

Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 26 (1970)

Artikel: Knochenmarktransplantation : theoretische Grundlagen

Autor: Lindenmann, J.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-307832>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 30.01.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Knochenmarktransplantation: theoretische Grundlagen

J. LINDENMANN

Die Transplantation (oder vielleicht besser: die Implantation) von Knochenmarkzellen ist technisch nicht schwierig, und chirurgische Lorbeeren sind dabei wahrscheinlich nicht zu holen. Dagegen sind die immunologischen Probleme, die ja die ganze Transplantation beherrschen, hier besonders gravierend.

Betrachten wir zunächst die eingeführten Zellen: Soweit sie nicht von einem Individuum stammen, das genetisch identisch mit dem Empfänger ist, tragen sie Antigene an ihrer Oberfläche, die vom neuen Wirt als fremd erkannt werden. Wir wissen, dass alle Histokompatibilitätsantigene auf weissen Blutzellen ausgedrückt werden. Hinzu kommen die Antigene der erythrozytären Reihe, möglicherweise nicht nur die klassischen ABO-Antigene, die bei jeder Transplantation berücksichtigt werden, sondern vielleicht auch weitere Blutgruppenantigene.

Wir müssen auch bedenken, dass ein Implantat von dissoziierten Zellen, die in engem Kontakt mit dem Blut stehen, vermutlich nicht nur anfällig ist auf die üblichen Mechanismen der Transplantatabstossung, die, wie wir heute wissen, hauptsächlich zellulärer Natur sind, sondern auch ein empfindliches Ziel für humorale Antikörper bilden. In vielen Fällen, wo eine Knochenmarktransplantation indiziert erscheint, werden zahlreiche Bluttransfusionen vorangegangen sein. Die durch solche Transfusionen möglicherweise eingetretene Sensibilisierung kann dazu führen, dass eine sehr rasche und durch Immunosuppression nicht beeinflussbare Vernichtung der implantierten Zellen durch humorale Antikörper erfolgt.

Es kommt noch etwas dazu: In vielen Fällen ist es gerade die Immunfunktion der implantierten Zellen, die therapeutisch interessiert. Eine kräftige immunsuppressive Behandlung verbietet sich also von selbst, da man nicht gleichzeitig diejenige Wirkung vernichten will, derentwegen man den Eingriff überhaupt vornimmt.

Allerdings scheint es auf den ersten Blick besonders günstig zu sein, dass in vielen Fällen, in denen eine Knochenmarktransplantation in Betracht gezogen wird, der immunologische Apparat des Empfängers derart darnie-

derliegt, dass er auch ohne Immunsuppression dem Transplantat gegenüber reaktionslos bleibt. Damit wäre den implantierten Zellen eine reelle Chance gegeben, trotz genetischer Disparität anzugehen und sich zu vermehren.

Mit dieser Möglichkeit taucht aber eine andere Gefahr auf, jene der Transplantat-anti-Wirt-Reaktion. Diese Eventualität ist bei üblichen Organtransplantationen zweifellos stark übertrieben worden: Eine Niere, ein Herz enthalten fast keine Zellen, die fähig wären, immunologisch gegen den Wirt zu reagieren. Dagegen erweisen sich Suspensionen von Lymphknotenzellen, von Milzzellen oder von Zellen aus dem Ductus thoracicus als reich an immunologisch kompetenten Zellen. Wie steht es mit dem Knochenmark? Es scheinen da gewisse Unterschiede von Spezies zu Spezies zu bestehen, doch darf man wohl allgemein sagen, dass, obwohl das Knochenmark nicht überaus reich an immunologisch kompetenten Zellen ist, es solche Zellen mit Sicherheit enthält. Wichtig ist aber die Tatsache, dass das Knochenmark reich an Vorläufer-Zellen des immunologischen Systems ist.

Was werden nun die immunologisch kompetenten Zellen tun, wenn sie im wehrlosen Wirt landen? Sie werden, sofern wiederum genetische Disparität zwischen Spender und Empfänger besteht, auf Gewebsantigene stossen, die für sie erkennbar fremd sind. Sie werden durch diese Antigene zur Proliferation stimuliert, und es wird jene in ihren Details immer noch rätselhafte Krankheit entstehen, die als Transplantat-anti-Wirt-Reaktion bezeichnet wird.

Welche Möglichkeiten haben wir nun, diese fatalen immunologischen Reaktionen zu vermeiden? Zunächst einmal, wie bei allen Transplantationen, müssen wir versuchen, die antigenetische Unverträglichkeit zwischen Spender und Empfänger auf einem Minimum zu halten. Mit den heute zur Verfügung stehenden Histokompatibilitätstests ist das kaum in genügendem Masse möglich, am ehesten vielleicht mit dem sogenannten «mixed leukocyte test». Wir haben aber schon erwähnt, dass an die Abstimmung zwischen Spender und Empfänger noch höhere Anforderungen zu stellen sind als bei anderen Transplantationen.

Was insbesondere die Transplantat-anti-Wirt-Reaktion anbelangt, so könnten wir sie leicht vermeiden, wenn es gelingen sollte, die immunokompetenten Zellen aus dem Zellgemisch des Knochenmarks herauszusieben. Das Knochenmark enthält ja eine heterogene Mischung von Zellen verschiedener Funktionen und verschiedener Reifegrade. Selbst für die Rekonstruktion eines darniederliegenden immunologischen Apparats beim Empfänger brauchen wir nicht unbedingt immunokompetente, d. h. in ihrer Differenzierung bis zur irreversiblen Festlegung ausgereifte Zellen einzuspritzen, sondern es würde an sich genügen, die noch völlig indifferenten Stammzellen des Immunsystems zuzuführen.

Versuche, aus Zellgemischen jene zu isolieren oder wenigstens anzureichern, die immunologisch kompetent sind, waren von Erfolg gekrönt. Der Grundversuch besteht darin, die Zellpopulation nach ihrer Dichte zu fraktionieren und die verschiedenen so erhaltenen Subpopulationen auf ihren

Gehalt an immunokompetenten Zellen zu prüfen. Diese Fraktionierung nach Dichte ist nicht ganz einfach, da man dazu Dichtegradienten braucht, die keine starken osmotischen Schädigungen der Zellen bewirken. Albumingradienten haben sich hier bewährt.

Als Beispiel sei die Fraktionierung einer Population von Milzzellen der Maus erwähnt, wie sie bei uns von Frl. EUGSTER kürzlich durchgeführt worden ist [1]. Als Mass für die Immunokompetenz wurde die Fähigkeit einer bestimmten Zahl von Zellen genommen, bei neugeborenen Mäusen eine tödliche Schwundkrankheit («runting») auszulösen. Tatsächlich verhalten sich die Zellen der verschiedenen Fraktionen ganz ungleich, indem gewisse Fraktionen überhaupt kein «runting» hervorrufen, während andere in dieser Hinsicht sehr aktiv sind. Über die Anwendung dieses Prinzips bei der klinischen Knochenmarktransplantation wird PLÜSS anschliessend berichten (s. S. 264).

Aber die Entfernung aller immunokompetenten Zellen aus dem Inokulum ist im Grunde genommen unnötig; die einzigen Zellen, die wir wirklich zu fürchten haben, sind diejenigen, die imstande sind, gegen die Antigene des Wirts zu reagieren. Wäre es nicht möglich, nur gerade diese auszuschalten? Wir müssen uns vorstellen, dass diese Zellen eine Struktur haben, die sie befähigt, spezifisch die Fremdheit gewisser Antigenmuster zu erkennen. Das Bild von Schlüssel und Schloss, das man sonst auf die Beziehungen zwischen Antikörper und Antigen anwendet, kann auch hier herhalten: Wir stellen uns vor, dass einzelne Zellen den «Schlüssel» tragen, der zum «Schloss» des Antigens passt. Wird der Schlüssel ins Schloss geschoben und passt er, so wird die Pandorabüchse der Immunologie geöffnet, und wir werden von ihren guten und schlechten Gaben überschüttet. Es würde also genügen, den Schlüssel irgendwie zu verbiegen oder zu blockieren.

Neuere Untersuchungen von Herrn Prof. H. RAMSEIER an unserem Institut haben gezeigt, dass das tatsächlich möglich sein sollte. Diese Versuche fassen auf der Überlegung, dass wohl in einem Organismus Zellen mit allen möglichen Schlüsseln, um bei unserem Bild zu bleiben, die zu allen denkbaren Antigenen passen, vorhanden sein müssen, nicht aber jene Schlüssel, die zu den eigenen Histokompatibilitätsantigenen passen würden, da sich ja der Organismus im allgemeinen nicht selbst abstösst. Demnach – und diese Überlegung ist hier sehr wichtig – sind gerade diese Schlüssel für den Organismus fremd. Was aber fremd ist, dagegen kann man Antikörper machen. Und diese Antikörper ihrerseits sind genau das, was wir suchen: spezifische «Antischlüssel»-Antikörper, die den Erkennungsvorgang blockieren [2]. Wir haben den ganzen Vorgang «selektive immunologische Entwaffnung» genannt [3].

Ob sich dieses Prinzip auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen lässt, wissen wir noch nicht. Wir versprechen uns aber davon die Beantwortung vieler Fragen der Transplantationsimmunität.

Zusammenfassung

Die Transplantation des Knochenmarks stellt besondere Probleme, weil einerseits die implantierten Zellen besonders anfällig sind für die Wirt-

anti-Transplantat-Reaktion, andererseits ein Teil der implantierten Zellen selbst immunologisch kompetent ist und eine Transplantat-anti-Wirt-Reaktion auslösen kann. Im Augenblick scheinen drei Wege zur Überwindung dieser Schwierigkeiten gangbar: exakte Typisierung von Empfänger und Spender, weitgehende Elimination immunologisch kompetenter Zellen aus dem Implantat durch Zellfraktionierung und selektive immunologische Entwaffnung der kompetenten Zellen durch Antikörper, die gegen Erkennungsstrukturen an diesen Zellen gerichtet sind.

Résumé

Les greffes de la moelle osseuse sont techniquement faciles, mais elles se compliquent de problèmes immunologiques particulièrement ardu. Ainsi, la compatibilité antigénique du greffon et de son hôte doit être poussée le plus loin possible. A part le phénomène de rejet du greffon, commun à toutes les transplantations, la moelle osseuse, qui contient des cellules immunocompétentes, comporte le risque d'une réaction du greffon contre son hôte («graft-versus-host reaction»). Ce risque peut être évité si l'on prend soin d'éliminer toutes les cellules immunocompétentes par un fractionnement des cellules en gradients d'albumine. Cependant, il suffirait, en principe, de n'éliminer que les cellules capables de réagir contre les antigènes de l'hôte. Ces cellules portent à leur surface une structure exactement adaptée à l'antigène qu'elles reconnaissent. Il semble possible de produire des anticorps contre cette structure. Ces anticorps, à leur tour, effectuent ce que nous avons nommé un «désarmement immunologique sélectif».

Riassunto

I trapianti del midollo osseo tecnicamente sono facili ma sono complicati da problemi immunologici particolarmente ardui. Così, la compatibilità antigenica del materiale trapiantato e dell'ospite che lo riceve deve essere spinta al massimo. A parte il fenomeno di rigetto del materiale trapiantato, comune a tutti i trapianti, il midollo osseo, che contiene delle cellule immunocompetenti, corre il rischio di una reazione del materiale trapiantato contro il suo ospite («graft-versus-host reaction»). Questo rischio può essere evitato se si ha cura di eliminare tutte le cellule immunocompetenti mediante un frazionamento delle cellule in gradienti d'albumina. Ciononostante basterebbe in fondo di eliminare solo le cellule capaci di reagire contro gli antigeni dell'ospite. Queste cellule portano sulla loro superficie una struttura esattamente adattata all'antigene che riconoscono. Sembra che sia possibile di produrre degli anticorpi contro questa struttura. Questi anticorpi, a loro volta, effettuano quello che abbiamo chiamato un «disarmamento immunologico selettivo».

Summary

Bone marrow transplantation, while technically easy, is complicated by particularly difficult immunological problems. Antigenic disparity between graft and host must be kept to a minimum. Apart from the host-versus-graft reaction common to all transplantations, bone marrow, which contains immunologically competent cells, carries the risk of graft-versus-host reaction. This risk can be reduced if immunologically competent cells are eliminated by albumin gradient fractionation. However, it would be sufficient, in principle, to eliminate only those cells which are capable of reacting against the antigens of the host. These cells carry at their surface recognition structures

atching exactly the antigen to which they correspond. It seems possible to produce antibodies against these structures. Such antibodies could effect what we have termed "selective immunological disarmament".

1. EUGSTER H.: Graft-versus-host reactivity of mouse spleen cells separated on discontinuous albumin gradients. *Path. et Microbiol. (Basel)* 35, 315 (1970).
2. RAMSEIER H. und LINDENMANN J.: F₁ hybrid animals: Reactivity against recognition structures of parental strain lymphoid cells. *Path. et Microbiol. (Basel)* 34, 379 (1969).
3. RAMSEIER H. und LINDENMANN J.: Inhibition of recognition of transplantation antigens by specific antibody. Concept and findings (im Druck).

Adresse des Autors: Prof. Dr. J. Lindenmann, Leiter der Abteilung für experimentelle Mikrobiologie, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Gloriastrasse 32, CH-8006 Zürich.