

Pharmakon	Kontrollen (n=6)	FK506 (n=6)	CYA (5mg) (n=5)	CYA (20mg) (n=5)
NA	5,60 ± 1,50	6,04 ± 1,60	7,05 ± 1,28	5,37 ± 2,01
5 HT	5,26 ± 1,74	5,23 ± 1,11	6,63 ± 1,31	4,95 ± 2,20
ET-1	5,60 ± 1,25	6,72 ± 2,00	7,18 ± 1,28	5,74 ± 1,91
Relaxation (%)				
Acetyl- cholin	79 ± 6	78 ± 5	52 ± 15*	53 ± 13*
Nitro- prussid	78 ± 5	80 ± 6	74 ± 14	67 ± 10

* p < 0,05 vs. Kontrollen

ren. FK506 verminderte im Gegensatz zu CYA nicht die endothelabhängige Relaxation durch Acetylcholin. FK506 hat daher in vivo potentiell eine geringere blutdrucksteigernde Wirkung als CYA.

P-06

Ein v-mos-transformierter Mäusemakrophagenklon (mos2) induziert MHC-Allotoleranz in-vitro und in vivo und induziert keine II-2-Produktion in vitro

H.-U. Wotzge, A.M. Waaga und W. Müller-Ruchholtz
Inst. für Immunologie, Univ. Kiel

Die Herbeiführung immunologischer Toleranz ist das zentrale Anliegen der Transplantationsimmunologie. In vorausgegangenen Untersuchungen konnten wir zeigen, daß ein v-mos-transformierter Klon der Mäusemakrophagenzelllinie P388D1 in MHC-vollalloge-nen normalen Milz-T-Zellen in vitro einen Zustand selektiver Reaktionslosigkeit induziert. Darüberhinaus führte die Injektion dieses Klones in MHC-vollallogene erwachsene Empfängermäuse zur langfristigen Akzeptanz von Herztransplantaten ohne zusätzliche Immunsuppression. In den vorliegenden Experimenten untersuchten wir in ELISAs die Fähigkeit des Klons IL-2 und IL-4 Produktion in vitro zu induzieren. Dazu wurden Milz-T-Zellen und bestrahlte Makrophagen kokultiviert und nach 24, 48, 72 und 96 Stunden die Zytokine in den Kulturüberständen gemessen. Die Kokultivierung mit der immunogenen Mutterzelllinie P388D1 führte zu einem Anstieg der Zytokin-konzentration von 0,6ng/ml auf 3ng/ml, während bei einer Kokultivierung mit mos2 zu keinem Anstieg des Zytokingehaltes über 0,6ng/ml führte. Der Gehalt an IL-4 blieb sowohl bei einer Kokultivierung mit P388D1 als auch mit mos2 im Beobachtungszeitraum konstant, lag aber bei der Kokultivierung mit mos2 um einen Faktor von 1,5-2,0 (10-15pg/ml gegenüber 20-25pg/ml) höher. Inwieweit dies funktionelle Relevanz besitzt, wird gegenwärtig untersucht. Es wird gefolgert, daß in dem untersuchten System, die Fähigkeit von Zellen, selektive Nicht-Reaktivität zu induzieren, von ihrer Fähigkeit IL-2-Produktion herbeizuführen, widerspiegelt wird.

P-07

Isolierung Langerhansscher Inseln aus dem Pankreas von Schweinen: Einfluß biologischer und technischer Parameter auf die Inselausbeute und -vitalität

A. Heiser K. Ulrichs, C. Gier W. Müller-Ruchholtz
Institut für Immunologie, Klinikum der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Erste klinische Versuche deuten darauf hin, daß die Transplantation von Pankreas-Inseln eine erfolgversprechende Therapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ I sein kann. Der weltweite Spendermangel motiviert die Suche nach alternativen Spenderstrategien. Wegen der unbegrenzten Verfügbarkeit, der physiologischen Ähnlichkeit und der vergleichbaren Organgröße erscheint das Schwein als erfolgversprechende Spezies für die Xenotransplantation von Pankreas-Inseln. Die erste ernstzunehmende Hürde ist dabei die Isolierung viabler und funktionierender Inseln, die sich wegen der besonderen Fragilität der Schweine-Inseln sehr schwierig gestaltet. Zur Isolierung der Inseln wurde die halbautomatische Isolierungsmethode nach C. Ricordi et al. (Surgery 107: 688-94, 1990) etabliert und modifiziert (n=100). Die auftretenden großen Schwankungen in Inselausbeute und -qualität veranlaßten uns zu untersuchen, welche Parameter die Isolierungsergebnisse beeinflussen. Drei wichtige Parameter sind: das Alter und die Rasse der Spendertiere und der pH-Wert des Isolierungsmediums. Bei Verwendung adulter Tiere (>24 Monate) wurden höhere Inselausbeuten (2929 ± 1451 Inseln/g Organ) erzielt als mit juvenilen Tieren (< 14 Monate; 837 ± 326 Inseln/g Organ). Von den getesteten Schweinerassen ergaben *Pietrain*-Schweine die besten Inselausbeuten (2183 ± 1070 Inseln/g Organ), während mit Pankreata aus Schweinen der *Deutschen Landrasse* nur 606 ± 379 Inseln/g Organ erreicht wurden. Die Inselausbeute hängt außerdem vom pH-Wert der Kollagenaselösung ab: Bei einem pH > 7,3 wurden 2929 ± 1451 Inseln/g Organ isoliert, im Vergleich zu 879 ± 668 Inseln/g Organ bei einem pH < 7,3. Die Untersuchung weiterer Schweinerassen sollte es ermöglichen, eine Schweinerasse zu finden, die reproduzierbar und kontinuierlich hohe Inselausbeuten und gute Inselviabilität ergibt. Die technischen Parameter, allen voran die Qualität der Kollagenasepräparation, sind von großer Bedeutung und bedürfen gründlicher weiterer Untersuchungen.

P-08

Histologische Untersuchungen des Schweine-Pankreas zur Verbesserung der Inselausbeute und -integrität nach Kollagenase-Verdauung

K. Ulrichs, A. Heiser M. Bosse, H.H. Wacker W. Müller-Ruchholtz
Institut für Immunologie, Klinikum der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Eine Voraussetzung für zukünftige klinische Xenotransplantation von Langerhansschen Inseln des Schweines ist die Isolierung viabler und funktionsfähiger Inseln. Der für die Isolierung genutzte enzymatische Prozeß scheint von der Morphologie des Pankreas beeinflußt zu werden. Die besondere Fragilität der Schweineinseln veranlaßt

uns, die Histologie des Pankreas im Detail zu untersuchen. Das Ziel war, bessere Kenntnisse über Größe, Zahl und Form der Inseln und über den Kollagengehalt des Bindegewebes zu erhalten. Mit konventionellen histologischen Färbungen (Hämatoxylin-Eosin und Silberfärbung) wurde Pankreasgewebe von sechs verschiedenen Hausschweinerassen und von Wildschweinen untersucht. Die so gewonnenen Erkenntnisse wurden mit den Ergebnissen von Inselisolierungen nach der halbautomatischen Ricordi-Technik korreliert. Ergebnisse: (1) Schweineinseln sind entweder rund, oval, dreieckig oder hantelförmig. (2) Die relative Inselzahl ist im Wildschwein (506 Inseln/cm²) höher als in den untersuchten sechs Hausschweinerassen (204 bis 425 Inseln/cm²). (3) Die Größe der Inseln variiert zwischen den Rassen: Während das Wildschweinpankreas keine Inseln mit einem Durchmesser $\geq 200 \mu\text{m}$ enthält, sind in den domestizierten Rassen wenigstens 10 % der Inseln größer als $200 \mu\text{m}$. (4) Das Bindegewebe rund um die Inseln, die sogenannte Kapsel, ist sehr unterschiedlich ausgebildet: (a) Innerhalb eines individuellen Pankreas sind Inseln aus dem Pankreas-Kopfstück von weniger strukturierten Bindegewebsfasern umgeben als Inseln aus dem Schwanzstück, (b) größere Inseln haben eine besser ausgebildete Kapsel als kleinere Inseln, (c) Wildschweine, Deutsch Landrasse und Pietrain haben besser "gekapselte" Inseln als Duroc. (5) Bei den Isolierungen gab in Hinblick auf Inselausbeute und -integrität bisher Pietrain die besten Resultate (2183 ± 653 Inseln/g Organ). **Schlußfolgerung:** Wir erwarten, daß die große Variabilität in Inselgröße, -zahl und -form und der unterschiedliche Kollagengehalt bei den verschiedenen Schweinerassen einen größeren Einfluß auf die Inselausbeute und -integrität nach Kollagenase-Verdauung hat, als bisher angenommen.

P-09

Die zeitlich begrenzte Immunsuppression am allogenen Nerventransplantat der Ratte

F. Lassner, M. Becker, E. Schaller, S. Führer, G. F. Walter, A. Berger*
Klinik für Plastische, HJand- und Wiederherstellungschirurgie und dem *Institut für Neuropathologie der Medizinischen Hochschule Hannover

Bei der allogenen Transplantation peripherer Nerven werden die Schwannschen Zellen abgestoßen, was zu einer Verschlechterung des Regenerationsergebnisses führt. Cyclosporin A verhindert diese Abstoßung. Allerdings wird auch nach abgeschlossener Regeneration des Allotransplantates eine Abstoßung provoziert, wenn die Immunsuppression abgesetzt wird. Unter der Vorstellung, durch ein Aus-

schleichen der Immunsuppression einen Austausch der körperfremden durch körpereigene Schwannsche Zellen induzieren zu können, haben wir in dem vorliegenden Versuch bei einer Versuchsgruppe von 7 Ratten ein Allotransplantat (DA \leftrightarrow LEW 1W) des N. Ischiadicus für 12 Wochen unter Cyclosporin A (15mg/kgKG) regenerieren lassen, um die Immunsuppression dann über einen Zeitraum von 4 Wochen auszuschleichen. Bei einer Kontrollgruppe wurde die Immunsuppression 12 Wochen postoperativ abgesetzt. In beiden Gruppen findet sich eine vorübergehende Abstoßungsreaktion mit fokaler lymphozytärer Infiltration ohne Anzeichen für Wallersche Degeneration. Beide Gruppen zeigen 18 Wochen postoperativ keine Unterschiede in der Regenerationsqualität, jedoch eine signifikant schlechtere Regeneration im Vergleich zu einer autologen Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse sprechen gegen das Konzept der zeitlich begrenzten Immunsuppression und somit gegen eine Allotransplantation bei nicht vitaler Indikation.

P-10

Organspezifischer Benefit-Effekt der donor-spezifischen Bluttransfusion

H. Bektas, J. Klempnauer
Klinik für Abdominal- und Transplantationschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

Der Benefit-Effekt der Donor Spezifischen Bluttransfusion (DSBT) ist seit langem bekannt. Die diesem Effekt zugrunde liegenden Ursachen und deren Mechanismen werden weiterhin kontrovers diskutiert. Mittlerweile ist bekannt, daß der Benefit-Effekt von nur einigen Bestandteilen des Blutes (Erythrozyten, Thrombozyten und B-Lymphozyten) herbeigeführt wird, ohne jedoch den genauen Mechanismus dieses aktiven Enhancement erklären zu können. Wir untersuchten den organabhängigen Benefit-Effekt der Donor Spezifischen Bluttransfusion im Tiermodell der Ratte. MHC-inkompatible LEW.1U Herzen- und Nierentransplantate in LEW.1A Empfängern wurden nach 2maliger DSBT auf Dauer toleriert. Ein Benefit-Effekt der DSBT konnte bei Haut- und Pankreastransplantaten nicht beobachtet werden. In der umgekehrten Kombination war ein Benefit-Effekt nur bei LEW.1A Nierentransplantaten in LEW.1U Empfängern zu beobachten. Die Ursachen, die dem organspezifischen Effekt der DSBT zugrunde liegen, können nur hypothetisch im Vorhandensein von organspezifischen Expressionsmustern der MHC-Antigene vermutet werden.