

Aus der II. Med. Univ. Klinik-Bürgerhospital-Saarbrücken, Saarland.
Direktor: Prof. J. v. Boros.

DAS PROBLEM DER EXPERIMENTELLEN KNOCHENMARKSANAPHYLAXIE IV.

Von

G. FILIPP, F. WALTER & B. v. BOROS

In dieser Arbeit berichten wir über weitere Experimente, die wir zur Klärung des feineren Mechanismus des von uns zum erstenmal beschriebenen Phänomens – experimentelle Knochenmarksanaphylaxie – durchgeführt haben. Es geschah bereits teilweise im Rahmen eines Referats, das einer von uns (F.) an dem VIII. Internationalen Haematologenkongress in Tokio, im September 1960, gehalten hat. Über die verschiedenen Phasen dieser Untersuchungreihe berichteten wir in *Acta Allergologica* (1, 2, 3).

Da der Nachweis von circulierenden praecipitierenden Antikörpern nicht gelungen ist, versuchten wir bei *einer Gruppe von 10 Kaninchen* die sessilen zellgebundenen Antikörper zu identifizieren. Wir behandelten die Tiere wochenlang mit dem Inkubat von homologer Knochenmarkssuspension und Freund-schem Adjuvans. Es handelte sich hier um Kaninchen beider Geschlechter mit einem Körpergewicht von je 2000 bis 2500 Gramm. Vor Beginn der Behandlung wurden bei jedem Tier an der Crista iliaca Knochenmarkspunktionen und eingehende Untersuchungen der Knochenmarksausstriche vorgenommen. Zwei bis drei Tage danach erfolgte die erste Behandlung der Tiere mit dem oben genannten Inkubat. Herstellung und Zusammensetzung des Inkubats haben wir bereits in unserer 1. Mitteilung angegeben. Zur Gewinnung des Knochenmarks standen uns 7 Kaninchen zur Verfügung. Die Einzelheiten der Vorbereitung der Knochenmarkssuspension sind ebenfalls im 1. Referat zu finden.

In 4–6-tägigen Abständen erhielt jedes Tier in den gleichen Bezirk der rasierten Bauchhaut subcutan eine Inkubatspritze, die aus 1 ccm Knochenmarkssuspension, 0,9 ccm Mayolin, 0,1 ccm Arlachel A und 0,5 ccm Koch-Bazillen-Suspension (50 Milliarden Tuberkelbazillen) bestand. An der Injektionsstelle entwickelte sich in jedem Falle eine entzündliche Infiltration. Wir untersuchten serienweise jeden 2. bis 3. Tag das Knochenmarksbild. Bei Auftreten der ersten Zeichen einer allergischen Knochenmarksschädigung (Vermehrung der Azurgranula, Auftreten von Riesenformen, und bei einigen Tieren initiale Auflösungserscheinungen der myeloischen Zellarten) haben wir die Tiere durch Luftembolie getötet und die Lymphdrüsen und Milze unter sterilen Bedingungen entnommen.

Die ersten morphischen Zeichen der allergischen Knochenmarksreaktion entwickelten sich bei den einzelnen Kaninchen zur verschiedenen Zeitpunkten. So bei Tier Nr. 6 bereits am 21. Tage der Behandlung, 1 Tag nach der letzten, der 5. Inkubatspritze, bei Tier Nr. 2 und 4 am 31. Tage der Behandlung, nach der 6. bzw. 7. Injektion, bei Tier Nr. 3 am 41. Tage, nach der 9. Spritze, bei Tier Nr. 5 am 42. Tage nach der 10. Spritze, bei Tier Nr. 1 am 46. Tag, nach der 11. Spritze, bei den Tieren 7 und 9 am 53. bzw. 54. Tag, nach der 8. bzw. 13. Injektion, und bei den Tieren 8 und 10 am 50. bzw. 62. Tag nach der 13. bzw. 14. Spritze.

Die Lymphdrüsen und Milze haben wir in einem Mixer zermahlen und je 2 ccm Milz und Lymphdrüsensuspension in sterile Ampullen gefüllt und im Eisschrank bei Temperaturen von $+1$ – $+2^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt. Die Milz- und Lymphdrüsensuspension enthielt 2 Teile trockene Substanz und 8 Teile physiologische Kochsalzlösung.

Die wässrige Milz- und Lymphdrüsensuspension haben wir intraperitoneal nicht vorbehandelten intakten Kaninchen zwei weiterer Gruppen injiziert. Wir haben dabei theoretisch in den Lymphorganen die Anwesenheit von sessilen, zellgebundenen, gegen die leukozytären und evtl. auch gegen die erythrozytären Knochenmarkselemente sich richtenden Antikörpern angenommen. In diesem Falle sollten die leukozytotoxischen bzw. erythrozytotoxischen Antikörper zur Schädigung des myeloopoetischen und evtl. des erythropoetischen Knochenmarks führen.

Die 2. Gruppe von 5 Kaninchen – alle männlichen Geschlechts mit einem Körpergewicht von 2000–3000 Gramm – erhielt täglich, 5 Tage lang, intraperitoneal 5 ccm Lymphdrüsenextrakt. Vor Beginn der Behandlung einmal, und dreimal nach Abschluss der Behandlung, hatten wir bei sämtlichen Tieren Knochenmarkspunktionen-bzw. Analysen durchgeführt. Bei allen 5 Versuchstieren kam es zu typischen allergischen Verschiebungen im Knochenmarksbild, und zwar zur Reifungshemmung im leukopoetischen System mit Vermehrung der unreifen und Verminderung der reifen Zellelemente, zur Vergrößerung der Azurgranula und Ausbildung von Riesenformen, und bei 2 Tieren zu ersten initialen Auflösungserscheinungen der jungen myeloischen Zellen.

Die 3. Gruppe von 5 Kaninchen (2 männlich, 3 weibl. Geschlechts, Körpergewicht zwischen 2.800 und 3.000 Gramm) wurde täglich, 5 Tage lang, intra-

peritoneal mit je 5 ccm Milzextrakt injiziert. Knochenmarksuntersuchung erfolgte einmal vor der Präparierung und nach Abschluss der Behandlung täglich einmal, drei Tage hindurch. Bei dieser Milz-Gruppe fanden wir im Grossen und Ganzen dieselben Alterationen des Knochenmarksbildes, wie bei den Tieren der vorangegangenen Gruppe, lediglich waren die Ausmasse der Veränderungen geringer. Lytische Erscheinungen waren nicht zu beobachten.

Es ist uns gelungen, durch Einspritzung der Lymphdrüsen- und Milzsuspension bei 10 Kaninchen typische allergische Knochenmarksreaktionen hervorzurufen. Die einzig mögliche Erklärung dafür ist, dass durch Verabreichung dieser Organemulsionen organgebundene leukocytotoxische Autoantikörper übertragen worden sind, die letzten Endes zur anaphylaktischen autoaggressiven Schädigung der myeloischen Zellarten führten.

Andererseits versuchten wir in der Lymphdrüsen- und Milzsuspension sessile Antikörper mit Praecipitations- und passiven Haemagglutinationsmethoden nachzuweisen. Die Praecipitationsversuche verliefen negativ; mit Haemagglutinationsmethoden waren Autoantikörper nachweisbar. Hier muss aber betont werden, dass wir diese Untersuchungen nur je einmal durchgeführt haben, und das einmalige positive Ergebnis somit nicht als absolut beweisend angesehen werden kann. Wir haben inzwischen neue Experimente angesetzt, die u.a. die Wiederholung der passiven Haemagglutinationste vorsehen. Das geschieht im Rahmen ausgedehnter serologischer und immunoelektrophoretischer Untersuchungen.

Die passiven Haemagglutinationsteste haben wir folgendermassen durchgeführt

Erythrozyten von Schafen wurden dreimal hintereinander gewaschen. Die Knochenmarkssuspension haben wir fünfmal langsam einfrieren und wieder auftauen lassen; danach zentrifugiert. Der Überstand entsprach dem Antigen.

Wir mischten 0,5 ccm Schaf-Erythrozyten mit 0,5 ccm Antigen und liessen diese Mischung 1 Stunde lang bei 22° C stehen. Die Milz- bzw. Lymphknotensubstanz wurde in einem Mixer mit einer 15-mal grösseren Menge physiologischer Kochsalzlösung suspensiert; dies entsprach der Antikörpersuspension. Danach wurde die geometrische Verdünnung der Antikörpersuspension mittels 0,9 %iger Kochsalzlösung vorgenommen. Aus den sensibilisierten Schaf-Erythrozyten bereiteten wir eine 1 %ige Suspension und fügten 1 bis 2 Tropfen den Antikörperverspennungen hinzu. Die so hergestellten Inkubate blieben 1 Stunde bei 22° stehen. Danach erfolgte das Zentrifugieren und Ablesen der Agglutination.

10 Jungkaninchen der nächsten Gruppe behandelten wir 3- bis 5-tägig mit dem Inkubat von homologer Knochenmarkssuspension und des Freund'schen Adjuvans. Es handelte sich hier um 2 bis 3 Wochen alte Tiere. Solch junge Tiere sind, wie bekannt, zur Antikörperproduktion unfähig. Bei jedem Tier führten wir einige Tage vor Beginn der Behandlung die erste, und nach Abschluss der Behandlung die zweite Knochenmarksanalyse durch. 4 Tiere haben wir nach der 5. Spritze, 6 Tiere nach der 6. Spritze durch Luftembolie getötet. Bei der Analyse fanden wir keine nennenswerten Veränderungen im Knochenmark. Eine

mässige Vermehrung der Reticulumzellen war bei den Tieren Nr. 3, 5 und 9 zu verzeichnen, sonstige typische Verschiebungen oder Abweichungen kamen nicht zur Beobachtung. Das Ausbleiben jeglicher allergischer Reaktion des Knochenmarks bei jungen, neugeborenen Tieren spricht ebenfalls für die immunologisch-allergische Genese der Knochenmarksveränderungen bei erwachsenen Versuchstieren.

6 *Kaninchen der weiteren Gruppe* bestrahlten wir zweimal, im Abstand von 5 Tagen, mit je 350 R (Ganzkörperbestrahlung) zwecks Unterbindung der Antikörperproduktion. Aus der Literatur ist bekannt, dass durch die Ganzbestrahlung im ganzen Organismus die Antikörperbildung deutlich unterdrückt bzw. verzögert wird. Lymphknotenausstriche lassen dabei erkennen, dass die Blockade der Antikörpersynthese auf einer Beeinträchtigung der Plasmazellen beruht. Chronologisch gingen wir folgendermassen vor: Am 1. und 5. Tage Ganzkörperbestrahlung mit je 350 R; Am 4. Tage, also 4 Tage nach der ersten Röntgenbestrahlung, erhielten die Tiere die 1. Inkubatspritze aus homologer Knochenmarkssuspension und Freund'schem Adjuvans. Die nachfolgenden 5 Sensibilisierungsinjektionen erfolgten in 4 bis 5-tägigen Zeitabständen.

Bei sämtlichen Kaninchen wurde das Knochenmark zur erstenmal vor Beginn der Sensibilisierung, zum zweitenmal in der Mitte der Sensibilisierungsphase, und zum letztenmal nach Abschluss der Injektionskur untersucht.

Ergebnis: Ausser einer minimalen Linksverschiebung traten keine nennenswerten Knochenmarksveränderungen zutage. Das Ausbleiben der klassischen, bereits beschriebenen Knochenmarksreaktionen ist ein weiterer wichtiger indirekter Beweis des immunoallergischen Pathomechanismus der erzielten Knochenmarksreaktionen.

Bei einer Gruppe von 10 Kaninchen versuchten wir die Ausbildung der Knochenmarksallergie durch vorherige intraperitoneale Verabreichung von wässrigen homologen Knochenmarkssubstanzen zu beeinflussen. Zur Gewinnung des Injektionsmaterials haben wir das Knochenmark von 4 intakten, gesunden Kaninchen verwendet. Das Knochenmark wurde unter Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1:7 zur fast homologen Suspension zerrieben und in sterile Ampullen gefüllt. Diese wurden im Eisschrank bei -5°C aufbewahrt.

Die Kaninchen erhielten zuerst 4 Wochen hindurch jeden 3. Tag intraperitoneal 3 ccm wässrige Knochenmarkssuspension. Damit wollten wir einen Immunisationszustand erreichen und die Tiere vor der schädlichen Einwirkung der nachfolgenden Sensibilisierung bzw. der Autoantikörper zu schützen. Aus der Literatur ist zu entnehmen, dass man im Tierversuch durch Vorbehandlung mit Hirnemulsion der Entwicklung der allergisch-experimentellen Encephalomyelitis entgegenwirken kann. Es ist uns ebenfalls gelungen, mit Hilfe dieses Immunisierungsverfahrens der Entstehung der Knochenmarksallergie vorzubeugen. Es konnten keine nennenswerten - Verschiebungen beobachtet werden.

In der weiteren Phase der Experimente haben wir bei 10 Kaninchen das Quantum der Inkubatsbestandteile und die Behandlungsdauer modifiziert. Ge-

genüber dem alten Mischungsverhältnis (10 Teile wässrige Knochenmarksphase, 9 Teile Mayolin, 1 Teil Arlacel A und 0,5 ccm Koch'sche Suspension, d.h. 50 Milliarden Tuberkelbazillen) erhielt jedes Tier dieser Gruppe mengenmässig $\frac{1}{3}$ der früher gegebenen wässrigen Knochenmarksphase, des Mayolins und Arlacers, und nur 10 Millionen TB pro Injektion, wobei die Behandlungsdauer viel länger war.

4 Tiere bekamen 3-4-tägig, insgesamt 17, 3 Tiere 21 und 3 Tiere 25 Spritzen. Mit der Reduktion der Inkubatsmenge wollten wir das Auftreten perakuter allergischer Knochenmarksreaktionen vermeiden und durch längere Behandlungszeit die Erzeugung chronischer Veränderungen erzielen. Dabei erhielten wir Knochenmarksveränderungen, die sich von unseren früher beschriebenen Befunden erheblich unterschieden. Der neue Typ der allergischen Knochenmarksreaktion ist in erster Linie durch Herabsetzung der Zellzahlen aller myelopoetischer und erythropoetischer Knochenmarkselemente charakterisiert.

Die reticularen Knochenmarkszellen wiesen bei sämtlichen Tieren eine Vermehrung, bei einigen ganz ausgeprägt, auf. Die Lymphozyten waren in allen Fällen signifikant vermehrt. Die myeloischen Elemente des Knochenmarks waren sehr fragil. Diese Veränderungen entsprechen vollständig dem Bild der Panmyelophthase.

Im Weiteren haben wir den 10 Kaninchen, bei denen sich eine allergische Panmyelophthase eingestellt hatte, die Milz und die Lymphdrüsen entnommen und unter Verwendung physiologischer Kochsalzlösung wässrige Milz- und Lymphdrüsen-Suspension vorbereitet. Die Herstellung, Ampullierung und Konzentration der Suspension entsprachen den Verhältnissen der vorherigen Milz- und Lymphdrüsen-Gruppen.

Einer Gruppe von 5 Kaninchen haben wir 2-3-tägig 0,5 ccm Lymphdrüsen-suspension intraperitoneal insgesamt 15-mal gespritzt, *5 Kaninchen der nächsten Gruppe* wurden mit denselben Milzsuspensionsquanten ebenfalls lange Zeit hindurch behandelt. Wir wollten durch Übertragung der in der Milz und in den Lymphdrüsen verankerten knochenmarksspezifischen Antikörper bei Empfängstieren allergische-autoaggressive Knochenmarksreaktionen auslösen. Bei der Lymphknotengruppe kam es zu einer markanten Depression der Erythroblasten und Normoblasten. Die weisse Reihe zeigte im Laufe der Behandlung zunächst eine Tendenz zur Verminderung der Zellzahl, später jedoch einen deutlichen Anstieg. Diese Veränderungen betrafen alle myeloischen Zellen mit Ausnahme der Segmentkernigen, die eher zu einer Vermehrung tendierten.

Bei der Milzgruppe war ebenfalls die Depression der erythropoetischen Zellen bemerkenswert, während die myeloische Reihe nach einer anfänglichen Vermehrung der Zellzahl später eine Depression aufwies.

Die Reaktion der weissen Reihe war sehr viel weniger ausgeprägt als die der roten. Erst, wenn die Mittelwerte aus allen Versuchstieren jeder Gruppe

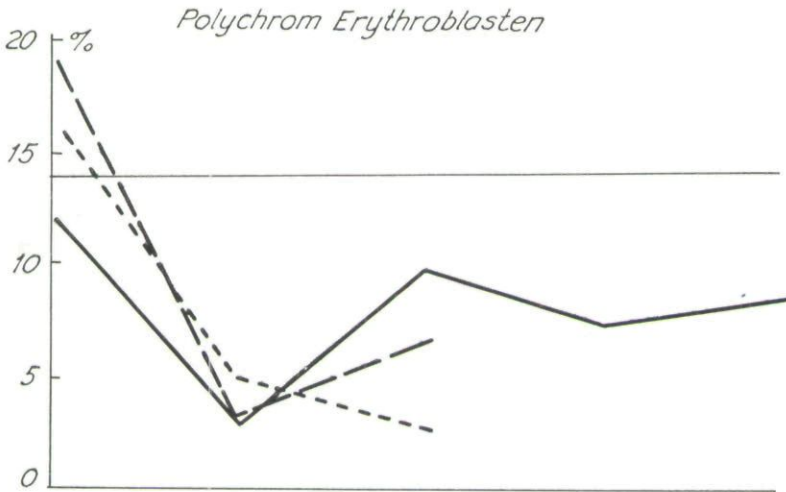


Tabelle 1.

Verhalten der polychrom Erythroblasten im Laufe der Sensibilisierung bei der Grundgruppe, Lymphozyten- und Milzgruppe.

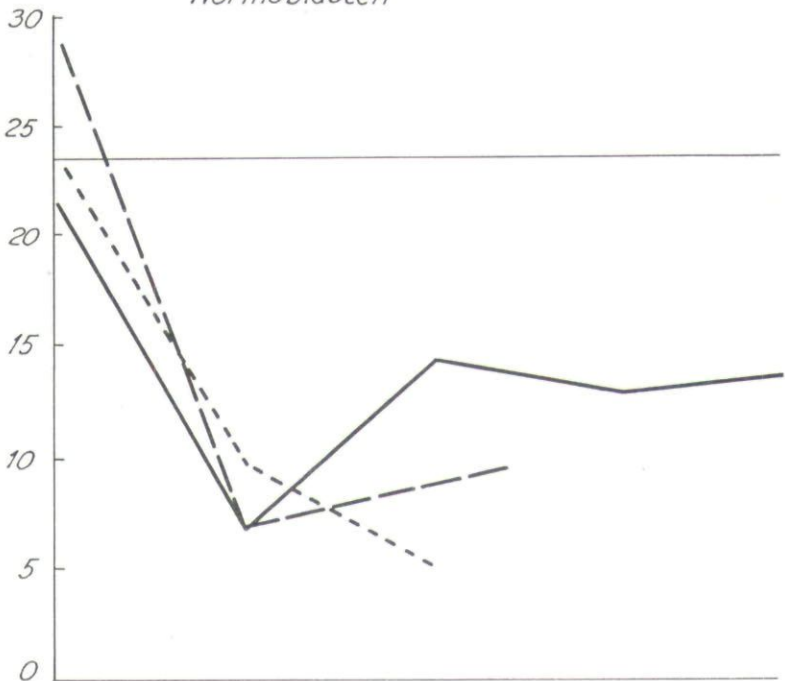
berücksichtigt werden, kann die allgemeine Tendenz der Knochenmarksreaktion deutlich gemacht werden. Es muss noch erwähnt werden, dass sowohl bei der Milz- als auch bei der Lymphknotengruppe die oben beschriebenen Veränderungen an den grossen Reticulumzellen nachzuweisen waren.

Desweiteren wollten wir zusätzliche Beweise des allergischen Pathomechanismus erbringen, weshalb wir noch Versuche mit dem neuen Antiallergicum „Bayer 4309“ durchgeführt haben.

Es handelt sich hier um das Hydrochlorid einer substituierten aromatischen Hydroxidverbindung, die eine sehr ausgeprägte antikörperinaktivierende Wirkung entfaltet. Es ergab sich anlässlich der Grundversuche, dass die vorausgehende Behandlung mit der Testsubstanz einen krassen Aktivitätsverlust der Antikörper, eine anionkolloidfällende und mesenchymwachstumhemmende Wirkung besitzt. Ähnlich dem Resorcin hemmt das Antiallergicum Bayer 4309 die Proliferation der Hühnerfibroblasten, der Menschen- und Rattenfibroblasten in Gewebekulturen. Die antiphlogistische Wirksamkeit des Präparats ist praktisch mit dem Prednison und Phenilbutazon zu vergleichen. Das Präparat entbehrt aller unerwünschter toxischer Nebenwirkungen.

In einer Gruppe von 15 Kaninchen (6 männliche, 9 weibliche) mit einem Körpergewicht zwischen 2000 und 3.500 Gramm, untersuchten wir die Auswirkung der antergisch wirkenden Substanz Bayer 4309 auf die Entstehung der Knochenmarksanaphylaxie.

Die 15 Tiere erhielten jeden 3. Tag das Inkubat der homologen Knochen-

Normoblasten*Tabelle 2.*

Verhalten der Normoblasten im Laufe der Sensibilisierung bei der Grund-, Lymphozyten- und Milzgruppe.

markssuspension und des Freund'schen Adjuvans. Das Quantum der Inkubatsbestandteile entsprach dem alten ursprünglichen Verhältnis. Die ganze Kur bestand aus insgesamt 12 subcutanen Inkubatsinjektionen. Jedes Tier erhielt ausserdem tgl. 10 mg des Antiallergicums Bayer 4309, ebenfalls subcutan. Toxische Symptome kamen nicht zur Beobachtung. Bei 4 von 15 Tieren sahen wir nach der 5./6. Inkubatspritze das Auftreten von groben Azurgranula, bei weiteren 3 Kaninchen war eine mässige Linksverschiebung mit Vermehrung der jungen myeloischen Elemente zu verzeichnen. Trotz Fortsetzung der Inkubatsbehandlung hat sich das Knochenmarksbild nicht weiter verschlechtert, es traten keine ausgeprägten allergische Knochenmarksreaktionen, d.h. keine krasse Reifungshemmung und keine allergische Auflösung der Myeloblasten, Promyelocyten und Myelozyten zutage.

Eine parallele Kontrollgruppe von 5 Kaninchen wurde einer parallelen Inkubatbehandlung unterworfen, die ebenfalls aus 10 bis 12 Injektionen, jeden 3./4. Tag verabreicht, bestand. (Bei 1 Tier 10 Injektionen, bei den übrigen 12). Wir

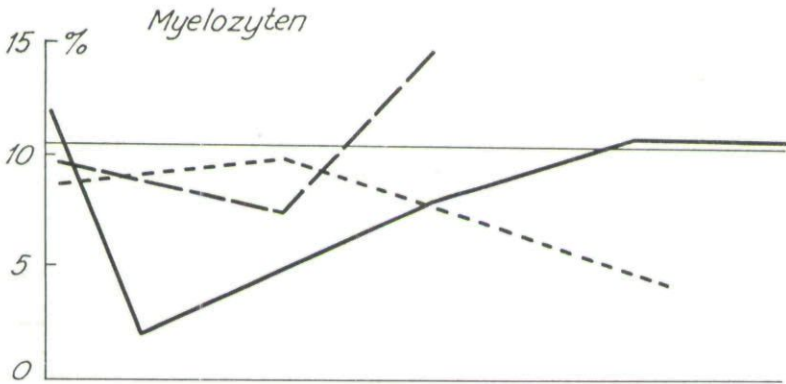


Tabelle 3.

Verhalten der Myelozyten im Laufe der Sensibilisierung bei der Grundgruppe, Lymphozyten- und Milzgruppe.

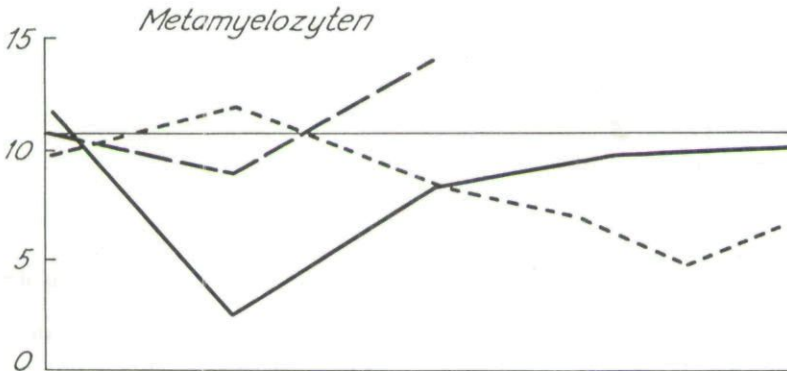


Tabelle 4.

Verhalten der Metamyelozyten im Laufe der Sensibilisierung bei der Grundgruppe, Lymphozyten- und Milzgruppe.

beobachteten bereits nach der 5. bzw. 7. Spritze das Erscheinen grober Azurgranula, eine Linksverschiebung und das Auftreten von Riesenzellen. Bei 1 Tier trat bereits einige Stunden nach der 10. Spritze, bei weiteren 2 nach der 12. Spritze eine akute allergische Krise des Knochenmarks mit kompletter Lyse der unreifen myeloischen Elemente auf. 1 Kaninchen kam 3 Stunden nach der 10. Spritze, das 2. 8 Stunden und das 3. 11–13 Stunden nach der 12. Spritze ad exitum. Die Knochenmarkspunktionen erfolgten bei den ersten 2 Tieren 1–2 Minuten, bei dem 3. Tier etwa 15–30 Minuten nach erfolgtem Exitus.

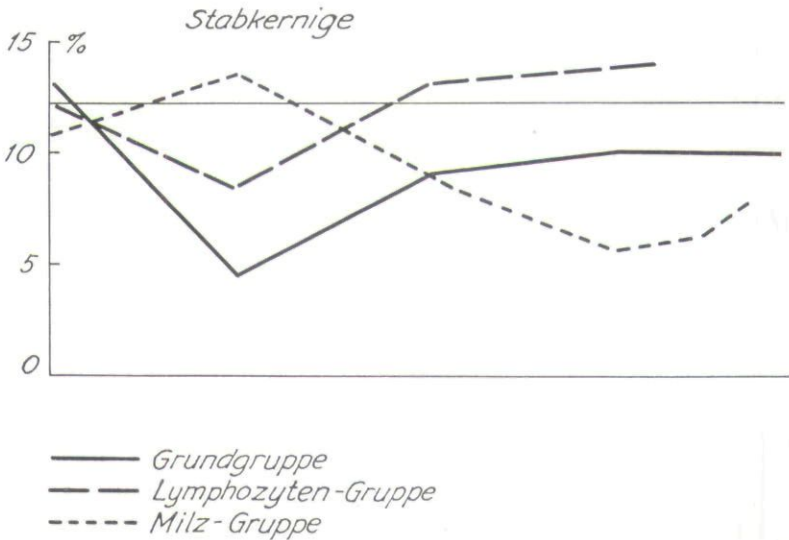


Tabelle 5.

Verhalten der Stabkernige im Laufe der Sensibilisierung bei der Grundgruppe, Lymphozyten- und Milzgruppe.

Es ist dementsprechend festzustellen, dass das Antiallergicum Bayer 4.309 die Entwicklung der allergischen Knochenmarkskrise beeinträchtigt.

Um ein Bild über den therapeutischen Effekt dieses Antergicums zu erhalten, haben wir bei den nachfolgenden 10 Kaninchen die Versuchsanordnung geändert: Zunächst erfolgte die Behandlung der Tiere mit dem Inkubat, und zwar jeden 3. Tag. Nach der 5., 6. und 7. Spritze war bereits eine gewisse Schädigung des myeloetischen Systems vorhanden: Linksverschiebung, grobe Azurgranulation, bei Tieren Nr. 143, 144, 146 und 149 waren schon die initialen Symptome der Lyse an jungen myeloischen Elementen erkennbar.

Nach der 7. Spritze des Inkubats begannen wir mit der Verabreichung des Antergicums Bayer, täglich 10 mg. Parallel erfolgte die Verabreichung von weiteren 5 Inkubat-Spritzen. Trotz dieser Weiterbehandlung kam es zu keiner weiteren Verschlechterung der Veränderungen im myeloetischen Teil des Knochenmarks. 15 Tage nach Beginn der Antergicum-Therapie waren die Auflösungserscheinungen der myeloischen Elemente bei den Tieren 143, 144, 146 und 149 nicht mehr sichtbar. Die grobe Azurgranula und eine Linksverschiebung waren auch weiterhin bei den Tieren Nr. 142, 146 und 150 zu beobachten.

Aufgrund unserer bisherigen Erfahrungen bzw. Ergebnisse führt jede langdauernde Inkubatbehandlung gesetzmässig zur Entstehung von allergischen Knochenmarks-Reaktionen. Bei einigen Tieren entwickelt sich sogar die ana-

phylaktische Knochenmarkskrise mit Auflösung verschiedenster Zellformen. Die bei der letzten Tiergruppe im Laufe der Inkubatverabreichung angesetzte Antergicumbehandlung zog die Milderung der sich schon ausgebildeten Veränderungen bzw. eine Restitution des Knochenmarksbildes nach sich.

Die mit dem Antergicum Bayer erzielten Resultate sind ein weiteres wichtiges Argument für die allergische Genese der experimentellen Knochenmarksreaktionen.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

In der oben eingehend beschriebenen Untersuchungsreihe brachten wir weitere Beweise für den immunologisch-allergischen Charakter des von uns beschriebenen Knochenmarksphänomens.

Bei einer Gruppe von Kaninchen reproduzierten wir die Grundversuche, und nach Erreichung erster typischer Zeichen der Knochenmarksallergie wurden die Milze und Lymphdrüsen entnommen. In den Lymphorganen vermuteten wir die Anwesenheit von zellgebundenen knochenmarks-toxischen Antikörpern. Wir erzielten bei Empfängstieren nach reihenweise erfolgten intraperitonealen Injektionen von Lymphorgansuspensionen dieselben morphischen Alterationen, wie bei den aktiv sensibilisierten Tieren. Wir waren ausserdem imstande, in den Milz- und Lymphdrüsen-Suspensionen mit Hilfe der passiven Haemagglutinationsmethodik Auto- bzw. Isoantikörper nachzuweisen. Wir müssen aber offen zugeben, dass diese Untersuchungen nur ein einziges Mal durchgeführt worden sind, und dass die mehrmalige Wiederholung dieser Tests zu unserer künftigen wichtigsten Aufgabe gehört.

Für eine allergische Genese spricht entscheidend, dass wir die Entstehung der Knochenmarks-Alterationen bei jungen neugeborenen Tieren und bei ganzkörper-röntgenbestrahlten erwachsenen Kaninchen nicht beobachten konnten. Die Jungtiere sind zur Antikörpersynthese unfähig, und die Ganzkörperbestrahlung stört durch Beeinträchtigung der Lymphorgane bzw. der aktiven Plasmazellen die Synthese der Antikörper.

Zum Nachweis der allergischen Pathogenese haben wir noch eine in der Allergieforschung sich seit langem gut bewährte

Methode herangezogen. Wenn man ein Tier längere Zeit hindurch in kurzen Zeitabständen mit grösseren Antigenmengen behandelt, so sind die Tiere mit homologem Antigen nicht mehr sensibilisierbar, da wir mit der Vorbehandlung das Tier in einen Immunitätszustand versetzt haben. In der Erforschung der Pathogenese der sogenannten experimentellen allergischen Encephalomyelitis wurde diese Methode ebenfalls zur Beweisführung herangezogen. Nach Vorbehandlung der Tiere mit grösseren wässrigen Gehirnemulsionen ist das allergische Gehirnphänomen durch Verabreichung kleinerer Gehirnemulsiondosen + Freund'schen Adjuvans nicht mehr auslösbar. Bei einer Gruppe von 10 Kaninchen ist es uns ebenfalls gelungen, durch eine solche Vorbehandlung die Entwicklung der Knochenmarksanaphylaxie zu verhindern.

Durch Reduktion der Mengenverhältnisse der verschiedensten Bestandteile des Inkubats und durch länger dauernde Verabreichung der reduzierten Inkubatsquanten konnten wir bei einer weiteren Tiergruppe prinzipiell andere Knochenmarksreaktionen auslösen, als bei unseren vorherigen Experimenten. Es kam bei sämtlichen Tieren dieser Gruppe zur Beeinträchtigung sowohl des erythropoetischen als auch des myelopoetischen Systems, zur krassen Reduktion der jungen erythroiden und myeloischen Knochenmarkselemente.

Durch intraperitoneale Verabfolgung der Milz- und Lymphknotensuspensionen waren wir imstande, bei Empfängstieren solche Veränderungen im Knochenmark zu erreichen, welche mit den Veränderungen der aktiv behandelten Tiere vollständig übereinstimmten. Man muss aufgrund dieser Ergebnisse logischerweise annehmen, dass sich in den Plasmazellen nach länger dauernder Antigenstimulation nicht nur gegen die myeloischen Zellen sich richtende, sondern sich auch erythroblastotoxische Auto- bzw. Isoantikörper bildeten, die die Schädigung beider Knochenmarkssysteme herbeiführten. Die kürzere Zeit dauernde Verabreichung von etwas grösseren Inkubatsdosen führt höchstwahrscheinlich nur zur Synthese leukozytotoxischer Antikörper und dadurch zur isolierten selektiven Schädigung der Myelopoese. Es mag sein, dass die unreifen

myeloischen Elemente eine stärkere Antigenaktivität besitzen als die Erythorblasten. Durch länger dauernde Behandlung regt man aber auch die Entstehung erythroider Auto-(Iso)-Antikörper an, die letzten Endes für die massive Reduktion der Erythrozytenvorstufen verantwortlich sind.

Durch Anwendung des antikörperinaktivierenden antergisch und antiphlogistisch wirkenden Präparates „Bayer 4309“ konnten wir die Entstehung der Knochenmarksallergie verhindern. Das Präparat konnte sogar zur Beeinflussung der bereits sich entwickelten knochenmarksallergischen Veränderungen erfolgreich angewendet werden. Die parallel angesetzte Kontrollgruppe bewies wiederholt die Reproduzierbarkeit der erhaltenen Grundergebnisse.

ZUSAMMENFASSUNG

In unserer 4. Versuchsreihe konnten weitere Beweise für die immunologisch-allergische Genese des von uns beschriebenen Knochenmarks-Phänomens erbracht werden.

Die Erzeugung der experimentellen allergischen Knochenmarksreaktion ist uns wiederholt gelungen.

Durch Verabfolgung wässriger Suspensionen der aus behandelten Tieren stammenden Milz- und Lymphknoten konnte man auf dem Wege der passiven Anaphylaxie bei Empfängstieren typische Knochenmarksveränderungen erreichen. Das geschah höchstwahrscheinlich durch Übertragung zellgebundener myelotoxischer Antikörper. Mit Hilfe der passiven Haemagglutinationsmethode konnten wir die sessilen Auto- bzw. Isoantikörper nachweisen; das bedarf aber noch einer weiteren Überprüfung.

Langdauernde Verabfolgung kleiner Inkubatmengen führt zur Entwicklung diffuser Knochenmarksschäden, zur allgemeinen Reduktion erythroischer und myeloischer Zellen. Injektionsartige Verabfolgung der aus solchen Fällen stammenden Lymphorgansuspensionen führte zu Veränderungen, die im Grossen und Ganzen dem Knochenmarksbild der aktiv behandelten Tiere entsprach.

Die Inkubatbehandlung der Jungtiere und der ganzkörper-röntgenbestrahlten Tiere blieb erfolglos. Es kamen keine anaphylaktischen Knochenmarksalterationen zur Beobachtung.

Das neue Antergicum „Bayer 4.309“ erwies sich als sehr potentes Mittel, da es in jedem Falle die Entwicklung typischer morphischer Veränderungen verhinderte.

Die langdauernde immunisatorische Vorbehandlung der Kaninchen mit wässrigen Knochenmarkssubstanzen wirkte der Entwicklung der Knochenmarksanaphylaxie entgegen.

LITERATUR

Filipp, G., Walter, F. & v. Boros, B.: Zum Problem der Knochenmarksanaphylaxie, I, II, III: *Acta Allergologica, XIV*, 296, 1959.

Filipp, G., Walter, F. & v. Boros, B.: *ibid.*: *XIV*, 311, 1959.

Filipp, G., Walter, F. & v. Boros, B.: *ibid.*: Suppl. VII, 363, 1960.

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.