

S O N D E R D R U C K A U S

ÄRZTLICHE FORSCHUNG

*Zeitschrift über die Forschungsergebnisse der gesamten
Medizin*

Wissenschaftlicher Beirat

W. Berblinger, Muri (Bern) / H. E. Bock, Marburg / A. Esser,
Düsseldorf / E. K. Frey, München / G. Gachtgens, Aachen /
H. Gottron, Tübingen / L. R. Grote, Glottertal / P. Günther,
Karlsruhe / L. S. Heilmeyer, Freiburg / R. Th. v. Jaschke,
Garmisch-Partenkirchen / J. Jochims, Lübeck / A. Jores,
Hamburg / H. Kämmerer, München / F. Kienle, Karlsruhe /
W. Koll, Göttingen / E. Kretschmer, Tübingen / A. E. Lampé,
München / H. Lüers, Berlin / H. Marquardt, Freiburg /
H. Meessen, Düsseldorf / F. Meythaler, Nürnberg / M.
Ratschow, Darmstadt / W. Rudolph, Luxemburg / H. Schaefer,
Heidelberg / H. Schoen, Karlsruhe / H. Schroeder, Aachen /
J. Steudel, Bonn / S. J. Thannhauser, Boston / K. Thomas,
Göttingen / W. Tönnis, Köln / K. Voit, Mainz / E. Waldschmidt-
Leitz, München / A. Weber, Bad Nauheim / K. Wittmaack,
Hamburg.

Schriftleiter G. Matthaes, München-Gräfelfing.

X. Jahrgang, Heft 1 (S. II/1—II/2) 10. Januar 1956

Karl Theurer

Zur Auswirkung von Antikörperseren auf schon
vorhandene gleichartige Antikörpertiter



Werk-Verlag Dr. Edmund Banaschewski, München-Gräfelfing

Nach der Injektion von zerkleinerten tierischen Organen, wie auch nach infektiösen Organerkrankungen, bei welchen körpereigene Gewebezellen zugrunde gehen, konnten beim Menschen serologisch organotrope Auto-Antikörper nachgewiesen werden (1). Diese sollen je nach ihrer Konzentration einen regenerationsfördernden oder -hemmenden Reiz auf die korrespondierenden körpereigenen Organzellen ausüben (2).

Bei der Therapie mit antireticulären cytotoxischen Seren nach *Metschnikoff*, *Bogomoletz*, *Bardach* u. a., wie unter Umständen auch bei der Behandlung mit Eigenblut und Eigenserum werden solche Antikörperfraktionen direkt eingespritzt (3). Die Art des Vorgehens entspricht hier jedoch nicht den Erfahrungen bei der passiven Immunisierung, wo es darauf ankommt, dem Organismus die Bildung von Antikörpern abzunehmen und diese in kürzester Frist in möglichst großen Konzentrationen und Mengen durch Substitution zuzuführen (4). Vielmehr gleicht das Vorgehen einer aktiven Immunisierung oder einer Desensibilisierung. Es werden kleinste Serummengen mit niederem Antikörpertiter wiederholt eingespritzt, die durch Lösungsmittel sogar noch verdünnt sind. Auch die Art der Applikation weicht von den passiven Methoden ab. Während sonst die Injektionen intramuskulär und intravenös erfolgen, werden sie hier subcutan und intracutan gegeben. Des Weiteren besteht ein Unterschied im Modus der Wiederholung. Man beginnt mit kleinen Dosen und steigert diese über mehrere Wochen in wiederholten Injektionen. Entgegen der Serumbehandlung von Infektionskrankheiten erwartet man die therapeutische Wirkung dann erst nach einer längeren Latenzzeit.

Da die Indikationen vorwiegend Krankheitszustände betreffen, bei denen das Vorhandensein von gleichartigen, cytotropen Antikörperfraktionen angenommen werden kann, haben wir uns die Frage gestellt, was immunologisch geschieht, wenn man einem Individuum, das gegen eine bestimmte Antigenart aktiv immunisiert ist, ein gegen dasselbe Antigen gerichtetes homologes bzw. heterologes Antikörperserum injiziert. Steigt der Antikörpertiter durch die zusätzliche Zufuhr gleichartiger Antikörper weiter an, was man nach unserem bisherigen Wissen doch eigentlich annehmen müßte, oder sinkt er ab?

Durch das freundliche und dankenswerte Entgegenkommen von Med.-Rätin Dr. *Haug* und Ob.-Vet.-Rat Dr. *Scheu*

vom Med. Landesuntersuchungsamt in Stuttgart war es möglich, zur Aufhellung dieses Problems orientierende Modellversuche durchzuführen. Die Versuche konnten nur an wenigen Tieren vorgenommen werden. Weil die Ergebnisse jedoch auffallend übereinstimmen, glauben wir trotzdem annehmen zu dürfen, daß ihnen eine gewisse Beweiskraft zukommt. Die quantitative Steuerung von Antikörperfraktionen besitzt außerdem für die Behandlung von immunopathologischen Vorgängen Bedeutung. Wir wollen deshalb mit dieser Veröffentlichung zur Nachprüfung auch unter modifizierten Bedingungen und am Menschen anregen.

Versuche

Bei unseren Versuchen gingen wir so vor, daß wir fünf ausgewachsene Kaninchen im Abstand von 8 Tagen zunächst mit 0,5 ccm und dann mit je 1 ccm von dem handelsüblichen polyvalenten „Typhusimpfstoff Hoechst“ intramuskulär, subcutan, intraperitoneal und intravenös aktiv immunisierten und darnach über 14 Tage den erzielten Agglutinationstiter gegen O- und H-Antigene beobachteten. Vom Tier Nr. 3232 wurde nun durch Herzpunktion Blut gewonnen, dessen Serum wir zur Beimpfung von Tier 3251 und 3252 verwendeten. Das blutspendende Kaninchen wurde als Leerversuch geführt. Ein anderes Kaninchen Nr. 3236 erhielt zur Kontrolle Leerserum vom Pferd ohne Antikörper gegen Typhus, ein weiteres Nr. 3235 menschliches Antikörperserum gegen Typhus. Leider war hier nach Erhaltungsimmunisierung des Spenders, die mit sehr heftigen lokalen Reaktionen einherging, nur ein Anti-H-Titer von 1 : 400 nachzuweisen. Der O-Titer fehlte. Das wollte jedoch nicht besagen, daß gegen das O-Antigen keine Antikörper vorhanden gewesen sein konnten. Die Empfindlichkeit der *Gruber-Widalschen* Reaktion ist wahrscheinlich begrenzt und reicht nicht aus, um auf sehr geringe Konzentrationen noch anzusprechen. Die Erhaltungsimmunisierung erfolgte nämlich mit demselben O-H-antigenen Typhusimpfstoff, wie er bei den Kaninchen verwendet wurde, und auch die Grundimmunisierung dürfte während des Krieges mit einem solchen durchgeführt worden sein. Da bei dem damit behandelten Kaninchen der Anti-O-Titer vor dem Anti-H-Titer abgefallen ist, spricht das Ergebnis des Versuchs dann ebenfalls für das Vorhandensein einer gegen O-Antigene ge-

richteten Antikörperfraktion. Ein spontanes Absinken wäre in dieser Zeit sonst unwahrscheinlich gewesen.

Leider stand uns als heterologes, gegen Typhus gerichtetes Serum keines von einer anderen Tierart zur Verfügung. Auch war die Beschaffung eines Leerserums vom Kaninchen zeitlich nicht mehr möglich. Zweckmäßig hätte man gerade auch mit solchem Serum einen Kontrollversuch durchführen sollen. Es wäre auch sinnvoll gewesen, zur Desensibilisierung monovalente O- bzw. H-Antiseren zu verwenden, um damit die selektive Beeinflussung einer entsprechenden Antikörperfraktion zu überprüfen.

Wir haben nun bei den Kaninchen, die mit homologem Anti-Typhus-Serum behandelt wurden, dem Tier Nr. 3251 jeweils 1 ccm physiologische Kochsalzlösung und dem Tier 3252 verdünnt mit Equiserin-Leerserum injiziert. Das heterologe Leerserum war gedacht zur Komplettierung etwaiger als Haptene imponierender Typhus-Antikörper zu Vollantigenen oder als Schlepper- bzw. Verstärkerantigen für Stoffe mit sehr schwachen antigenen Fähigkeiten. Dem Tier Nr. 3235 wurde hingegen das heterologe Anti-Typhusserum vom Menschen 1:1 verdünnt mit physiologischer Kochsalzlösung eingespritzt. Von den genannten Verdünnungen bzw. der Mischung erhielten die vorbehandelten Tiere zunächst dreimal im Abstand von 3-4 Tagen intramuskulär, intraperitoneal und intravenös je 2 ccm injiziert und nach 14 Tagen nochmals intramuskulär.

Leider sind im Laufe des Versuches 2 Tiere eingegangen. Tier Nr. 3252 erlag einer Coccidiose; Nr. 3232 einem Finnenbefall. Eigenartig war, daß einen Tag vor dem Tod des ersteren, das mit Anti-Typhusserum vom Kaninchen in Kombination mit Leerserum geimpft wurde, der durch die Behandlung bereits stark abgefallene Antikörpertiter aufs Doppelte des Ausgangswertes anstieg. Obwohl bei der letzten Blutentnahme, die 2 Tage vor dem Verenden des Tieres stattfand, diesem noch nichts anzumerken war, mußte es doch schon erkrankt sein. Den starken Anstieg der Titer gegen Typhus könnte man dann als unspezifische Mitreaktion der präformierten Antikörperfraktionen durch die bei der Erkrankung ablaufenden Abwehrvorgänge erklären. Da gerade bei diesem Tier die Titer zunächst besonders stark abgesunken waren, spricht dies jedoch nicht gegen das Versuchsergebnis. Daß bei dem an Finnenbefall

eingegangenen Tier Nr. 3232 der gegen H-Antigen gerichtete Titer unmittelbar vor dem Tode zurückfiel, kann ebenfalls mit der zum Exitus führenden Erkrankung in Zusammenhang gebracht werden.

Ergebnis

Bei allen Tieren, die mit Typhus-Antiserum behandelt werden, sanken die Titer nach einer Latenzzeit von 3 Tagen ab und stiegen mit Ausnahme des eingegangenen Tieres Nr. 3252 nicht wieder an. Bei den beiden Leerversuchen Nr. 3252 und Nr. 3232 blieben die Antikörpertiter jedoch ziemlich konstant erhalten. Sie sanken bei dem am Leben verbliebenen Tier erst nach 5 bis 6 Wochen ab; beim Tier Nr. 3232 jedoch unmittelbar vor dem Tod, etwa 3 Wochen nach Beginn der Desensibilisierung. Ohne die interkurrente Erkrankung hätte sich der Titer wohl auch hier länger gehalten.

Wie läßt sich nun dieses Ergebnis erklären?

Es ist unwahrscheinlich, daß das Absinken des Antikörpertiters durch im Organismus noch vorhandenes freies O- oder H-Antigen zustande kam; denn es wurden zur Vorbehandlung der Tiere weder Depot-Impfstoff, noch lebende Typhusbazillen verwendet. Zudem wurde mit den Einspritzungen erst nach einer Zeitspanne begonnen, während der das Antigen hätte abgebaut sein müssen. An sich wäre aber ein Absinken auch bei noch vorhandenem Antigen unwahrscheinlich, weil die Antikörper des Serums dieses abgesättigt hätten. Die Latenzzeit bis zum Absinken des Titers deutet vielmehr darauf hin, daß dieses Phänomen auf körpereigenen Gegenregulationen beruht. Diese laufen meines Erachtens immunologisch ab.

Es ist bekannt, daß sich gegen heterologe Seren Anti-Globuline bzw. Gegen-Antikörper erzeugen lassen. Gegen homologe Antikörper konnten jedoch serologisch keine Gegenantikörper nachgewiesen werden. Trotzdem ist aber daran zu denken, daß solche intracellulär am Orte der Bildung der Antikörper entstehen (4). Eine Antigen-Antikörper-Reaktion könnte dann dort zwischen den als Antigen wirkenden Antikörpern und solchen Gegen-Antikörpern stattfinden. Es ist anzunehmen, daß die Kopplungsprodukte normalerweise intracellulär fermentativ abgebaut werden, so daß auch sie sich dem serologischen Nachweis entziehen.

Versuchsprotokoll

Datum:	Art der Injektion	Agglutina- tion mit Ty-Antigen	Behandlung mit polyvalentem Anti-Typhus-Serum				Kontroll- versuch mit Leerserum Nr. 3236
			Leer- versuch Tier Nr. 3232	Nr. 3235	Nr. 3251	Nr. 3252	
7. 1. 55	i. m.		Blutent- nahme durch Herz- punktion	Impfungen mit je 2 ccm menschl. Serum 1:1 ver- dünnt mit phy- siol. NaCl-Lösung	Impfungen mit je 2 ccm Kaninchen- serum von Nr. 3232, verdünnt 1:1 mit physiol. NaCl-Lösung.	Impfungen mit je 2 ccm Kaninchen- serum von Nr. 3232, verdünnt 1:1 mit Leerserum (Equiserin).	Impfungen mit je 2 ccm Leerserum (Equiserin), 1:1 verdünnt mit phy- siol. NaCl-Lösg.
11. 1. 55	i. p.						
14. 1. 55	i. v.						
28. 1. 55	i. m.						
4. 1. 55	O	O	1 : 400	1 : 800	1 : 800	1 : 400	1 : 400
u. 7. 1. 55		H	1 : 3200	1 : 3200	1 : 3200	1 : 3200	1 : 3200
11. 1. 55		O	1 : 400	1 : 400	1 : 400	1 : 400	1 : 400
		H	1 : 3200	1 : 3200	1 : 3200	1 : 800	1 : 3200
14. 1. 55		O	1 : 400	1 : 400	1 : 400	1 : 400	1 : 400
		H	1 : 3200	1 : 3200	1 : 800	1 : 800	1 : 3200
18. 1. 55		O	1 : 400	1 : 400	1 : 400	1 : 800	1 : 400
		H	1 : 3200	1 : 3200	1 : 1600	1 : 6400	1 : 3200
21. 1. 55		O	1 : 400	1 : 400	1 : 4000	+ am	1 : 400
		H	1 : 3200	1 : 1600	1 : 1600	20. 1.	1 : 3200
28. 1. 55		O	1 : 400	1 : 400	1 : 400		1 : 400
		H	1 : 1600	1 : 1600	1 : 1600		1 : 3200
5. 2. 55		O + am	28. 1.	1 : 400	1 : 400		1 : 400
		H		1 : 1600	1 : 1600		1 : 3200
18. 2. 55		O		1 : 400	1 : 200		1 : 400
		H		1 : 800	1 : 400		1 : 1600
11. 3. 55		O		1 : 400	1 : 400		1 : 400
		H		1 : 400	1 : 400		1 : 800
6. 4. 55		O		1 : 200	1 : 400		1 : 400
		H		1 : 400	1 : 200		1 : 800
23. 4. 55		O		1 : 200	1 : 200		1 : 200
		H		1 : 100	1 : 100		1 : 100

Die Tendenz zur Bildung von Anti-
körpern dürfte auf Grund von älteren
eingefahrenen Engrammen für die
Funktionen der Zellen zunächst größer
sein, als diejenige zur Bildung von
Gegenantikörpern. Aus diesem Grunde
überwiegen quantitativ noch die Anti-

körper, deren Überschuß weiterhin, wie
gewöhnlich, in Freiheit gesetzt wird.
Das Absinken ihres Titers wäre also ein
indirekter Beweis für solche Vorgänge.
Schrift des Verfassers: Dr. med.
K. Theurer, Stuttgart-O., Gaisburg-
straße 8.

Schrifttum:

1. Frick, E.: Z. exper. Med. 117, 393 (1951).
Kuhn und Knüchel: Z. exper. Med. 123, 351 (1954).
2. K. Theurer: Arztl. Sammelblätter, 1/49 (1951); Hippokrates, Nr. 21 (1951); 14-16 (1952); Nr. 18 (1953); Der Land-
arzt, 17 (1952); Biol. Mediz. Taschen-
buch 1954; Arztl. Praxis, Nr. VI/19
(1954) und Nr. VI/42 (1954).
3. Poethen: Med. Klinik, Nr. 19 (1952).
4. Theurer, K.: Die Therapiewoche, Nr. 7/8 (1955).

Alle Rechte, auch die des Nachdrucks, der Mikrokopie, Fotokopie und der
Übersetzung vorbehalten.

Werk-Verlag Dr. Edmund Banaschewski, München-Gräfelfing.

Druck: Hieronymus Mülhberger, Augsburg.

Printed in Germany.