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: Transplantation und Immunität

Autor: Ramseier, H.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307836

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: 09.12.2025

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

Institut für Medizinische Mikrobiologie, Abteilung für experimentelle Mikrobiologie, Universität Zürich

Transplantation und Immunität

H. Ramseier[1]

Im Jahre 1898 fand zwischen den Briten unter Lord Kitchener und den Derwischen des Sudans bei Omdurman eine mörderische Schlacht statt. Die Annalen dieser Schlacht vermerken unter anderem auch die Teilnahme eines noch sehr jungen britischen Kavallerieoffiziers, der, nachdem alles siegreich beendet war, in Kairo einen in der gleichen Schlacht verwundeten Freund auffand. Man beschloss, die Heimfahrt nach England gemeinsam anzutreten, doch der verwundete Arm des Freundes verhinderte eine Abreise. Der Arzt entschied, die Wunde müsse sofort mit einem gesunden Hautstück überdeckt werden und der persönlichen Krankenschwester des Patienten sei zu diesem Zweck ein entsprechend grosses Stück Haut abzunehmen. Die Ärmste schien wohl keine andere Wahl zu haben, als einen ihrer Arme hinzuhalten. Das Unterfangen musste jedoch abgebrochen werden, weil die Dame ohnmächtig wurde. Nun blieb nur noch ein Opfer – heute würden wir gewählter sagen: Spender – unser junger Kavallerist. Da eine ehrenwerte Flucht nicht möglich war, musste er, wohl oder übel, nun seinen Arm offerieren. In seiner Autobiographie über jene Zeit seiner Jugend beschrieb er nicht nur die Gefühle, die er beim Hin und Her des Messers empfand, sondern meinte auch «However, I managed to hold out until he had cut a beautiful piece of skin with a thin layer of flesh attached to it. This precious fragment was then grafted to my friend's wound. It remains there to this day and did him lasting good in many ways». Der Name des Spenders: Winston Spencer Churchill.

Der Vorfall gibt uns einen tröstlichen Hinweis dafür, dass sich selbst ein Mann vom Format Churchills irren konnte, wenn es um immunologische Probleme geht. Denn nach allem, was wir heute von der Organtransplantation wissen, konnte dieses Churchillsche Hautstück, auch wenn er es als noch so schön beschrieb, seinem Freund keinen dauerhaften Dienst erweisen. Es ist leider eher anzunehmen, dass es, wie jedes andere Organ, das zwischen genetisch verschiedenartigen Individuen der gleichen Spezies transplantiert wird, ein sogenanntes Homotransplantat oder Allotransplantat, bald einmal abgestossen wurde.

---

[1] Antrittsvorlesung, gehalten in der Aula der Universität Zürich am 14. Februar 1970.

Churchills Irrtum ist nicht nur verzeihlich – er war ja schliesslich kein Immunologe, und selbst wäre er einer gewesen, hätte er zu jener Zeit noch ungestraft eine solche Prognose stellen dürfen – sondern spiegelt die seit der Antike und teilweise bis zur Zeit des Zweiten Weltkrieges bestehende Ignoranz über das Schicksal transplantierten Gewebes wider. Der Gedanke und der Wunsch, unheilbar erkrankte Organe und besonders Extremitäten durch gesunde zu ersetzen, muss die Menschen schon seit langem bewegt haben. Transplantiert wurde denn auch, und der in vielen dieser Versuche fehlende Erfolg wurde oft durch die Schaffung von Legenden kompensiert. Viele Berichte wundersamer Heilungen sind uns überliefert. Das wohl Bleibendste daran ist, dass einige der Legenden nahmhafte Künstler, darunter Fra Angelico, zur bildlichen Darstellung angeregt haben.

Interessanterweise scheinen frühere Kulturen grössere Erfolge vorzuweisen. So will es die Überlieferung, dass bereits im 8. Jahrhundert v. Chr. Hinduchirurgen die Technik der gestielten Hautlappen beherrscht und auch erfolgreich angewandt haben. Da nur mit körpereigenen Hautlappen gearbeitet wurde, sind die Erfolge von einem immunologischen Standpunkt aus nicht anzuzweifeln, denn jedes Organ, Haut eingeschlossen, das von einer Stelle auf eine andere des gleichen Individuums transplantiert wird, heilt dauernd ein. Man nennt solche Transplantationen autochthone oder autologe.

Unsere westliche Zivilisation musste aber auch bei der wissenschaftlichen Erarbeitung der Transplantationsprobleme ganz vorne anfangen. Zarte Ansätze dazu sind erst im 19. Jahrhundert verspürbar. Einer davon waren die Experimente des Mailänders Barioni mit Schafen, die, wie er bemerkte, transplantierte körpereigene Haut akzeptierten, Haut anderer Schafe jedoch verwarfen. Diese überaus wichtige Erkenntnis der Unverträglichkeit von Organen genetisch verschiedenartiger Individuen muss auf die Zeitgenossen des Mailänders keinen grossen Eindruck gemacht haben. Wie so oft wurden diese Experimente nicht Ausgangspunkt einer geradlinigen, gezielten Forschung. Vielmehr ging die Entwicklung rückwärts in einen Irrgarten der Transplantation. Gegen Ende des 19. Jahrhunderts nämlich glaubte man, in der sogenannten Zootransplantation das Heil gefunden zu haben. Unter dem Begriff der Zootransplantation ist die Verpflanzung tierischen Gewebes auf ulzerierende Wunden von Patienten zu verstehen. Zeitweise müssen solche Operationen mit einer wahren Begeisterung und mit einem bemerkenswerten Mangel an Kritik durchgeführt worden sein. Haut von Hunden, Schafen, Kaninchen, Schweinen, Katzen, Ratten, Hühnern und Tauben wurde verwendet. Am beliebtesten jedoch waren Hautstücke von Fröschen, weil sie weder Haare noch Federn aufwiesen. Als nachteilig wurde nur das Pigment dieser Haut empfunden. Doch auch dies erwies sich als nicht besonders schlimm, denn es wurde mit Erleichterung bemerkt, dass das Pigment nach etwa 6–10 Tagen verschwand und damit die gleich gute Eigenschaft aufwies wie Haare und Federn anderer Tierarten.

Es ist selten angezeigt, über die Fehler früherer Generationen zu sehr zu lächeln, denn die Gefahr ist gross, selbst einmal zu den Belächelten zu gehö-

ren. Immerhin muss man sich wundern, warum niemand sich über Erfolg oder Misserfolg solcher Zootransplantationen vergewissern wollte. Eine einfache histologische Untersuchung der Tiertransplantate hätte ja bereits genügt, um festzustellen, dass nicht nur Pigment, Haare und Federn, sondern auch die ganze Haut verworfen wurden. Man scheint sich aber gerade vor solchen Untersuchungen gescheut zu haben, denn wer wollte schon das mit manchen Mühen zustande gebrachte Werk wieder zerstören? Erst viel später ist es dann klar geworden, dass Organtransplantationen über die Speziesgrenze – sogenannte Hetero- oder Xenotransplantate – gar keine Aussichten auf Erfolg haben können. Dank dieser Tatsache musste sich denn auch keiner der Zootransplantierten mit mit Federn geschmückter Haut abfinden. Hingegen stimmt es nachdenklich, dass noch heute, und sogar in der Schweiz, unter der Bezeichnung der Frischzelltherapie eine Form der Zootransplantation betrieben wird, von welcher Heilung der verschiedensten Leiden, nicht zuletzt auch von Krebs, erwartet wird.

Der eigentliche Anfang einer experimentellen Transplantationsforschung fällt mit jenem einer modernen Immunologie schlechthin zusammen, d. h. mit dem Beginn dieses Jahrhunderts. Es ist eine Art wissenschaftlicher Ironie, dass die Transplantationsforschung ihren Anfang unter einer ganz anderen Fragestellung nehmen musste, einer Fragestellung allerdings, zu der sie heute noch ganz enge Beziehungen unterhält, nämlich der *Krebsforschung*. Als intensiv, aber wenig erfolgreich, müssen heute die damaligen Bemühungen um die Erforschung des Entstehens maligner Gewebe bezeichnet werden. Spontan auftretende Tumoren, z. B. von Mäusen, wollte man durch Transplantation in gesunde Mäuse propagieren. Dies gelang hin und wieder, doch wurde bald einmal klar, dass Erfolg oder Misserfolg von der «Rasse» der verwendeten Mäuse abhing. So unterschied man denn zwischen empfindlichen Rassen und solchen, die den Tumor nicht annahmen und von denen man glaubte, sie seien natürlicherweise gegen Tumorgewebe resistent. Für einen dieser Tumorforscher, dem Dänen Jensen, muss es dann allerdings aufregend gewesen sein, zu beobachten, dass Tiere, bei denen der Tumor zuerst anging und sich dann später zurückbildete, sich gegenüber einer weiteren Inokulation von Tumorzellen völlig abweisend verhielten. Zum erstenmal kam der Verdacht auf, dass solche Tiere eine «künstliche» oder «erworbene» Immunität gegenüber dem Tumorgewebe aufweisen könnten. Der berühmte Paul Ehrlich erkannte diese Zusammenhänge und zog, soweit dies mit den damaligen Mitteln möglich war, auch die richtigen Schlüsse. Mit einer in der Bakteriologie gebräuchlichen Methode prüfte er die Wirkung einer Vorimpfung mit wenig «virulentem» Material auf jene einer Nachimpfung mit stark «virulenten» Tumoren. Diese Art von Vakzination nun hatte Erfolg. Dieser liess sich dadurch erklären, dass eine erworbene Immunität erzeugt wurde.

Ein eigentlicher Durchbruch jedoch war einem Schüler von Ehrlich, Georg Schöne, beschieden. Auf den von Ehrlich geschaffenen Erkenntnissen basierend, stellte sich Schöne die Frage, ob es wohl gelingen würde, Mäuse nicht nur mit Geschwulstgewebe, sondern auch mit normalem Gewebe gegen

das Wachstum maligner Tumoren zu immunisieren. Schöne fragte sich aber auch, ob umgekehrt Mäuse mit Tumorgewebe oder mit normalem Gewebe gegen normales Gewebe immunisiert werden könnten. Im Prinzip erfüllten alle diese Versuche die Erwartungen. Die Ergebnisse sind von grosser Wichtigkeit. Sie führten zur Erkenntnis, dass zwischen Mäusen, die mit Tumorgewebe oder die mit normalem Gewebe vorbehandelt waren, eigentlich kein Unterschied in der daraus resultierenden Immunität feststellbar war. Schöne gelang noch eine weitere wichtige Entdeckung. Er bemerkte, dass es ihm, wie er schrieb, «trotz vielfachen Bemühungen nicht gelang, als Ursache dieser Immunität Antikörper im Blut nachzuweisen». Obwohl damals in seiner Bedeutung noch nicht erkannt, hat Schöne damit bereits ein wichtiges Prinzip der Transplantationsimmunität vorweggenommen, dass nämlich diese Immunität eine durch Zellen und nicht durch Serum bedingte Immunform ist. Schliesslich soll nicht vergessen werden, dass Schöne es war, der 1908 den Begriff der «Transplantationsimmunität» prägte.

Die Versuche von Schöne, wie auch jene seiner Vorgänger und Zeitgenossen, wurden durch *einen* beklagenswerten Umstand erschwert. Alle Forscher jener Zeit bemerkten die Irregularität, mit der Tumor- oder Normalgewebe von Mäusen angenommen oder abgestossen wurde. Selbst Tiere ein und derselben «Rasse», um bei der damaligen Terminologie zu bleiben, erwiesen sich als unzuverlässig, und die Ergreifung von Vorsichtsmassnahmen, wie etwa jene, die Tiere vom gleichen Lieferanten zu beziehen oder unter vielen Hunderten gleich gehaltenen und gefütterten einige besonders gleich aussehende auszuwählen, waren ohne Erfolg. Aber auch hier hatte Schöne einen genialen Gedanken. Er entschloss sich, Tiere selbst zu züchten und tatsächlich zeigte sich, dass Haut, die zwischen jungen Geschwistern eines Wurfes transplantiert wurde, mit grösserer Regelmässigkeit als bis anhin angenommen wurde. Zwei Möglichkeiten schienen Schöne für dieses Resultat in Frage zu kommen: die Jugend der Tiere oder ihre Blutsverwandtschaft, und mit sicherem Instinkt wählte er die Verwandtschaft. Dass es aber selbst unter diesen Bedingungen immer noch Tiere gab, die Haut eines Geschwisters abstiessen, dafür fehlte Schöne jede Erklärung.

Heute wissen wir, was Schöne gefehlt hat, und es ist unschwer sich vorzustellen, wieviel weiter fortgeschritten die Transplantationsforschung wäre, hätten die Forscher der Jahrhundertwende dieses fehlende Glied der Kette besessen. Was ihnen allen fehlte waren genetisch *reine* Tiere, also solche, die untereinander weitestgehende Identität aufweisen. Die Natur kennt einen solchen Zustand. Eineiige Zwillinge sind genetisch identisch, während zweieiige Zwillinge es bereits nicht mehr sind. Der Zustand eineiiger Zwillinge kann bei Tieren erzwungen werden durch eine rigorose Inzucht. Die Zuchtmethode besteht darin, dass über mindestens 20 Generationen Bruder mit Schwester oder Vater mit Tochter gepaart werden. Unter Individuen solche Tiere können nun Gewebe jeglicher Art ausgetauscht werden, ohne dass eine Abstossung eintreten würde.

Seit etwa 1920 sind zahlreiche solcher Inzuchtstämme von Mäusen ent-

standen. Sie unterscheiden sich in vielen Merkmalen, unter anderem auch in dem für unsere Diskussion wichtigen Grad der Gewebeverträglichkeit oder Histokompatibilität. Während also beispielsweise Mäuse desselben Inzuchtstammes histokompatibel sind, besteht zwischen *verschiedenen* Mäuseinzuchtstämmen ein mehr oder weniger grosser Grad an Inkompatibilität.

Es leuchtet ein, dass erst mit dem Vorhandensein solcher Kollektive genetisch gleichartiger und genetisch verschiedenartiger Tiere eine vernünftige Transplantationsforschung einsetzen konnte. Erst mit der Ausschaltung genetisch bedingter Variabilitäten und deren kontrollierter Verwendung war es möglich, die Gesetzmässigkeiten der Abstossung von Fremdgewebe zu studieren. Man sollte annehmen, diese Überlegungen seien so einfach, dass eigentlich niemand mehr mit genetisch heterogenem Tiermaterial Transplantationsforschung betreiben würde. Aus den verschiedensten Gründen geschieht dies aber trotzdem noch. Wenn immer aber die genetische Heterogenität nicht gerade jener Punkt ist, den man untersuchen möchte, wird die Aussagekraft solcher Experimente geschmälert. Zugegebenermassen ist die Auswahl an Inzuchttieren nicht besonders reichhaltig. Unter den Säugern, die natürlich am meisten interessieren, umfasst sie nur die Arten Maus, Ratte, Hamster und Meerschweinchen, und die Zahl der vorhandenen Inzuchtstämme nimmt in der gleichen Reihenfolge ab.

Die Schaffung dieses entscheidend wichtigen Instrumentariums hätte nun der Transplantationsforschung einen starken Impuls verleihen sollen. Aus zwei Gründen ist dies aber nicht eingetreten. Der eine Grund ist in der Tatsache zu suchen, dass in Deutschland, wo ja diese Arbeitsrichtung ihren Anfang nahm, die medizinisch-experimentelle Forschung in den Jahren zwischen den beiden Weltkriegen einen starken Rückschlag erlitt. Der andere Grund liegt im Gewicht, das man damals der Forschung zumass. Man war an Transplantation nicht sonderlich interessiert, sondern vielmehr am Krebsproblem. Immer noch hoffte man, das Problem durch Impfung zu lösen. Dass sich diese Hoffnung nicht erfüllte und dass bei dieser Art von Tumorforschung eigentlich Transplantationsforschung betrieben wurde, wurde erst Jahre später erkannt – diesmal aber nicht mehr in Deutschland, sondern in England und in den USA.

Medawar war es, der in England mit seinen Schülern und späteren Mitarbeitern Billingham und Brent die Natur der Transplantationsreaktion systematisch zu untersuchen begann. Schon von allem Anfang an verfolgten diese und später ein ganzes Heer anderer Forscher ein dreifaches Ziel: 1. die Erforschung der Faktoren, die einer Gewebeunverträglichkeit zugrunde liegen; 2. die Erfassung der Faktoren, die eine Transplantationsimmunität erzeugen; 3. die Erforschung von Möglichkeiten, eine Immunität zu umgehen oder zu unterdrücken, um dadurch die Transplantation fremden Gewebes zu erlauben.

Bereits erwähnt wurde der lange Leidensweg, der schliesslich zur Erkenntnis führte, dass die Gewebeverträglichkeit zur «Rasse» der Tiere in irgendeiner Beziehung steht. Waren solche Tiere, z. B. Mäuse, nun aber als Inzucht-

stämme vorhanden, so zeigte es sich, dass unter den vielen Erbfaktoren solche vorhanden waren, die zur Transplantatverwerfung eine direkte Beziehung aufwiesen. Es ergab sich, dass im genetischen Material dieser Tiere mindestens 15 Loci Antigene bestimmen, die für die Gewebeunverträglichkeit verantwortlich sind. Mit Hilfe langwieriger Zuchtmethoden, die jener der Inzucht überlagert sind, konnte zudem gezeigt werden, dass unter diesen Histokompatibilitätsloci sich ein einziger befindet, der allein für den grössten Teil der Unverträglichkeit zuständig ist. Es gibt nun Mäusestämme, die sich nur in diesem, wie man sagt, starken Locus unterscheiden, und es gibt andere Mäusestämme, die in einem oder in wenigen der sogenannt schwachen Loci verschieden sind. Wird Haut zwischen so ausgewählten Mäusestämmen transplantiert, so ergibt sich eine klare Abhängigkeit zwischen den genetischen Unterschieden und der Abstossungsreaktion. Ist der Unterschied ausgeprägt, so überlebt ein Hauptstück selten länger als etwa zwei Wochen; ist der Unterschied jedoch gering, so vermag sich ein fremdes Hautstück bedeutend länger, oft sogar Hunderte von Tagen zu halten.

Demnach ist es klar, dass eine einzige Regel über Annahme oder Verwerfung eines Fremdorganes entscheidet: Ist der genetische Unterschied zwischen Spender und Empfänger gross, so wird eine starke Immunität hervorgerufen, die ihrerseits die unwiderrufliche Abstossung des Fremdtransplantats bewirkt. Je geringfügiger aber der Unterschied ist, desto schwächer wird im allgemeinen auch die Immunität werden und desto grösser sind die Überlebenschancen eines Fremdtransplantats.

Wie aber, und das war ja die zweite wichtige Frage, entsteht die Transplantationsimmunität und welches ist ihr Wesen?

Die meiste Information über Entstehung und Wesen der Transplantationsimmunität stammt aus Versuchen, bei denen Haut transplantiert wurde. Wir wollen, der Einfachheit halber, bei diesem Modell, das sich übrigens als sehr empfindlich erwiesen hat, bleiben. Doch wenn immer mich jemand fragt, wie denn eigentlich ein Stück transplantierter Haut von einem gewebeunverträglichen Wirt abgestossen wird, so bringt er mich damit in arge Verlegenheit. Schon viele Immunologen haben sich der Transplantation von Haut bedient und auch mit Befriedigung feststellen können, dass die Haut, je nach den gewählten Bedingungen, früher oder später auch verworfen wurde. Doch bis heute ist es ein Geheimnis geblieben wie die Antigene, die in einem Transplantat vorhanden sind, an den Körper abgegeben werden. Wir wissen auch nicht, wie die Zerstörung eines Transplantats genau vor sich geht.

Einer der wichtigsten Hinweise auf den Mechanismus der Abstossung eines Fremdtransplantats bezieht sich auf die Übertragbarkeit des Immunzustandes. Immunologen lieben die einfache Frage, wie sich eine Immunität von einem immunen auf ein normales Tier übertragen lässt, weil mit geringem Aufwand ein eminent wichtiges Problem gelöst werden kann. Es ist schon lange bekannt, dass sich viele Immunformen mit im Serum vorhandenen Antikörpern übertragen lassen. Als man dieses Verfahren bei der Transplantationsimmunität anzuwenden versuchte, blieb ein Erfolg aus: Tiere, die

grosse Mengen von Immunserum erhielten, wurden dadurch nicht immun. Nicht nur erwiesen sich Immunseren als inaktiv, sondern sie verursachten eine Verlängerung der normalen Abstossungszeit. Ist das Fremdgewebe ein Tumor, so kann sich diese Verlängerung fatal auswirken, denn das passiv gegebene Immunserum verhindert das Entstehen einer genügenden aktiven Immunität und der Tumor kann ungehindert weiterwachsen und das Tier töten. Immunserum kann also genau das Gegenteil des Erwarteten bewirken. Nun wurde die andere Möglichkeit, die Übertragung mit Zellen, versucht, und dies erwies sich als erfolgreich. Nicht jeder Typ von Körperzellen eignet sich aber für eine solche adoptive Übertragung, sondern nur lymphoide Zellen, wie sie in Lymphknoten, Milz und im Blut vertreten sind.

Etwas vereinfacht ausgedrückt, gibt es in der Immunologie zwei grosse Gruppen von Immunformen: solche, deren Mediatoren humorale Antikörper sind, und solche, die auf der Wirkung lymphoider Zellen beruhen. Nicht oft macht uns die Natur den Gefallen, eine ihrer Manifestationen unvermischt vorzuweisen. Dies gilt auch hier, und es gibt zahlreiche Übergänge zwischen diesen beiden Gruppen. Im grossen und ganzen aber darf behauptet werden, dass die Transplantationsimmunität eine zelluläre Immunität ist. Vieles spricht dafür, dass die Mechanismen, die ihr zugrunde liegen, mit jenen der zellulären oder verzögerten Überempfindlichkeit grosse Ähnlichkeiten aufweisen.

Wir müssen nun den Begriff «lymphoide Zellen» näher betrachten. Da er Zellen mit recht verschiedenen Immunfunktionen umfasst, ist die Frage berechtigt, welcher Zelltyp nun eigentlich bei der Abstossung eines Fremdtransplantats mitwirkt. Diese Frage wurde von verschiedenen Seiten angepackt und hat die übereinstimmende Antwort ergeben, dass es die sogenannt kleinen Lymphozyten sind. Es lohnt sich, wenigstens auf zwei der zahlreichen Modelle einzugehen, mit denen dieses Problem gelöst wurde.

Wenn Haut von einem Tier eines Inzuchtstammes auf ein Tier eines genetisch verschiedenartigen Stammes transplantiert wird, so lässt sich damit ein Immunprozess einleiten, bei dem etwa folgendes geschieht. Kleine Lymphozyten des Wirts erkennen die Antigene des Fremdgewebes und werden dagegen sensibilisiert. So aktivierte Zellen zerstören das Fremdgewebe. Die Reaktion ist also eine des Wirts gegen das Transplantat, oder eine Wirt-anti-Transplantat-Reaktion. Wir dürfen diese Reaktion so bezeichnen, weil Induktion und Exekution der Reaktion nur durch die Zellen des Empfängers eines Hauttransplantates möglich ist, denn die transplantierte Haut selbst weist keine lymphoiden Zellen auf. In einem gewissen Sinne ist die Haut also immunologisch passiv, der Empfänger, weil er über reaktionsfähige Zellen verfügt, immunologisch aktiv. Was geschieht nun aber, wenn anstelle von Haut lymphoide Zellen transplantiert werden? Solche Zellen sind, wie wir am eben erwähnten Beispiel gesehen haben, fähig, eine Immunreaktion auszulösen. Sie werden die Antigene des Wirtes erkennen und dagegen reagieren. Zu einer solchen Reaktion sind aber auch die Zellen des Wirtes imstande. Das Resultat ist eine Mischreaktion, mit der nicht viel Vernünftiges untersucht werden

kann. Es gibt nun aber eine genetische Situation, bei der nur die transplantierten Zellen gegen die Antigene des Wirtes reagieren können. Um eine solche Reaktion zu zeigen, muss zuerst eine züchterische Massnahme ergriffen werden. Werden Tiere zweier gewebeunverträglicher Stämme gepaart, so besitzen ihre Nachkommen, man nennt sie die 1. Filialgeneration, die Transplantationsantigene beider Elternstämme. Wenn wir nun lymphoide Zellen des einen oder des anderen Elternstammes in Tiere der 1. Filialgeneration transplantieren, so können diese Zellen die Antigene des anderen Elternstammes als fremd erkennen und dagegen reagieren. Ganz anders sieht die Sache für Tiere der 1. Filialgeneration aus. Sie besitzen ja bereits die Transplantationsantigene beider Eltern und gegen etwas, das man besitzt, kann man in der Regel immunologisch nicht reagieren. Jetzt ist wieder eine reine Situation entstanden, und man nennt sie eine Transplantat-anti-Wirt-Reaktion.

Diese Form der Transplantationsreaktion ist nicht so bekannt wie ihr Gegenstück, und man ist vielleicht versucht, sie als etwas reichlich gekünsteltes, als ein Laborphänomen, zu betrachten. Dies ist aber keineswegs der Fall, denn es gibt sehr reale klinische Parallelen dazu. Solche ergeben sich immer dann, wenn man gezwungen ist, Organe mit immunologisch reaktionsfähigen Zellen zu transplantieren.

Transplantat-anti-Wirt-Reaktionen sind vorzüglich geeignet, kleine Lymphozyten als jene Zellen zu definieren, die sowohl eine Transplantationsreaktion einleiten als auch durchführen. Werden reine Suspensionen solcher Zellen in ein Tier der 1. Filialgeneration injiziert, so findet als Ausdruck oder Folge der Erkennung der Fremdantigene vorerst eine Umwandlung der kleinen Lymphozyten in sogenannte Blasten – grosse undifferenzierte Zellen – statt. Diese Blasten teilen sich und bilden wiederum kleine Lymphozyten. Es sind nun diese Zellen, die das fremde Gewebe vernichten. In unserem Falle aber ist das fremde Gewebe ein Tier der 1. Filialgeneration. Die Folge der Reaktion ist, dass der Wirt schwer erkrankt und im Extremfall sogar stirbt.

Das zweite Beispiel, das wir betrachten möchten, ist die Transplantationstoleranz. Toleranz gegenüber einem Fremdgewebe ist in einem gewissen Sinne das immunologische Gegenstück zur Immunität, die man ja auch als Intoleranz bezeichnen könnte. Toleranz, Duldung fremder Transplantationsantigene, ist ebenso eine immunologische Reaktion wie die Abwehr gegen solche Antigene.

In neugeborenen Mäusen beispielsweise lässt sich eine Transplantationstoleranz recht einfach einleiten, weil bei solchen Tieren die Anwendung des Kuckuckseiprinzips recht gut gelingt. Mäuse verfügen zum Zeitpunkt ihrer Geburt und für Stunden nachher über einen sehr mangelhaft ausgerüsteten Immunapparat. Sie sind vom immunologischen Standpunkt aus gesehen noch beinah unbeschriebene Blätter. Werden Zellen eines gewebeunverträglichen Mäusestammes in Neugeborene injiziert, so hat der Empfänger grosse Schwierigkeiten, eigen von fremd zu unterscheiden. Das Ergebnis ist, dass die fremden Zellen schliesslich angenommen werden. Damit aber wird das Tier

zu einer Chimäre von Antigenen; es besitzt seine eigenen und die angenommenen fremden. Dies lässt sich leicht beweisen. Wenn die Tiere erwachsen sind, wird ihnen Haut des gleichen Mäusestammes transplantiert, von dem auch die damals eingeschmuggelten Zellen stammten. Obwohl es sich um fremde Haut handelt, können die Lymphozyten des toleranten Tieres die Fremdheit dieses Transplantats nun einfach nicht sehen. Das Hautstück wächst daher ungestört ein, wie wenn es sich um ein Stück eigener Haut handelte.

Man darf also annehmen, die Lymphozyten toleranter Tiere seien blind für die Fremdantigene, mit denen die Toleranz erzeugt wurde. Sie sind aber keineswegs blind für andere Antigene. Wenn daher Haut eines anderen Mäusestammes transplantiert wird, so erleidet diese eine ganz normale Abstossung. Diese spezifische Blindheit aber kann leicht korrigiert werden, wenn toleranten Tieren sehende Zellen eingespritzt werden. Über solche verfügt jedes Tier, das dem gleichen Stamm von Mäusen angehört wie die toleranten Tiere. Diese Zellen erkennen das Hauttransplantat, das vielleicht während 100 oder mehr Tagen ungestört florierte, als etwas Fremdes, reagieren dagegen und stossen es ab. Zellen, die dies zustande bringen, sind wiederum kleine Lymphozyten.

Die Erkenntnis, dass solche Zellen für die Abstossungsreaktion verantwortlich gemacht werden müssen, hat zu gewaltigen Anstrengungen geführt, die Funktion der Lymphozyten zu unterdrücken. Man hoffte damit die Überlebenszeit eines Fremdtransplantats verlängern zu können, oder, im Idealfall, eine Abstossung ganz zu verhindern. Es wurden auch manche Möglichkeiten gefunden; viele sind aber bei einer Organtransplantation beim Menschen nicht oder nur bedingt anwendbar. Hingegen ist eine Methode der Unterdrückung aus den Laboratorien der Experimentatoren in die Klinik hineingewachsen und findet dort mehr und mehr Anwendung. Einer der Pioniere dieses Verfahrens ist sogar ein Landsmann. INDERBITZIN bemerkte 1956, dass Seren von Kaninchen, die mit lymphoiden Zellen einer anderen Tierart immunisiert wurden, die Fähigkeit hatten, eine zelluläre Immunreaktion zu unterdrücken. Dies war später Ausgangspunkt für zahlreiche Anstrengungen, potente antilymphozytäre Seren herzustellen, ihre Wirkungsweise darzulegen und zu untersuchen und solche Seren zu reinigen, so dass sie auch beim Menschen ohne schädigende Nebenwirkungen angewendet werden konnten. Die Erfolge, die mit diesen Antilymphozytenseren erzielt wurden, sind in der Tat spektakulär. Bei Mäusen erlaubte eine Behandlung der Tiere mit solchen Seren nicht nur das Überleben stark unverträglicher Mäusehaut, sondern auch das Überleben von Haut anderer Tierarten.

Die erstaunlich starke Wirkung antilymphozytärer Seren bei der Unterdrückung der Transplantationsimmunität hat der Hoffnung Auftrieb gegeben, die immunologische Barriere, die sich einer Organverpflanzung entgegenstellt, sei gefallen. Eine unterschwellig euphorische Stimmung liess sich selbst in sonst trockenen wissenschaftlichen Zeitschriften nicht verkennen. Selten jedoch kann der Natur eine ihrer Einrichtungen abgerungen werden,

ohne dass ein Preis dafür zu bezahlen ist. Die Zeche ist, allerdings erst in den letzten Monaten, bekannt geworden. Es wurde mehr und mehr bemerkt, dass Patienten, die eine Organtransplantation erfolgreich überstanden hatten und bei denen eine Immunreaktion mit Hilfe von Antilymphozytenserum hatte verhindert werden können, eine verstärkte Neigung zur Entwicklung bösartiger Tumoren zeigten. Dies wurde auch im Tierexperiment festgestellt. Es gibt krebserregende Substanzen, mit denen in Mäusen Tumoren mit einer gewissen Regelmässigkeit erzeugt werden können. Nimmt man nun anstelle normaler Tiere solche, die mit Antilymphozytenserum behandelt worden sind, so steigt die Anfallrate stark an. Bemerkenswert ist auch, dass Zellen eines menschlichen Tumors, die von normalen Mäusen abgestossen werden, von Tieren, die Antilymphozytenserum erhalten hatten, nicht mehr verworfen werden konnten.

Es ist daher nicht von der Hand zu weisen, dass antilymphozytäre Seren nicht nur die Reaktion gegen die Transplantationsantigene eines Fremdorgans unterbinden, sondern auch jene gegen die in Tumoren vorhandenen Transplantationsantigene. Es ist eine durchaus ernstzunehmende Möglichkeit, dass ein normaler Mensch dank einer Transplantationsreaktion aberrierende Zellen abstossen kann. Fällt dieser Überwachungsmechanismus aus, wie etwa als Folge einer Behandlung mit Antilymphozytenserum, so scheinen sich solche Zellen ungestört entwickeln zu können.

Um aus diesem Dilemma herauszukommen, müssten wir über spezifischere Antilymphozytenseren verfügen, d. h. über Antiseren, die nur eine Immunreaktion gegen die in einem bestimmten Transplantat vorhandenen Antigene unterdrücken.

Ich möchte auf dieses Problem kurz näher eintreten, weil es mich in letzter Zeit stark beschäftigt hat und weil wir intensiv daran arbeiten. Hier muss ich auf die immunologische Situation bei Transplantat-anti-Wirt-Reaktionen zurückkommen. Wir haben gesehen, dass solche Reaktionen auftreten, wenn lymphoide Zellen in einem bestimmten Wirt fremde Transplantationsantigene erkennen und wenn dieser Wirt unfähig ist, sich gegen die eindringenden Transplantationsantigene zu wehren. Da diese Transplantationsreaktion durch die eingespritzten fremden Zellen hervorgerufen wird, wurde diese Reaktion ja auch eine Transplantat-anti-Wirt-Reaktion genannt. Nun kann argumentiert werden, dass die Fähigkeit der injizierten lymphoiden Zellen, im Wirttier Antigene zu erkennen, auf dem Vorhandensein gewisser Erkennungsstrukturen beruhen muss. Solche Strukturen sind nicht Transplantationsantigene, und sie fehlen daher auch dem Wirt. Man kann daher weiter argumentieren, dass das mit Injektionen behandelte Tier gegen diese Erkennungsstrukturen der transplantierten Zellen reagieren kann und dass sich vielleicht in seinem Serum Antikörper gegen die Erkennungsstruktur finden lassen. Auf Grund unserer Versuche muss angenommen werden, dass das tatsächlich zutrifft. Solche Antiseren sind nun spezifisch. Sie sind so spezifisch, dass bei Lymphozyten mit einem dieser Antiseren die Erkennung, sagen wir von Transplantationsantigenen A, verhindert wird, dass aber die gleichen

Zellen Transplantationsantigene B noch erkennen können. Die Erkennung von Transplantationsantigenen B kann mit Hilfe eines anderen Antiserums verhindert werden, ohne dass die Erkennung der Transplantationsantigene A gehemmt wäre. Diese Verhältnisse wurden bisher in vitro untersucht. Es ist daher im Moment eine brennende Frage, wie sich solche Antiseren in einem Tier nach Transplantation auswirken würden. Würden sie fähig sein, Tiere zu bewegen, ein Stück transplantierter fremder Haut länger als normal oder für immer zu dulden, so wäre damit ein antilymphozytäres Serum gewonnen, dessen Aktivität sich nur gegen die Antigene dieses einen fremden Hautstükkes richten würde. Gleichzeitig aber hätte das Tier die Möglichkeit, gegen alle anderen Antigene durchaus normal zu reagieren. Wir sind dieser Tage daran, dies zu untersuchen. Die wenigen Ergebnisse, über die wir im Moment verfügen, lassen hoffen, dass eine solche Unterdrückung prinzipiell möglich ist.

Sollten sich diese Ergebnisse bestätigen lassen, so wären wir in der Unterdrückung der Transplantationsreaktion einen Schritt weitergekommen. Ich möchte jedoch mit einem Wort der Vorsicht schliessen. Es ist Aufgabe der Grundlagenforscher, die für uns oft gewunden erscheinenden Pfade der Biologie zu finden. Manchmal, wenn die Konstellation dazu besonders günstig ist, gelingt es sogar zu verstehen, warum die Natur einen Vorgang so und nicht anders ablaufen lässt. Vom Auffinden eines biologischen Vorganges bis zu einer nutzbringenden Anwendung beim Patienten ist aber oft ein langer Weg zurückzulegen.

Adresse des Autors: Prof. Dr. H. Ramseier, Abteilung für experimentelle Mikrobiologie, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Gloriastrasse 32, CH-8006 Zürich.