

Knochenmarktransplantation : klinische Erfahrungen

Autor(en): **Plüss, H.J. / Hitzig, W.H.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche**

Band (Jahr): **26 (1970)**

PDF erstellt am: **21.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307833>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Aus der Hämatologisch-onkologischen Abteilung (Leitung: Prof. W. H. Hitzig)
der Universitätskinderklinik Zürich (Direktor: Prof. A. Prader)

Knochenmarktransplantation: klinische Erfahrungen

H. J. PLÜSS und W. H. HITZIG

Die Transplantation von Knochenmark nimmt in verschiedener Beziehung eine besondere Stellung ein: Es handelt sich genau gesprochen nicht um eine eigentliche Transplantation, sondern um eine diffuse Aussaat von undifferenzierten Zellen, sogenannten Stammzellen, die intravenös verabreicht werden, auf noch nicht geklärte Weise spezifisch das Knochenmark besiedeln und sich erst dort in hämatopoetisches Gewebe differenzieren. Ähnlich einfach ist, abgesehen von den unten zu besprechenden immunologischen Problemen, die Spenderrekrutierung und Markgewinnung. Jedem gesunden Jugendlichen oder Erwachsenen kann in Narkose Knochenmark in ausreichender Menge ohne wesentliche Beeinträchtigung entnommen werden [37], und zwar, wenn nötig, auch mehr als einmal [16]. Dieser relativ geringen technischen Problematik stehen dafür grosse immunologische Probleme gegenüber [35]: Da ein immunologisch kompetentes Organsystem übertragen wird, hat man neben der bei Allotransplantation üblichen «host-vs-graft»-Reaktion auch mit der «graft-vs-host»-Reaktion zu rechnen. Tatsächlich zeigt die praktische Erfahrung, dass die letztere, die Reaktion des Transplantats gegen den Wirtsorganismus, bei der Knochenmarktransplantation eine ebenso wesentliche Rolle spielt wie die Reaktion des Wirts gegen das Transplantat.

Erste Versuche der Knochenmarkübertragung beim Menschen gehen auf die dreissiger Jahre zurück [31]. Aber erst systematische Versuche an strahlengeschädigten Tieren gaben der klinischen Forschung die nötige Basis [21]. Der bekannte Reaktorunfall Ende der fünfziger Jahre in Jugoslawien lieferte dann MATHÉ und seiner Arbeitsgruppe Gelegenheit, die ersten Ergebnisse dieser Tierexperimente auf die Humanmedizin zu übertragen [26]. Seither sind zahlreiche Knochenmarktransplantationen durchgeführt und beschrieben worden, nur eine kleine Auswahl davon können wir hier erwähnen [Übersichtsarbeiten: 22, 23, 30, 40, 43]. Zusammenfassend kann jedoch gesagt werden, dass die meisten bisher durchgeführten Knochenmarktransplantationen nicht erfolgreich waren oder oft durch ungenügende Daten belegt wurden. Es ist deshalb nicht erstaunlich, dass der ersten Welle des Entbusiasmus Anfang der sechziger Jahre eine berechtigte Skepsis ge-

folgt ist, und erst jüngste Erfahrungen an Patienten mit kongenitalen Immundefekten haben der klinischen Forschung wieder neuen Auftrieb gegeben.

Möglichkeiten und Technik

Prinzipiell kann Knochenmark als Auto-, Iso- und Allotransplantat übertragen werden, Xenotransplantation dagegen kommt nicht in Frage. Als generelle, potentielle Indikation kann vereinfacht jeder angeborene oder erworbene Defekt der Hämatopoese angenommen werden.

Immunologisch unproblematisch ist die *Autotransplantation* von Knochenmark, d. h. die Verwendung von konserviertem Knochenmark des Empfängers selber. Die Voraussetzungen dafür sind aber selten gegeben: nur bei bewusst herbeigeführten Defekten der Hämatopoese [29, 39]. Der Wirkungsverlust bei der Konservierung des Marks durch Einfrieren, mit welchem Zusatz auch immer, ist jedoch mit $\frac{2}{3}-\frac{9}{10}$ so gross, dass die praktische Bedeutung der Autotransplantation fraglich wird [20, 34].

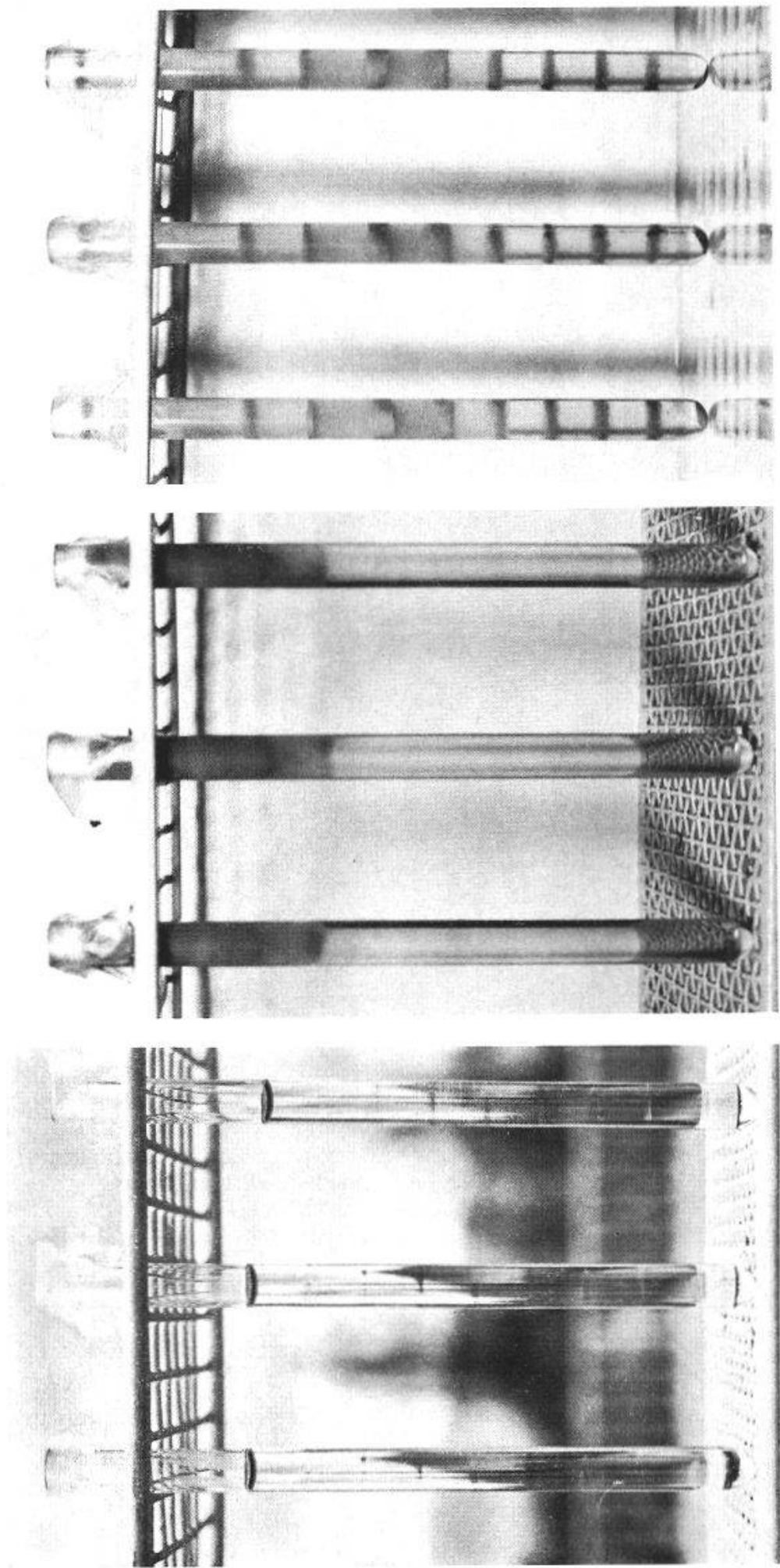
Wesentlich wichtigere Ergebnisse dagegen brachte die *Transplantation isologes Knochenmarks*, d. h. zwischen identischen Zwillingen. Dieses Prozedere entspricht den zahlreichen Tierversuchen, die mit genetisch identischen Inzuchttieren durchgeführt wurden; es eignet sich deshalb besonders zum Vergleich tierexperimenteller und menschlicher Daten. VAN BEKKUM u. Mitarb. haben auf dieser Basis aus eigenen Tierversuchen berechnet, dass die für isologe Knochenmarktransplantationen beim Menschen benötigte Zellzahl 2×10^8 Zellen pro kg Körpergewicht beträgt [5]. Diese minimale Zellzahl wurde nicht in allen publizierten Isotransplantationen verabreicht. Aus offensichtlichen Gründen kommt diese Art der Knochenmarktransplantation praktisch nur bei den häufigsten erworbenen Ursachen der Knochenmarkinsuffizienz in Frage: Panmyelopathien bzw. aplastischen Anämien und Leukämien. Die wichtigsten Ergebnisse wurden von PILLOW u. Mitarb. [33] für nichtstrahleninduziertes Knochenmarkversagen und von VAN BEKKUM [5] für ganzkörperbestrahlte Patienten zusammengefasst. Bei Patienten mit aplastischen Anämien wurde eine Anzahl langdauernder Remissionen erreicht, bei ganzkörperbestrahlten Leukämiepatienten dagegen waren die Resultate enttäuschend, indem zwar ca. $\frac{2}{3}$ der Transplantate wahrscheinlich angingen, aber immer sehr rasch ein Rezidiv der Grundkrankheit erfolgte [2, 7].

Die wichtigste, aber problematischste Art der Knochenmarktransplantation ist jedoch die *Homo- oder Allotransplantation*, d. h. die Transplantation auf einen genetisch nicht identischen Empfänger derselben Spezies wie der Spender. Einerseits kann hier mittels Blutgruppenanalysen, Chromosomenuntersuchungen usw. wirklich bewiesen werden, ob das Transplantat angegangen ist, andererseits stellen bisher die erwähnten immunologischen Reaktionen («host-vs-graft»- bzw. «graft-vs-host»-Reaktion) fast unüberwindliche Probleme in den Weg. Nach den bisherigen tierexperimentellen und klinischen Erfahrungen muss heute bei Allotransplantationen absolut gefordert werden, dass Spender und Empfänger histokompatibel sind [3].

Zwar wurden schon früher vor allem Verwandte des Empfängers als Spender herangezogen, wobei bei Geschwistern eine statistische Chance der Kompatibilität in $\frac{1}{4}$ der Transplantationen besteht. Eine Auswahl auf dieser Basis allein ist aber heute zweifellos ungenügend, und es müssen alle zurzeit verfügbaren Möglichkeiten der Histokompatibilitätstestung herangezogen werden. Die «host-vs-graft»-Reaktion spielt zwar oft eine relativ untergeordnete Rolle, da die Empfänger primär genügend immundefizitär sind oder es durch Ganzkörperbestrahlung bzw. durch immunosuppressive Chemotherapie werden. Das Hauptproblem ist eindeutig die «graft-vs-host»-Reaktion. Ihre klinische und pathologische anatomische Erscheinungsform wurde vor allem von MATHÉ u. Mitarb. [27] ausführlich beschrieben: Man findet als häufigstes Symptom ein Hauterythem, das in eine exfoliative Dermatitis übergehen kann, eine Hepatosplenomegalie mit Leberfunktionsstörungen, Durchfällen, Atrophie der lymphatischen Organe, gelegentlich mit Knochenmarkaplasie sowie Haarausfall, alles meist zusammen mit Fieber. Es kann heute nicht mehr bezweifelt werden, dass es sich um eine Reaktion der immunologisch kompetenten Spenderlymphozyten gegen den immundefizitären Empfänger handelt [14]. Dieses Syndrom muss als Todesursache in der Mehrzahl der adäquat allotransplantierten Patienten angesehen werden. Anhand von Tierexperimenten hat VAN BEKKUM [5] berechnet, dass schon 10^7 Lymphozyten pro kg Körpergewicht eine «graft-vs-host»-Reaktion erzeugen können, eine Menge, die im relativ lymphozytenreichen menschlichen Knochenmark meistens vorhanden sein dürfte. Derselbe Autor hat nämlich auf Grund seiner Experimente berechnet, dass bei der Allotransplantation die Zahl der zu infundierenden Knochenmarkzellen doppelt so hoch sein sollte wie bei der Isotransplantation, d. h. 4×10^8 Zellen pro kg Körpergewicht. Wenn gepooltes Mark verwendet wird (wie von MATHÉ [25]), muss gefordert werden, dass von jedem Spender die angegebene Zahl Zellen verabreicht wird, was eine Gesamtmenge von Knochenmark ergibt, die nicht mehr ohne weiteres gefahrlos intravenös appliziert werden kann. Der Wert von MATHÉ'S Vorgehen lässt sich deshalb noch nicht endgültig entscheiden.

Man hat selbstverständlich versucht, die bei der Knochenmarkstransplantation unerwünschten immunologisch kompetenten Lymphozyten von den benötigten Stammzellen zu separieren. Tierexperimentell hat man z. B. beim Spender eine Lymphopenie erzeugt durch Gabe von Antilymphozytenserum [6]; diese Methode kommt beim Menschen zurzeit nicht in Frage. DICKE u. Mitarb. [10, 11] haben sich deshalb mit der Frage der Knochenmarkfraktionierung beschäftigt und eine offenbar recht wirksame Methode mittels diskontinuierlicher Albumingradienten gefunden (Abb. 1 und 2).

Sie arbeiten mit Rinderalbumin einer bestimmten Osmolarität; das gewonnene Knochenmark wird in langen, dünnen Zentrifugenröhrchen, die einen Albumingradienten in Stufen von 2% enthalten, zentrifugiert, und die Stammzellen, deren Eigenschaften experimentell bewiesen worden sind [s. 15], in der Regel in Fraktion 2 oder 3 gewonnen. Man erhält so eine Ausbeute von 1–3%, und Berechnungen haben gezeigt, dass ungefähr 5×10^6 der so separierten Zellen pro kg Körpergewicht gegeben werden

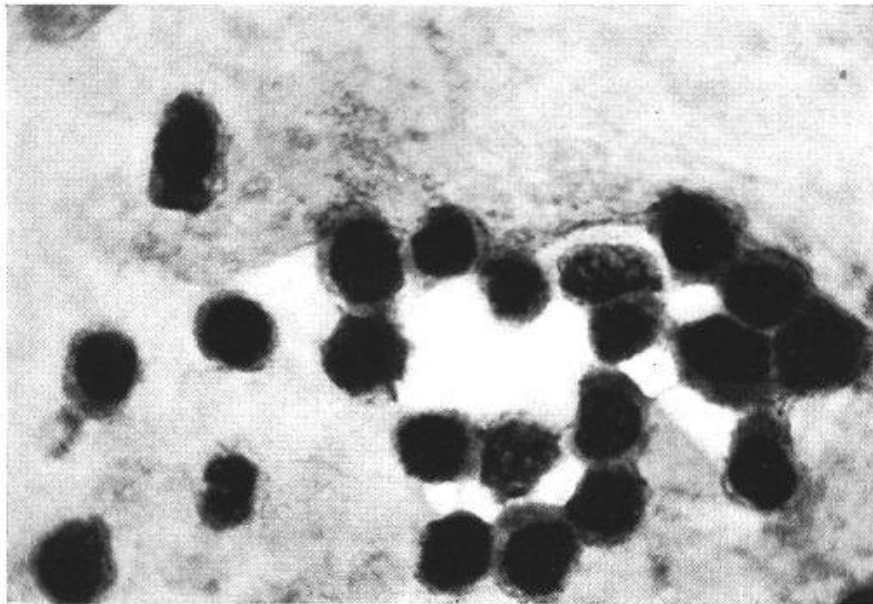


c

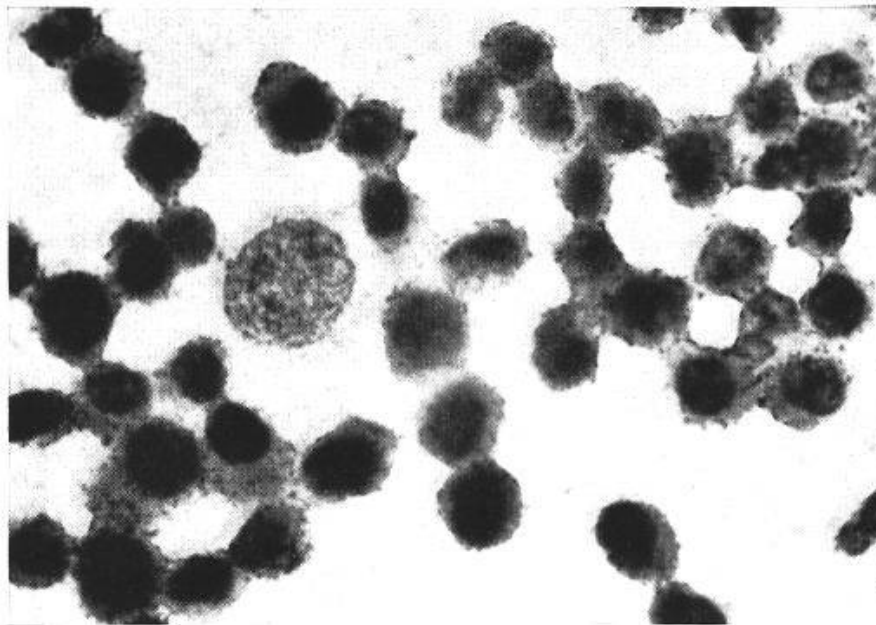
b

a

Abb. 1. Zentrifugenröhrchen mit dem diskontinuierlichen Gradienten von bovinem Albumin. - a) Vor dem Zugeben des Knochenmarks. Albuminkonzentration in der untersten Schicht 35%, nach oben in Stufen von 2% abnehmend. - b) Nach Zugabe der erythrozytenarmen Knochenmarkzellen-Suspension, vor dem Zentrifugieren. - c) Nach Zentrifugieren: Als Fraktion 1 wird die oberste Zellschicht bezeichnet, als Fraktion 2 die Zellschicht zwischen den beiden obersten Albuminkonzentrationen usw.



a

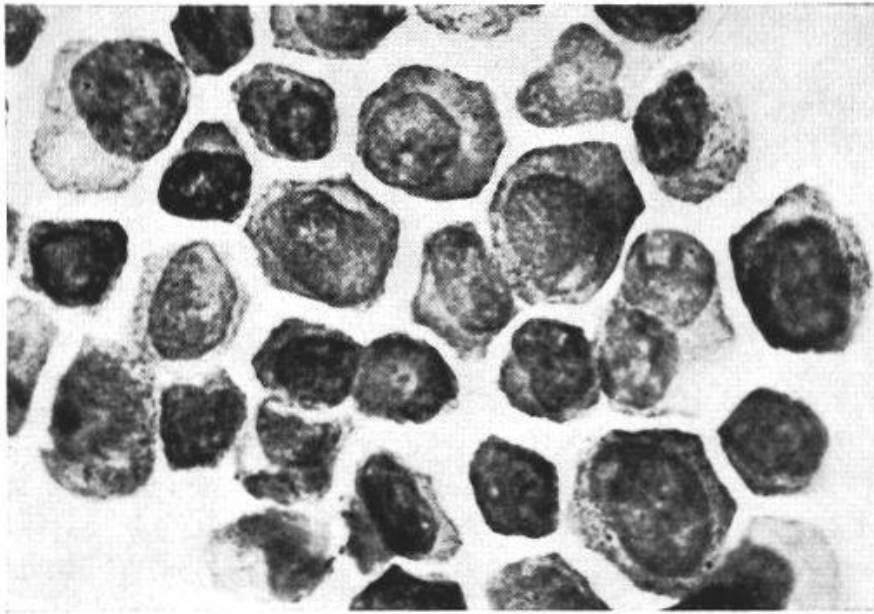


b

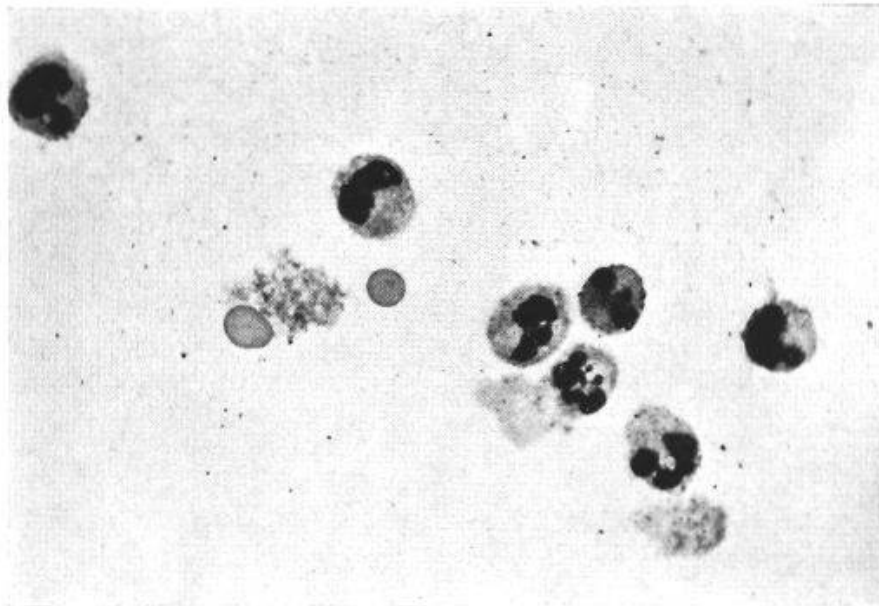
Abb. 2. Beispiele von Zellbildern im Ausstrich (May-Grünwald-Giemsa-Färbung, Vergrößerung $1540\times$). – a) Fraktion 1: vorwiegend reife Erythroblasten. – b) Fraktion 3: eher unreife Erythroblasten und undifferenzierbare Zellen. – c) Fraktion 4: hauptsächlich unreife Neutrophile. – d) Fraktion 9: reife Neutrophile und Erythrozyten. – Die Untersuchung der Phytohämagglutinin-Stimulierbarkeit (Inkorporation von tritiiertem Thymidin) ergab geringste Stimulierung in Fraktion 3. – Die Untersuchungen wurden ausgeführt von Frau Dr. U. MÜNTENER und Dr. H. P. FONTANELLAZ.

sollten. Diese Menge kann all erdings zuverlässig nur aus 30 ml Knochenmark pro kg Empfänger gewonnen werden.

Klinische Erfahrungen mit dieser Methode sind noch beschränkt, die «graft-vs-host»-Reaktion konnte nicht in allen Fällen, wo das Knochenmark so fraktioniert wurde, vermieden werden.



c



d

Neben den quantitativen Aspekten der Knochenmarktransplantation dürfen allgemeine Pflege und symptomatische Therapie nicht vernachlässigt werden. Die Frage, ob Transfusionen bei Patienten, bei denen eine Knochenmarktransplantation vorgesehen ist, vermieden werden sollten, ist noch nicht endgültig gelöst. Viele Autoren, unter andern MATHÉ [8], sind auf Grund ihrer Erfahrungen überzeugt, dass vorherige Transfusionen eine Knochenmarktransplantation erschweren. Neuestens versucht aber die Arbeitsgruppe von GRAW u. Mitarb., diese Hypothese experimentell zu widerlegen [15]. Keine Zweifel bestehen dagegen darüber, dass diese besonders infektanfälligen Patienten während der oft langen Agranulozytosephasen in einer bakterienarmen kontrollierbaren Umwelt zu pflegen seien. Bisher wur-

den zwei Systeme mit Erfolg verwendet: Plastikzelte vom Typ des «Life Island» [9] oder sogenannte «Laminar-Air-Flow»-Einheiten oder -Räume [41]. Ausserdem müssen selbstverständlich praktisch unbeschränkt Blut- und vor allem Thrombozytenkonserven zur Verfügung stehen.

Indikationen und praktische Erfahrungen

Die frühesten Versuche von Knochenmarktransplantationen betrafen vorwiegend erworbene Defekte der Hämatopoese, so der bereits erwähnte, von MATHÉ u. Mitarb. [26] beschriebene Reaktorunfall jugoslawischer Physiker, die akzidentell mit 650–1000 R ganzkörperbestrahlt worden waren. Bei 4 der 5 Patienten liess sich serologisch ein vorübergehendes Angehen des Transplantats vermuten, nach ca. 1 Monat aber kam die eigene Hämatopoese wieder in Gang. Die 24 von MATHÉ u. Mitarb. [24, 25] beschriebenen ganzkörperbestrahlten Leukämiepatienten hatten durchschnittlich 800 R erhalten. Bei 17 wurde ein Angehen vermutet oder bewiesen, 10 davon starben aber an akuter «graft-vs-host»-Reaktion, 2 an subakuter und 1 an chronischer. Die 4 Patienten mit kontrollierbarem «Sekundärsyndrom», wie es die französische Arbeitsgruppe nennt, erlitten alle ein Leukämierezidiv, so dass sich die Hoffnungen auf eine immunologische Beeinflussung der Grundkrankheit durch die Hämatopoese des Spenders nicht erfüllte. Spender für diese Patienten MATHÉs waren übrigens meistens Verwandte der betreffenden Empfänger; von den 6 Transplantationen mit Mark von Nichtverwandten gingen nur 2, mit gepooltem Mark von 6 Spendern an.

Ähnliche, weniger gut dokumentierte Versuche wurden von WITTE [42] gemacht, der die Patienten mit Trenimon vorbehandelte. Von seinen 18 Transplantaten bei Leukämiepatienten beurteilt er 8 als angegangen. Diese Patienten hatten anschliessend eine Remissionsdauer von 1–21 Monaten. Andere allogene Knochenmarktransplantationen bei ganzkörperbestrahlten oder zytostatikabehandelten Leukämie- und Malignompatienten ergaben ähnliche Resultate [Beisp.: 36]; es braucht hier nicht weiter darauf eingegangen zu werden. Noch enttäuschender sind die Resultate bei aplastischen Anämien, wie sie von DAMESHEK u. Mitarb. [28], von PEGG [32] und WITTE [42] beschrieben worden sind: Bei diesen Patienten war bestenfalls ein ganz kurzfristiges Angehen beobachtet worden, aber keine Vollremissionen, was als «host-vs-graft»-Reaktion bei noch weitgehend intakten Immunmechanismen des Empfängers gedeutet wurde. Zusammenfassend waren also die bisherigen Resultate bei erworbenen Knochenmarkdefekten mindestens langfristig enttäuschend: Bei ungenügend immundefizitären Patienten ging das Transplantat nicht an bzw. es trat Abstossung ein, bei künstlich induzierter genügend schwerer Knochenmarkschädigung verstarben die Patienten an der «graft-vs-host»-Reaktion oder am Rezidiv der Grundkrankheit.

In jüngster Zeit hat sich deshalb das Interesse auf die *kongenitalen Krankheiten mit immunologischen Defekten* konzentriert [38]. Diese Krankheiten

sind zwar selten, sie haben sich aber als äusserst wertvolle Studienobjekte erwiesen. Die zu ihrem besseren Verständnis aufgewendeten Forschungen haben sich für die Immunologie und die Knochenmarktransplantation zweifellos gelohnt. Dies gilt in besonderem Masse für die schwerste Form des kombinierten Ausfalls sowohl der humoralen als auch der zellulären Immunreaktionen, die als «schweizerische Form der Agammaglobulinämie» (SAG) bezeichnet worden ist. Sie ist mit einer so hochgradigen Infektanfälligkeit verbunden, dass alle Patienten im 1. Lebensjahr ad exitum kommen. Die regelmässig gefundenen Veränderungen am Thymus rückten – im Zusammenhang mit Tierversuchen – dieses Organ ins Zentrum des Interesses vieler Immunologen. Trotzdem konnte bei frühzeitiger Implantation eines oder mehrerer fetaler Thymi keine bleibende Besserung erzielt werden [18]. Aus diesen und verschiedenen anderen Gründen gelangte man kürzlich zur Auffassung, dass bei der SAG eine Differenzierungsstörung der primitiven hämatopoetischen Stammzellen vorliegen müsse und dass deswegen nur die Transplantation von Knochenmark erfolgversprechend sein könne. In jüngster Zeit wurde deshalb bei einigen dieser Patienten Knochenmark postnataler Spender transplantiert [17]. Von den Patienten, die nicht-getestetes oder nicht-kompatibles Mark erhielten, erlitten fast alle eine letale «graft-vs-host»-Reaktion. Dagegen konnte bei 2 der bisher 4 mit histokompatiblen Mark behandelten Patienten ein spektakulärer Erfolg bezeichnet und einwandfrei belegt werden. Beim Fall von DE KONING u. Mitarb. [19] handelt es sich um einen 5 Monate alten Knaben, der kompatibles, nach DICKE fraktioniertes Knochenmark von seiner Schwester erhielt. Er erhielt 5×10^6 Zellen pro kg, d. h. total 25×10^6 Zellen suspendiert in 15 ml Tyrode-Lösung. Innerhalb einer Woche normalisierte sich die Lymphozytenzahl, ihre Immunkompetenz zeigte sich in der raschen Abstossung eines vorher längere Zeit tolerierten eingeheilten homologen Hautstücks. Bald darauf normalisierten sich auch die Immunglobuline, und etwa gleichzeitig konnten spezifische Antikörper nachgewiesen werden. Auf eine milde, vorübergehende «graft-vs-host»-Reaktion wurde unter anderem aus einem Hauterythem geschlossen. Das Angehen des Transplantats konnte durch Nachweis eines Blutgruppenchimärismus beim Empfänger bewiesen werden. Ein Patient von GOOD u. Mitarb. [13] konnte erst nach einer zweiten Knochenmarkübertragung geheilt werden. Dagegen starben 2 Patienten trotz sorgfältiger Histokompatibilitätstestung an heftiger «graft-vs-host»-Reaktion. Die Erfahrungen mit anderen kongenitalen Immundefekten sind noch gering. Auf das Di George-Syndrom braucht hier nicht eingegangen zu werden, da es offenbar mit Thymusimplantation geheilt werden kann. 1 Patient mit Wiskott-Aldrich-Syndrom (Abwehrschwäche mit Thrombopenie und Ekzem) konnte durch Knochenmarktransplantation wahrscheinlich geheilt werden [4].

Abschliessend kann zur gegenwärtigen Situation der Knochenmarktransplantation folgendes gesagt werden: Zwar sind die bisherigen Resultate, gemessen an der grossen Zahl durchgeführter Transplantationen, sehr beschei-

den. Heute steht aber die experimentelle Forschung auf festerem Boden. Dies gilt sowohl für die «graft-vs-host»-Reaktion und ihre Vermeidung als auch für die Kenntnis der Eigenschaften der Stammzellen und Lymphozyten sowie schliesslich für quantitative Aspekte der Knochenmarktransplantation. Auf Grund dieser experimentellen Ergebnisse und der bisherigen Resultate ist heute zu fordern: 1. Es darf nur histokompatibles Mark transplantiert werden; dabei sollten wenn irgend möglich Geschwister des Empfängers als Spender vorgesehen werden. 2. Die gewonnene Markmenge muss adäquat sein; es sollten die immunkompetenten Lymphozyten daraus entfernt werden und die stammzellhaltige Fraktion ohne vorheriges Einfrieren innert so kurzer Zeit wie möglich injiziert werden. 3. Schliesslich muss die Pflege des Patienten während der Phase der reduzierten Infektabwehr in sterilen Einheiten und von speziell geschultem Personal durchgeführt werden. Trotz der scheinbaren technischen Einfachheit ist die Knochenmarktransplantation zweifellos ein Verfahren, das sich bezüglich seiner Komplexität mit der Transplantation grösserer Organe (wie Nieren und Leber) ohne weiteres vergleichen lässt.

Zusammenfassung

Die Transplantation menschlichen Knochenmarks ist technisch relativ einfach, und auch die Spenderrekrutierung bietet wenig Schwierigkeiten. Da ein immunologisch kompetentes Organsystem übertragen wird, ist sie mit komplexen immunologischen Problemen belastet. Die Abstossung bzw. das Nichtangehen von Knochenmarkallotransplantaten lässt sich zwar meist vermeiden, da beim Empfänger ein Knochenmarkdefekt, wenn er nicht vorbesteht, durch Ganzkörperbestrahlung oder Zytostatika erzeugbar ist. Da mit dem Knochenmark neben den erwünschten Stammzellen aber auch immunkompetente Lymphozyten mitübertragen werden, tritt mit grosser Regelmässigkeit eine Transplantat-anti-Wirt («graft-vs-host»)-Reaktion auf, die häufig letal ist. Die bisherigen klinischen Erfahrungen waren aus den erwähnten Gründen unbefriedigend, mit Ausnahme der immunologisch unproblematischen Isotransplantation an nicht-ganzkörperbestrahlte, nicht-malignomkranke Empfänger. Bei Leukämiekranken erfolgte sowohl bei Iso- als auch bei Allotransplantationen immer ein Rezidiv der Grundkrankheit. In jüngster Zeit ist es bei 2 Patienten mit der sogenannten schweizerischen Form der Agammaglobulinämie sowie bei 1 Patienten mit Wiskott-Aldrich-Syndrom gelungen, Knochenmark eines Geschwisters erfolgreich zu übertragen (DE KONING u. Mitarb., GOOD u. Mitarb., BACH u. Mitarb.). Auf Grund der bisherigen Erfahrungen ist heute für Knochenmarktransplantationen zu fordern, dass Spender und Empfänger histokompatibel sind, dass die Spenderlymphozyten durch Fraktionierung des Knochenmarks so weit als möglich entfernt werden und dass eine genügende Anzahl von Stammzellen gegeben wird. Die Patienten sollten während der Phase erhöhter Infektanfälligkeit in sterilen Einheiten gepflegt werden.

Résumé

La transplantation de moelle osseuse chez l'homme est d'une technique relativement facile, et il n'y a pas de problème dans le recrutement des donneurs. Mais comme l'on transplante un organe immunologiquement actif, il faut s'attendre à l'apparition de problèmes immunologiques complexes. On arrive à éviter le rejet ou le blocage de transplants allogènes de moelle osseuse, car il est possible de provoquer chez le receveur une déficience de la moelle osseuse par une irradiation de tout le corps ou par des cytostatiques, si cette déficience n'est pas déjà spontanée et présente. Dans la transplantation de moelle osseuse l'on transplante non seulement des éléments utiles, mais aussi des lymphocytes immunologiquement actifs, ce qui provoque régulièrement une réaction du transplant anti-receveur («graft-vs-host») qui peut être mortelle. C'est pourquoi les expériences cliniques ont été jusqu'à présent peu satisfaisantes pour les raisons ci-dessus, excepté dans les cas d'isotransplantation qui ne présente pas de problèmes immunologiques, et chez des receveurs qui n'avaient pas été entièrement irradiés et qui n'étaient pas atteints de malignome. Chez les leucémiques l'on voit aussi bien dans les iso- que dans les allotransplantations toujours une récurrence de la maladie primaire. Dans ces tout derniers temps, on a réussi à transplanter avec succès la moelle d'un parent direct dans 2 cas de la forme dite helvétique d'agammaglobulinémie, ainsi que dans un cas de syndrome de Wiskott-Aldrich (DE KONING et coll., GOOD et coll., BACH et coll.). Les expériences actuelles montrent qu'il faut exiger aujourd'hui dans les transplantations de moelle osseuse que le donneur et le receveur soient histocompatibles, que les lymphocytes du donneur soient éliminés aussi bien que possible par le fractionnement de la moelle osseuse, et que l'on transmette autant que possible de cellules mères. Les malades transplantés devraient être gardés dans un milieu stérile pendant la phase de risque d'infection accrue.

Riassunto

Il trapianto di midollo osseo umano tecnicamente è assai facile. Non è neppure difficile di trovare i donatori. Dato che però si trapianta un sistema immunologicamente competente, i problemi immunologici sono molto complessi. Il rigetto, rispettivamente il non attecchire degli allotrapianti di midollo osseo può essere generalmente evitato, grazie all'irradiazione totale del corpo o ai citostatici che provocano una distruzione del midollo osseo dell'ospite. Dato che con il midollo osseo, oltre alla cellula primordiale desiderata, vengono trapiantati anche i linfociti immunocompetenti, regolarmente si osserva una reazione del trapianto contro l'ospite («graft-vs-host»), spesso con esito letale. Per queste ragioni, le esperienze cliniche fatte finora non ebbero esito soddisfacente, eccezion fatta dell'isotrapianto a dei pazienti precedentemente non irradiati e non affetti da neoplasma. Tale genere di trapianto infatti, non pone nessun problema immunologico. Nel caso di pazienti affetti da leucemia si osservò sempre un ricidivo del morbo, tanto

nel caso degli isotrapianti che degli allotrapianti. Recentemente si è riusciti a trapiantare con successo il midollo osseo del proprio fratello a due pazienti affetti dalla cosiddetta forma svizzera di agammaglobulinemia, come pure nel caso di un paziente affetto da sindrome di Wiskott-Aldrich (DE KONING e coll., GOOD e coll., BACH e coll.). Sulla base delle esperienze attuali, bisogna richiedere in ogni caso di trapianto di midollo osseo che il donatore e l'ospite siano istocompatibili, che i linfociti del donatore siano eliminati al massimo mediante frazionamento del midollo osseo, e che venga trapiantato un numero sufficiente di cellule primordiali. Durante la fase in cui la predisposizione alle infezioni è particolarmente accentuata, i pazienti dovrebbero essere curati in unità ospedaliere sterili.

Summary

The transplantation of human bone marrow is technically relatively simple and also the recruitment of donors presents no difficulties. Since an immunologically competent organ is to be transplanted, however, it is burdened with complex immunological problems. The rejection or non-acceptance of bone marrow allotransplants can be avoided since in the host bone marrow defect can, if not present, be produced by whole body irradiation or cytostatica. Since, however, together with the bone marrow, immunocompetent lymphocytes are taken over as well as the desired stem cells, there is regularly a transplant-vs-host reaction which is often lethal. Clinical experience up to date is unsatisfactory due to these facts, with the exception of immunologically unproblematic isotransplantations to non-irradiated and not malignantly ill patients. In leukaemic patients, there is always a relapse to the original disease both with iso- and allotransplantations. Recently, in 2 patients with so-called Swiss form of agammaglobulinaemia, and in 1 patient with Wiskott-Aldrich syndrome it was possible to transplant bone marrow from a sibling with success (DE KONING et al., GOOD et al., BACH et al.). On the basis of experience up-to-date, it is to be recommended for bone marrow transplantation that donor and host be histocompatible, that the donor lymphocytes are removed as far as possible through fractionation, and that a sufficient number of stem cells are given. The patients should be nursed in sterile conditions during the phase of high infectious danger.

1. ANDREWS G. A., SITTERSON B. W., KRETCHMAR A. L. und TANIDA R.: Studies of total body irradiation and attempted marrow transplantation in acute leukemia. *Acta haemat. (Basel)* 26, 129 (1961).
2. ATKINSON J. B., MAHONEY F. J., SCHWARTZ I. R. und HESCH J. A.: Therapy of acute leukemia by whole-body irradiation and bone marrow transplantation from an identical normal twin. *Blood* 14, 228 (1959).
3. BACH F. H.: Transplantation: problems of histocompatibility testing. *Science* 159, 1196 (1968).
4. BACH F. H., ALBERTINI R. J., JOO P., ANDERSON J. L. und BORTIN M. M.: Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich-Syndrome. *Lancet* 1968/II, 1364.

5. VAN BEKKUM D. W.: Use and abuse of haemopoietic and immunocompetent cell grafts: extrapolation from animals to man. Preprint, Organization for Health Research, TNO 1967, Radiobiological Institute, Rijswijk.
6. VAN BEKKUM D. W., BALNER H., VAN PUTTEN L. M. und DICKE K. A.: Suppression of immunocompetent cell reactivity by antilymphocyte serum. Int. Sympos. of the C.N.R.S. on White Cell Transf. 1969 (im Druck).
7. CLETON F. J., TAN L. B., MEINDERSMA T. E., VAN ROOD J. J., THOMAS P., MELLINK J. H., DE VRIES M. J., VAN PUTTEN L. M., KENIS Y. und TAGNON H.: Bone marrow transplantation after total-body irradiation: a case history. *Exp. Hemat.* 14, 44 (1967).
8. DA COSTA H., AMIEL J. L. und MATHÉ G.: Immunisation contre des greffes de cellules hématopoïétiques allogéniques par des transfusions de sang antérieures. *Vox Sang.* (Basel) 9, 420 (1964).
9. DIETRICH M., FLIEDNER T. M. und HEIMPEL H.: Isoliertes System zur Infektionsprophylaxe bei verminderter Resistenz. Seine Anwendung bei intensiver Chemotherapie vor Hämoblastosen. *Dtsch. med. Wschr.* 94, 1003 (1969).
10. DICKE K. A. und VAN BEKKUM D. W.: Adaptation of albumin density gradient centrifugation to human bone marrow fractionation (im Druck).
11. DICKE K. A., VAN HOOFT J. I. M. und VAN BEKKUM D. W.: The selective elimination of immunologically competent cells from bone marrow and lymphatic cell mixtures: II. Mouse spleen cell fractionation on a discontinuous albumin gradient. *Transplantation* 6, 562 (1968).
12. DICKE K. A., TRIDENTE G. und VAN BEKKUM D. W.: The selective elimination of immunologically competent cells from bone marrow and lymphocyte cell mixtures. III. «In vitro» test for detection of immunocompetent cells in fractionated mouse spleen cell suspensions and primate bone marrow suspensions. *Transplantation* 8, 442 (1969).
13. GOOD R. A., GATTI R. A., HONG R. und MEUWISSEN H. J.: Successful marrow transplantation for correction of immunological deficit in lymphopenic agammaglobulinemia and treatment of immunologically induced pancytopenia. *Exp. Hemat.* 19, 4 (1969).
14. GOWANS J. L.: The role of lymphocytes in the destruction of homografts. *Brit. med. Bull.* 21, 106 (1965).
15. GRAW R. C. jr., BROWN J. A., YANKEE R. A., LEVENTHAL B. G., WHANG-PENG J., ROSENTINE N. und HENDERSON E. S.: Bone marrow transplants «take» despite repeated transfusions. *J. Amer. med. Ass.* 210, 2343 (1969).
16. HARVEY L. E. und FIRKIN B. G.: Repeated isogenic transplants in bone-marrow failure. *Med. J. Aust.* 55, 538 (1968).
17. HITZIG W. H.: Immunological deficiency diseases therapy. Symposium on immunological incompetence. Ft. Lauderdale, Fla., 1970.
18. HITZIG W. H., KAY H. E. M. und COTTIER H.: Familial lymphopenia with agammaglobulinaemia. *Lancet* 1965/II, 151.
19. DE KONING J., DOOREN L. J., VAN BEKKUM D. W., VAN ROOD J. J., DICKE K. A. und RADL J.: Transplantation of bone-marrow cells and fetal thymus on an infant with lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1969/I, 1223.
20. KURNICK N. B.: Autologous and isologous bone marrow storage and infusion in the treatment of myelo-suppression. *Transfusion* 2, 178 (1962).
21. LORENZ E., UPHOFF D., REID T. R. und SHELTON E.: Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J. nat. Cancer Inst.* 12, 197 (1951).
22. LOUTIT J. F.: Transplantation of haemopoietic tissues. *Brit. med. Bull.* 21, 118 (1965).
23. MATHÉ G.: Bone marrow transplantation, in: Human transplantation (hrsg. von F. T. RAPAPORT und J. DAUSSET), S. 284. Grune & Stratton, New York 1967.
24. MATHÉ G.: Approaches to the immunological treatment of cancer in man. *Brit. med. J.* 1969/IV, 7.

25. MATHÉ G., AMIEL J. L., SCHWARZENBERG L., CATTAN A., SCHNEIDER M., DE VRIES M. J., TUBIANA M., LALANNE C., BINET J. L., PAPIERNIK M., SEMAN G., MATSUKURA M., MERY A. M., SCHWARZMANN V. und FLAISLER A.: Successful allogenic bone marrow transplantation in man. Chimerism, induced specific tolerance and possible anti-leukemic effects. *Blood* 25, 179 (1965).
26. MATHÉ G., JAMMET H., PENDIC B., SCHWARZENBERG L., DUPLAN J. F., MAUPIN B., LATARJET R., LARRIEREN M. J., KALIC D. und DJURIC Z.: Transfusions et greffes de moelle osseuse homologue chez des humains irradiés à forte dose accidentellement. *Rev. franç. Et. clin. biol.* 4, 226 (1959).
27. MATHÉ G., DE VRIES M. J., SCHWARZENBERG L., AMIEL J. L., CATTAN A., SCHNEIDER M., BINET J. L., TUBIANA H., LALANNE C., SCHWARZMANN V. und NORDMANN R.: Les divers aspects du syndrome secondaire compliquant les transfusions de moelle osseuse de leucocytes allogéniques chez des patients atteints d'hémopathies malignes. *Europ. J. Cancer* 1, 75 (1965).
28. McFARLAND W., GRANVILLE N., SCHWARTZ R., OLINER H., MISRA D. K. und DAMESHEK W.: Therapy of hypoplastic anemia with bone marrow transplantation. *Arch. intern. Med.* 108, 23 (1961).
29. MCGOVERN J. J., RUSSELL P. S., ATKINS L. und WEBSTER E. W.: Treatment of terminal leukemic relapse by total-body irradiation and intravenous infusion of stored autologous bone marrow obtained during remission. *New Engl. J. Med.* 260, 675 (1959).
30. MILLER V. G. und DIAMOND H. V.: The biological basis and clinical application of bone marrow transplantation. *Med. Clin. N. Amer.* 45, 711 (1961).
31. OSGOOD E. E., RIDDLE M. C. und MATHEWS T. J.: Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous marrow, case report. *Ann. intern. Med.* 13, 357 (1939).
32. PEGG D. E.: Bone marrow transplantation. Lloyd-Luke Ltd., London 1966.
33. PILLOW R. P., EPSTEIN R. B., BUCKNER C. D., GIBLETT E. R. und THOMAS E. D.: Treatment of bone marrow failure by isogenic marrow infusion. *New Engl. J. Med.* 275, 94 (1966).
34. VAN PUTTEN L. M.: Quantitative aspects of the storage of bone marrow cells for transplantation. *Europ. J. Cancer* 1, 15 (1965).
35. RUSSELL P. S. und MONACO A. P.: The biology of tissue transplantation. *New Engl. J. Med.* 271, 502, 553, 610, 664, 718, 776 (1964).
36. SANTOS G. W., BURKE P. J., SENSENBRENNER L. L. und OWENS A. H. jr.: Marrow transplantation and graft-vs-host disease in acute monocytic leukemia. *Exp. Hemat.* 18, 29 (1969).
37. SCHWARTZ R., MISRA D. K. und DAMESHEK W.: Technic of bone marrow transplantation in man. *Blood* 15, 137 (1960).
38. SELIGMANN M., FUDENBERG H. H. und GOOD R. A.: Editorial: a proposed classification of primary immunologic deficiencies. *Amer. J. Med.* 45, 817 (1968).
39. SPRAGUE C. C. und STUCKEY W. J.: Autologous bone marrow transplantation in humans receiving nitrogen mustard via total-body perfusion. *Blood* 15, 425 (1960).
40. VOS O.: Recente ontwikkelingen op het gebied van de beenmerg en orgaantransplantatie. *Ned. milit. geneesk. T.* 21, 293 (1968).
41. VON DER WAALJ D. und VAN BEKKUM D. W.: Isolation facilities for rat breeding: the efficiency of an isolation suit. *Lab. Anim. Care* 17, 532 (1967).
42. WITTE S.: Klinische Erfahrungen mit der Knochenmarktransfusion. *Dtsch. med. Wschr.* 86, 1334 (1961).
43. ZUBROD C. G. und HOLLAENDER A. (arr.): Conference on clinical aspects of radiation injury and transplantation of bone marrow and other organs. *Blood* 16, 1342 (1960).

Adresse der Autoren: Dr. H. J. Plüss, Prof. Dr. W. H. Hitzig, Universitätskinderklinik, Steinwiesstrasse 75, CH-8032 Zürich.