Aus der I. Universitätsklinik für Chirurgie (Vorstand: Prof. Dr. A. Fritsch), Wien

Eingeladener Kommentar:

Untersuchungen über den Immunstatus bei langzeitüberlebenden Empfängern von allogenen Dünndarmtransplantaten im Rattenmodell

F. Mühlbacher

Dem Phänomen Toleranz begegnet man in der gesamten Biologie: Beginnend bei der Reaktionslosigkeit des Immunsystems gegenüber körpereigenen antigenen Strukturen (Selbsttoleranz), über die induzierte Toleranz gegenüber Alloantigenen, wie sie im Dünndarmtransplantationsmodell der Ratte (1) durch temporäre Immunsuppression erreicht wurde, bis zu jener pharmakologisch unterhaltenen Toleranz, wie wir sie der zur Routine gewordenen humanen Organtransplantation kennen. So verschieden wie die Erscheinungsformen dürften auch die der Toleranz zugrundeliegenden Mechanismen sein. Das Konzept der Toleranz gegenüber eigenen Antigenen wurde zuerst von Burnet 1959 (2) im Sinne der „Clone Deletion“ erklärt, dafür gibt es eine Serie von modernen Experimenten, daß diese Clone Deletion im Thymus erfolgt und zur Selbsttoleranz führt (3).

Die Induktion von Toleranz ist im Tiermodell an erwachsenen Individuen möglich. So z. B. durch spenderspezifische Transfusionen an der Ratte, durch vorübergehende Gabe von Cyclosporin (1) oder FK 506, durch Lebertransplantation ohne Immunsuppression in der Ratte (4), Maus (5) und vielen ähnlichen Experimenten. Es erhebt sich zwangsläufig die Frage, nach welchem Mechanismus diese Toleranz induziert wurde. Aus dem vorliegenden Experiment der Gruppe um Langrehr konnte klar nachgewiesen werden, daß die durch Cyclosporin induzierte Toleranz gegenüber dem allogenen Dünndarmtransplantat nicht nach der Clone-Deletion-Theorie funktioniert: Die Lymphozyten der Empfängertiere sind sowohl durch donorspezifische Antigene als auch durch Drittantigen normal zur Proliferation stimulierbar, zusätzlich behalten diese Zellen ihre zytotoxische Aktivität wieder sowohl gegen spenderspezifische Antigene als auch gegen ein Drittantigen. Dieses Experiment hat also die Clone-Deletion-Theorie als Mechanismus für diese Toleranzinduktion widerlegt. Interessant erscheinen mir die so im Nebenzug durchgeführten morphologischen Untersuchungen des transplantierten Dünndarms: Der gesamte

lymphatische Apparat ist verschwunden und durch Narben ersetzt, es finden sich vereinzelt lymphozytäre Zellinfiltrate deren Abstammung in diesem Experiment nicht untersucht wurde. Wahrscheinlich liegt hier der Schlüsselpunkt der Frage. Wenn schon nicht die Abwehrlage des Wirtsorganismus modifiziert worden ist, so muß die Antigenität des Transplantats modifiziert worden sein. Grundlach et al. (6) konnten zeigen, daß es beim Toleranzphänomen sowohl im Dünndarm als auch bei Herztransplantaten zu einer Depletion von Passenger-Zellen und dendritischen Zellen kommt, so daß die Antigenpräsentation im Wirtsorganismus offensichtlich nicht mehr möglich ist. Es dürfte sich also um eine aktiv unterhaltene Form der Suppression handeln (7, 8), die möglicherweise durch lymphozytäre Elemente mit Suppressorfunktion aufrechterhalten wird. Experimente mit adoptivem Transfer von toleranten Tieren innerhalb syngener Individuen sprechen zusätzlich für diese Hypo-

these. Leider sind wir vom Verständnis der induzierten Toleranz noch weit entfernt. So klar durchgeführte Experimente wie die von Langrehr et al. (1) helfen, Umwege auszugrenzen und ermöglichen dadurch einen Schritt näher zum Gesamtverständnis des Toleranzphänomens.

Literatur

- (1) Langrehr JM, Lee KKW, Hoffmann RA, Lohmann R, Neuhaus P, Schraut WH: Untersuchungen über den Immunstatus bei langzeitüberlebenden Empfängern von allogenen Dünndarmtransplantationen im Rattenmodell. Acta Chir Austriaca 1993;25:182-185.
- (2) Burnet FM: The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity. New York, Cambridge University Press, 1959.
- (3) Kappler J, Roehm N, Marrack P: T Cell Tolerance By Clonal Elimination in The Thymus. Cell 1987;49:273.
- (4) Zimmermann FA, Butcher HS, Davis G, Brons G, Kamada N, Turel O: Technique for orthotopic liver transplantation in the rat and some studies of the immunologic responses to fully allogeneic liver grafts. Transplant Proc 1979;11:571.
- (5) Quian S, Sun H, Demetris AJ, Fu F, Starzl TE, Fung JJ: Liver Graft Induced Donor Specific Unresponsiveness Without Class I and/or Class II Antigen Differences. Transpl Proc 1993;25:3362-363.
- (6) Grundlach M, Oluwole SF, D'Agati, Broelsch CE, Hard MA: The Role of Passenger Cells in Intestinal and Cardiac Allograft Rejection. Transp Proc (in press).
- (7) Fabre JW, Morris PJ: The mechanism of specific immunosuppression of renal allograft rejection by donor strain blood. Transplantation 1972;14:634.
- (8) Shizuru J, Taylor EC, Banks BA, Gregory AK, Fathman CG: Immunotherapy of the nonobese diabetic mouse: treatment within an antibody to T-helper lymphocytes. Science 1988;240:659.

Kongreßankündigungen

8. Berliner Gefäßchirurgisches Symposium

Termin und Ort: 11. bis 13. November 1993 – Berlin.

Organisation und Auskunft: Prof. Dr. W. Hepp, Gefäßchirurgie, Oskar-Helene-Heim, Clayallee 229, D-W-1000 Berlin 33, Tel. 06 / 030 / 810 04 - 387, Fax: 06 / 030 / 881 49 25.

10th Congress – International Society for Laser Surgery and Medicine – 7th International YAG Laser Symposium

Termin und Ort: 12. bis 17. November 1993 – Bangkok, Thailand.

Anfragen und Anmeldungen: C.C.E. (Thailand), 248 Ladprao Road (47), Bangkok, Bangkok 10 310, Tel. 00 662 / 538 - 53 32, 481 - 88 09, Fax 00 662 / 538 - 53 32.

DIVI '93 – 2. Kongreß der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)

Termin und Ort: 24. bis 27. November 1993 – Hamburg, Congress Centrum.

Kongreßsekretariat: DIVI '93, Congress Centrum Hamburg, Congress Organisation, Jungiusstraße 13, Postfach 30 24 80, D-W-2000 Hamburg 36, Tel. 06 / 040 / 35 69-22 45.

Symposium: Kolorektales Karzinom – Standards in Diagnose und Therapie

Termin und Ort: 27. bis 29. Jänner 1994 – Erlangen.

Organisation und Sekretariat: Chirurgische Klinik und Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg, Maximiliansplatz, D-W-8520 Erlangen, Tel. 06 / 09 131 / 85 35 58, Frau H. Scipio, Fax: 06/09131/85 46 75.

Korrespondenzanschrift: Prof. Dr. F. Mühlbacher, I. Universitätsklinik für Chirurgie, Alser Straße 4, A-1090 Wien.