

Aus der II. Med. Univ. Klinik – Städt. Krankenhaus Bürgerhospital
Saarbrücken, Saarland, Deutsche Bundesrepublik.
(Direktor: Professor Dr. med. Josef von Boros).

IMMUNOTOLERANZ – ALLERGOTOLERANZ¹

Von

G. FILIPP

P. B. Medawar hat das Phaenomen der Immontoleranz folgendermassen definiert: „It is the state of immunological non-reactivity that is brought about by exposing animals to antigenic stimuli before their immunological faculties have become mature“.

Nach Ansicht von *Billingham, Brent & Medawar* (1) repräsentiert die erworbene Immunotoleranz das Gegenteil der erworbenen Immunität. Sie entspricht einem Zustand, in dem die Säugetiere und Vögel in keiner Weise oder nur in beschränktem Masse die Fähigkeit besitzen, den Stimulus jener Antigene, deren Einwirkung sie in fötalem oder paranatalem Leben ausgesetzt worden waren, immunologisch zu beantworten (2).

Die spezifische immunologische Toleranz entspricht nach *Woodruff* (3) „einem Zustand, der durch reduzierte oder fehlende Reaktivität gegenüber einem einzelnen Antigen (oder einer Gruppe von Antigenen) welches normalerweise eine spezifische Reaktion auslösen würde, charakterisiert ist, und zwar infolge einer früheren Exposition des Organismus gegenüber dem gleichen oder einem eng verwandten Antigen. Ein Weg, auf dem dieser Zustand erzeugt werden kann besteht darin, dass das Versuchstier dem Antigen bereits in einem frühen Entwicklungszustand ausgesetzt wird, in dem es unfähig ist, in einer immunologisch ausgereiften Weise zu reagieren.“

¹ Dem Andenken meines tragisch verstorbenen Sohnes Géza gewidmet.

Die Immunotoleranz ist kein Alles- oder Nichts-Phänomen. Es existieren verschiedene Stufen der Immunoparese.

Die Immunotoleranz kann man am leichtesten gegenüber den Homotransplantaten erzeugen. Das stimmt mit der bereits im Jahre 1948/49 postulierten Meinung von *Burnet & Fenner* (4) überein, nach der die Körperzelle im Besitz einer begrenzten Anzahl wiedererkennbarer „Selbstmarkierungsbestandteile“ ist, und dass sich die Fähigkeit zur Erkennung des eigenen Zell-Typs im embryonalen und frühen postnatalen Leben entwickelt bzw. auftritt.

Das Phänomen der Immunotoleranz wurde durch *Traub* (5) im Jahre 1938 zum erstenmal beschrieben bzw. entdeckt. Er stellte fest, dass Mäuse, die in utero mit dem die lymphocytäre Choriomeningitis verursachenden Virus geimpft worden waren, sich später zur Bildung spezifischer neutralisierender und komplementbildender Antikörper unfähig erwiesen. *Owen* (6) stellte als einer der Ersten fest, dass im Falle einer prae-natalen oder früh-postnatalen Antigenexposition die Tiere nicht imstande sind, Antikörper gegenüber dem homologen Antigen zu bilden. Owen brachte die erste klare Demonstration der Immunotoleranz. Er untersuchte die immunologischen Folgen vasculärer Anastomosen zwischen Rinderzwillingen in utero. Zwillingspaare beim Rind besitzen in der Regel gemeinsames Chorion. Er wies ebenfalls mit Hilfe serologischer Methoden nach, dass die meisten Rinderzwillinge Erythrozyten – Schimären sind, d. h., dass jedes neugeborene Rind nicht nur eigene, sondern auch die Erythrozyten des Zwillings besitzt, was als Folge des embryonalen Blutaustausches gut verständlich ist. Der Zustand des Schimärismus ist jedoch viel länger als die Lebensdauer der roten Blutkörperchen, was mit dem intrauterinen Übertritt erythropoetischer Zellen erklärbar ist. Der Zustand des Erythrozytenschimärismus ist bei anderen Lebewesen sehr selten. In drei Fällen menschlicher Zwillinge wurde es bisher beschrieben.

Die obigen Feststellungen wurden in späteren Jahren im Grossen und Ganzen von vielen Forschern bestätigt. Die strenge Spezifität der immunologischen Toleranz, bzw. der

sogenannten Immunoparese, wurde ebenfalls hervorgehoben. Es ist anzunehmen, dass die antikörperbildenden Zellen die fremden Proteine infolge des neonatalen Kontaktes als nicht fremd empfinden bzw. registrieren. Es wurden selbstverständlich vielerseits Versuche unternommen, den feineren Mechanismus dieses besonderen Phänomens zu klären. Nach *Cinader, Pearce & Carter* (7) penetriert das Antigen in die unreifen antikörperbildenden Zellen der Embryos bzw. der neugeborenen Tiere ein, sodass diese Zellarten sozusagen gegen den Eintritt weiterer homologer Antigene blockiert werden.

Der gesamte Fragenkomplex hängt sehr eng mit dem Problem zusammen, ob die Antikörperproduktion auch in Abwesenheit des Antigens weiter laufen kann. Man kann die Frage folgendermassen formulieren: „Hängt der Zustand der Immunotoleranz von der Persistenz des Antigens ab?“

Diese Frage wurde bisher keineswegs eindeutig beantwortet. Ich möchte an dieser Stelle nur ein einziges wichtiges Ergebnis erwähnen. Die neugeborenen Wistar-Ratten erhielten ein kleines Hauttransplantat eines Spenders des schwarz-weiss-köpfigen Stammes. Bei einer Anzahl der Tiere wurden später die Transplantate mit dem gesamten Subcutangewebe und der umgebenden Haut excidiert. Vier Wochen danach erhielten die Tiere beider Gruppen (mit Transplantaten bzw. mit excidierten Transplantaten) neue viel grössere Transplantate des gleichen Spenders. Es bestand im Überleben der neuen Transplantate zwischen den Tiergruppen kein Unterschied. Mit anderen Worten: Die Entfernung des Transplantates (Antigens) beeinflusste in keiner Weise den Zustand und die Dauer der Immunotoleranz.

Die Untersuchungen wurden mit Antigenen verschiedenster Art vorgenommen.

EIWEISSANTIGENE. POLYSACCHARIDE

Hanan & Oyama (8) behandelten trächtige Tiere mit Aluminium-praezipitiertem bovinem Serumalbumin. (Anfangs intraperitoneal, später i. v.). Die neugeborenen Kaninchen er-

hielten dann das homologe Antigen zum erstenmal zwei Tage nach der Geburt, anschliessend dreiwöchentlich 1 x, dreieinhalb Monate lang. Die erwachsenen Kaninchen waren im späteren nicht imstande, Antikörper gegen das Rinderserumalbumin zu bilden. Auch *Dixon & Maurer* (9) *Cinader & Dubert* (10) und *Hanan u. Germuth* (11) kamen in Bezug auf die weniger komplexen Eiweissantigene zu demselben Schluss: Die im neonatalen bzw. paranatalen Stadium erfolgte Verabreichung von heterologen Plasmaproteinen (bovines Serumalbumin, humanes Plasma, humanes Albumin ect.) entfaltet eine langdauernde Unfähigkeit zur Bildung spezifischer Antikörper. Demgegenüber verlief die Antikörperbildung bei den spezifisch immunotoleranten Kaninchen gegen den Tabakmosaikvirus ungestört. Hier möchte ich besonders die Ergebnisse von *Cinader und Dubert* erwähnen: 6 der paranatal mit humanem Albumin injizierten Tiere erhielten später das homologe Antigen in chemisch modifizierter Form, als Diazo-humanalbumin. 2 von 6 Tieren bildeten entsprechende Antikörper. Es stellte sich heraus, dass sich diese Antikörper spezifisch gegen das Diazoalbumin richteten und, dass sie keine oder nur sehr geringfügige Affinität gegenüber dem nativen Humanalbumin aufwiesen. Die parenteral paranatal mit bovinem Albumin präparierten Kaninchen zeigen im Erwachsenenalter vollständig normale Antikörperbildung gegen das etikettierte normale Gammaglobulin. Diejenigen Tiere, die paranatal mit humanem Plasma vorbehandelt wurden, reagierten später auf das etikettierte bovine Albumin ebenfalls normal. *Cinader & Pearce* (12) gelangten zu denselben Resultaten: Die Tiere, die gegenüber dem humanen Albumin tolerant waren, beantworteten das Einwirken des humanen Azoalbumins normal. Die Antikörper waren gegen die modifizierten Determinanten des chemisch abweichenden Azoalbumins gerichtet. Bei postnatal mit diazotiertem Kaninchenserum präparierten Tieren war im späteren Stadium eine normale Antikörperproduktion gegen das humane Azoalbumin nachweisbar. Kaninchen einer weiteren Gruppe erhielten sofort nach der Geburt Azoribonuclease und im Erwachsenenalter das

humane Azoalbumin. Die Vorbehandlung war auf die spätere gegen das humane Azoalbumin sich richtende Antikörperbildung ohne jeglichen Einfluss. Gleichbedeutend sind die Ergebnisse von *Felton* (13) und *Morgan & Mitarb* (14).

Es sind besonders die Arbeiten von *Downe* (15) hervorzuheben. Trächtige Kaninchen wurden zum erstenmal 30 Tage vor der Geburt, später zweiwöchentlich mit Kückenserum injiziert. Die später im Erwachsenenalter, (vor Erreichung des 4. Lebensmonats) erfolgten Antigenspritzen entfalteten keine Antikörperbildung. (Praecipitationsmethode und passiver anaphylaktischer Schock bei Meerschweinchen). Die Antikörpersynthese gegen das Truthahnserum verlief normal. Der immunologische Hiatus war in den Experimenten von *Smith & Bridges* (16, 17) gleichfalls weitgehend spezifisch. Sie untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Alter der vorbehandelten Tiere und dem Auftreten der Immunoparese. Neugeborene Kaninchen wurden am 3., bzw. 9., bzw. 15. und 17. Lebenstag mit je 100 mg kristallisiertem bovinem Albumin präpariert. 87, — 100 Tage später erhielten die Tiere i.v. eine bestimmte Menge desselben Antigens. Tiere, die am 3. Lebenstag vorbehandelt worden waren, bildeten keine Antikörper. Ein Viertel der Kaninchen, deren Vorbehandlung am 9. Lebenstag geschah, war bereits zur Antikörpersynthese fähig. Bei der Hälfte der am 15. und bei $\frac{3}{4}$ der am 17. Lebenstag präparierten Kaninchen verlief die Antikörperproduktion normal.

Aus diesen Versuchsergebnissen haben *Smiths* u. *Bridges* die Folgerung gezogen, dass zur Erreichung der Immunoparese 1. hohe Antigenquanten notwendig sind, und 2. dass die Vorbehandlung in den ersten 2 Lebenswochen erfolgen muss. In diesem Falle besteht praktisch eine permanente Unfähigkeit zur spezifischen Antikörperbildung. Im Falle von Anwendung kleinerer Antigendosen bzw. der Antigenverabreichung in späteren postnatalen Lebensperioden ist der Zustand der Immunotoleranz inkomplett und nicht dauerhaft. Die Mehrzahl der Tiere, die kurz nach der Geburt massive Eiweissmengen erhielt, war zur Antikörperbildung in der ganzen

Beobachtungsperiode von 620 Tagen praktisch unfähig. Bei drei von den mit je 10 mg Albumin vorbehandelten Kaninchen war nach 380 Tagen bereits eine Antikörperbildung feststellbar, bei weiteren 4 waren jedoch keine humoralen Antikörper vorhanden. Tiere, die postnatal nur 1 mg Antigen oder dessen Bruchteile erhielten, waren zur Antikörperproduktion voll fähig. Aus diesen Ergebnissen geht ganz klar hervor, dass die kleinste Antigenmenge, die zu einer 3–4 Monate lang dauernden Immunotoleranz führt, zwischen 10 und 20 mg liegt. Die im Laufe der nachfolgenden Wochen und Monate in bestimmten Zeitabständen wiederholt injizierten Antigene verlängerten beträchtlich die Dauer der spezifischen Immunoparese.

In einer anderen Versuchsreihe haben Smith u. Bridges den Transfer lymphatischer Organe von immunisierten Tieren in immunoparetische Tiere vorgenommen. Intakte Kaninchen wurden mittels des kristallisierten bovinem Albumins immunisiert. Die lymphoiden Organemulsionen der bereits präparierten Tiere wurden später in die immunotoleranten und die Kontrolltiere übertragen. Ergebnis: Normale Antikörperbildung sowohl bei den immunoparetischen als auch bei den Kontrollkaninchen. Die Antikörperbildung kulminierte bei den beiden Gruppen 7–8 Tage nach dem Zelltransfer, und in etwa 30 Tagen war der Antikörpertiter bereits niedrig. Dieselben Autoren haben sich eingehend mit dem Problem der Antigenclearance bei immunotoleranten Tieren befasst. Es ist bekannt, dass die Rapidität der Antigenklärung mit der Antikörperbildungsfähigkeit in engem Zusammenhang steht. (18, 19). Die Antigenclearance ist nach der Feststellung von Smiths und Bridges bei immunotoleranten Tieren verlangsamt, die Clearancewerte stimmen im allgemeinen mit denen der nicht immunisierten Tieren überein. In diesen Versuchen wurde die Halbwertszeit des i.v. verabreichten kristallisierten bovinen Albumin in Betracht gezogen. Diese war jedoch etwas länger als die von *Dixon, Maurer & Deichmüller* (20) festgestellten Werte in Bezug auf die Halbwertszeit des mit I 131 etikettierten Albumins. Die Befunde entsprechen im grossen und ganzen den mittels immunochemischer Methoden erhobenen

Ergebnissen von *Johnson, Watson* u. *Chromatie* (21), bzw. von *Dixon* u. *Maurer* (9). Die letzteren Versuche wurden an erwachsenen Kaninchen mittels Verabreichung von kristallisiertem bovinem Albumin durchgeführt. Bei diesen Tieren wurde die Antikörperbildung durch massive paranatale Antigenbehandlung bzw. durch Röntgenbestrahlung unterbunden.

Dixon & Maurer (9) bzw. *Johnson, Watson & Cromatic* (21) wiesen nach, dass auch bei erwachsenen Kaninchen eine Immunotoleranz bzw. eine protrahierte Antigen-Clearance durch Verabreichung massiver Quanten heterologen Eiweisses zu erreichen ist. Was die quantitativen Verhältnisse anbelangt, so braucht man zur Erzielung einer Immunoparese bei Erwachsenen verhältnismässig viel grössere Antigenmengen als bei Neugeborenen.

Grosse Antigenmengen verhindern die anlässlich späterer Verabreichung kleinerer Antigenquanten sonst regelmässig eintretende Antikörperproduktion. *Felton* (13), *Felton, Kaufmann, Prescott & Ottinger* (22) bzw. *Felton & Ottinger* (23) zeigten, dass grosse *Pneumococcus*polysaccharidmengen bei Mäusen keinerlei Antikörpersynthese involvieren, und dass diese gleichzeitig die antigene Wirkung nachfolgender geringerer Polysaccharidquanten blockieren. Diese Wirkung dauert durchschnittlich 15–18 Monate. Der Mechanismus ist noch nicht geklärt. Da jedoch noch nach 1 Jahr die Polysaccharidantigene im Gewebe aufzufinden sind, ist anzunehmen, dass die Antikörper von den noch vorhandenen Antigenen sozusagen „in statu nascendi“ neutralisiert werden. Ähnliche Befunde wurden auch bei Menschen erhoben. (24). Grosse Tagesmengen vom bovinem Serumalbumin (0,5 g Körpergewicht kg) führen bei erwachsenen Kaninchen zur Blockade der Antikörperbildung, die etwa 6–12 Wochen andauert (25). Diese Wirkung ist aber nur von kurzer Dauer und ist somit mit der durch Polysaccharide hervorgerufenen Immunoparese nicht vollständig identisch.

Hier sind noch in Bezug auf die Immunoparese folgende Feststellungen bzw. Phänomene zu erwähnen.

Das Sulzberger-Chase-Phänomen.

Sulzberger (26) machte im Jahre 1939 folgende Beobachtung: Wenn die Meerschweinchen zuerst mit einem i.v. Arspheamin injiziert und anschliessend mit derselben Substanz epicutan behandelt werden, so sind die Tiere nicht sensibilisierbar, nicht allergisierbar. *Chase* (27) erhielt bei der Anwendung von Dinitrochlorbenzol dasselbe Ergebnis: Die sonst regelmässig durchführbare Sensibilisierung mit Dinitrochlorbenzol kann durch vorausgegangene orale Gabe der öligen Lösung derselben Substanz verhütet werden. Es handelt sich hier um eine langdauernde und spezifische Wirkung.

Das Verstärkungs-Phänomen.

Verschiedenerseits wurde berichtet, dass eine spezifische Toleranz in Bezug auf die Homotransplantate des normalen Gewebes oder Tumortransplantate durch eine vorausgegangene Injektion oder Implantation gleichartigen durch Erhitzen, Einfrieren abgetöteten Gewebes zu erzielen ist.

Das Billingham-Sparrow-Phänomen

Billingham & Sparrow (28) bzw. *Billingham* (29) berichteten davon, dass durch eine vorausgehende i.v. Injektion einer Suspension dissoziierter epidermaler Zellen des vorgesehenen Empfängers das Überleben von Hauthomotransplantaten bei Kaninchen verlängert werden kann.

Die Steigerung der Toleranz durch Zerstörung des reticuloendothelialen Systems mittels Bestrahlung gehört bereits zu bekannten Massnahmen, die immunologische Vorgänge beeinträchtigen.

Ich will mich hiermit den Problemen der Dämpfung der immunologischen Prozesse bei erwachsenen Tieren nicht näher befassen. Das beruht wahrscheinlich auf einem anderen Mechanismus als die Erzeugung der spezifischen Immunotoleranz.

Smith & Bridges (17) untersuchten die Auswirkungen des intracutan verabreichten Antigen-Adjuvans-Incubats auf die

Antikörperbildung bei immunotoleranten Tieren. Es ist nämlich vorstellbar, dass intensive und prolongierte antigene Stimulation auch bei immunoparetischen Tieren eine Antikörpersynthese in Gang setzen kann. Kaninchen erhielten nach der Geburt 50–100 mg krist. bovines Albumin. Nach bestimmten Zeitintervallen wurden die Tiere intradermal mit einem Incubator von 50–100 mg krist. bovin. Albumin + Freund'schem Adjuvans injiziert. Diejenigen Versuchstiere, die binnen 100 Tagen nach der i.v. Vorbehandlung präpariert wurden, waren zur Antikörpersynthese unfähig. Im Falle eines Intervalls von 145 Tagen verlief bereits die Antikörperproduktion bei der Hälfte der Tiere normal. Im Falle eines Spatiums von 209–226 Tagen, waren bei sämtlichen Tieren Antikörper nachweisbar. Demzufolge ist der Zustand der Immunotoleranz im Falle nachhaltiger Antigenstimulationen aufzuheben.

Hier sind am Menschen vorgenommene Untersuchungen zu erwähnen: Die Behandlung neugeborener Kinder führte zur Unterbindung der Antikörperbildung gegenüber dem Tetanus-Pferdeserum (30).

Einige Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Phänomen der Immunotoleranz doch nicht vollständig spezifischer Natur ist.

So fanden *Hanan & Oyama* (8), dass einige Kaninchen, die paranatal mit bovinem Serumalbumin und im erwachsenen Alter mit Ovalbumin präpariert worden waren, gegenüber letzterem keine Antikörper bildeten. Bei 4 von 7 Tieren verlief die Antikörperproduktion normal, bei 3 Kaninchen waren keine Ovalbuminantikörper nachweisbar. In den bereits erwähnten Untersuchungen von *Cinader & Dubert* (10) wurden die neugeborenen Kaninchen mit humanem Albumin und später mit chemisch differierendem Diazohumanalbumin behandelt. 4 von 6 Kaninchen bildeten gegenüber dem Diazalbumin keine Antikörper, bei 3 Tieren wurde jedoch eine normale Diazoalbuminantikörperbildung feststellbar. *Billingham* u. Mitarb. (31) kamen aufgrund ihrer Untersuchungen zu dem Schluss, dass im Falle einer kompletten Toleranz die Spezifität der Immunoparese ebenfalls komplett ist. *Stevens*,

Pietryk & Ciminera (32) behandelten Kükenembryos im Alter von 8–18 Tagen mit humanem Serumalbumin. Bei 6 Wochen alten Küken konnten keine Antikörper gefunden werden. Die Küken erhielten anschliessend wiederholt das homologe Antigen und 9 Tage danach wurde das Blut zwecks Antikörperbestimmung entnommen. Das Antikörperrnitrogen wurde mittels der quantitativen Praecipitationsmethode bestimmt. Sämtliche vorbehandelten Küken wiesen eine signifikante spezifische Depression der Antikörperbildung auf.

Dieselben immunotoleranten Küken wurden im Alter von 58 Tagen mittels des aluminiumpraecipitierten Gammaglobulins injiziert. Die Produktion von antibovinem Gammaglobulin war sowohl bei serumalbumintoleranten, als bei den Kontrolltieren normal. Zu gleich bedeutenden Resultaten gelangten auch andere Autoren (33, 34). Grosse Mengen des bovinen Serumalbumins die den Küken innerhalb von 50 Stunden nach dem Ausschlüpfen i.p. injiziert wurden, führten zu deutlicher Herabsetzung der Antikörperbildung anlässlich späterer Immunisationen. Die Immunoparese lässt im Laufe der Zeit nach. Der Grad der Immunotoleranz ist von den angewandten Antigenmengen abhängig. Die spezifischimmunoparetischen Küken waren aber imstande, Antikörper gegen das humane Gammaglobulin zu bilden. Von einigen Autoren wurden die aufgezählten Ergebnisse nicht bestätigt. *Cohn* (35, 36) z.B. untersuchte die Auswirkung der Vorbehandlung von Kükenembryonen mit Protein-Polysaccharidantigen auf die in der 10–12. Lebenswoche erfolgte 2. Behandlung mit denselben Antigenen. Es konnte keine Depression in der Antikörperbildung gefunden werden.

In dieser Beziehung ist zu bemerken, dass 50 % der neugeborenen Küken keine nachweisbaren Praecipitine produzieren, bei den weiteren 50 % waren nur unbedeutende Titer zu finden. Die Fähigkeit zur Antikörperbildung wächst dann kontinuierlich sodass ab der 5. Lebenswoche bereits die Antikörpersynthese als intensiv bezeichnet werden kann (37). In anderen quantitativen Untersuchungen stellten *Wolfe* u. *Mitarb.* (38) fest, dass die Hühnchen im immunologischen Sinne

des Wortes reif erst in den 20. bis 25. Lebenswochen werden. Jedes Tier war jedoch bereits nach der 13. Lebenswoche immunisierbar. Statistisch fassbare Intensivierung der Antikörperbildung konnte zwischen den 6.–12. und 12.–22. Lebenswochen festgestellt werden. Bei den 56 Wochen alten Hühnern war die produzierte Antikörpermenge höher als bei den 22. Wochen alten Tieren; diese Differenz erwies sich aber statistisch als nicht signifikant. Bei 3–8 Jahre alten Hühnern war die Antikörperproduktion intensiv. Es ergaben sich keine Geschlechtsdifferenzen. Mit dem Problem der Antikörperbildung bei Jungtieren hat sich eine weitere Reihe von Forschern befasst. Diese Versuche haben eindeutig ergeben, dass Jungtiere nach der Geburt (Küken, Meerschweinchen, Kaninchen) und neugeborene Menschen praktisch zur Antikörperbildung unfähig sind. Nach 2–4 Wochen ist bereits eine gewisse Antikörpersynthese feststellbar. (39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 37). Von den erwähnten Autoren werde ich hier Arbeiten nur Einiger erwähnen. Freund sah bei Kaninchen, die weniger als 20 Tage alt waren, keine oder nur sehr geringfügige Antikörperproduktion nach subkutaner Impfung von *S. typhosa*, Erythrozyten, Pferdeserum und Ovalbumin. Baumgartner stellte zwischen den 7–8 Wochen und 2 Jahre alten Kaninchen signifikante Differenzen in bezug auf das produzierte Antikörperquantum fest. *Makinodan* u. Mitarb. (47) fanden, dass die Mäuse zur Agglutininbildung gegen die Schaferythrozyten in der 12. Lebenswoche am fähigsten sind. Die Ergebnisse sind weniger eindeutig bei neugeborenen Menschen. Hier sind die im frühen Alter vorgenommenen Vakzinationen im allgemeinen erfolgreich. *Vahlquist* (48) zeigte, dass Kinder in den ersten drei Lebensmonaten erfolgreich gegen Diphtherie zu immunisieren sind. Die zweite Vakzine soll bei Erreichung des 1. Lebensjahres, später mit 6 Jahren durchgeführt werden. Die somit erreichbare Antikörperbildung weicht von der Antikörperproduktion älterer Kinder in keiner Weise ab. *Bradford* u. Mitarb. (49) erzielten bei mit Diphtherie-, Tetanus-Toxoid und Pertussis-Vakzine geimpften 1–3 Monate alten Kindern ausreichende Antikör-

persynthese. *Cohen & Schneck* (50) kamen zu ähnlich guten Ergebnissen bei mehr als 2 Jahre alten Kindern, die mit an Calciumphosphat adsorbierten A- und B-Influenza-Virus-Typen behandelt worden waren. Kinder unter dem 2. Lebensjahr waren schlechte Antikörperbildner. *Peterman & Kores* (51) erhielten nach intrakutaner Inokulation der Influenza-Vakzine bei unter 2 Jahre alten Kindern zufriedenstellende Antikörpertiters.

Kaninchen; die gegenüber einem bestimmten Protein tolerant sind, beantworten immunologisch das Einwirken nicht-verwandter Eiweisskörper mit normaler Antikörperbildung (2, 52, 53, 54, 7). *Cinader, Pearce & Carter* (7) behandelten 13 neugeborene Wildkaninchen mit boviner Ribonuklease. Einige Neugeborene und die Mütter dienten als Kontrollen. Kaninchen erhielten wiederholt die bovine Ribonuklease in der 7. und zum zweiten Male in der 11. Lebenswoche. Die Antikörperbildung wurde mittels Agglutination der mit Ribonuklease sensibilsierten tanninbehandelten Erythrozyten untersucht. Bei 12 von 13 Kontrolltieren verlief die Antikörpersynthese normal, bei den paranatal praeparierten Kaninchen waren demgegenüber keine Antikörper nachweisbar. Im weiteren haben *Cinader, Pearce & Carter* Kaninchen vom Himalaja-Typ auf ähnlicher Weise behandelt. Da sich aber dieser Typ als ein schlechter Antikörperbildner erwies, wurden weitere Tiere mit dem Inkubat der bovinen Ribonuklease + Freundschens Adjuvans und nachfolgend mit i.v. Ribonuklease behandelt. Sämtliche 11 nichtvorbehandelte Tiere reagierten normal. Bei 2 von 6 vorbehandelten Kaninchen waren Antikörper nachweisbar. Die 4, gegenüber der bovinen Ribonuklease tatsächlich toleranten Tiere wurden anschliessend mit einem fremden Antigen, und zwar mit dem humanen Azo-Albumin praepariert. Die Antikörpersynthese var ähnlich der Kontrollgruppe ausgezeichnet.

Es wurde Versuch unternommen die Immunotoleranz durch orale Verabreichung von kristalliniertem bovinen Albumin zu erreichen. Bei vielen Species wurde bereits in neonataler Lebensperiode (55, 56) oder bei Kindern anlässlich akuter

Gastroenteritiden bzw. Diarrhes (57, 59) die enterale Resorption antigenisch wirkender nicht abgebauter komplexer Eiweisssubstanzen konstatiert. *Smith & Bridges* (17) haben in Vorversuchen neugeborenen Kaninchen mittels einer Tube je 260 mgr kryst. bovines Albumin, am Tage der Geburt verabreicht. Das Antigen konnte in den drei nachfolgenden Tagen in einer Konzentration von 13,5 mgr/ml Serum nachgewiesen werden. Bis zum 14. Lebenstag konnte eine signifikante Proteinresorption registriert werden, später war sie jedoch ganz geringfügig. In den nachfolgenden Versuchen wurden neugeborene Kaninchen durch eine Sonde mit verschiedensten Ovalbuminmengen gefüttert, 54–140 Tage danach erfolgte die intravenöse Ovalbuminbehandlung (15 mgr/Körpergewichtkilogramm). Bei der Mehrzahl der Tiere war eine Immunotoleranz erzielbar. Bei parenteraler Vorbehandlung sieht man jedoch viel regelmässige Ergebnisse.

Hier sollten noch die an anderen Tierarten, an Mäusen und Rindern vorgenommenen Experimente erwähnt werden. *Felton & Ottinger* (23) konnten mittels im paranatalen Stadium verabreichter *Pneumococcus*-Polysaccharide bei weissen Mäusen den klassischen Zustand der Immunoparese herbeiführen.

Ebenfalls an Mäusen versuchten *Smith & Eitzman* (60) mittels einer einzigen neonatalen Albumin-Injektion den Zustand der „Allergoparese“ herbeizuführen. Die Allergoparalyse dauerte etwa 7 Wochen. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten an Mäusen *Torres & Hughes* (61). Zu diesen Arbeiten ist jedoch zu bemerken, dass die Mäuse ähnlich den Ratten sehr schwer zu sensibilisieren sind, so dass die Resultate in keiner Weise verwertbar sind.

Ähnlich wie bei den Proteinantigenen ist auch die Polysaccharid-Immunotoleranz dosisabhängig und basiert sich nach Ansicht einiger Autoren auf der Persistenz des Antigens in den antikörperbildenden Zellen (62, 63). Die strenge Spezifität der Polysaccharid-Immunotoleranz wurde ebenfalls nachgewiesen (22).

BACTERIELLE ANTIGENE

Buxton (64) und *Kerr & Robertson* (65) wiesen als erste nach, dass man durch Vorbehandlung von Küken mit *Salmonella pullorum* und vom Rind mit *Trichomonas foetus* in der neonatalen Lebensperiode eine partielle Immunotoleranz erzielen kann. Es wurde konstatiert, dass man zur Vorbehandlung im allgemeinen grosse Antigenmengen anwenden muss. *Kerr & Robertson* stellten bei 4½–8 Monate alten Rindern, die bei der Geburt mit *Trichomonas foetus* vorbehandelt worden waren eine normale immunologische Antwort auf die Einspritzung vom *Brucella abortus* fest.

In anderen Untersuchungen (17) wurden Kaninchen am Geburtstage mit grossen bakteriellen Antigenquanten praepariert (*Diphtheria*-Toxoid, Typhus, Paratyphus, Streptococcen der Gruppe A, Tuberkulin, BCG, Meningococcen-Filtrate). Diese Tiere erhielten 62–141 Tage später mit den Kontrolltieren parallel, identische Antigene. Bei dem *Diphtheria*-Toxoid wurde der Schick-Test, bei der Typhoid- und Paratyphoid-Vakzine die agglutinierenden Antikörper O oder H, bei den Streptococcen-A die Anti-M und Anti-A- Antikörper, bei den mit Tuberkulin und oder mit BCG-behandelten Tieren die allergische Reaktion von Spättyp, im Falle des Meningococcus-Filtrates das Fieber bzw das Shwartzman'sche Phaenomen untersucht. Es ergaben sich jedoch praktisch zwischen den praeparierten und Kontrolltieren keine Unterschiede.

Der erste verwertbare Bericht in bezug auf die Immunotoleranz gegenüber bakteriellen Antigenen stammt aus dem Jahre 1923. *Perlzweig & Steffen* (66) berichteten darüber, dass zwar eine einmalige grössere *Pneumococcus*-Antigen-Menge praktisch zu keinem Schutz führt, geringere Antigenquanten jedoch eine „Immunität“ gegenüber den virulenten Kulturen involvieren. *Cohn* (35) konnte nach i.v. Behandlung von 14 Tage alten Hühnerembryonen mit *Diphtherie*-Toxoid, Bakteriophagen T2, *Pneumococcus* Typ II etc keine Immunoparese erzielen.

Gegenüber den angeführten negativen Ergebnissen steht

der positive Bericht von *Burnet* (67): Die praenatale Exposition verhindert bei erwachsenen Mäusen die Produktion von Choriomeningitis lymphocytica-Virus-Antikörpern. Bei Menschen ist durch postnatale Behandlung mit A- und O-Antigenen ebenfalls ein spezifischer immunologischer Hiatus erreichbar. Auf der anderen Seite konnten *Burnet, Stone & Edney* (68) nach Vorbehandlung von Hühnerembryonen mit Influenza-Virus A, bakteriellem Virus C16 und menschlichen Erythrozyten bei 6–9 Wochen alten Küken keine spezifische Toleranz feststellen. Nach Ansicht von *Billingham* und Mitarbeitern (1) ist jedoch die Einführung von Viren in den Dottersack oder die Allantois ungeeignet eine Immunotoleranz herbeizuführen.

Simonsen (69) berichtete, dass 2 von 3 Truthähnen nach einer in der embryonalen Lebensperiode erfolgten Hühnerblutbehandlung im Alter von 3 Wochen empfänglich für das Rous-Hühnersarkom geworden sind. Unter normalen Umständen ist der Truthahn gegenüber dem Rous-Sarkomvirus bereits 1–3 Wochen nach dem Ausbrüten nicht mehr empfänglich. Es wurde angenommen, dass im Hintergrund dieser Erscheinung eine neue Virus-Wirt-Beziehung, bzw. die Toleranz der Truthähne gegenüber dem Hühnergewebe steht.

ERYTHROZYTEN

Owen (70) erzielte bei Ratten eine Immunotoleranz nach Verabreichung von humanen Erythrozyten in frühem postnatalen Stadium. Demgegenüber gelang es *Bauer, Peckham & Osler* (71) nicht die Ratten durch prae- und postnatale Behandlung mit gewaschenen Schaferythrozyten immunotolerant zu machen. Nach wiederholter Injektion von Schaferythrozyten in der 11. Lebenswoche erhielten die Autoren normale Haemolysintiter. Hierzu ist zu bemerken, dass das von *Owen* angewandte praeparierende Zellquantum viel grösser als in den Versuchen von *Bauer* war.

Es ist weiter gelungen (69) durch Injektion von Truthahn- und Ganserythrozyten vor dem Ausbrüten bei 6 Wochen alten

Küken die Erythrozytenantikörperbildung zu unterbinden. Im späteren hörte die Immunoparese allmählich auf. In bezug auf die Spezifität ist der Versuch von *Simonsen* (72) zu erwähnen, in dem er feststellte, dass sämtliche Küken, die in embryonaler Lebensphase mit Menschenblut praepariert wurden, die Kaninchenblutinjektionen mit normaler Antikörperbildung beantworteten.

Positiv verliefen ebenfalls die Versuche von *Hašek* (73): Nach entsprechender paranatalen Vorbehandlung ist es ihm gelungen eine partielle Immunoparese in bezug auf die Praecipitin- und Agglutininbildung gegen die Ganserythrozyten und Gansserumproteine zu erzielen. Nach wiederholten Antigeninjektionen in der Zeit nach dem Ausbrüten war *Hašek* imstande eine fast komplette, höchstens 25 Wochen dauernde Unterbindung der Agglutininproduktion zu erreichen.

Brambell (74) und unabhängig von ihm *Mitchison* (75) und *Owen* (76) haben die Vermutung ausgesprochen, dass im Falle des Eindringens von Rh- Antigenen in einen Rh-negativen Fetus die spätere Fähigkeit der Reaktion auf Rh-Antigene veringert bzw ganz blockiert sein muss. Es wurde weiter postuliert, dass wenn es sich um einen Fetus weiblichen Geschlechts handeln würde, das später Rh-positives Kind hätte, so müsste die Wahrscheinlichkeit einer haemolytischen Krankheit des Kindes reduziert oder ganz ausgeschaltet sein. Anhand dieser rein theoretischen Überlegungen führten *Booth* und Mitarbeiter (77) entsprechende Untersuchungen durch: Sie prüften das Verhalten der Rh-Gruppe der mütterlichen Grossmütter Rh-positiver Erstlingskinder mit Rh-negativen Müttern. Es war jedoch zwischen dem Auftreten haemolytischer Erkrankungen bei diesen Kindern und dem Rh-Verhalten der Grossmütter kein Zusammenhang feststellbar. Demgegenüber stellten *Owen* und Mitarbeiter (76) mit Hilfe von serologischen Tests fest, dass eine Sensibilisierung gegen Rh-Antigene weniger häufig bei Rh-negativen Frauen mit Rh-positiven Müttern als bei Frauen mit Rh-negativen Müttern vorkam. Da aber bei Rh-negativen Kindern der nächsten Generation in der Häufigkeit haemolytischer Krankheiten kein Unter-

schied vorlag, bewiesen diese Ergebnisse die Richtigkeit der Befunde von *Booth* und Mitarbeitern.

TRANSPLANTATE

Da im Hintergrund der Misserfolge der Transplantationen homologer und heterologer Gewebe ein immunologischer Mechanismus, dass heisst die Bildung von spezifischen Antikörpern steht, ist es nicht verwunderlich, dass die Frage der preventiven „Therapie“ durch Erzeugung einer spezifischen Immunoparese sehr früh auftauchte. *Billingham* und Mitarbeiter (1) wiesen zuerst nach, dass die Immunotoleranz gegenüber den Hauttransplantaten nicht gewebe-, sondern species- und individuum- spezifischer Natur ist. Die Behandlung neugeborener A-Mäuse mit Leukocyten und dem Mammacarcinomgewebe der B-Mäuse desselben Wurfes führt zur Tolerierung der von B-Mäusen stammenden Hauttransplantaten. Im Falle differierender Würfe entwickelt sich jedoch bei Mäusen keine Immunoparese. Die Gewebe eines Kükens induzieren keine Immunotoleranz gegenüber der Haut des anderen Kükens und dasselbe ist auch für die Ente-Küken-Relation gültig. Ebenfalls *Billingham* und Mitarbeiter (1) untersuchten das Schicksal eines zweiten Hauttransplantates des gleichen Donors bei Mäusen, die gegenüber dem ersten Transplantat eine partielle Immunotoleranz aufwiesen. Die zweiten Transplantate lebten im Durchschnitt etwa so lang wie normale Ersttransplantate bei nichtimmunen bzw nichtimmunotoleranten Tieren. Zwei Mäuse erhielten ein drittes Transplantat und dieses blieb länger erhalten, als es unter normalen Umständen bei einem Retransplantat der Fall ist. *Billingham, Brent & Medawar* kamen aufgrund dieses Ergebnisses zur Schlussfolgerung, dass die Immunotoleranz einen Zustand der dauerhaften Unfähigkeit immunologisch zu reagieren, entspricht. Im weiteren untersuchten die genannten Autoren die Frage, ob bei Mäusen und Kaninchen eine Toleranz gegenüber dem mütterlichen Hautgewebe besteht. Es war jedoch nicht der Fall. Bei Meerschweinchen, die eine relativ lange

Tragzeit haben, konnten sie bei 2 von 49 Recipienten eine signifikant prolongierte Überlebenszeit von Hauthomotransplantaten feststellen. Sie vermuteten, dass dieses Phaenomen auf den Transfer mütterlicher Zellen bzw Zellbestandteile auf den Festus im Laufe des relativ langen Zusammenlebens beruht.

Die Toleranz der Transplantate von Küken ist nicht streng individuellspezifisch. 71 Kükenembryos wurden mit embryonalem Kükenblut eines anderen Brütens behandelt. 2 und 15 Tage nach dem Ausbrüten erfolgte bei so behandelten Küken die Transplantation der Hautstücke, die anderen Donoren entstammten. Die Hautdonoren gehörten aber demselben Brüten wie die Blutdonoren. Das Überleben der Hauttransplantate war bei den vorbehandelten Tieren signifikant länger als bei den Kontrolltieren (78).

Billingham & Silvers (79) erzielten bei weiblichen Mäusen eine Immunotoleranz gegenüber den Gewebetransplantaten, die männlichen Mäusen entnommen wurden. Ebenfalls *Billingham* und Mitarbeiter (2, 31) waren imstande die Elimination der Transplantate durch voraus gegangene Behandlung der Mausembryonen mit aus Donortieren stammenden Milz- usw-Suspensionen zu verhindern. Das Überleben der Transplantate wurde dem Phaenomen der Immunotoleranz zugeschrieben.

Mit demselben Problem haben sich vorzugsweise *Medawar & Woodruff* (80) bzw *Woodruff & Simpson* (81, 82) befasst. *Woodruff & Simpson* untersuchten die immunologischen Auswirkungen einer homologen Milzzellensuspension. Eine subkutane Injektion am Geburtstag involvierte einen hohen Grad von Immunotoleranz gegenüber den Hauthomotransplantaten. Die 4 Wochen nach der Geburt erfolgte Injection zog bereits die Entwicklung einer Immunität nach sich. Ebenfalls *Woodruff* (83) stellte fest, dass das Cortison der Entwicklung der immunologischen Reife entgegenwirkt. *Woodruff & Sparrof* (84) erreichten bei 12 Tage alten Ratten mittels intraperitonealer Injektion homologer Milzzellen eine Immunoparese gegenüber dem Hautgewebe des Spenders.

Billingham & Brent (85) kamen an Mäusen mittels i.v. Milzzellen-Injektionen zu denselben Resultaten.

Medawar & Woodruff (86) zeigten, dass Wistar-Ratten, die postnatal ein kleines Hauttransplantat von einer erwachsenen Ratte eines schwarz-weissköpfigen Stammes erhielten, später eine partielle, aber auch eine ausgesprochene Immuntoleranz gegenüber einem grösseren Hauttransplantat des gleichen Donors aufwiesen.

Über erworbene Immuntoleranz gegenüber den ovariellen Transplantaten bei kastrierten Mäusen berichteten *Martinez, Aust & Good* (87). *Medawar* und Mitarbeiter (88) beobachteten, dass die Hauttransplantate bei den Zwillingstieren von Rindern viel länger überleben als bei anderen Kälbern. Im Jahre 1955 ist es *Neimann-Sørensen, Gammeltoft & Simonsen* (89) gelungen eine ganze Niere, mittels Gefässanastomose von einem Kalb auf das Zwillingstier zu transplantieren. Die Niere war 5 Monate funktionsstüchtig. Bei den Zwillingstieren bestand ein Erythrozytenschimärismus.

Billingham und Mitarbeiter (1, 2, 31) injizierten Mäuseembryonen des CBA-Stammes in utero am 15. und 16. Schwangerschaftstag 0,01 ml einer Suspension von Zellkonglomeraten (Testis, Nieren und Milz) einer Maus des Stammes A. Die überlebenden Tiere erhielten im Alter von 8 Wochen Hauttransplantate von Spendern. Die Transplantate lebten infolge der induzierten Immuntoleranz viel länger als ohne Vorbehandlung. Dieselben Autoren (2) berichteten über eine Immuntoleranz nach Behandlung eines White Leghorn-Embryos mit 0,2 ml Vollblut eines 11–12 Tage alten Embryos des Rhode Island Red-Stammes: Die Hauttransplantate des ursprünglichen Spenders wurden 14 Tage nach dem Ausbrüten von dem ursprünglichem Recipienten gut toleriert. Zu gleichen Ergebnissen gelangten *Hašek* (90, 91): Im Falle einer Parabiose der Vögelembryonen (durch Verbindung der Chorionallantois-Membran von 10. Tag des embryonalen Lebens bis zum Ausschlüpfen) bilden die Hühner keine Antikörper, wenn sie mit dem Blut des ehemaligen parabiotischen Partners praepariert wurden. Gleichzeitig entwickelt sich eine Immuno-

toleranz gegenüber den Hauttransplantaten des Partners. *Billingham* (1) stellte zwar später fest, dass es sich bei Hašek'schen Untersuchungen um einen Erythrozytenschimärismus handelt, der aber allmählich aufhört, die Immunotoleranz gegenüber den Erythrozyten des Partners bleibt jedoch auch weiterhin bestehen.

Peer (92) beschrieb lange Überlebenszeit eines Transplantates mütterlicher Haut bei einem Kind, das im Alter von 3 Wochen eine Injektion mütterlichen Blutes erhielt. Trotzdem ist die Induktion der Immunotoleranz durch die Mutter ein sehr seltenes Ereignis.

Billingham und Mitarbeiter (1) befassten sich auch mit dem Problem der Beseitigung der Immunotoleranz gegenüber den Hauttransplantaten. Sie haben folgenden interessanten Befund erhoben: Wenn man einem immunotoleranten Tier eine Injektion von Lymphknoten eines isogenen, nichttoleranten Tieres verabreicht, so hört die Toleranz gegenüber den Hauttransplantaten auf. Diese werden infolge dessen immunologisch ausgestossen. Es ist sehr interessant, dass es auch dann zutrifft, wenn der Lymphzellen-Donor keiner Vorbehandlung bzw. Immunisierung unterzogen wurde. Wenn der Lymphknoten-Donor mit der Spenderhaut immunisiert wurde, erfolgte erwartungsgemäss die Elimination des Hauttransplantates viel schneller.

Homotransplantate von normalem Gewebe überleben bei Säugetieren und einigen anderen Vertebraten nur für kurze Zeit. Die Eliminierung, wie bereits erwähnt wurde, geschieht auf immunologischem Wege. Ein zweites Transplantat von gleichem Donor wird nämlich schneller zerstört. Homotransplantate von Tumorgeweben verhalten sich ähnlich, sie können jedoch unter Umständen angehen. Die Bildung von Antikörpern dieser Art wird von den homologen Gewebsantigenen, den sogenannten T-Antigenen in Gang gesetzt. Diese entsprechen den Desoxyribonukleoproteinen (93), befinden sich in den Zellkernen und sind genetisch determiniert. Einzige Bedingung des Überlebens der Transplantate ist, dass der Spender mit dem Empfänger vollständig identische Kernantigene

besitzen muss. Jede normale kernhaltige Zelle eines Individuums enthält also identische T-Antigene. Daraus folgt logisch die Konsequenz: Die gegenüber einer Zellart sich richtende Immunotoleranz muss gleichzeitig auch gegenüber allen anderen Zellen des gleichen Individuums bestehen. Die experimentellen Ergebnisse (Dizygote Kälberzwillinge, mit einem Erythrocyten-Schimärismus sind wechselseitig auch gegenüber dem Hautgewebe, der Niere tolerant; Die parinatale Behandlung mit Milzzellen induziert eine Immunoparese gegenüber der Haut, bzw nach *Woodruffs & Sparrofs* Mitteilung (84) auch gegenüber der Schilddrüse und Nebennierenrinde) unterstreichen in vollem Masse die obige Feststellung. Als weitere wichtige Beweisführung muss man die Tatsache erwähnen, dass man mittels Erythrozyten von Säugtieren, die keine T-Antigene enthalten und mittels solcher kernhaltigen Zellen, bei denen die Kernantigene durch verschiedene Manipulationen zerstört wurden (Gefriertrocknung etc) keine Immunotoleranz zu induzieren ist (1). Logischerweise tauchte nach all diesen experimentellen Ergebnissen und Überlegungen die praktisch sehr wichtige Frage, ob man auch beim Menschen eine Toleranz gegenüber Homotransplantaten erzeugen kann. Zur Beantwortung dieses Fragenkomplexes führte *Woodruff* (94) folgenden Versuch durch: Er gab zwei Neugeborenen eine i.m. Injektion von etwa 30 Millionen Leukozyten des Vaters und nach 6 Monaten transplantierte er ein kleines Hautstück des Vaters an beide Kinder. Die Transplantate verhielten sich so wie die Autotransplantate: Erst nach 4 Wochen traten die ersten Zeichen einer Vernarbung auf. Es ist auch anzunehmen, dass sich nach einer längeren Behandlung des Menschen in früher Kindheit mit einem oder mehreren Spendern, ein Zustand der Immunotoleranz entwickelt. So könnte man eventuell nach schweren Verbrennungen eine Hauttransplantation vornehmen.

Wie steht es mit dem Problem der Toleranz gegenüber den Heterotransplantaten?

Simonsen (69) behandelte Hühnerembryonen mit Truthahnblut bzw Truthahnembryonen mit Hühnerblut und stellte

später eine signifikante Reduktion der Bildung von spezifischen Antikörpern fest. Bei Behandlung der Hühnerembryonen mit Gänseblut waren die Ergebnisse weniger eindeutig.

Hašek & Hraba (95) konnten nach embryonaler Parabiose zwischen den Hühner- und Enteembryonen keine Toleranz gegenüber dem Blut und Hautgewebe des Partners feststellen. Demgegenüber fanden *Billingham* und Mitarbeiter (1) in derselben Versuchsanordnung eine wechselseitige nicht komplette Toleranz gegenüber dem Hautgewebe. Sie sind der Überzeugung dass ein hoher Toleranzgrad gegenüber dem heterologen Gewebe zu erzielen ist, wenn die Exposition gegenüber den fremden Zellen im frühen Embryonalleben erfolgt. Sehr interessant ist in dieser Hinsicht die Beobachtung von *Hraba* (96): Er fand im Blut einer von 4 Hennen, die in embryonaler Parabiose mit Truthahnembryonen standen, Truthahnerythrozyten und Truthahneiweiss. Dieser besondere Schimärismus hörte im Alter von 8 Wochen nach einer Injection von Truthahnblut auf.

Die therapeutischen Konsequenzen sind zur Zeit unübersehbar. Wünschenswert wäre eine Immunotoleranz gegenüber mütterlichen oder körpereigenen Bestandteilen zu erzeugen, da diese unter Umständen zur Bildung pathologischer Iso- und Autoantikörper führen können (97).

TUMORGEWEBE

Woodruff (3) hält eine enge Beziehung zwischen der Immunotoleranz und der Tumoresistenz für möglich. In bezug auf die Immungenetik bei Tumorzellen ist die Situation viel komplizierter als bei der durch Normalzellen hervorgerufenen Immunoparese.

Billingham, Brent & Medawar (1) stellten fest, dass eine subkutane Injektion von Zellen eines transplantablen Carcinoms, das normalerweise bei Mäusen des A-Stammes, aber nicht des CBA-Stammes angeht, bei neugeborenen CBA-Mäusen in 37 % der Fälle die Entstehung eines Tumors induziert und dass einige dieser Empfänger eine Immunotoleranz ver-

schiedenster Intensität gegenüber dem Hautgewebe des A-Stammes aufwiesen.

Koprowski (98) berichtete über folgende hochinteressante Beobachtung: Ein Ascitestumor, der unter normalen Umständen in C₃H-Mäusen, aber nicht in Schweizer Mäusen angeht, ist erfolgreich auf 16–17 Tage alte Embryos des Schweizer ICR-Stammes zu übertragen, wenn diese im embryonalen Leben mit einer Injektion von Blut einer erwachsenen C₃H oder F₁ (C₃H + DBA) Maus vorbehandelt worden waren. Die Injektionen wurden mit Trypanblau inkubiert, so dass alle in utero erfolgreich injizierten Tiere blau verfärbt waren. Die mit C₃H oder F₁-Blut vorbehandelten Tiere wurden im Alter von 6–8 Wochen intraperitoneal mit den Ascitestumorzellen implantiert. Bei sämtlichen Tieren entwickelte sich ein Ascites. Diejenigen ICR-Mäuse, die in embryonaler Lebensphase mit Tumorzellen injiziert wurden, wiesen im subkutanen Gewebe des Halses 10–25 Tage nach der Geburt palpable Tumoren. Das neoplasmatistische Gewebe wurde anschliessend entfernt und die Tumorsuspensionen dann intraperitoneal erwachsenen ICR-Mäusen verabreicht. Bei sämtlichen ICR-Mäusen trat ein Ascites auf und die Hälfte der Tiere ging einige Tage danach ad exitum. Aus diesen Ergebnissen geht folgendes hervor: 1) Eine gewisse Immunotoleranz gegenüber normalen und neoplasmatistischen Zellen ist durch Vorbehandlung mit Tumorzellen erzielbar. 2) Im Falle der Vorbehandlung mit normalen Geweben entwickelt sich eine Toleranz verschiedensten Grades gegenüber den neoplasmatistischen Zellen.

In bezug auf die heterologen Tumoren berichtete *Bollag* (99) über Übertragung eines heterologen Mäusetumors auf Ratten, die in der embryonalen Lebensphase eine Injektion von Mäuselber- und Milzzellen erhielten. Die Heterotransplantate haben sich beträchtlich vergrössert, später trat jedoch eine Regression ein.

Gegenüber den oben erwähnten positiven Berichten stellten *Green & Lorincz* (100) fest, dass im Falle des Krebs-2-Ascites-Tumors, der einige Tage im Hühnerembryo persistent ist,

eine Immunotoleranz nicht erreichbar ist. Anlässlich der später erfolgten Tumorzelleinjektionen war eine ganz normale Agglutininbildung feststellbar.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

In unseren eigenen Untersuchungen wollten wir zuerst die Frage der Gülligkeit der Immunotoleranz für die Manifestationen allergischer Natur untersuchen. Die allergische Reaktionslage, bzw das allergische Geschehen beruht auf der Bildung spezifischer Antikörper bzw auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion. Das Vorhandensein allergischer Antikörper in den Geweben ist also die Grundlage der allergischen Vorgänge. Es war anzunehmen, dass man durch prae- und post-natale Antigenbehandlung die Bildung der für die allergischen Reaktionen verantwortlichen Antikörper unterdrücken kann.

Die aufgeworfene Frage habe ich an anaphylaktischem Schock des Meerschweinchen und am Arthus-Phaenomen des Kaninchens untersucht.

MEERSCHWEINCHENEXPERIMENTE

Trächtige Meerschweinchen No 184, 186, 187, 189, 192, 199, 201, 207, 211 und 216 wurden in den letzten Tagen bzw Wochen der Trächtigkeit verschiedentlich lang mit grossen Pferdeserummengen s.c. behandelt.

Die neugeborenen Meerschweinchen wurden sofort nach der Geburt und anschliessend tagelang ebenfalls mit relativ hohen Antigenquanten behandelt. Nach 6-7 Wochen, also bereits im erwachsenen Alter, erfolgte die Sensibilisierung der Meerschweinchen a) mit dem homologen Antigen, also mit dem Pferdeserum und b) mit kristalisiertem Ovalbumin.

3 Wochen nach der letzten Sensibilisationsspritze wurde die intravenöse oder intracardiale Reinjektion des Pferdeserums vorgenommen.

Diesenigen Meerschweinchen, die die Seruminjektion überlebten, wurden 48-60 Stunden später mit kryst. Ovalbumin intravenös oder intracardial reinjiziert.

Trächtiges Meerschweinchen No 184 erhielt als Vorbehandlung folgende Pferdeserummengen:

- 28. 4. 1961: 3 ccm s.c.
- 30. 4. 1961: 4 ccm
- 2. 5. 1961: 4 ccm
- 4. 5. 1961: 4 ccm

Längere Serumbehandlung war wegen der Gefahr einer Arthus-Nekrose nicht wünschenswert.

Das mit Pferdeserum behandelte Tier gebar am 6. 5. 1961 zwei Meerschweinchen, No 179 und No 193.

Beide erhielten folgende Serumbehandlung:

6. 5. 1961: 1 ccm i.p., 4 Stunden nach der Geburt

7. 5. 1961: 1 ccm

6 Wochen später, am 21. 6. 1961 wurden die bereits erwachsenen Tiere No 179, und 193 mit je 0,5 ccm Pferdeserum s.c. und am 22. 6. 1961 mit je 0,2 gr. krist. Ovalbumin ebenfalls s.c. sensibilisiert.

Trächtiges Meerschweinchen No 186 erhielt während der Gravidität keine Serumbehandlung.

Es gebar am 28. 4. 1961 3 Meerschweinchen No 180, No 183 und No 198. Alle drei wurden folgender postnatalen Behandlung unterworfen:

28. 4. 1961: 0,5 ccm i.p., 1 Stunde nach der Geburt

3. 5. 1961: 0,5 ccm

4. 5. 1961: 1,0 ccm

7 Wochen danach, am 21. 6. 1961 wurden alle drei Meerschweinchen mit je 0,5 ccm Pferdeserum s.c. und am 23. 6. 1961 mit je 0,2 gr krist-Ovalbumin s.c. sensibilisiert.

Trächtiges Meerschweinchen No 187 erhielt ein einziges Mal während der Gravidität, und zwar am 30. 4. 1961 5 ccm Pferdeserum s.c.

Das Tier gebar am 1. 5. 1961 drei Meerschweinchen No 177, No 190 und No 200. Alle drei wurden folgendermassen praepariert:

1. 5. 1961: 0,5 ccm Pferdeserum intraperitoneal,

6-7 Stunden nach der Geburt

3. 5. 1961: 0,5 ccm intraperitoneal

4. 5. 1961: 1,0 ccm intraperitoneal

6 Wochen später, am 21. 6. 1961 wurden die bereits erwachsenen drei Meerschweinchen mit je 0,5 ccm Pferdeserum subcutan und am 24. 6. 1961 mit je 0,2 gr krist. Ovalbumin ebenfalls subcutan sensibilisiert.

Trächtiges Meerschweinchen No 189 wurde während der Tragzeit folgendermassen praepariert:

30. 4. 1961: 4 ccm Serum subcutan

2. 5. 1961: 4 ccm Serum subcutan

Das Tier gebar am 4. 5. 1961 ein einziges Meerschweinchen No 191. Das Neugeborene erhielt folgende Behandlung:

4. 5. 1961: 1,0 ccm Pferdeserum i.p.,

etwa 20 Stunden nach der Geburt

7. 5. 1961: 1,0 ccm Pferdeserum intraperitoneal

6 Wochen danach, am 21. 6. 1961 erfolgte die Sensibilisierung des Meerschweinchens mit 0,5 ccm Pferdeserum subcutan und am 23. 6. 1961 mit 0,2 gr krist. Ovalbumin ebenfalls subcutan.

Trächtiges Meerschweinchen No 192 wurde während der Gravidität nur einmal, am 28.4.1961 mit 5 ccm Pferdeserum subcutan behandelt.

Das Tier gebar am 30.4.1961 drei Meerschweinchen, No 178, No 182 und No 196. Die Neugeborenen erhielten folgende Injektionen:

- 30. 4. 1961: 0,5 ccm Pferdeserum, 1 Stunde nach der Geburt
- 2. 5. 1961: 0,5 ccm Serum subcutan
- 3. 5. 1961: 1,0 ccm s. s.
- 4. 5. 1961: 1,0 ccm s. c.

7 Wochen danach, am 21.6.1961 geschah die Sensibilisierung aller drei bereits erwachsenen Meerschweinchen mit je 0,5 Pferdeserum s. c. und am 25.6.1961 mit je 0,2 gr krist. Ovalbumin, ebenfalls s. c.

Trächtiges Meerschweinchen No 199 erhielt folgende Pferdeseruminjektionen:

- 30. 4. 1961: 4 ccm s. c.
- 2. 5. 1961: 4 ccm s. c.
- 4. 5. 1961: 4 ccm s. c.
- 7. 5. 1961: 4,5 ccm s. c.

Das Tier gebar am 24.5.1961 4 Meerschweinchen: No 181, No 185, No 188 und No 197.

Die vier Neugeborenen erhielten eine Behandlung wie folgt:

- 24. 5. 1961: 0,5 ccm Pferdeserum intraperitoneal,
2 Stunden nach der Geburt
- 25. 5. 1961: 1,0 ccm intraperitoneal
- 26. 5. 1961: 1,0 ccm intraperitoneal
- 27. 5. 1961: 1,0 ccm intraperitoneal
- 28. 5. 1961: 1,0 ccm intraperitoneal

7 Wochen später, also bereits im erwachsenen Alter, am 13.7.1961 geschah die Sensibilisierung aller 4 Meerschweinchen mit je 0,5 ccm Pferdeserum subcutan und zwei Tage danach, am 15.7.1961 mit je 0,2 gr krist. Ovalbumin subcutan.

Bei den nachfolgenden 4 trächtigen Meerschweinchen No 201, 207, 211 und 216 bzw deren Nachkommen haben wir die Behandlung mit viel grösseren Serummengen und länger vorgenommen.

Trächtiges Meerschweinchen No 201 wurde folgendermassen behandelt:

- 28. 4. 1961: 2 ccm Pferdeserum subcutan
- 29. 4. 1961: 4 ccm
- 30. 4. 1961: 6 ccm
- 1. 5. 1961: 6 ccm
- 2. 5. 1961: 6 ccm
- 3. 5. 1961: 6 ccm

Das Tier gebar am 4.5.1961 4 Meerschweinchen No 199, 211, 212 und 213. Die Behandlung der Neugeborenen wurde folgendermassen vorgenommen:

- 3. 5. 1961: 1 ccm Pferdeserum, etwa 3 Stunden nach
der Geburt intraperitoneal

3. 5. 1961: 2 ccm Serum, 12 Stunden und nach der Geburt

4. 5. 1961: 2 ccm Serum, 2 × am denselben Tag

5. 5. 1961: 2 ccm Serum

6. 5. 1961: 2 ccm Serum, 2 × am denselben Tag

7 Wochen nach der Geburt, am 25.6.1961 geschah die Sensibilisierung mit je 0,5 ccm Pferdeserum subcutan und 2 Tage danach mit je 0,2 gr krist. Ovalbumin.

Trächtiges Meerschweinchen No 207

Vorbehandlung erfolgte an folgenden Tagen:

25. 4. 1961: 2 ccm Pferdeserum s.c.

26. 4. 1961: 4 ccm

27. 4. 1961: 6 ccm

Das Tier gebar am 27.4.1961 2 Meerschweinchen No 215 und 217.

Die Weiterbehandlung der Neugeborenen erfolgte an folgenden Tagen:

28. 4. 1961: 1 ccm Serum etwa 3-4 Stunden
nach der Geburt intraperitoneal

29. 4. 1961: 2 × 2 ccm Serum am selben Tag
in 10 stündigem Abstand

30. 4. 1961: 2 × 1 ccm Serum am selben Tag
in 12 stündigem Abstand

1. 5. 1961: 2 × 1 ccm Serum am selben Tag
in 10 stündigem Abstand

Meerschweinchen No 215 wurde am nächsten Tag tot aufgefunden.

2. 5. 1961: 1 ccm Serum

8 Wochen nach der Geburt, also am 25.6.1961 geschah die Sensibilisierung des am Leben gebliebenen Meerschweinchens mit je 0,5 ccm Pferdeserum und am 26.6.1961 mit je 0,2 gr. krist. Ovalbumin.

Trächtiges Meerschweinchen No 211.

25. 4. 1961: 2 ccm Serum subcutan

26. 4. 1961: 4 ccm Serum

Das Tier gebar am Tage der zweiten Sensibilisationsspritze 3 Meerschweinchen No 218, 219 und No 220.

Die Praeparierung der Neugeborenen wurde durchgeführt wie folgt:

26. 4. 1961: 1 ccm intraperitoneal,
etwa 1 Stunde nach der Geburt

26. 4. 1961: 2 ccm 11 Stunden nach der Geburt

27. 4. 1961: 2 × 1 ccm Serum in 12 stündigem Abstand

28. 4. 1961: 2 × 1 ccm Serum in 10 stündigem Abstand

29. 4. 1961: 1 ccm Serum

30. 4. 1961: 1 ccm Serum

2. 5. 1961: 1 ccm Serum

7 Wochen nach der Geburt, also am 17. Juni 1961 wurden die bereits erwachsenen Tiere zuerst mit Pferdeserum (0,5 ccm pro Tier) und zwei Tage später mit je 0,2 gr Ovalbumin sensibilisiert.

Trächtiges Meerschweinchen 216.

Praenatale Behandlung:

28. 4. 1961: 2 ccm Pferdeserum s.c.

29. 4. 1961: 4 ccm

30. 4. 1961: 6 ccm

1. 5. 1961: 6 ccm

2. 5. 1961: 6 ccm

Am 3.5.1961 gebar das Tier 4 Meerschweinchen, bzw 5, das kleinste war jedoch tot.

Die Neugeborenen No 221, 222, 223, 224 wurden folgendermassen behandelt:

4. 5. 1961: etwa 7-9 Stunden nach der Geburt

0,5 ccm Serum intraperitoneal

5. 5. 1961: 2 × 1 ccm Serum in 10 stündigem Abstand

6. 5. 1961: 2 × 1 ccm in 10 stündigem Abstand

7. 5. 1961: 2 × 1 ccm in 8 stündigem Abstand

9. 5. 1961: 2 × 1 ccm Serum in 9 stündigem Abstand

6 Wochen nach der Geburt, also am 22.6.1961 haben wir die vier Meerschweinchen mit je 0,5 ccm Pferdeserum und am 24.6.1961 mit je 0,2 krist. Ovalbumin sensibilisiert.

Parallel mit diesen Versuchen haben wir 25 weisse Meerschweinchen einer Kontrollgruppe, ebenfalls im Alter von 6-7 Wochen, am 21.6.1961 mit je 0,5 ccm Pferdeserum und am 23.6.1961 mit je 0,2 gr krist. Ovalbumin sensibilisiert.

Bei sämtlichen vorbehandelten und Kontrollmeerschweinchen geschah die Schockauslösung 21-23 Tage nach der Pferdeserumsensibilisation, durch intravenöse (vena jugularis) oder intracardiale Reinjektion von 0,5 ccm Pferdeserum. Im Falle des Überlebens haben wir, wie bereits erwähnt, 48-60 Stunden später die intravenöse oder intracardiale Reinjektion des Ovalbumins vorgenommen.

Die Resultate haben wir in folgenden Tabellen zusammengefasst.

TABELLE I
Anaphylaktischer Schock bei paranatal vorbehandelten und Kontrollmeerschweinchen.

Schockintensität	28 paranatal vorbehandelte Tiere	25 Kontrolltiere
Kein Schock.....	11	—
Leicht	7	—
Mittelschwer	4	—
Schwer	4	1
Tödlich	2	24

TABELLE 2

Verlauf des Serum- und Ovalbuminschocks bei den mit dem Pferdeserumantigen vorbehandelten Meerschweinchen

Schockintensität	Reinjection des Pferdeserums	Reinjection des Ovalbumins
Kein Schock.....	11	—
Leicht	7	—
Mittelschwer	4	—
Schwer	4	2
Tödlich	2	24

TABELLE 3

Anaphylaktischer Serumschock bei mit massiven Serummengen paranatal vorbehandelten und Kontrollmeerschweinchen.

Schockintensität des	25 Kontrolltiere	12 massiv vorbe- handelte Tier	16 nicht massiv vorbehandelte Tiere
Kein Schock.....	—	6	5
Leicht	—	4	3
Mittelschwer	—	1	3
Schwer	1	1	3
Tödlich	24	—	2

Aus diesen Ergebnissen geht folgendes klar hervor:

Die prae- und postnatale Behandlung der Meerschweinchen mit dem Pferdeserumantigen erhöht in beträchtlicher Weise die Resistenz der Tiere gegenüber dem anaphylaktischen Schock. Es handelt sich hier höchstwahrscheinlich ebenfalls um das Phaenomen der Immunotoleranz, also um eine Unfähigkeit spezifische Antikörper zu bilden. Phaenomologisch ist es besser, wenn wir von sogenannter Allergoparese sprechen würden. Sämtliche 25 sensibilisierten Kontrollmeerschweinchen gingen nach der Reinjektion des Pferdeserumantigens ad exitum, bzw bei einem Tier entwickelte sich ein schwerer, protrahierter fast tödlicher Schock. Nur 2 von 28 paranatal behandelten Tieren starben infolge des anaphylaktischen Schocks, 4 reagierten mit einem schweren, 4 mit einem mittelschweren und 7 mit leichtem Schock. Bei 11 Meerschweinchen traten

keinerlei Schocksymptome auf. Hier ist noch hervorzuheben, dass die Schockresistenz der prae- und postnatal massiv praeparierten Meerschweinchen am ausgeprägtesten war. Der Grad der Allergoparese ist demnach dosisabhängig.

Bei der nachfolgenden Reinjektion des anderen Antigens, des Ovalbumins reagierten 24 von den überlebenden 26 Meerschweinchen mit tödlichem Schock und 2 Tiere mit einem protrahierten schweren, fast fatalen Schock.

In den nachfolgenden Experimenten haben wir die Auswirkungen der paranatalen Antigen-Vorbehandlung auf das Auftreten des Arthus-Phaenomens im erwachsenen Alter untersucht. Die Untersuchungen wurden an Kaninchen vorgenommen.

Das trächtige Kaninchen No 35 erhielt am 3.6.1961 5 ccm Pferdeserum. Am 16.6.1961 gebar das Tier 8 Kaninchen No 3, 7, 9, 16, 20, 22, 26 und 30. Sämtliche 8 Neugeborenen wurden anschliessend mit Pferdeserum behandelt wie folgt:

17. 6. 1961: 2,5 ccm Serum intraperitoneal

18. 6. 1961: 3,0 ccm

20. 6. 1961: 3,0 ccm

22. 6. 1961: 3,5 ccm

3 Monate später, also bereits im erwachsenen Alter erfolgte die Sensibilisation der Kaninchen mit Pferdeserum:

12. 9. 1961: mit je 2,5 ccm Serum subcutan

16. 9. 1961: 4,0 ccm Serum s.c.

10 Tage danach, am 26.9.1961 erfolgte die intracutane Reinjektion des homologen Antigens, in einer Menge von 2,0 ccm.

Die Ergebnisse haben wir ebenfalls tabellarisch registriert:

TABELLE 4

Arthus-Phaenomen bei paranatal praeparierten und bei Kontrollkaninchen.

Intensität des Arthus-Phaenomens	8 paranatal behandelte Kaninchen	8 Kontrollkaninchen
0	—	—
+	2	—
++	6	—
+++	—	—
++++	—	8

Wie es aus der Tabelle ersichtlich ist, führte die paranatale Behandlung mit dem Pferdeserum zu einer krassen Milderung des Ausmasses des Arthus-Phaenomens.

Demgegenüber führte die Reinjection des Pferdeserums bei sämtlichen nichtvorbehandelten Kontrollkaninchen zum Auftreten einer ausgedehnten schweren Arthus-Nekrose.

Es ist bekannt, dass das Arthus-Phaenomen eine allergische Entzündung vom intermediären Typ repräsentiert, die zwischen der Reaktion von Früh- und Spättyp steht. Im Hintergrund dieser Entzündung stehen die humoralen Praecipitine bzw. die zwischen diesen Antikörpern und dem sessilen, in der Haut verankerten Antigen zustandekommende allergische Reaktion. Die Intensität des Arthus-Phaenomens ist mit dem Praecipitintiter proportionell. Wir haben bei allen Kaninchen der Versuchs- und Kontrollgruppe die Praecipitintiter, und zwar 10 Tage nach der letzten Sensibilisierungsspritze, vor der Reinjection des homologen Antigens untersucht.

TABELLE 5
Praecipitintiter bei immunoparetischen und Kontrollkaninchen.

Kontrollkaninchen	Immunotolerante Tiere
3200	100
3200	100
3200	20
1600	10
1600	10
1600	10
800	10
800	—

Die Titerdifferenzen, wie es aus der Tabelle zu ersehen ist, sind ganz überzeugend gross. Dies war auf Grund der experimentellen Ergebnisse anderer Autoren auch zu erwarten: Die paranatale Vorbehandlung der Tiere stört in spezifischer Weise die Synthese der Antikörper im erwachsenen Alter. Diese spezifische Immunoparese war die Ursache der Hemmung der Intensität des Arthus-Phaenomens.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Wir waren imstande durch paranatale Antigenbehandlung die im erwachsenen Alter die sonst regelmässig vor sich gehende Sensibilisierung der Meerschweinchen zu stören und dadurch die Intensität des anaphylaktischen Schock beträchtlich zu dämpfen.
2. Die neonatale Pferdeserumpraeparierung der Kaninchen führt im erwachsenem Alter zur krassen Abschwächung des Ausmasses des Arthus-Phaenomens. Das beruht ebenfalls auf einer Störung der Antikörpersynthese.
3. Aufgrund dieser Ergebnisse darf man feststellen, dass das Phaenomen der Immunotoleranz auch für die allergisch-anaphylaktischen Vorgänge ihre volle Gültigkeit hat. Das war auch vorauszusehen, da das allergische Geschehen auf der Bildung von Antikörpern und auf einer spezifischen Antigen-Antikörper Reaktion beruht.
Der terminus technicus „Allergotoleranz“ bzw „Allergoparese“ wird für dieses Phaenomen vorgeschlagen.

LITERATUR

1. Billingham, R. E., Brent, L. & Medawar, P. B.: Phil. Trans. of Roy. Soc. London, Series B 239, 357, 1956.
2. Billingham, R. E., Brent, L. & Medawar, P. B.: Nature 172, 603, 1953.
3. Woodruff, M. F. A.: Klin. Wschr. 36, 245, 1958.
4. Burnet, F. M. & Fenner, F.: Heredity 2, 289, 1948. — The production of antibodies. 2nd ed. Melbourne: McMillan 1949.
5. Traub, Eric: J. exper. Med. 68, 229, 1938.
6. Owen, R. D.: Science 102, 400, 1945.
7. Cinader, B., Pearce, J. H. & Carter, B. G.: Nature 181, 1208, 1958.
8. Hanan, R. & Oyama, J.: J. Immunol. 73, 49, 1954.
9. Dixon, F. J. & Maurer, P. H.: J. exper. Med. 101, 245, 1955. — 101, 245, 1955.
10. Cinader, B. & Dubert, J. M.: Brit. exper. Pathol. 36, 515, 1955.
11. Hanan, R. & Germuth, F. G.: Bull. Johns Hopk. Hosp. 96, 140, 1955.
12. Cinader, B. & Pearce, J. H.: Brit. J. exper. Pathol. 39, 8, 1958.
13. Felton, L. D.: J. Immunol. 61, 107, 1949.
14. Morgan, P., Watson, D. W. & Cromartie, J.: Proc. Soc. exper. Med. 65, 2, 1953.
15. Downe, A. E. R.: Nature 176, 740, 1955.

16. *Smith, R. T. & R. A. Bridges*: Transpl. Bull. 3, 145, 1956.
17. *Smith, R. T. & Bridges, R. A.*: Transpl. Bull. 108, 227, 1958.
18. *Talmage, D. W., Dixon, F. J., Bukantz, S. C. & Damnin, G. J.*: J. Immunol. 67, 243, 1951.
19. *Germuth, F. G. Jr.*: J. exper. Med. 97, 257, 1953.
20. *Dixon, F. J., Maurer, P. H. & Deichmiller, M. P.*: Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 83, 287, 1953.
21. *Johnson, A. G., Watson, D. W. & Cromartie, W. J.*: Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 88, 421, 1955.
22. *Felton, L. D., Kaufmann, G., Prescott, B. & Ottinger, B.*: J. Immunol. 74, 17, 1955.
23. *Felton, L. D. & Ottinger, B.*: J. Immunol. 43, 94, 1942.
24. *Felton, L. D., Cameron, R. & Prather, P. F.*: Publ. Hlth. Rep. Wash. 56, 822, 1941.
25. *Dixon, F. J. & Maurer, P. H.*: Abstracts 4th int. Congr. Microbiology, Rome 1953.
26. *Sulzberger, M. B.*: Arch. Derm. Syph. 20, 669, 1939.
27. *Chase, M. W.*: Proc. Soc. exper. Biol. 69, 579, 1948.
28. *Billingham, R. E. & E. M. Sparrow*: J. Embryol. exp. Morph. 3, 265, 1955.
29. *Billingham, R. E.*: Ann N. Y. Acad. Sci. 64, 799, 1957.
30. *Eitzmann, D. V. & R. T. Smith*: Amer. J. Dis. Child. 96, 630, 1958.
31. *Billingham, R. E., Brent, L. & Medawar, P. B.*: Ann. N. Y. Acad. Sci. 59, 409, 1955.
32. *Stevens, K. M., Pietryk, C. & Cinimera, J. L.*: Brit. J. exper. Pathol. 39, 1, 1958.
33. *Tempelis, C. H., Wolfe, H. R. & Mueller, A.*: Brit. J. exper. Pathol. 39, 323, 1958.
34. *Wolfe, H. R., Tempelis, C., A. Mueller & Reilul, S.*: J. Immunol. 79, 147, 1957.
35. *Cohn, M.*: Ann. N. Y. Acad. Sci. 64, 859, 1957.
36. *Cohn, M.*: Transpl. Bull. 3, 70, 1956.
37. *Wolfe, H. R. & Diekes, E.*: J. Immunol. 58, 245, 1948.
38. *Wolfe, H. R., Mueller, A., Nees, J. & Tempelis, C.*: J. Immunol. 79, 142, 1957.
39. *Moll, L.*: Jahrb. Kinderheilk. 68, 1, 1908.
40. *Friedberger, E. & Simmel, H.*: Z. Immunitätsforschg., Orig., 19, 460, 1913.
41. *Ratner, B., Jackson, H. C. & Gruehl, H. L.*: J. Immunol. 14, 303, 1927.
42. *Freund, J.*: J. Immunol. 18, 315, 1930.
43. *Frankenstein, C.*: Z. Kinderheilk. 25, 12, 1920.
44. *Baumgartner, L.*: J. Immunol. 33, 477, 1937.
45. *Osborne, J. J., Dancis, J. & Julia, J. F.*: Pediatrics 9, 736, 1952.
46. *Good, R. A. & Zak, S. J.*: Pediatrics 18, 109, 1956.
47. *Makinodan, T., Gengozian, N. & Congdon, C.*: J. Immunol. 77, 250, 1956.
48. *Vahlquist, B.*: Lancet 256, 16, 1949.

49. *Bradford, W. L., Day, E. & Martin, F.*: Pediatrics 4, 711, 1949.
50. *Cohen, P. & Schneck, H.*: J. Pediatr. 32, 161, 1948.
51. *Peterman, M. G. & Kores, V.*: Pediatrics 4, 337, 1949.
52. *Medawar, P. B.*: Trans. Roy. Soc. B. 239, 357, 1956.
53. *Medawar, P. B.*: Transpl. Bull. 4, 72, 1957.
54. *Medawar, P. B.*: Proc. Roy. Soc. B. 146, 1, 1956.
55. *Walzer, M.*: J. Immunol. 14, 143, 1928.
56. *Anderson, A. F., Schloss, D. M. & Myers, C.*: Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 23, 180, 1925.
57. *Ratner, B. & Gruehl, H. L.*: J. Clin. Inv. 13, 517, 1934.
58. *G. Filipp*: nicht veröffentlichte eigene Beobachtung.
59. *Gruskay, F. L. & Cooke, R. E.*: Pediatrics 16, 763, 1955.
60. *Smith, R. T. & Eitzman, D. V.*: zit. bei *Smith, R. T. & Bridges, R. A.*: J. exper. Med. 108, 227, 1958.
61. *Torres, G. & Hughes, W. L.*: zit. bei *Smith, R. T. & Bridges, R. A.*: J. exper. Med. 108, 227, 1959.
62. *Stark, O.*: J. Immunol. 74, 130, 1955.
63. *Felton, L. D., Prescott, B., Kaufmann, F. & Ottinger, B.*: J. Immunol. 74, 205, 1955.
64. *Buxton, A.*: J. gen. Microbiol. 10, 398, 1954.
65. *Kerr, W. R. & Robertson, M.*: J. Hyg., Cambridge, Eng. 52, 253, 1954.
66. *Perlzweig, W. A. & Steffen, G. I.*: J. exper. Med. 38, 163, 1923.
67. *Burnet, F. M.*: Brit. Med. J. 189, 4481, 1954.
68. *Burnet, F. M., Stone, J. D. & Edney, M.*: Austr. J. exper. med. Sci. 28, 291, 1950.
69. *Simonsen, M.*: Nature 175, 763, 1955.
70. *Owen, R. D.*: Proc. Roy. Soc. London s. B. 146, 8, 1956.
71. *Bauer, J. A., Peckham, P. E. & Osler, A. G.*: Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 92, 714, 1956.
72. *Simonsen, M.*: Acta pathol. et microbiol. scand. 39, 21, 1956.
73. *Hašek, M.*: Proc. Roy. Soc. London. Series B, 146, 67, 1956.
74. *Brambell*: zit. bei *Booth, P. B., I. Dunsford, J. Grant & S. M. Murray*: Brit. med. J. 41, 1953.
75. *Mitchison*: zit. bei *Booth, P. B., I. Dunsford, J. Grant & S. M. Murray*: Brit. med. J. 41, 1953.
76. *Owen, R. D., Wood, H. B., Foord, A. G., Sturgeon, P. & Baldwin, L. G.*: Proc. nat. Acad. Sci. 40, 420, 1954.
77. *Booth, P. B., Dunsford, I., Grant, J. & Murray, S. M.*: Brit. med. J. 41, 1953.
78. *Terasaki, P. I., Cannon, J. A. & Longmire, W. P. Jr.*: J. Immunol. 81, 246, 1958.
79. *Billingham & Silvers*: zit. bei *Medawar, P. B.*: Proc. Roy. Soc. 149, 145, 1958.
80. *Medawar, P. B. & Woodruff, M. F. A.*: Immunol. 1, 27, 1958.

81. *Woodruff, M. F. A. & Simpson, L. O.*: Brit. J. exper. Pathol. 36, 494, 1955.
82. *Woodruff, M. F. A. & Simpson, L. O.*: Proc. Univ. Otago med. Sch. 32, 12, 1954.
83. *Woodruff, M. F. A.*: Ann. N. Y. Sci. 64, 792, 1957.
84. *Woodruff & Sparrow*: zit. bei Woodruff, M. F. A.: Klin. Wschr. 36, 245, 1958.
85. *Billingham & Brent*: zit. bei Woodruff, M. F. A.: Kl. Wschr. 36, 245, 1958.
86. *Medawar & Woodruff*: zit. bei Woodruff, M. F. A.: Kl. Wschr. 36, 245, 1958.
87. *Martinez, C., Aust, J. R. & Good, R. A.*: Transpl. Bull. 3, 128, 1956.
88. *Anderson, D., Billingham, R. E., Lampkin, G. H., Medawar, P. B. & H. Le Williams*: Heredity 6, 201, 1952.
89. *Neimann-Sørensen, Gammeltoft & Simonsen*: zit. bei Simonsen, M.: Nature 175, 763, 1955.
90. *Hašek, M.*: Csl. Biol. 2, 25, 1953.
91. *Hašek, M.*: Csl. Biol. 2, 265, 1953.
92. *Peer, L. A.*: Plast. reconstr. Surg. 18, 169, 1956.
93. *Billingham, R. E., Brent, L. & Medawar, P. B.*: Nature 178, 514, 1956.
94. *Woodruff, M. F. A.*: Transpl. Bull. 4, 26, 1957.
95. *Hasek, M. & Hraba, T.*: Nature 175, 764, 1955.
96. *Hraba, T.*: Folia biol. 2, 165, 1956.
97. *Mitchinson, N. A.*: Proc. Roy. Soc. Biol. 142, 72, 1954.
98. *Koprowski, H.*: Nature 175, 1087, 1955.
99. *Bollag, W.*: Experientia 11, 227, 1955.
100. *Green, H. & Lorincz, A. L.*: Nature 178, 146, 1956.

This document is a scanned copy of a printed document. No warranty is given about the accuracy of the copy. Users should refer to the original published version of the material.