungen, Allelen, vor. In diesem Allel nun müssen Transplantat und Empfänger übereinstimmen, wenn die Verpflanzung erfolgreich sein soll.

Eine Ausnahme hiervon machen allerdings doch einige der schon oben besprochenen „Impftumoren“. Für zwei dieser „nicht-spezifischen Geschwülste“, wie Impftumoren in der amerikanischen Literatur heißen, für die Sarkome Sa. 37 und 180, wurde nachgewiesen, daß sie ihr ursprüngliches Allel H-2^d im Laufe der Impfpassagen nicht verloren haben (SNELL 1953b) und sich, obwohl der H-2-locus ein

sog. kräftiger Genort ist, auch auf fremden Wirten mit anderem H-2-Allel durchsetzen. Auf Geschwülste dieser Art bezieht sich unsere oben wiedergegebene Hypothese, daß sie die genetische Dissonanz übertönen, indem sie durch selbst induzierte Hyperämie oder Capillarsprossung das Veröden ihrer Gefäße verhindern (s. S. 554).

Nach SNELL kann man einem Wirt eine Toleranz für ein genetisch nicht zu ihm passendes Geschwulsttransplantat durch eine bestimmte Behandlung aufzwingen. Er bedient sich (KALISS und SNELL) dazu der von CASEY und KALISS angegebenen Vorimpfung von lyophilisiertem Gewebe, die als enhancing effect oder XYZ-Substanz bekannt ist (s. bei TOOLAN). Diese Behandlung kann einige Wochen und sogar Monate vor der Tumortransplantation erfolgen und muß spätestens einen Tag nach dieser erfolgt sein. Es muß eine ziemlich große Menge von lyophilisiertem Gewebe übertragen werden, etwa 500 mg; anderenfalls erzielt man nicht eine Toleranz, sondern eine Resistenz gegen die Geschwulsttransplantation, wie das ja aus vielen alten Arbeiten bekannt ist. Am besten wird die Toleranz durch Injektion von lyophilisiertem Milzgewebe erreicht; weniger gut wirkt Niere und noch schwächer Leber. Die Behandlung ist nur dann erfolgreich, wenn das injizierte lyophilisierte Gewebe von derselben Inzucht stammt wie das später zu verpflanzende Geschwulsttransplantat, dessen Anwachsen man begünstigen will (SNELL 1954a). Nach SNELL könnte das bedeuten, daß mit der Injektion die für die Geschwulst charakteristische H-2-Substanz verimpft wird. Es wäre auch daran zu denken, daß der Genort selbst übertragen wird. Das konnte aber SNELL durch den Nachweis ausschließen, daß auch die Vorimpfung der Mitochondrien- oder Mikrosomenfraktion gleich wirkt (SNELL 1952).

Es liegt für uns nahe, der von SNELL postulierten H-2-Substanz eine Wirkung auf die Gefäßwände des Transplantats zuzuschreiben, die ihre Degeneration oder Obliteration verhindert. Doch sind wir uns bewußt, daß wir uns hier auf dem Felde reiner Spekulation bewegen, die durch die bisher von SNELL und Mitarbeitern gefundenen Kriterien nicht gestützt wird.

Immerhin können wir auf einen von HAUSCHKA zitierten, bisher ungeklärten Befund hinweisen, den unsere Ergebnisse und Deduktionen in geradezu frappierender Weise verständlich machen: Während die solide Form des DBA-Lymphoms vier oder fünf passende Gewebsverträglichkeitsfaktoren auf dem neuen Wirt vorfinden muß, um bei subcutaner Impfung anzugehen, erfordert dieselbe Geschwulst als Ascites-Zelltumor, also ohne Gefäßstroma wachsend, nur zwei bestimmte Erbfaktoren. Daraus geht klar hervor, daß für die Transplantabilität auch dieses Lymphoms zutrifft, was wir für unsere Milztransplantate abgeleitet haben: Gewebsverträglichkeitsfaktoren haben *einen* Angriffspunkt an den Gefäßen des Transplantats.

Zusammenfassung.

Rasiermesserschnitte von Mäusemilzgewebe wurden streng aseptisch heterolog auf die Mesotestes (den Nebenhodenfettkörper) von Ratten verpflanzt. Die histologischen Veränderungen der Transplantate wurden systematisch bis zu einem halben Jahr verfolgt. Sie unterscheiden sich nicht von homologen Rattenmilz-Transplantaten.

Die heterologen Transplantate wachsen glatt und reizlos an. Einige wenige Capillaren des Transplantatbettes vereinigen sich unmittelbar mit ebensolchen des Transplantats. Die Zentralarterien degenerieren, Balkengefäße obliterieren und die meisten Sinus- und Pulpavenen kollabieren und veröden. Auch das Transplantat als Ganzes verödet unter starker Bildung kollagener und elastischer Fasern. Der ganze narbenartige Restkörper des Transplantats stammt vom Transplantat, nicht vom Wirt.

Als bemerkenswerte Befunde werden herausgehoben, daß das artfremde Gewebe nicht abgestoßen oder eingeschmolzen wird, daß es auf den Wirt nicht sensibilisierend wirkt und daß sich homologe und heterologe Transplantate, also artgleiche und artfremde, histologisch nicht unterscheiden.

Desgleichen haben sich bemerkenswerte Deutungen für das Verständnis der langsamen Gewebserstickung mit folgender Atrophie und Zellauswanderung und für die sklerosierende Narbenbildung ergeben.

Aus der nun vorliegenden Gesamtübersicht über 221 eigene Experimente, in denen je 2—4 Milztransplantate von Ratte bzw. Maus auto-, iso-, homo- und heteroplastisch verpflanzt wurden, wird für Ratten- und Mäuse-Milzgewebe eine Hypothese über den Transplantationsvorgang abgeleitet. Sie läßt sich kurz formulieren als die „Wirkungskette Gewebsverträglichkeitsgen — gefäßwirksame Substanz — Gefäße im Transplantationsbett und im Transplantat — Parenchym im Transplantat“. Einige natürlich vorkommende Ausnahmen von den Transplantationsregeln können erklärt werden, wenn man die Vorgänge an den Gefäßen im Bett und im Transplantat in den Mittelpunkt stellt. — Zum Schluß wird die genetische Hypothese der Geschwulsttransplantation in der Form dargestellt, die ihr SNELL in den letzten Jahren gegeben hat. Es wird außerdem auf die Verhältnisse bei einem bestimmten transplantablen Tumor, dem sog. DBA-Lymphom, hingewiesen. Dieses kann, je nach der Verimpfungsmethode, als kompakter Tumor mit Gefäßstroma oder als Ascites-Tumor ohne Gefäße wachsen. Dabei ist erwiesen, daß die Ascites-Form von 2 Erbfaktoren unabhängig geworden ist, die für das Anwachsen der kompakten Geschwulst unbedingt notwendig sind. Auch hier ist es also offensichtlich, daß die Gewebsverträglichkeitserbfaktoren *einen* Angriffspunkt an den Gefäßen haben.

Literatur.

- BARRETT, M. K., and W. H. HANSEN: J. Nat. Canc. Inst. **15**, 411 (1954). — BITTNER, J. J.: Publ. Health Rep. **1936**, 244 (über Milztransplantate). — BROWNING, H.: Cancer Res. **12**, 13 (1952). — CARREL, A., and A. H. EBELING: J. of Exper. Med. **36**, 365 (1922). — CASEY, A. E.: Siehe Lit. bei TOOLAN, H. W., J. Nat. Canc. Inst. **14** 745 (1953). — CHLOPIN, N.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **2**, 324 (1925). — FISCHER, A.: J. of Exper. Med. **39**, 577 (1924). — Pflügers Arch. **223**, 163 (1929). — GORER, P.: J. of Path. **47**, 231 (1938). — GORER, P. A., S. LYMAN and G. D. SNELL: Proc. Roy. Soc. Lond. B **135**, 499 (1948). — GREENE, HSN.: Cancer Res. **11**, 899 (1951). — Transplantation Bull. **1**, 127 (1954). — HARRIS, M.: Anat. Rec. **87**, 107 (1943). — Zit. nach H. SCHMIDT, loc. cit. S. 863. — HAUSCHKA, TH. S.: J. Nat. Canc. Inst. **14**, 723 (1953). — KALISS, N.: Canc. Res. **12**, 379 (1952). — KALISS, N., and G. D. SNELL: Cancer Res. **11**, 122 (1951). — KIMURA, R.: Tissue culture as applied especially within bacteriology and immunology, S. 136ff. Copenhagen 1953. — KLAMERTH, O.: Biochem. Z. **327**, 62 (1955). — KLEIN, G.: Exper. Cell Res. **2**, 291, 518 (1951b). — KLEIN, G., and E. KLEIN: Cancer Res. **11**, 466 (1951a). — KNAKE, E.: Arch. exper. Zellforsch. **14**, 611 (1933). — Dtsch. Z. Chir. **242**, 655 (1934). — Virchows Arch. **306**, 88 (1940); **319**, 321 (1950); **321**, 508 (1953a); **324**, 1 (1953b); **325**, 580 (1954b); **327**, 509 (1955). — Z. Naturforsch. **8b**, 298 (1953c); **8b**, 324 (1953d); **9b**, 507 (1954a). — LANDSTEINER, K., and R. C. PARKER: J. of Exper. Med. **71**, 231 (1940). — LANGMAN, J.: Proc. Kon. Ned. Akad. v. Wetensch., Ser. C **56**, H. 1, 6 (1953a); H. 1, 7 (1953b); H. 2, 214 (1953c); H. 2, 219 (1953d). — LEXER, E.: Die freien Transplantationen. Berlin 1919. — LITTLE, C. C.: Biol. Rev. Cambridge Philos. Soc. **22**, 315 (1947). — LÖHLEIN, W.: Mündliche Mitteilung. — MÜLLER, P. TH.: Vorlesungen über Immunität und Infektion, S. 191. Jena: Gustav Fischer 1917. — OLIVO, O.: Arch. exper. Zellforsch. **2**, 191 (1926). — PUTNOKY, J.: Z. Krebsforsch. **32**, 520 (1930); **39**, 451 (1933). — Amer. J. Canc. **32**, 35 (1938). — SCHMIDT, H.: Fortschritte der Serologie, S. 479. Frankfurt a. M.: Theodor Steinkopff (1950a); S. 830 (1950b); S. 4 u. 238 (1950c). — SCHÖNE, G.: Die heteroplastische und homöoplastische Transplantation. Berlin: Springer 1912. — SHAY, H.: Cancer Res. **11**, 29 (1951). — J. Nat. Canc. Inst. **15**, 463 (1954). — SNELL, G. D.: J. Genetics **49**, 87 (1948). — J. Nat. Canc. Inst. **13**, 719 (1952); **15**, 665 (1954a). — Transplantation Bull. **1**, 14 (1954b). — SNELL, G. D., E. RUSSEL, E. FEKETE and P. SMITH: J. Nat. Canc. Inst. **14**, 485 (1953b). — SNELL, G. D., P. SMITH and F. GABRIELSON: J. Nat. Canc. Inst. **14**, 457 (1953a). — STRONG, L. C.: J. of Exper. Med. **43**, 713 (1926). — STRUCK, HJ.: Noch nicht veröffentlicht. — TOOLAN, H. W.: J. Nat. Canc. Inst. **14**, 745 (1953). — WAGENFELD, M.: Virchows Arch. **318**, 250 (1950). — Ärztl. Forsch. **8**, 131 (1954). — WARBURG, O.: Über den Stoffwechsel der Tumoren, S. 68. Berlin 1926. — WARBURG, O., K. POSENER u. E. NEGELEIN: In O. WARBURG, loc. cit. S. 115. — WOGLOM, W. H.: Cancer Rev. **4**, 129 (1929). — YOSHIDA, T.: J. Nat. Canc. Inst. **12**, 947 (1952).

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