

Zeitschrift für Immunitätsforschung, experimentelle und klinische Immunologie

Herausgeber

H. BRANDIS, Bonn · H. DEICHER, Hannover · A. DE WECK, Bern
K. O. ROTHER, Heidelberg · F. SCHEIFFARTH, Erlangen
G. F. SPRINGER, Evanston, USA · C. STEFFEN, Wien

Mitherausgeber

H. BEGEMANN, München · K. FEDERLIN, Ulm · H. FINGER, Krefeld
K. FISCHER, Hamburg · A. HÄSSIG, Bern · K. HUMMEL, Freiburg
W. KÖHLER, Jena · S. KOLLER, Mainz · M. KRÜPE, Fulda
K. LENNERT, Kiel · E. LETTERER, Tübingen · E. MACHER, Münster
H. J. MÜLLER-EBERHARD, La Jolla, USA · W. MÜLLER-RUCHHOLTZ, Kiel
E. F. PFEIFFER, Ulm · O. PROKOP, Berlin · W. RAPP, Heidelberg
G. RIETHMÜLLER, Tübingen · H. SCHMIDT †, Bern · H. G. SCHWICK, Marburg
W. SPIELMANN, Frankfurt · G. UHLENBRUCK, Köln · H. WARNATZ, Erlangen
M. WERNER, Pinneberg

148. Band

Mit 87 Abbildungen



GUSTAV FISCHER VERLAG · STUTTGART · 1974/75

Inhaltsverzeichnis

I. Verzeichnis der in Band 148 enthaltenen Arbeiten

ABLIN, R. J., and G. E. PIEPER: Naturally Occurring Antibody to Human Thymocytes in Normal Rabbit Serum	208	BAYER, J. s. ZAPATA, M.	
ALBERT, E. D.: The Significance of HL-A Disease Associations	382	BLOO, J. H. s. REEKERS, P.	
ALBERT, E. D. s. GROSSE-WILDE, H.		BOCKHORN, H. s. SEIDLER, D.	
ALBERT, E. D. s. NETZEL, B.		BORST-ELLERS, E. s. SYBESMA, J. PH.	
ALBERT, E. D. s. RITTNER, CH.		BOŠMANSKÝ, K. s. ROVENSKÝ, J.	
ALBERT, E. D. s. SCHOLZ, S.		BRAUNSTEINER, H. s. SCHWARZ, S.	
ALBERT, E. D., S. SCHOLZ, J. BERTRAMS, R. W. EWALD, E. WESTPHAL, K.-W. RATSCHKO, W. SPIELMANN and S. SEIDL: Representative HL-A Phenotype and Haplotype Frequencies of the German Population	367	BRELIŇSKA-PECZALSKA, R. s. MACKIEWICZ, S.	
ANDRLÍKOVÁ, J. s. WAGNER, V.		BÜLTMANN, B., H. FINGER, B. HEYMER, W. SCHACHENMAYR, H. HOF and O. HAFERKAMP: Adjuvancy of Streptococcal Nucleic Acids	425
BALDO, B. A., G. UHLENBRUCK and B. SALFNER: Studies on the Specificities of Various Anti-H Reagents	330	CAPPUCINELLI, P. s. REISS-GUTFREUND, R. J.	
BANDLOW, G., U. KOSZINOWSKI und R. THOMSEN: Beeinflussung der Immunogenität von Mäuseleberzellen durch das Mäusehepatitisvirus (MHV-3). Enhanced Immunogenicity of Murine Liver Cells Infected by MHV-3	254	CAVALLO, G. s. REISS-GUTFREUND, R. J.	
VAN BEKKUM, D. W. s. SCHAEFFER, U. W.		CEBECAUER, L. s. ROVENSKÝ, J.	
BERTRAMS, J. s. ALBERT, E. D.		CEBECAUER, L. s. ŠVEJCAR, J.	
BERTRAMS, J. s. GROSSE-WILDE, H.		CELŇSKA-SZPYTKO, E. s. MACKIEWICZ, S.	
BERTRAMS, J., E. KUWERT, H. GROSSE-WILDE, B. NETZEL and W. MEMPEL: Disease-Susceptibility-Genotype for Multiple Sclerosis: SD-HL-A 3-7-LD-Pi(7a)?	384	CINADER, B.: Six Years of the International Union of Immunological Societies, Presidential Report, Brighton 1974	187
BERTRAMS, J., M. ROMMELFANGER, M. SPITZNAS and E. KUWERT: HL-A 27 and Acute Anterior Uveitis	389	COHEN, R. s. ESKENAZY, M.	
BERTRAMS, J., O. THRAENHART, U. FELDMANN and E. KUWERT: HL-A Antigens in Cancer of the Breast and the Collum uteri	391	DICKE, K. A. s. SCHAEFFER, U. W.	
BERTRAMS, J., O. THRAENHART, W. LUBOLDT und E. KUWERT: Histokompatibilitäts-(HL-A-)Antigene bei 1000 Blutspendern. Ein Beitrag zum Aufbau einer Thrombozyten-, Leukozyten- und Knochenmark-Spenderbank	73	DÖRKEN, B. s. LENHARD, V.	
		DOMINGUE, G., and E. JOHNSON: Isolation of Subcellular Fractions Containing Immunogenic Enterobacterial Common Antigen	23
		EBATA, H. s. LIE, T. S.	
		ELIZAN, T. S. s. SCHWARZ, J.	
		ESKENAZY, M., and R. COHEN: Sensitized and Stabilized Red Blood Cells Coated with Vi Antigen as a Sensitive Tool for the Detection of Vi Agglutinins	264
		EWALD, R. W. s. ALBERT, E. D.	
		FEDERLIN, K. s. HELMKE, K.	
		FELDMANN, U. s. BERTRAMS, J.	
		FINGER, H. s. BÜLTMANN, B.	
		FRIEDRICH, H., O. SAMLAND, J. KRÜGER, W. GROSS, U. HÄCKELL, K. KUNZE u. CH. MÜLLER-ECKHARDT: HL-A-Antigene bei Myasthenia gravis	394

- GABL, F. s. SCHWARZ, S.
 GÖTZE, D., and R. A. REISFELD: Immune Response to Soluble H-2K^d Antigens. 45
 GROSS, W. s. FRIEDRICH, H.
 GROSSE-WILDE, H. s. BERTRAMS, J.
 GROSSE-WILDE, H. s. NETZEL, B.
 GROSSE-WILDE, H., W. MEMPEL, B. NETZEL, E. D. ALBERT, S. SCHOLZ, W. LUBOLDT, E. KUWERT and J. BERTRAMS: Definition and Genetics of LD Specificities in a German Population and their Relation to the HL-A System. 376
 DE HAAN, M. A. M. s. SYBESMA, J. PH. HÄCKELL, U. s. FRIEDRICH, H.
 HÄNSCH, G. s. ROTHER, U.
 HAFERKAMP, O. s. BÜLTMANN, B.
 HARMS, K. s. SCHOLZ, S.
 HEDSTRÖM, K.-G. s. PRASAD, C. B.
 HEIDE, K.-G. s. HUMMEL, K.
 HELMKE, K., U. WÖLKE and K. FEDERLIN: Eine immunfluoreszenzoptische Methode zum Nachweis von Anti-DNS-Antikörpern 162
 HERRLINGER, J. D., and W. MÜLLER-RUCHHOLTZ: Inhibition of Antibody Production of Sensitized Animals. III. Effects of a Combined Azathioprine/Antigen Treatment 235
 HEYMER, B. s. BÜLTMANN, B.
 HOF, H. s. BÜLTMANN, B.
 VAN HOOFF, J. P., and H. M. A. SCHIPPERS: The Influence of HL-A Matching, ABO Bloodgroup System, Transport in Eurotransplant and the Results of the High Urgency List 396
 HUBER, H. s. SCHWARZ, S.
 HUMMEL, K., M. VAMOSI und K.-G. HEIDE: Berechnung der Vaterschaftswahrscheinlichkeit bei blutgruppenserologischer Begutachtung der Abstammung von Zwillingen und Geschwistern. III. Mitteilung: Praktische Erfahrungen mit der Methode an einer größeren Zahl von Zwillingen- u. Geschwisterfällen 299
 JOHNSON, E. s. DOMINGUE, G.
 JÓKAY, I., and E. KAR CZAG: Cellular and Permeability-Changes in the Peritoneal Cavity of Mice after Injection of Endotoxin. - Zellular- und Permeabilitätsveränderungen in der Bauchhöhle von Mäusen nach Endotoxininjektion 414
 JUNG, M. s. KRECH, U.
 KAARS SIJPESTEYN, J. A. s. SYBESMA, J. PH.
 KAR CZAG, E. s. JÓKAY, I.
 KNAPP, W.: Interactions of the Third Component of Complement (C3) with Cross-Linked Dextran. I. Binding of C3 from Normal Human Serum to Cross-linked Dextran as Defined by Quantitative Immunofluorescence 213
 KNAPP, W., J. MENZEL and C. STEFFEN: Microfluorometric Evaluation of Anti-Collagen-Antibodies with the Defined Antigen Substrate Spheres (DASS) System 132
 KOSZINOWSKI, U. s. BANDLOW, G.
 KOSZINOWSKI, U., B. VOLKMAN and R. THOMSEN: In vitro Demonstration of Cell-Mediated Immunity to Vaccinia Virus in Man 451
 KRECH, U., M. JUNG, P. C. PRICE, G. THIEL, D. SEGE and F. REUTTER: Virus Infections in Renal Transplant Recipients 341
 KRÜGER, J. s. FRIEDRICH, H.
 KUNST, V. A. J. M. s. REEKERS, P.
 KUNZE, K. s. FRIEDRICH, H.
 KUWERT, E. s. BERTRAMS, J.
 KUWERT, E. s. GROSSE-WILDE, H.
 LAUCHART, W. s. SEIDLER, D.
 LENHARD, V., B. DÖRKEN and M. A. LEON: Model of a modified Mixed Lymphocyte Culture - Acceleration and Amplification of the Reaction by Pretreatment with Con A and Anti-Con A 404
 LEON, M. A. s. LENHARD, V.
 LIE, T. S., H. NAKANO, H. EBATA und B. MÖRITZ: Aktives Enhancement von Hundeleberallotransplantaten 62
 LORENZ, H. s. RITTNER, CH.
 LUBOLDT, W. s. BERTRAMS, J.
 LUBOLDT, W. s. GROSSE-WILDE, H.
 MACKIEWICZ, S., R. BRELIŃSKA-PECZALSKA and E. CELIŃSKA-SZPYTKO: Cytochemical Studies of Rosette-Forming Cells 462
 MARCOLONGO, R., and C. MARSILI: Serum IgD and IgE in Rheumatoid Arthritis. 285
 MARSILI, C. s. MARCOLONGO, R.
 MARTY, H.-J.: Nachweis und Bedeutung einer hämagglutinierenden Substanz aus der Haut von Cephalopoden 225
 MAYR, W. R.: Molekulare Assoziation des β_2 -Mikroglobulins mit serologisch definierbaren Merkmalen an der Lymphozytenoberfläche 92
 MCSHINE, R. L. s. REEKERS, P.
 MEMPEL, W. s. BERTRAMS, J.

MEMPEL, W. s. GROSSE-WILDE, H.	
MEMPEL, W. s. NETZEL, B.	
MENZEL, J. s. KNAPP, W.	
MENZEL, J. s. ROTHER, U.	
MÖRITZ, B. s. LIE, T. S.	
MUELLER-ECKHARDT, CH. s. FRIEDRICH, H.	
MÜLLER-RUCHHOLTZ, W. s. HERRLINGER, J. D.	
MÜLLER-RUCHHOLTZ, W. s. RATSCHKO, K.-W.	
MÜLLER-RUCHHOLTZ, W. s. WESTPHAL, E.	
NAKANO, H. s. LIE, T. S.	
NETZEL, B. s. BERTRAMS, J.	
NETZEL, B. s. GROSSE-WILDE, H.	
NETZEL, B., H. GROSSE-WILDE, E. D. ALBERT and W. MEMPEL: LD Typing with Defined LD Heterozygous Reference Cells	379
PÁLEK, V. s. WAGNER, V.	
PAPPAS, A., and G. SCHWARZ: In vitro Demonstration of Cell-Mediated Immunity against Human Renal Carcinoma Assessed by the Leuko- cyte Migration Assay	142
PASTNER, D. s. SCHWARZ, S.	
PEKÁREK, J. s. ROVENSKÝ, J.	
PEKÁREK, J. s. ŠVEJČAR, J.	
PIEPER, G. E. s. ABLIN, R. J.	
PRASAD, C. B., and K.-G. HEDSTRÖM: Study on Experimental Vaccinia Virus Infection in Mice with Special Reference to Host Defence Mech- anisms	97
PRICE, P. C. s. KRECH, U.	
RATSCHKO, K.-W. s. ALBERT, E. D.	
RATSCHKO, K.-W., H. STAMM, E. WESTPHAL and W. MÜLLER- RUCHHOLTZ: Search for HL-A Anti- genic Determinants in Bacteria and Rodents	407
RATSCHKO, K.-W. s. WESTPHAL, E.	
REEKERS, P., R. L. MC SHINE, J. H. BLOO and V. A. J. M. KUNST: Posi- tive Indirect Antiglobulin Test Caused by Leucocyte Antibodies	402
REDA, I., G. WITTMANN und R. SKODA: Der Nachweis antikörperbildender Zellen mit Hilfe der lokalen Hämoly- se im Gel (LHG) bei Mäusen und Schweinen nach Immunisierung mit infektiösem oder inaktiviertem Maul- und Klauenseuchevirus	119
REISFELD, R. A. s. GÖTZE, D.	
REISS-GUTFREUND, R. J., P. CAPPUCI- NELLI and G. CAVALLO: The Soluble Antigens of Rickettsia prowazeki, R. typhi and R. canada. Investiga- tion of their Interrelationship by Various Serological Methods	315
RENWRANTZ, L., und G. UHLENBRUCK: Blutgruppenähnliche Substanzen in einigen marinen Invertebraten. II. Ein durch Laktose hemmbares Agglutinin neben einem Blutgrup- pen-A-ähnlichen Glykoprotein im Serum des gemeinen Kraken Octo- pus vulgaris (Lam.)	16
REUTTER, F. s. KRECH, U.	
RITTNER, B. s. RITTNER, CH.	
RITTNER, CH., B. RITTNER, S. SCHOLZ, H. LORENZ and E. D. ALBERT: Data on a «New» Linkage Group: HL-A- Bf (Factor Bofthe Properdin System)	381
RITTNER, CH. s. WAIYAWUTH, V.	
ROMMELFANGER, M. s. BERTRAMS, J.	
ROTHER, K. s. ROTHER, U.	
ROTHER, U., G. HÄNSCH, J. MENZEL and K. ROTHER: Deviated Lysis: Transfer of Complement Lytic Ac- tivity to Unsensitized Cells. I. Gen- eration of the Transferable Activity on the Surface of Complement Re- sistant Bacteria	172
ROVENSKÝ, J. s. ŠVEJČAR, J.	
ROVENSKÝ, J., J. ŠVEJČAR, L. CEBE- CAUER and J. PEKÁREK: Studies of Delayed Hypersensitivity in Rheu- matoid Arthritis	39
ROVENSKÝ, J., K. TRNAVSKÝ, J. PEKÁREK, J. ŠVEJČAR and K. BOSMANSKÝ: Migration Inhibitory Factor in Gold Hypersensitivity	112
SALFNER, B. s. BALDO, B. A.	
SAMLAND, O. s. FRIEDRICH, H.	
SCHACHENMAYR, W. s. BÜLTMANN, B. SCHAEFER, U. W., K. A. DICKE, D. W. VAN BEKKUM and C. G. SCHMIDT: Cryopreservation of Bone Marrow	399
SCHATTENKIRCHNER, M. s. SCHOLZ, S.	
SCHIEK, W.: Untersuchung zur An- tikörperbildung in vitro. III. In- duktion einer primären und sekun- dären Immunantwort in vitro. - Studies on the in vitro formation of antibodies. III. Induction of primary and secondary immune response in vitro	431
SCHIPPERS, H. M. A. s. VAN HOOFF, J. P.	
SCHMIDT, C. G. s. SCHAEFER, U. W.	
SCHMITT, H. s. ZAPATA, M.	
SCHOLZ, S. s. ALBERT, E. D.	
SCHOLZ, S. s. GROSSE-WILDE, H.	
SCHOLZ, S. s. RITTNER, CH.	
SCHOLZ, S., M. SCHATTENKIRCHNER, K. HARMS, I. STEINBAUER-ROSEN- THAL and E. D. ALBERT: Family Studies in HL-A Associated Diseases	387

SCHWARTZ, J., and T. S. ELIZAN: Altered Immunologic Specificity of Cells Infected with Herpes Simplex Virus: Recognition by Human An- tiserum	291	VAMOSI, M. s. HUMMEL, K. VOLKMANN, B. s. KOSZINOWSKI, U.	
SCHWARZ, S., F. GABL, D. PASTNER, H. HUBER und H. BRAUNSTEINER: Immunglobulin E bei chronischer lymphatischer Leukämie und mo- noklonalen Gammopathien	196	WAGNER, V., J. ANDRLÍKOVÁ and V. PÁLEK: Immunoglobulins under the Influence of Nonspecific Factors. II. The Influence of Work-stress on Levels of Immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) of Miners in Uranium Mines	356
SCHWARZE, G. s. PAPPAS, A. SEGE, D. s. KRECH, U. SEIDL, S. s. ALBERT, E. D. SEIDLER, D., G. TRAUTWEIN, W. LAUCHART und H. BOCKHORN: Morphologische Befunde an der Leber des Schweines nach allogener orthotoper bzw. auxiliärer hetero- toper Transplantation	1	WAHL, R., et I. WAUQUIER: Phagocy- tose de Streptocoques Hémolytiques du Groupe A par des Macrophages de Souris. Influences Respectives L'Infection Préalable des Animaux et du Degré de Virulence de la Souche	273
Sixth Annual Meeting of the German Tissue Typing Laboratories	367	WAIYAWUTH, V., and CH. RITTNER: Improved Technique for HL-A Typing in Dried Blood Stains: Modified Extraction of Stains and Application of the Microcomple- ment fixation	404
SKODA, R. s. REDA, I. SPIELMANN, W. s. ALBERT, E. D. SPITZNAS, M. s. BERTRAMS, J. STAMM, H. s. RATSCHKO, K.-W. STEFFEN, C. s. KNAPP, W. STEINBAUER-ROSENTHAL, I. s. SCHOLZ, S.		WAUQUIER, I. s. WAHL, R. WEILAND, E., und F. WEILAND: Transplantierbarer Aszitestumor aus einer Maus mit einem Moloneysar- kom: Tumor-, Antigen- und Virus- eigenschaften	151
SYBESMA, J. PH., M. A. M. DE HAAN, E. BORST-EILERS and J. A. KAARS SIJPESTEYN: Demonstration of An- tibodies in Potential Kidney Reci- pients by Means of a Long Incubation Lymphocytotoxicity Cross-Match	397	WEILAND, F. s. WEILAND, E. WESTPHAL, E. s. RATSCHKO, K.-W. WESTPHAL, E. s. ALBERT, E. D. WESTPHAL, E., K.-W. RATSCHKO and W. MÜLLER-RUCHHOLTZ: New Evidence for Newer HL-A Specificities	371
ŠVEJCAR, J., J. ROVENSKÝ, J. PEKÁREK, D. ŽITŇAN and L. CEBECAUER: Delayed Hypersen- sitivity to DNA in Systemic Lupus Erythematosus and Related Dis- eases	244	WITTMANN, G. s. REDA, I. WÖLKE, U. s. HELMKE, K.	
ŠVEJCAR, J. s. ROVENSKÝ, J.		ZAPATA, M., H. SCHMITT and J. BEYER: The Le ^a -Antigen on Human Lym- phocytes	410
THIEL, G. s. KRECH, U. THOMSEN, R. s. BANDLOW, G. THOMSEN, R. s. KOSZINOWSKI, U. THRAENHART, O. s. BERTRAMS, J. TRAUTWEIN, G. s. SEIDLER, D. TRNAVSKÝ, K. s. ROVENSKÝ, J.		ŽITŇAN, D. s. ŠVEJCAR, J.	
UHLENBRUCK, G. s. BALDO, B. A. UHLENBRUCK, G. s. RENWRANTZ, L.			
		Buchbesprechung · Book Review	
		WEILER, E.: Immunitätsforschung u. das Dogma der molekularen Biolo- gie. Bespr. von H. FINGER	96

II. Sachverzeichnis

Aalserum (anti-H)	330	Anti-Kollagen-Antikörper, mikrofluorometrische Bestimmung	132
AB0 bloodgroup system, Eurotransplant	396	Arthritis, rheumatoide, IgD und IgE bei	285
Adjuvanswirkung, von Streptokokken-Nukleinsäuren	425	Arthritis, rheumatoide, verzögerte Überempfindlichkeit bei	39
Agglutinin bei Invertebraten	16	A-Streptokokken	273
Agglutinin, Vi-, Nachweis	264	Aszitestumor, transplantierbarer, von Maus mit Moloneysarkom, Eigenschaften	151
Allogene Transplantation, morphologische Befunde	1	Azathioprin-Antigen-Behandlung, Wirkung auf immunologische Reaktionslage	235
Allotransplantate, Hundeleber, aktives Enhancement	62	Bakterien, HL-A-Determinanten	407
Alternate pathway of complement activation	213	blutgruppen-ähnliche Substanzen, bei Invertebraten	16
Anti-DNS-Antikörper, immun- fluoreszenzoptische Methode	162	blutgruppenaktive (anti-H) Substanzen, Spezifität	330
Antigen, gemeinsames bei Enterobacteriaceae	23	blutgruppenserologische Begutachtung	299
Antigen, Histokompatibilitäts- siehe HL-A		Blutspender, Virusinfektionen bei	341
Antigen, Le ^a -, an Lymphozyten	410	C3, Abbindung an quervernetztes Dextran	213
Antigene Determinanten, HL-A- bei Bakterien und Nagetieren	407	C-Aktivität, lytische, Übertragung (deviated lysis)	172
Antigene, H-2 K ^d , lösliche, Immunantwort gegen	45	Carzinom, renales, Nachweis zellvermittelter Immunität	142
Antigene, HL-A-, bei Blutspendern	73	Cephalopoden, hämagglutinierende Substanz aus der Haut	225
Antigene, lösliche, bei <i>R. prowazeki</i> , <i>R. typhi</i> und <i>R. canada</i>	315	Collum uteri und HL-A	391
Antigensubstratsystem, definiertes (DASS) zum Nachweis von Anti- Kollagen-Antikörpern	132	Cryopreservation, Knochenmark	399
Antiglobulintest, positiver indirekter, durch Leukozyten- Antikörper	402	Cytomegalie-Virus	341
Anti-H-Substanzen, Spezifität	330	DASS	132
Antihumanthymozytenglobulin, vom Kaninchen	208	definiertes Antigensubstrat System (DASS)	132
Antikörper, Anti-DNS- immunfluoreszenzoptische Methode	162	deviated lysis, Übertragung lytischer C-Aktivität	172
Antikörper, bei vorgesehenen Empfängern für eine Niere	397	Dextran, quervernetztes, Abbindung von C3	213
Antikörper gegen Kollagen, mikrofluorometrische Bestimmung	132	DNS, verzögerte Überempfindlichkeit gegen	244
Antikörper gegen Viren, nach Nierentransplantation	341	Endotoxin, Wirkungen in der Peritonealhöhle	414
Antikörper, Leukozyten-	402	Enhancement, aktives, von Hundeleberalotransplantaten	63
Antikörper, natürlich vorkommende, gegen menschliche Thymozyten in Kaninchen-Seren	208	Enterobacteriaceae, gemeinsames Antigen	23
Antikörperbildende Zellen, Nachweis mit Jerne-Plaque-Technik, nach Immunisierung mit MKS-Virus	119	Faktor B	381
Antikörper-Bildung, Hemmung bei sensibilisierten Tieren	235	Gammopathien, monoklonale, IgE	196
Antikörperbildung, in vitro	431		

- Goldüberempfindlichkeit, MIF bei . . . 112
- Hämagglutination, passive zum
Nachweis von Vi-Agglutinin . . . 264
- hämagglutinierende Substanz,
aus der Haut von Cephalopoden . . . 225
- Hämagglutinin bei Invertebraten . . . 16
- Hämodialyse-Patienten,
Virusinfektionen bei 341
- Hämolyse im Gel, lokale, Nachweis
antikörperbildender Zellen nach
Immunsierung mit MKS-Virus . . . 119
- Haplotyp (HL-A)-Häufigkeit 367
- Hepatitis, bei Mäusen 254
- Herpes simplex-Virus 341
- Herpes simplex-Virus,
antigenetische veränderte Zellober-
fläche bei Infektion mit 291
- Histokompatibilitäts-Antigene
siehe HL-A
- Histokompatibilitäts-(HL-A-)
Antigene bei 1000 Blutspendern . . . 73
- H-2K^d-Antigene,
Immunantwort gegen lösliche . . . 45
- HL-A 27 und akute vordere Uveitis . . 389
- HL-A Antigen determinanten
bei Bakterien und Nagetieren . . . 407
- HL-A-Antigene bei Blutspendern . . . 73
- HL-A, Assoziation bei Krankheiten . . 382
- HL-A-assoziierte Krankheiten,
Familienstudien 387
- HL-A bei Carzinom der Brust
oder des Collums 391
- HL-A-matching Eurotransplant . . . 396
- HL-A und Myasthenia gravis 394
- HL-A-Phänotyp, Häufigkeit 367
- HL-A-Phänotyp
bei multipler Sklerose 384
- HL-A-Spezifitäten, neuere 371
- HL-A-Typisierung
mit getrocknetem Blut 404
- HL-A-Bf, eine neue linkage Gruppe . . 381
- HL-A-System, Beziehung zu LD . . . 376
- Hundeleberallotransplantate,
aktives Enhancement 62
- IgA-Spiegel 356
- IgD 285
- IgE 196, 285
- IgG-Spiegel 356
- IgM-Spiegel 356
- Immunantwort,
gegen lösliche H-2K^d-Antigene . . . 45
- Immunantwort, Induktion der 431
- immunfluoreszenzoptische Methode,
zum Nachweis von Anti-DNS-
Antikörpern 162
- Immunglobulin siehe auch Ig
- Immunglobulin,
Einfluß unspezifischer Faktoren . . 356
- Immunglobulin D
bei rheumatoider Arthritis 285
- Immunglobulin E,
bei chronisch lymphatischer
Leukämie und
monoklonalen Gammopathien . . . 196
- Immunglobulin E,
bei rheumatoider Arthritis 285
- Immunsierung mit MKS-Virus,
Nachweis antikörperbildender
Zellen mit der Jerne-Plaque-
Technik 119
- Immunität, zellvermittelte,
gegen renales Carzinom 142
- Immunität, zellvermittelte,
gegen Vaccinia-Virus 451
- Immunogenität, gesteigerte,
von Leberzellen,
infiziert mit MHV-3 254
- Immunological Societies,
international Union, 6 years 187
- immunologische Spezifität,
veränderte der Zelloberfläche
bei Infektion mit
Herpes-simplex-Virus 291
- Immunsuppression 235
- Interferon 97
- International Union of
Immunological Societies, 6 years . . 187
- Invertebraten, anti-H, aus,
Spezifität 330
- Invertebraten, blutgruppenähnliche
Substanzen bei 16
- Jerne-Plaque-Technik, Nachweis von
antikörperbildenden Zellen nach
Immunsierung mit MKS-Virus . . . 119
- Kaninchen-Antihuman-
thymozytenglobulin 208
- Knochenmark, cryopreservation . . . 399
- Knochenmarkspenderbank 73
- Kollagen, Antikörper gegen,
mikrofluorometrische Bestimmung . 132
- Komplement-Aktivierung,
alternate pathway 213
- Komplement-Aktivierung, an
komplementresistenten Bakterien . . 172
- Komplement-Aktivität, lytische,
Übertragung (deviated lysis) . . . 172
- Komplement, 3. Komponente,
Interaktion mit quervernetztem
Dextran 213
- Le^a-Antigen an Lymphozyten 410
- LD-Spezifitäten,
Definition und Genetik 376
- LD-Typing 379
- Lebertransplantation, allogene
orthotope bzw. heterotope,
morphologische Befunde 1
- Lektine (anti-H), Spezifität 330
- Leukämie,
chronisch lymphatische, IgE 196

Leukozyten-Antikörper, positiver indirekter Antiglobulintest	402	Octopus vulgaris, blutgruppenähnliche Substanz	16
Lymphozytenkultur, siehe mixed l.c.	404	Phagozytose, von Streptokokken durch Mäusemakrophagen	273
Leukozyten-Migrations-Versuch, Nachweis zellvermittelter Immunität bei renalem Carzinom	142	Picornaviren	341
Leukozytenspenderbank	73	Plasmozytom	196
Loligo vulgaris	225	Polyarthritits, primär chronische	244
Lupus erythematosus, verzögerte Überempfindlichkeit gegen DNS bei Lymphozyten, Le ^a -Antigenen an	244	Polyomaviren	341
Lymphozyten, Lymphozyten, rosettenbildende Zellen, cytochemische Untersuchungen	462	Properdin-System	381
lysis, deviated, Übertragung lytischer C-Aktivität	172	Respiratory syncytial Virus	341
Mäusehepatitisvirus, MHV-3, Beeinflussung der Immunogenität von Mäuseleberzellen	254	rheumatoide Arthritis, IgD und IgE bei	285
Mäuseleberzellen	254	Rheumatoide Arthritis, verzögerte Überempfindlichkeit	39
Makroglobulinämie Waldenström	196	Rickettsia canada, lösliche Antigene bei	315
Makrophagen, Mäuse-, Phagozytose von A-Streptokokken	273	Rickettsia prowazeki, lösliche Antigene bei	315
Makrophagen-Migrations-Hemm- faktor, bei Goldüberempfindlichkeit	112	Rickettsia typhi, lösliche Antigene bei	315
Mammakarzinom und HL-A	391	Rosettenbildende Zellen, zytochemische Studien	462
Maul- und Klauenseuche-Virus, Immunisierung mit, Nachweis von antikörperbildenden Zellen mit der Jerne-Technik	119	Sarkomvirus Moloney	151
MHV-3	254	Schwein, allogene Lebertransplantation, morphologische Befunde	1
MIF	244	SD-HL-A 3-7-LD-Pi(7a), Genotyp	384
MIF bei Goldüberempfindlichkeit	112	Sixth Annual Meeting, German Tissue Typing Laboratories, 11.-12. 10. 1974	367
Migrations-Hemmfaktor bei Goldüberempfindlichkeit	112	Sklerodermie	244
Migrations-Hemmfaktor (MIF)	244	Streptokokken der Gruppe A, Phagozytose durch Mäusemakrophagen	273
Migrations-Inhibitionsfaktor	119, 142	Streptokokken-Nukleinsäuren, Adjuvanswirkung	425
Mikrokomplementfixation	404	Thrombozyten-Spenderbank	73
Mixed lymphocyte culture	376	Thymozyten, menschliche, Antikörper gegen, in Kaninchen-Seren	208
Mixed lymphocyte culture, modifizierte	404	Tintenfisch	225
MKS-Virus	119	Tissue Typing, Abstracts	367
MLC	376	Transplantate, Hundeleberallo-, aktives Enhancement von	63
Moloneysarkom, bei Mäusen, transplantierbarer Aszitestumor bei	151	Transplantation, allogene orthotope, bzw. heterotope, morphologische Befunde	1
Morbus Waldenström	196	transplantierbarer Aszitestumor	151
Multiple Sklerose, krankheitsdisponierender Phänotyp	384	Tumor, Aszites-, transplantierbarer, bei Moloney-Sarkom	151
Myasthenia gravis und HL-A	394	Typing	367
Myelom, multiples	196	Überempfindlichkeit, Gold-, MIF bei	112
Myxoviren	341	Überempfindlichkeit, verzögerte, bei rheumatoider Arthritis	39
Nagetiere, HL-A-Determinanten	407		
Nierentransplantation, Antikörper bei vorgesehenen Empfängern	397		
Nierentransplantation, Virusinfektionen nach	341		
Nierentransplantatüberlebenszeit	396		
Nukleinsäuren, Streptokokken-, Adjuvanswirkung	425		

Überempfindlichkeit, verzögerte, gegen DNS, bei system.		Virus, Herpes simplex	291
Lupus erythematosus	244	Virus-Infektionen, nach Nierentransplantation	341
Uveitis, akute vordere, und HL-A 27	389		
Vaccinia-Virus-Infektion bei Mäusen, Abwehrmechanismen	97	Zellfraktionen, von Entero- bacteriaceae, gemeinsames Antigen	23
Vaccinia-Virus, zellvermittelte Immunität gegen	451	Zelloberfläche, antigenetische veränderte durch Herpes-Infektion	291
Varizellen-zoster-Virus.	341	Zellvermittelte Immunität gegen renales Carzinom, Nachweis mit Leukozyten-Migrations-Versuch.	142
Vaterschaftswahrscheinlichkeit, Berechnung	299	Zellvermittelte Immunität gegen Vaccinia-Virus, In-vitro-Nachweis.	451
Vi-Agglutinin, Nachweis mit sensibilisierten und stabilisierten Erythrozyten.	264		

Hygiene-Institut der Universität Göttingen

Beeinflussung der Immunogenität von Mäuseleberzellen durch das Mäusehepatitisvirus (MHV-3)¹⁾

Enhanced Immunogenicity of Murine Liver Cells Infected by MHV-3

G. BANDLOW, U. KOSZINOWSKI und R. THOMSEN

Mit 2 Abbildungen

Eingegangen am 11. Juli 1974

Abstract

Guinea pigs after being actively immunized against in-vivo MHV-3 infected mice livers increase their production of cytotoxic antibodies against mice cells. These antibodies which are 7 S immunoglobulins were quantitatively measured in-vitro by different cytotoxicity tests. If the virus containing material had been treated by virusspecific antibodies in-vitro, the immunological adjuvant effect of the MHV-3 was suppressed.

Einleitung

Die immunologisch adjuvierende Wirkung von Viren ist von verschiedenen Autoren bei der Erzeugung einer Immunität gegen transplantable Tumoren im Tierversuch wiederholt beschrieben worden. LINDENMANN und KLEIN (10) entdeckten zunächst Myxoviren als Adjuvantien. In einer Reihe von Experimenten konnten sie zeigen, daß sich Mäuse mit einem «viralen Onkolysat» aus Ehrlich-Aszites-Tumorzellen aktiv gegen den Tumor vorimmunisieren lassen. Als «virales Onkolysat» wird von den Autoren ein auf Ehrlich-Aszites-Tumorzellen vermehrtes, von zellulären Wirtszellbestandteilen weitgehend befreites Virus verstanden. Die mit diesem viralen Onkolysat aktiv immunisierten Mäuse überlebten eine normalerweise letale Dosis von transplantierten Ehrlich-Aszites-Tumorzellen. Ähnliche Befunde konnten später auch von HÄKKINEN (9) mit dem Influenzavirus und dem Virus der vesikulären Stomatitis, von BOONE (4) ebenfalls mit dem Influenzavirus und von EATON (8) mit NDV und Parainfluenzavirus erzielt werden.

Daß Viren tatsächlich in der Lage sind, die Produktion von Antikörpern gegen Zellantigene erheblich zu steigern und daß diese Antikörpersteigerung mit verschiedenen Methoden in vitro meßbar ist,

¹⁾ Gefördert mit Hilfe von Forschungsmitteln des Landes Niedersachsen.

haben wir in vorangegangenen Publikationen mitgeteilt (2, 3). Nach Immunisierung von Meerschweinchen mit normalen *in vitro* virusinfizierten heterologen Gewebekulturzellen bildeten die Tiere wesentlich stärker Antikörper gegen die betreffenden Wirtszellantigene als nach Immunisierung mit nichtinfizierten Zellen. Dieser virusabhängige Adjuvanseffekt war dabei nicht auf eine Zellart beschränkt, sondern nach Untersuchung eines weitgestreuten Spektrums von *in vitro* vacciniavirusinfizierten Wirtszellen war festzustellen, daß nach Immunisierung von Meerschweinchen mit vacciniavirusinfizierten heterologen Wirtszellen verschiedenster Spezies der Adjuvanseffekt bei jeder infizierbaren Zelle auslösbar war.

Unsere bisherigen Untersuchungen haben wir mit Gewebekulturzellen durchgeführt, die ausschließlich mit verschiedenen Viren *in vitro* infiziert worden waren. Von den o. a. Autoren wurden jedoch zur Induktion der Antitumorimmunität vorwiegend *in vivo* infizierte Tumorzellen verwendet. In diesem Zusammenhang interessierte uns nun, ob auch nach einer Infektion von Zellen *in vivo* deren Immunogenität durch ein Virus meßbar gesteigert werden kann. Als Virus haben wir das Hepatitisvirus 3 verwendet, das bei Mäusen zu einer meist letalen Hepatitis führt (7).

Material und Methoden

1. Virus

Mäusehepatitisvirus, Typ 3 (MHV-3). Vermehrung in NMRI-Mäusen beiderlei Geschlechts. Die Infektiosität des Virus und die virusneutralisierenden Antikörper wurden durch Titrationen auf NMRI-Mäusen (jeweils 10 Mäuse pro Verdünnungsstufe, $10^{6,5}LD_{50}$) als auch *in vitro* auf NMRI-Makrophagen (jeweils 6 Röhrechen pro Verdünnungsstufe, 10^7 TCID₅₀/ml) bestimmt.

2. Zellkulturen

Primäre embryonale Mäusefibroblasten wurden in üblicher Weise im Trypsinauflschlußverfahren hergestellt. Die Gewinnung von Mäuselymphozyten erfolgte in Anlehnung an eine von BRUNNER (6) angegebene Methode: Milzen gesunder NMRI-Mäuse wurden aseptisch exstirpiert, zerschnitten und mit einem Dounce-Tissue-Grinder (Contes, Vineland, N. J.) mit Eagle's Minimum Essential Medium (MEM) homogenisiert. Die Zellsuspension wurde 5 Minuten bei 500 xg zentrifugiert, das Sediment im gleichen Medium resuspendiert und für eine Stunde bei +4° C inkubiert. Das sich bildende Sediment wurde entfernt, die Zellen im Überstand zweimal mit Hanksscher Lösung gewaschen und dann mit Eagle's MEM auf 3 000 000 Zellen pro Milliliter (ml) eingestellt.

Zur Gewinnung primärer Mäusemakrophagen erhielten ausgewachsene NMRI-Mäuse jeweils 2 ml 3% Natrium-Thioglycollat (Difco-Laboratories, Detroit) intraperitoneal (i.p.) injiziert. 48 Stunden später wurde die Peritonealhöhle unter sterilen Kautelen mit 5 ml Kulturmedium (TCM 199 mit 25 E-Heparin pro ml) gespült. Nach zweimaligem Waschen in heparinfreiem Medium wurden die Zellen in TCM 199 mit 30% Kälberserum aufgenommen, auf 1×10^6 Zellen pro ml eingestellt und jeweils 2 ml Zellsuspension in Röhrechen überführt. Nach sechsständiger Inkubation bei 37° C wurden die nichtadhärenten Zellen durch

zweimaliges Spülen und Schütteln mit serumfreiem Medium entfernt. Nach weiterer zwölfstündiger Inkubation in serunhaltigem Medium (30% Kälberserum) hatten sich die Makrophagen monolayerartig ausgebreitet und wurden zur Titration der Infektiosität des MHV-3 verwendet.

3. Versuchstiere und Immunisierung

Etwa 30 g schwere männliche NMRI-Mäuse (Zentralinstitut für Versuchstierkunde, Hannover) wurden i.p. mit 10^8 TCID₅₀ MHV-3 infiziert. Die Lebern von 10 sichtbar erkrankten Tieren sowie von 10 gesunden Kontrolltieren wurden am 2. Tag der Infektion aseptisch exstirpiert, gepoolt und mit einem «Virtis»-Homogenisator «45» homogenisiert und aufgeschossen. Der Proteingehalt der Virus-Zellhomogenisate wurde über eine Stickstoffbestimmung nach KJELDAHL bestimmt und auf 1 mg Protein pro ml eingestellt. In gleicher Weise wurden die Lebern von jeweils 10 gesunden gleichschweren nichtinfizierten erwachsenen NMRI-Mäusen zur Kontrolle aufgearbeitet. Anschließend wurden die Titrations der Infektiosität auf den Mäusemakrophagenkulturen durchgeführt, wobei Parameter der Infektiosität des MHV-3 die nach 24 bis 48 Stunden auftretende Riesenzellbildung war. In diesen Riesenzellen wurde nach 10minütiger Fixation mit Aceton mit Hilfe von fluoreszenzgekoppelten Anti-Mäuseglobulin-Antikörpern vom Kaninchen (Fa. Hyland, Div. Travenol Laboratories Inc., Los Angeles, USA) und Anti-MHV-3-Mäuse-Antikörpern das Virusantigen im indirekten Fluoreszenztest nachgewiesen. Antiseren gegen das MHV-3 wurden von C3H-Inzuchtmäusen (Laboratory Animals Breeding and Research Centre Bomholtgard, Ry, Dänemark) gewonnen, die gegen eine MHV-3-Infektion resistent sind. Die Tiere wurden ebenfalls mit 10^8 TCID₅₀ MHV-3 i.p. infiziert und 10 Tage später entblutet.

Die Viruszellhomogenate sowie die Homogenate der nichtinfizierten Lebern wurden dreimal in dreitägigen Abständen und ein viertes Mal nach einer weiteren Woche an jeweils 5 Pirbright-Meerschweinchen aus der Versuchstierzucht Ropeter, Cuxhaven, verimpft (Gewicht pro Tier etwa 250 g). Die Dosis, die jeweils an zwei Stellen i.m. in die beiden Hinterbeine appliziert wurde, betrug bei der ersten Immunisierung 6 ml, bei den folgenden jeweils 3 ml. Insgesamt erhielt ein Meerschweinchen 18 mg Protein. Eine Woche nach der letzten Antigeninjektion wurden die Tiere entblutet.

Daneben wurden virusinfizierte Lebern von jeweils 10 NMRI-Mäusen in 12stündigen Abständen nach Infektionsbeginn exstirpiert, in derselben Weise aufgearbeitet, auf Proteingleichheit eingestellt und an Meerschweinchen verimpft wie o. a. Ferner wurden nach demselben Schema 5 Meerschweinchen mit vorbehandeltem virusinfiziertem Lebermaterial immunisiert. Die Vorbehandlung erfolgte, indem jeweils 50 mg Protein (am 2. Tag nach Infektion gewonnenes virushaltiges Mäuselebermaterial) mit 3 ml Anti-MHV-3-Serum von C3H-Mäusen (Antikörpertiter im Röhrenneutralisationstest 1:512) für 3×12 Stunden bei 4° C inkubiert wurden.

4. Immunzytotoxizitätsteste

Die hitzeinaktivierten Immunsere (30 Min. bei +56° C) wurden in Gegenwart von aktivem Meerschweinchenkomplement mit in Röhren ausgewachsenen primären Mäusefibroblasten bei +37° C inkubiert. Der Testansatz enthielt jeweils 0,4 ml Serum, 0,4 ml Komplement und 1,2 Eagle's MEM. Nach zweistündiger Inkubation wurde die Lactatdehydrogenase- (LDH-) Gesamtaktivität im Gewebekulturüberstand photometrisch bei 340 nm mit NADH₂ bestimmt. Parallel dazu wurde der gleiche Testansatz ohne Zellen inkubiert und die errechnete LDH-Aktivität subtrahiert. Daneben wurde im Überstand nach entsprechender Vormarkierung der Zellen die freigesetzte Radioaktivität gemessen. Dazu wurde dem Nährmedium der in den Röhren ausgewachsenen

Zellen $1 \mu\text{Ci } ^3\text{H-Uridin}$ (Radiochemical-Center Amersham) pro ml zugesetzt. Nach zwölfstündiger Vormarkierung wurden die Zellen mit Hanksscher Lösung 5mal gewaschen und dann mit den hitzeinaktivierten Antisera in Gegenwart von frischem aktivem Komplement in den o. a. Volumen inkubiert. Nach 4 Stunden wurde die freigesetzte Radioaktivität im Gewebekulturüberstand im Flüssigkeitszählrohr Tri-carb 3350 der Firma Packard-Instruments bestimmt.

Lymphozyten für den Mikrolymphozytotoxizitätstest wurden wie unter 2. angegeben gewonnen. Die hitzeinaktivierten Antisera wurden in log 2-Stufen verdünnt: $1 \mu\text{l}$ Serumverdünnung plus $1 \mu\text{l}$ Lymphozyten (ca. 3000) wurden 1 Stunde bei $+37^\circ\text{C}$. nach Zugabe von $4 \mu\text{l}$ frischem Kaninchenkomplement, erneut 30 Min. bei $+37^\circ\text{C}$ inkubiert; anschließend wurde mit 1% Trypanblaulösung gefärbt. Um die Austrocknung des Gemisches zu verhindern, wurde die Reaktion unter Paraffinöl durchgeführt. Die Beurteilung erfolgte nach Anzahl der blaugefärbten (toten) Lymphozyten von + bis + + + +.

5. Sedimentationsanalysen in Saccharose

Durch Übereinanderschichten verschieden konzentrierter Saccharoselösungen in PBS wurde 12 Stunden vor der Zentrifugation ein Konzentrationsgradient aus 40-, 30-, 20-, 10%igem (w/v) Saccharoselösungen hergestellt. Kurz vor der Zentrifugation wurde mit 0,5 ml Immuserum überschichtet und 12 Stunden bei $100\,000 \times g$ in einem SW 65-Rotor der Spinco L₂ 50 B (Firma Beckman) bei $+4^\circ\text{C}$ zentrifugiert. Die optische Dichte der einzelnen Fraktionen a 0,225 ml wurde bei 280 nm photometrisch bestimmt. Nach Dialyse gegen PBS wurden die einzelnen Fraktionen auf ihre zytotoxische Aktivität hin untersucht.

Ergebnisse

1. NMRI-Mäuse wurden i.p. mit 10^5 TCID₅₀ Mäusehepatitisvirus 3, dem in der Regel 80% der Mäuse am 5. Tag post infectionem erliegen, infiziert. Die Lebern von sichtbar erkrankten Tieren wurden am 2. Tag nach der Infektion extirpiert, gepoolt, homogenisiert und auf Proteingleichheit eingestellt. Der Infektiositätstiter des Virusleberhomogenates betrug bei der Titration in NMRI-Mäusen $10^{6,5}$ LD₅₀ pro ml, bei der Titration in Röhren-Makrophagenkulturen 10^7 TCID₅₀ pro ml. Die Infektion von Makrophagenzellkulturen mit dem MHV-3 führte nach 24–48 Stunden zur Bildung von Riesenzellen. In diesen Riesenzellen konnte nach Acetonfixierung mit Hilfe von fluoreszenzgekoppelten Antikörpern das Virusantigen im indirekten Fluoreszenztest nachgewiesen werden. Mit diesen in vivo infizierten Mäuseleberzellen wurden Pirbright-Meerschweinchen immunisiert. Kontrollimmunisierungen wurden mit in gleicher Weise aufgearbeiteten und auf dieselbe Proteinmenge eingestellten nicht infizierten Mäuseleberzellen durchgeführt. 7 Tage nach der letzten Antigeninjektion wurden die humoralen Antikörper gegen NMRI-Mäusezellen quantitativ mit In-vitro-Zytotoxizitätstesten bestimmt. Als Zielzellen wurden einmal in Röhren ausgewachsene primäre embryonale Mäusefibroblasten verwendet. Parameter der zytotoxischen Antikörperaktivität war hier die Freisetzung von

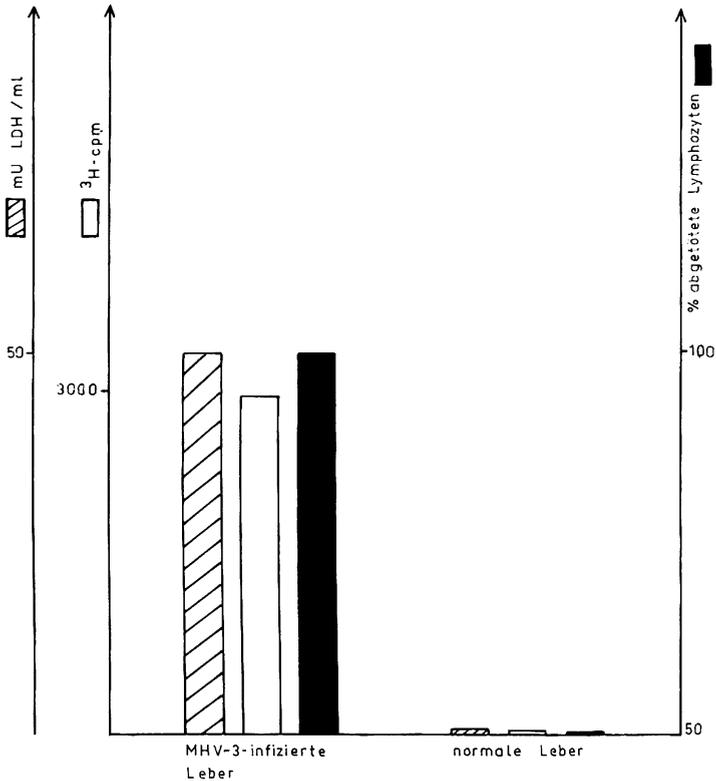


Abb. 1. Antikörperbildung gegen Mäuse-(NMRI-)Lymphozyten und Mäusefibroblasten nach Immunisierung von Meerschweinchen mit MHV-3-infiziertem Mäuselebergewebe.

LDH aus den geschädigten Mäusefibroblastenzellen nach Inkubation mit den Immunsereen in Gegenwart von aktivem Komplement, zum anderen nach Vormarkierung mit ³H-Uridin die Freisetzung von Radioaktivität in dem Gewebekulturüberstand. Zweitens wurden Mäuselymphozyten in einem üblichen Zweistufen-Mikrolymphozytotoxizitätstest als Zielzellen verwendet. Übereinstimmend ließ sich in allen drei Testen in enger Korrelation zeigen, daß die vor der Immunisierung erfolgte MHV-3-in-vivo-Infektion der Mäuseleberzellen eine gesteigerte Produktion heterologer, gegen normale Mäusezellen gerichteter zytotoxischer Antikörper bewirkt (Abb. 1). Diese immunologisch adjuvierende Wirkung des MHV-3 ist selbst nach Verimpfung sehr geringer Dosen virusinfizierten Materials noch nachweisbar. Eine Kreuzreaktivität der vermehrt produzierten Antikörper gegen heterologe Zellen verschiedener Spezies war nicht festzustellen.

Um die zeitliche Abhängigkeit des virusbedingten Adjuvanseffektes von der Virusvermehrung in der als Antigen verwendeten Leberzelle zu untersuchen, haben wir die in 12stündigen Abständen nach Infektionsbeginn exstirpierten Lebern, die wieder in derselben Weise aufbreitet wurden, an Meerschweinchen verimpft. Wie Abbildung 2 zeigt, findet die virusbedingte Steigerung der Leberzellantigenität zeitlich korreliert mit der Vermehrung des MHV-3 in den Leberzellen statt (Abb. 2).

2. Für die virusbedingte Immunogenitätssteigerung der Zelle nach stattgehabter Infektion *in vivo* sind virusspezifische Antigene erforderlich. Werden nämlich die Homogenate von mit MHV-3-infizierten Mäuseleberzellen vor der Verimpfung an Meerschweinchen mit MHV-3-spezifischen Antikörpern von C_3H -Mäusen *in vitro* inkubiert, kann der immunologische Adjuvanseffekt des MHV-3 unterdrückt werden. Nach Immunisierung von Meerschweinchen mit den mit Antikörpern vorinkubierten MHV-3-infizierten Mäusezellen wurden von den Tieren nun nicht mehr gegen Mäusezellen gerichtete Antikörper in gesteigertem Maße gebildet.

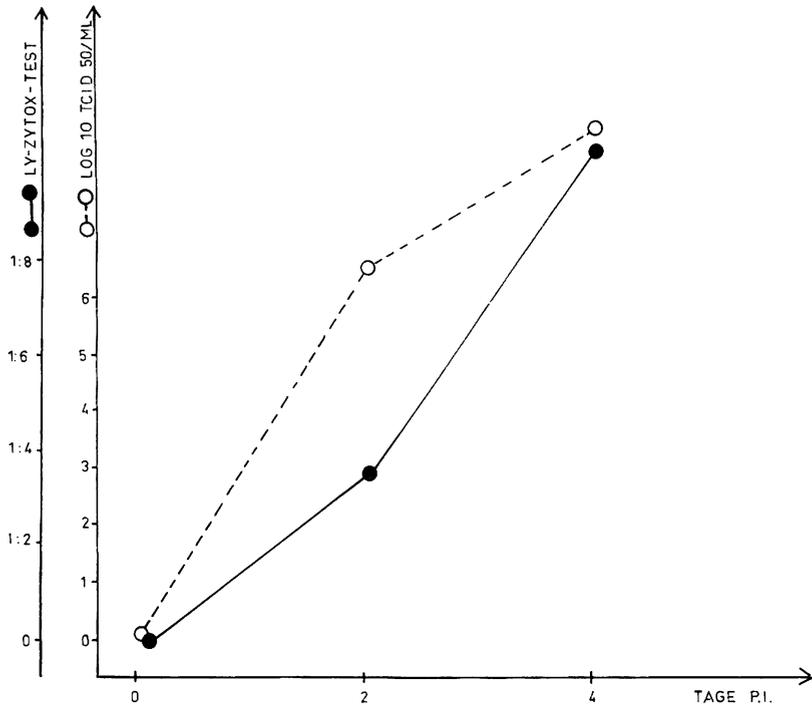


Abb. 2. Immunogenität von MHV-3-infiziertem NMRI-Mäuselebergewebe in Abhängigkeit von der Infektionszeit.

Infektiositätstiter des MHV-3 ○-----○, zytotoxische Antikörperaktivität nach Immunisierung von Meerschweinchen ●——●.

3. Um zu klären, zu welcher Gruppe von Immunglobulinen die vermehrt gegen Mäusezellen gebildeten zytotoxischen Antikörper gehören, wurden die Immunsereen der Meerschweinchen im Saccharosegradienten sedimentiert. In den einzelnen Fraktionen wurde nach Dialyse gegen PBS die optische Dichte bestimmt, daneben die zytotoxische Antikörperaktivität gegen Mäusefibroblasten und -lymphozyten gemessen. Die Fraktionen mit gesteigerter zellschädigender Wirkung liegen im Bereich des ansteigenden Schenkels des Proteinprofils, also im Bereich der 7 S-Immunglobuline.

Diskussion

Antigene Strukturen an der Zelloberfläche von Tumoren dürften wesentlichen Einfluß auf die Wachstumsgeschwindigkeit und die Metastasierung haben, und zwar derart, daß Tumoren mit schwacher Antigenität leichter dem Immunsystem des befallenen Organismus «entkommen» und ungehindert wachsen können. Darauf deutet die schwache Antigenwirksamkeit aller bisher gefundenen tumorspezifischen Transplantationsantigene hin. Eine Reihe von Versuchen wurden unternommen, das Abwehrsystem eines tumortragenden Organismus zu stimulieren. Verschiedene Autoren sind der Ansicht, daß durch Einführung eines Fremdatigens – einer sogenannten «Helfer-Determinante» – in die Zelloberfläche eine verstärkte Immunantwort auch gegen das schwache tumorzellspezifische Antigen zu erreichen sei (11). Von LINDENMANN und KLEIN (10) wurden Virusantigene als «Helfer-Determinanten» entdeckt. Die Autoren beobachteten nach Applizierung von viralen Tumoronkolysaten bei Mäusen eine erhöhte Immunität gegen Aszites-Tumorwachstum. Die Viren, so wurde von den Autoren postuliert, übernehmen bei diesem Immunisierungsvorgang die Rolle von spezifischen Adjuvantien, indem sie die bei ihrer Vermehrung in die Virusmembran inkorporierten tumorzellspezifischen Antigene in ihrer Funktion verstärken und dadurch überhaupt erst eine spezifische Anti-Tumorsensibilisierung ermöglichen. Diese Hypothese kann durch verschiedene von uns erhobene Befunde gestützt werden. Nach Virusinfektion normaler In-vitro-Gewebekulturzellen wird deren Immunogenität erheblich gesteigert: nach Immunisierung mit in vitro virusinfizierten Zellen im heterologen System werden vermehrt zytotoxische Antikörper gegen die Wirtszellantigene gebildet (2, 3). Doch eine virusbedingte gesteigerte Immunogenität von Wirtszellen ist nicht nur Folge einer Virusinfektion von Zellen in vitro, sondern – wie die vorliegenden Befunde zeigen – auch einer Virusinfektion von Zellen in vivo. So weist das Mäuselebergewebe, das in vivo mit dem Mäusehepatitisvirus 3 infiziert wurde, im heterologen System eine wesentlich stärkere Immunogenität auf als das Lebergewebe gesunder Kontrollmäuse. Die gesteigert produzierten Antikörper

per lassen sich mit In-vitro-Zytotoxizitätstesten, in welchen die direkte zellzerstörende komplementabhängige Wirkung von humoralen Antikörpern auf die Mäusezellen gemessen wird, nachweisen.

Zytotoxische Antikörper können, wie die Untersuchungen von AMBROSE gezeigt haben (1), bei der Immunität gegen tierexperimentelle Tumoren beteiligt sein. Man darf aufgrund der vorliegenden Untersuchungen vermuten, daß auch diese Anti-Tumorantikörper durch Viren als Adjuvantien verstärkt gebildet werden können und möglicherweise bei der von LINDENMANN (10), EATON (8) und BOONE (4) beschriebenen erfolgreichen aktiven Anti-Tumorimmunisierung eine entscheidende Rolle spielen. Über den Wirkungsmechanismus des MHV-3 als immunologisches Adjuvans kann bislang nichts Endgültiges gesagt werden. Offensichtlich sind virusspezifische Antigene in Verbindung mit wirtszellspezifischen Antigenen als «komplexe Antigene» wirksam. Möglicherweise fungiert das MHV-3 als Carrier für wirtszellspezifische Haptene. Virusantigene können dabei als Carrier allerdings nur wirksam sein, wenn sich das Virus in der Wirtszelle vermehrt hat. Denn mit zunehmender Vermehrung des MHV-3 in den Mäuseleberzellen wird auch die Immunogenität dieser Zellen gesteigert. Wird der Carrier, d. h. die virusspezifischen Antigene, durch virusspezifische Antikörper in seiner Funktion ausgeschaltet, so bleibt auch der Adjuvanseffekt aus. Daß eine Voraussetzung für den Virus-Adjuvanseffekt die Inkorporation von zellspezifischen Antigenen in die Virusmembran ist, wie LINDENMANN (10) postuliert, trifft offensichtlich nicht unbedingt immer zu. Vielmehr scheint ein Einbau von virusspezifischen Antigenen in die Wirtszellmembran entscheidend zu sein, da mit den isolierten Zellmembranen virusinfizierter Zellen derselbe Adjuvanseffekt erzielt werden kann (5, 8).

Wie wir mit dem MHV-3 nachweisen konnten, führen Viren also auch nach In-vivo-Infektion von Zellen nach Immunisierung im heterologen System zu einer in vitro nachweisbaren gesteigerten Antikörperproduktion gegen die Wirtszellantigene. Umgekehrt konnten aus der gesteigerten zytotoxischen Aktivität Rückschlüsse darüber gezogen werden, welche Lebergewebe von Mäusen mit MHV-3 induzierter Hepatitis stammten und welche nicht. Man muß hier diskutieren, daß sich auf diese Weise bei verschiedenen Erkrankungen, bei denen man ein Virus als Ursache vermutet – wie z. B. bei der Hepatitis des Menschen –, durch Immunisierung mit Lebergewebe im heterologen System indirekt Hinweise auf eine Virusätiologie der Erkrankung gewinnen lassen. Daß Viren tatsächlich die Antigenität von menschlichen Zellen verändern können, wurde kürzlich von THOMPSON und Mitarbeitern mitgeteilt (12). Mit Influenzavirus, Herpes-simplex-Virus und Adenovirus infizierte Lymphozyten führten in der Mixed Lymphocyte Culture (MLC) mit nichtinfizierten autologen Lymphozyten zu einer Transformation. Da die MLC ein Nachweissystem für Differenzen der

Transplantationsantigene ist, muß angenommen werden, daß die infizierten Zellen Oberflächenantigenveränderungen aufweisen, die von den autologen Lymphozyten als Fremd-Antigene erkannt werden. Die Reaktivität wurde auf eine Oberflächenveränderung durch das Virus zurückgeführt. Man kann sich vorstellen, daß das bislang hypothetische Virus eine Hepatitis beim Menschen verursacht, die Infektion durch das Virus zu einer veränderten Immunogenität der Zelle führt und diese veränderte Immunogenität durch Immunisierung im heterologen System durch eine gesteigerte Antikörperproduktion gegen Zellantigene nachgewiesen werden kann. Der Untersuchung der möglicherweise veränderten Antigenität von hepatitisvirusinfiziertem humanem Lebergewebe wird nachgegangen.

Dank

Die Autoren danken Fräulein E. HEYNER für ihre hervorragende Assistenz.

Zusammenfassung

Nach aktiver Immunisierung von Meerschweinchen mit in vivo MHV-3-infizierten Mäuselebern findet eine gesteigerte Produktion zytotoxischer Antikörper gegen Mäusezellen statt. Die vermehrt gebildeten Antikörper, die zu den 7 S-Immunglobulinen gehören, wurden mit verschiedenen In-vitro-Zytotoxizitätstesten quantitativ bestimmt. Durch Vorbehandlung des virushaltigen Antigenmaterials mit virusspezifischen Antikörpern in vitro kann die adjuvierende Wirkung des MHV-3 unterdrückt werden.

Résumé

L'influence sur la propriété immunogène de cellules du foie de souris par le virus de l'hépatite murine (VHM-3)

Après une immunisation active de cobayes avec des foies de souris, contaminés in-vivo au moyen de VHM-3, on trouve une production accrue d'anticorps cytotoxiques contre les cellules murines. Les anticorps formés en plus grand nombre qui appartiennent aux immunoglobulines - 7S -, ont été déterminés quantitativement in-vitro par des tests de cyto-toxicité les plus divers. Grâce à un pré-traitement in-vitro du matériau antigène à teneur virale avec des anticorps spécifiques du virus, il est possible de réprimer l'effet adjuvant de VHM-3.

Literatur

1. AMBROSE, K. R., N. G. ANDERSON and J. H. COGGIN: Cytostatic antibody and SV40 tumour immunity in hamsters. *Nature (Lond.)* **233**, 321 (1971).
2. BANDLOW, G., F. KIELING und R. THOMSEN: Viren als immunologische Adjuvantien für die Produktion von Antikörpern gegen Wirtszellantigene. *Arch. ges. Virusforsch.* **34**, 287 (1971).

3. BANDLOW, G., W. FISCHER und R. THOMSEN: Untersuchungen zum Mechanismus der immunologischen Adjuvanswirkung des Vacciniavirus. Arch. ges. Virusforsch. **38**, 192 (1972).
4. BOONE, C., K. BLACKMAN, and P. BRAUDSCHAFT: Tumour immunity induced in mice with cell-free homogenates of influenza virusinfected tumour cells. Nature (Lond.) **231**, 265 (1971).
5. BOONE, C., T. ORME, K. BLACKMAN and R. GILLETTE: Preparation of membranes fractions with enhanced tumor-transplantation antigen activity from tumor cells infected with influenza virus. J. nat. Cancer Inst. **51**, 1141 (1973).
6. BRUNNER, D. T., J. MAUEL and R. SCHINDLER: In vitro studies of cell-bound immunity. Cloning assay of the cytotoxic action of sensitized lymphoid cells on the allogenic target cells. Immunology **11**, 499 (1966).
7. DICK, G. W., J. S. F. NIVEN and A. W. GLEDHILL: A virus related to that causing hepatitis in mice (MHV). Brit. J. exp. Path. **37**, 90 (1956).
8. EATON, M. D., J. A. HELLER and A. R. SCALA: Enhancement of lymphoma cell immunogenicity by infection with nononcogenic virus. Cancer Research **33**, 3293 (1973).
9. HÄKKINEN, I., and P. HALONEN: Induction of tumour immunity in mice with antigens prepared from influenza and vesicular stomatitis virus grown in suspension culture of Ehrlich ascites cells. J. nat. Cancer Inst. **46**, 1161 (1971).
10. LINDENMANN, J., and P. A. KLEIN: Immunological aspects of viral oncolysis. Rec. Res. Cancer Res. **2**, 1 (1967).
11. MITCHISON, N. A.: Immunologic approach to cancer. Transplant. Proc. **2**, 92 (1970).
12. THOMPSON, E., C. M. LEWIS and G. D. PEGRUM: Changes in antigenic nature of lymphocytes caused by common viruses. Brit. Med. J. **4**, 709 (1973).

Priv.-Doz. Dr. G. BANDLOW, Hygiene-Institut der Universität, D-34 Göttingen. Kreuzberg ring 57.