

mehl, 100 g Zucker, 100 g Malzextrakt, 50 g Magermilchpulver, 150 g Speiseöl, 10 g Lebertran, 35 g Salzgemisch, 330 g Wasser) — erwies sich das 3,3'-Dichlor-4,4'-diaminodiphenylmethan als *cancerogen*. Die mittlere Überlebenszeit der männlichen Versuchsratten lag bei 565 Versuchstagen, die der weiblichen Ratten bei 535 Tagen; die Gesamtdosis betrug zu diesem Zeitpunkt 27 g/kg. Nach Erreichen dieser Gesamtdosis wurde das 3,3'-Dichlor-4,4'-diaminodiphenylmethan abgesetzt.

Von insgesamt 50 eingesetzten Ratten (25 ♂♂ und 25 ♀♀) starben 43 an Krebs. 40 Tiere wiesen Leberkrebs auf, zwei davon waren in die Lunge metastasiert, einer ins Gehirn. Bei 13 Ratten entwickelte sich ein primärer Lungenkrebs verschiedener histologischer Typen. In 10 Fällen trat der Lungenkrebs zusammen mit Leberkrebs auf. Bei einer weiblichen Ratte entwickelte sich neben Leberkrebs zusätzlich ein Mamma-Carzinom.

Eingegangen am 3. Februar 1969

[1] KOPELMAN, H., et al.: Brit. med. J. 1966 I, 514. — [2] HOFMANN, H. TH., et al.: 15. Int. Kongr. f. Berufskrankheiten. Proc. (A III, 194), Wien 1966. — [3] ZYLBERSZAC, S.: C. R. Soc. Biol. (Belge) 145, 136 (1951). [4] MUNN, A., in: Bladder Cancer. Ed. by K. F. LAMPS. S. 187. Birmingham, Alabama: Aesculapius 1967. — [5] SCHOENTAL, R.: Nature 219, 1162 (1968).

## Zur Morphologie

### Antikörper-bildender Milz-Zellen der Maus

H. NOLTENIUS, M. CHAHIN und V. RÜPPEL

Pathologisches Institut der Universität Freiburg\*

Die morphologische Vielfalt Antikörper-bildender Zellen während der immunologischen Frühphase scheint überraschend groß zu sein [1].

Um das gesamte Spektrum dieser Zellen darstellen zu können, wurde die von JERNE und NORDIN [2] angegebenen Methode so modifiziert, daß in einer 10 µ dicken Agar-Zellschicht alle Antikörper-bildenden Zellen identifiziert werden konnten. Mit dieser Technik wurden 4000 solcher Zellen

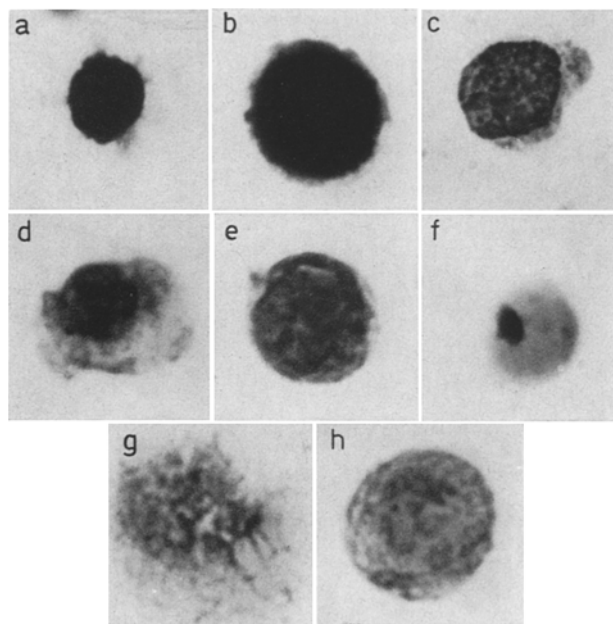


Fig. 1. Typen Antikörper-bildender Zellen der Mäusemilz: a mittelgroßer Lymphozyt, b großer Lymphozyt, c unreife Plasmazelle, d reife Plasmazelle, e basophile Retikulumzelle, f nicht basophile Retikulumzelle, g histiozytäre Zelle, h Blastzelle (PAPPENHEIM 1500 mal)

untersucht. Sie stammten von weiblichen, 3 Monate alten NMRI-Mäusen eigener Zucht, die 3—8 Tage zuvor mit  $10^8$  Schafs-Erythrozyten immunisiert wurden. Die Zahl Antikörper-bildender Zellen lag am 4. Tag um  $10^5$  Zellen pro Milz. 12 γ-Aktinomycin D/Maus unterdrückte vollständig das Auftreten der Antikörper-bildenden Zellen.

**Ergebnis:** In der Frühphase der Immunreaktion können Vertreter der meisten, auch in der normalen Milz vorkommenden Zelltypen hämolysierende Antikörper bilden (Fig. 1).

Eingegangen am 27. Januar 1969

\* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Stiftung Volkswagen-Werk.

[1] CUNNINGHAM, A. J.: Aug. J. exp. Biol. med. Sci. 46, 141 (1968). — [2] JERNE, N. K., u. A. A. NORDIN: Science 140, 405 (1963).

## Immunaktivierung mit Äthylnitrosoharnstoff

M. KUPFER, G. KUPFER und U. BERGER

Hirnforschungsinstitut der Universität Leipzig

Versuche an Kaninchen mit dem ursprünglichen Ziel einer Tumor-Induktionsbeeinflussung durch Immunisierung zeigten, daß durch Kombination von Vakzinierung zur Erzeugung einer experimentellen allergischen Encephalomyelitis (EAE) mit ÄNH-Behandlung (wö. 10 mg N-Äthyl-N-Nitrosoharnstoff pro kg i. v.) die klinischen Symptome der EAE früher und stärker auftraten bzw. überhaupt erst ausgelöst wurden.

Zur Sicherung dieser Beobachtungen haben wir die Versuche modifiziert an 40 Inzucht-Albinomeerschweinchen beiderlei Geschlechts wiederholt. Die Tiere erhielten am 1. Versuchstag eine plantare Injektion von 0,1 ml Vakzine (1 T. frisches Meerschweinchen-Gehirn, 2 T. kompl. FA (Difco)) sowie mittels Schlundsonde vom 1.—8. Tag entweder 20 mg ÄNH/kg tgl. (in P-Puffer pH 6,5) oder nur Pufferlösung (Kontrollreihe). 32 Tiere wurden nach Manifestation von Lähmungen sofort oder bei Ausbleiben klinischer Symptome nach 30 Versuchstagen getötet (Ergebn. s. Tabelle). Bei weiteren 8 Tieren

Tabelle

	Sensibilis. + ÄNH	Sensibilis. kein ÄNH
Meerschweinchen-Gesamtzahl	16	16
Lähmungen	10 (7 <sup>a</sup> )	4 (3 <sup>a</sup> )
Klin. o. B.	5 (3 <sup>b</sup> )	12 (7 <sup>b</sup> )
Interkurr. Pneumonie	1	
Entzündl. Infiltr. im ZNS		
hochgr.	10	4
mäßiggr.	4	6
geringgr.		2
keine	1	4

<sup>a</sup> Lähmungen bereits in 2.—3. Woche.

<sup>b</sup> Gewichtsverlust in 2.—3. Woche und nachfolgende Zunahme.

(4 mit und 4 ohne ÄNH) ergab die feingewebliche Untersuchung regionärer (poplitealer) Lymphknoten 3, 4, 5 und 6 Tage nach Vakzinierung eine beträchtliche Vermehrung großer pyroninophiler Zellen bei ÄNH-, geringere Zunahme bei Kontroll-Meerschweinchen. — Ein fluoreszenz-mikroskopischer Nachweis komplementbindender AG-AK-Komplexe in Gehirnen EAE-kranker Meerschweinchen und Kaninchen mit oder ohne ÄNH-Behandlung gelang nur im Bereich einzelner Infiltrate in Spuren (Methode [1]).

Die sensibilisierungsfördernde ÄNH-Wirkung führen wir auf die Zell-Proliferationssteigerung im Immunocyten-Komplex [2] zurück. Sie steht im Gegensatz zum Hemmeffekt anderer alkylirender Substanzen, insbesondere N-Lost und Cyclophosphamid bei der EAE [3, 4]. Eine Einflußnahme auf Tumor-Induktionszeit und -Lokalisation erscheint uns über diesen Mechanismus möglich und wird überprüft.

**Zusammenfassung.** ÄNH-Applikationen während der Immunisierung beschleunigen und verstärken die EAE. Eine proliferationssteigernde Wirkung auf den Immunocyten-Komplex wird angenommen.

Prof. P. KLEIN, Direktor des Institutes für Medizinische Mikrobiologie der Universität Mainz, danken wir für großzügige Überlassung von markiertem Antikomplement-Serum.

Eingegangen am 20. Januar und 6. Februar 1969

[1] KLEIN, P., u. P. BURKHOLDER: Dtsch. med. Wschr. 84, 2001 (1959). — [2] DAMASHEK, W., in: The Thymus. Ed. by G. E. WOLSTENHOLME and R. PORTER. S. 399. London: Churchill 1966. — [3] GABRIELSEN, A. E., u. R. A. GOOD: Adv. Immunol. 6, 91 (1967). — [4] PATERSON, PH. Y., et al.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 124, 928 (1967).