

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) / KJ. Blumberger, Aschaffenburg
/ H. E. Bock, Marburg / A. Esser, Düsseldorf / E. K. Frey,
München / G. Gaetgens, Aachen / H. Gottron, Tübingen /
L. R. Grote, Glottertal / P. Günther, Karlsruhe / L. S. Heil-
meyer, Freiburg / R. Th. v. Jaschke, Garmisch-Partenkirchen
/ J. Jochims, Lübeck / A. Jores, Hamburg / H. Kämmerer,
München / F. Kienle, Karlsruhe / W. Koil, Göttingen /
E. Kretschmer, Tübingen / A. E. Lampé, München / H. Lüers,
Berlin / H. Meessen, Düsseldorf / F. Meythaler, Nürnberg /
M. Ratschow, Darmstadt / W. Rudolph, Luxemburg / H. Schae-
fer, Heidelberg / H. Schoen, Karlsruhe / H. Schroeder, Aachen
/ J. Steudel, Bonn / S. J. Thannhauser, Boston / K. Thomas,
Göttingen / W. Tönnis, Köln / K. Volt, Mainz / E. Wald-
schmidt-Leitz, München / A. Weber, Bad Nauheim / K. Witt-
maack, Hamburg.

Schriftleiter H. Willer, München-Gräfelfing.

XI. Jahrgang, Heft 5 (S. 1/259—1/263) vom 10. Mai 1957

Karl Theurer

Zur Immunotherapie
des chronischen Rheumatismus



Werk-Verlag Dr. Edmund Banaschewski, München-Gräfelfing

Vielfache Beobachtungen sprechen dafür, daß dem Rheumatismus ein allergisches Geschehen zugrunde liegt (1). „Wie bei einer durch Infektion eingeleiteten Krankheit gibt es serologische Reaktionen gegenüber den mutmaßlichen Erregern und reaktiven Produkten derselben, und andererseits hat die rheumatische Erkrankung, die besonders mesenchymales Gewebe pathologisch verändert, Vorgänge zur Folge, die nicht nur zur Autoantikörperbildung führen können, sondern mit weitgehender Regelmäßigkeit dem Blute Eigenschaften vermitteln, die sich ihrerseits als reaktives Protein, wie auch als Konglutinin bei der Haem-Agglutination äußern“ (2). Die Ausschaltung eines infektiösen Herdes bleibt beim chronischen Rheumatismus entgegen dem akuten gewöhnlich ohne therapeutischen Effekt. Deshalb ist mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß beim chronischen Rheumatismus Vorgänge ablaufen, die von der einleitenden Infektion unabhängig geworden sind.

Es bestand nun die Frage, inwieweit unsere *Methode der Gegensensibilisierung* (3) auch beim chronischen Rheumatismus wirksam sein könnte. Modellversuche an Kaninchen über die Auswirkung von Antikörperseren (4) auf schon vorhandene gleichartige Antikörperfraktionen haben gezeigt, daß homologes Antikörperserum, insbesondere, wenn es zusammen mit heterologem Leerserum in der Art einer aktiven Immunisierung in relativ kleinen Dosen und niederen Konzentrationen wiederholt injiziert wird, zu einem raschen Absinken des bestehenden gleichartigen Anti-

Auf Grund der Erfahrungen mit der Gegensensibilisierung durch Injektionen von aktiviertem Eigenserum und daran anknüpfenden theoretischen Überlegungen über die Genese des chronischen Rheumatismus wird für diese Indikation eine neuartige spezifisch immunologische Therapie besprochen. — Die formale Genese des chronischen Rheumatismus wird in einem intrazellulären, autonomen circulus vitiosus gesehen, der durch Hapten-Aktivierung von Zellbestandteilen mesenchymaler Zellen durch antimesyndymale Autoantikörper zustande kommt und unabhängig vom auslösenden infektiösen Focus zu einer Schädigung der mesenchymalen Gewebe führt. — Durch wiederholte intravenöse Injektion von vorbehandeltem Eigenserum mit in Bruchteile zersplitterten Antikörpern, deren Bindungsfähigkeit am Antigen oder Hapten erhalten ist, erscheint es möglich, den circulus zu durchbrechen, indem die zellulären Haptene oder Antigene durch die Fragmente der Antikörper besetzt und so in ihrer antigenen Spezifität verändert werden.

A new specific immunological therapy for chronic rheumatism is discussed. It is the result of experiences with counter-sensitization by injection of the body's own activated serum, and of theoretical considerations on the genesis of chronic rheumatism. The formal genesis of chronic rheumatism is considered to be based on an intracellular, autonomous vicious circle, which originates from hapten-activation of constituent cell parts of mesenchymal cells by anti-mesyndymal auto-antibodies. Independently of a releasing infectious focus, this results in an impairment of mesenchymal tissue. By means of repeated intravenous injections of preliminarily prepared body-own serum with antibodies broken up into fractions, whose fixation capacity in antigen and hapten is preserved, it seems possible to interrupt the circle by occupying the cellular haptens or antigens by fragments of antibodies and thereby altering their antigenic specificity

körpertiters führt. Auf dieser Beobachtung beruht unsere Desensibilisierungsmethode, durch die eine zu intensive Antikörperbildung zurückgedrängt wird. Wegen der Gefahr einer zusätzlichen Sensibilisierung werden jedoch heute keine Fremdseren mehr mitverwendet, sondern die Antikörper, die in dem vom Patienten gewonnenen Serum oder Plasma enthalten sind, durch Anlagerung an einen kolloidalen Träger $[Al(OH)]_3$ zum Vollantigen komplettiert. Die Wirkung dieser Behandlung beruht also auf der Hapten-Aktivierung körpereigener Antikörper. Das Verfahren hat sich besonders bei allergischen Erkrankungen, wie Asthma bronchiale, Heuschnupfen usw. und den Krankheiten, die auf einer zu intensiven Bildung von Autoantikörpern gegen körpereigenes Gewebe beruhen, insbesondere den chronischen Organerkrankungen bereits bewährt.

Da bis zum Absinken der Titer, ebenso wie bei der Bildung neuer Antikörperfraktionen, eine Latenzzeit besteht, war anzunehmen, daß das Absinken der Antikörpertiter durch körpereigene Gegenregulationen zustande kommt, die vermutlich immunologisch ablaufen. Es ist bekannt, daß sich gegen heterologe Seren, die von einer anderen Tierart stammen, Antiglobuline bzw. Gegen-Antikörper erzeugen lassen; doch konnten gegen homologe Antikörper auch in unserem Falle solche nicht nachgewiesen werden. Wir halten es aber für wahrscheinlich, daß diese intrazellulär am Orte der Bildung der Antikörper entstehen (5), zumal in den antikörperbildenden Zellen gleichzeitig verschiedene Arten von Antikörpern gebildet werden. Es könnte dort eine Antigen-Antikörper-Reaktion zwischen den als Antigen wirkenden Antikörpern und solchen Gegen-Antikörpern stattfinden, so daß sich das Kopplungsprodukt dann ebenfalls dem serologischen Nachweis entzieht, weil es intrazellulär fermentativ abgebaut wird. Da die Tendenz zur Bildung von Antikörpern auf Grund von älteren Engrammen für die Funktion dieser Zellen größer ist als diejenige zur Bildung von Gegen-Antikörpern, über-

wiegen quantitativ trotzdem noch die ursprünglichen Antikörper, deren Überschuß auch weiterhin in Freiheit gesetzt wird. Das Absinken ihres Titers wäre also der indirekte Beweis für solche Vorgänge.

Beim Therapiekongreß 1954 in Karlsruhe (5) äußerte ich die Vermutung, daß eine Hapten-Aktivierung von körpereigenen Antikörpern unter bestimmten pathologischen Voraussetzungen, insbesondere beim chronischen Rheumatismus, im Organismus spontan erfolgen könne und daß die sich daraufhin bildenden Gegen-Antikörper ebenfalls Antigen-Eigenschaft erlangen. Dann aber wäre ein *circulus vitiosus* zwischen den ursprünglichen Antikörpern und diesen Gegen-Antikörpern möglich, weil ja letztere bei einem solchen Mechanismus auf Grund ihrer Funktionsspezifität als Antigen wiederum die Bildung der ursprünglichen Antikörper auslösen könnten. Ein solcher Mechanismus wäre von der ursprünglichen Antigenwirkung eines auslösenden infektiösen Focus unabhängig und in sich selbst autonom.

Auf Grund solcher theoretischer Überlegungen müßte jedoch die Anwendung der Gegensenibilisierungsbehandlung beim chronischen Rheumatismus kontraindiziert sein, denn es würde dadurch ja die antigene Wirkung der Antikörper verstärkt und somit vermehrt Gegen-Antikörper produziert werden, die ihrerseits als Antigen eine vermehrte Bildung der ursprünglichen Antikörper auslösen würden. Es müßte also bei der Anwendung der Gegensenibilisierung auch die Gefahr bestehen, daß ein chronischer Rheumatismus ausgelöst werden würde. Dies war aber niemals der Fall; auch hat die Gegensenibilisierung beim chronischen Rheumatismus keine Verschlimmerung der Symptome hervorgerufen, sondern verschiedentlich diese sehr günstig beeinflußt. Allerdings war ein ebenso günstiger Effekt wie bei den eigentlichen Indikationen dieser Behandlungsmethode nicht zu erzielen. Wir mußten deshalb den Gedanken an einen *circulus vitiosus* zwischen Antikörper und

Gegenantikörper fallen lassen, andererseits aber beim chronischen Rheumatismus an einem circulus vitiosus festhalten. Gegen einen autonomen Mechanismus zwischen Antikörper und Gegenantikörper sprach auch die Tatsache, daß beim chronischen Rheumatismus die Serum-Globuline vermehrt sind. Wenn die Theorie richtig wäre, müßten aber ebenso wie bei der Gegensensibilisierung diese Serum-Eiweiße absinken und eine Normalisierung der Eiweißbestandteile eintreten.

Beim akuten Rheumatismus lassen sich vorwiegend Antikörper gegen die Infektionserreger des Focus als Bakterien-Agglutinine nachweisen, während beim chronischen Rheumatismus diese Antikörperfraktionen zurücktreten gegenüber solchen, die sich als Auto-Antikörper gegen mesenchymale Zellen bzw. Gewebe richten. Dies läßt daran denken, daß die Bildung von Auto-Antikörpern Bestandteil eines circulus vitiosus ist. Grundsätzlich erfolgt die Bildung von Antikörpern immer nur, wenn ein Antigen vorhanden ist. Folglich muß also auch das Antigen Bestandteil eines solchen circulus sein. Gegen mesenchymale Zellbestandteile entstehen Auto-Antikörper primär sicherlich dadurch, daß im infektiösen Focus durch die Wirkung der Infektionserreger Mesenchymzellen zugrunde gehen. Die daraus freiwerdenden Zellbestandteile sind zunächst Haptene und können keine Antikörperbildung auslösen. Sie erlangen diese Fähigkeit vermutlich erst in Verbindung mit den körperfremden Infektionserregern und deren Toxinen, durch die sie dann zum Vollantigen komplettiert werden. Dieses induziert nun die Bildung der antimesenchymalen cytotoxischen Antikörperfraktionen. Die Bildung von Auto-Antikörpern beruht also primär auf der Wirkung von körperfremden Adjuvantien.

Man könnte sich vorstellen, daß an Stelle von körperfremden Adjuvantien auch körpereigene Stoffe treten können. Die antimesenchymalen Auto-Antikörper gelangen an den Bildungsstätten der Antikörper, die ebenfalls mesenchymalen Ur-

sprungs sind, an die zelleigenen Bausteine und reagieren mit diesen in der Art einer Antikörper-Hapten-Reaktion. Der so entstehende Symplex könnte dann vollantigene Eigenschaften gewinnen. Somit wäre also eine Hapten-Aktivierung von Zellbestandteilen hier durch den homologen Auto-Antikörper möglich. Dabei könnte die antigene Spezifität des komplettierten Haptens weiterhin erhalten bleiben. An Stelle der extrazellulären Antigene des Focus würden also sekundär intrazelluläre Zellbestandteile treten; allerdings nur in dem speziellen Falle, wenn die Auto-Antikörper gegen Zellen gerichtet sind, in denen eine Antikörperbildung möglich ist. Auf Grund der histologischen Untersuchungen von *Billerbeck* über die Reaktionsformen des Mesenchyms (6) ist es sehr wahrscheinlich, daß alle Gewebe, die zum aktiven Mesenchym zählen, die Fähigkeit zur Antikörperbildung besitzen und diese bei Bedarf realisieren können. *Billerbeck* konnte nämlich Antikörperbildung nicht nur im RES und den Kapillarendothelien nachweisen, sondern auch in den Lymphknoten, Lymphocyten, Plasmazellen und Granulomen. Vermutlich beruht die Hapten-Aktivierung durch Auto-Antikörper im Sonderfall des chronischen Rheumatismus darauf, daß entgegen der sonstigen Auflösung körperfremder, antigener Komplexe in den Leukocyten hier eine fermentative Trennung der Bestandteile nicht erfolgt. Wir werden auf diese Frage an anderer Stelle noch zu sprechen kommen.

Zellarten, die nicht die Fähigkeit zur Antikörperbildung besitzen, können also nach dieser Hypothese nicht in einer Art reagieren wie dies die mesenchymalen Zellen beim chronischen Rheumatismus tun. Bei diesem liegt die formale Genese darin begründet, daß die entstehenden Auto-Antikörper nicht nur allgemein gegen mesenchymale Zellen im Organismus gerichtet sind, sondern auch speziell gegen die Bestandteile der Zellen, in denen sie gebildet werden. Die Produktion der antimesenchymalen Antikörper muß also auch, wenn der auslösende infektiöse Focus beseitigt

ist, solange weitergehen, wie das körpereigene Zellantigen vorhanden ist bzw. bis durch irgendwelche Einflüsse die Tendenz zur Antikörperbildung generell oder im besonderen absinkt. Neuerdings versucht man ja, den chronischen Rheumatismus auch dadurch zu heilen, daß man durch intensive Hungerkuren den Organismus derartig schwächt und seine Reaktionsfähigkeit vermindert, daß sich dieser Mechanismus nicht mehr pathogen auswirken kann. Wir halten aber eine Behandlung, die an den Rand des Verhungerns führt und in manch anderer Beziehung schadet, für nicht biologisch.

Beim chronischen Rheumatismus bestehen nach unserer Theorie verschiedene Möglichkeiten zur Schädigung mesenchymaler Gewebe.

1. Die Überlastung und Überbeanspruchung der Antikörperbildungsstätten und dadurch die Blockierung des aktiven Mesenchyms für zusätzliche Aufgaben.

2. Die cytotoxische Wirkung von Antikörperfraktionen:

A. Primär innerhalb der antikörperbildenden Zellen durch a) Ausfall der Funktion von Zellbestandteilen, die auf Grund einer Antikörper-Hapten-Reaktion durch die entstehenden Antikörper blockiert werden und b) die antigene Wirkung des Antikörper-Hapten-Symplexes, die zur weiteren Bildung von Auto-Antikörpern führt.

B. Sekundär durch freigewordene humorale Antikörper, die bei zu hoher Konzentration mesenchymale Zellen allgemein in der Art von 2.A.a. schädigen und in antikörperbildenden Zellen erneut den autonomen Mechanismus in der Art von 2.A.b. induzieren.

3. Die Verschlackung der antikörperbildenden Zellen durch das Absättigungsprodukt der cytotoxischen Antikörper mit dem zellständigen Hapten bzw. Antigen und darauf beruhende korrelative Störungen in den umgebenden Zellen durch Dysfunktion und pathogene Stoffwechselprodukte,

wie zum Beispiel sekundäre Reizstoffe (Histamin, Nekrosin u. a.).

Diese Ansicht wird der Tatsache gerecht, daß der chronische Rheumatismus eine Allgemeinerkrankung ist, weil ja die mesenchymalen Gewebe überall im Organismus vorkommen. Indirekt können aber auch parenchymatöse Gewebe geschädigt werden, wenn durch die Funktionsstörung des Mesenchyms, das sie durchsetzt, es zu Störungen der Ernährung, des Stoffwechsels und der Beatmung solcher parenchymatöser Zellen kommt oder wenn sich sekundär in Freiheit gesetzte Reizstoffe pathogen auswirken.

Bei Allergien kann man das Allergen fernhalten und so prophylaktisch eine Erkrankung vermeiden. Beim Rheumatismus entsteht aber das Antigen bzw. Allergen im Körper. Solange es nur in einem Focus enthalten ist, kann man diesen sanieren und es damit ausschalten; beim chronischen Rheumatismus besteht aber keine Möglichkeit zu einer unmittelbaren Beseitigung. Wir sehen jedoch einen Weg, dieses mesenchymale Hapten bzw. Antigen unschädlich zu machen, indem man es blockiert, d. h. in seiner antigenen Spezifität so verändert, daß die Auto-Antikörper nicht mehr an das Hapten gelangen und sich auch, selbst wenn das Hapten durch eine solche Maßnahme zum Vollantigen werden würde, keine neuen Auto-Antikörper mehr bilden, die gegen unveränderte gleichartige Zellbestandteile gerichtet sind.

Wenn wir schon, noch bevor experimentelle Beweise vorliegen, über unsere therapeutische Idee berichten, so tun wir es, weil wir die Entwicklung beschleunigen und zu einer Überprüfung anregen wollen. Bei der Bedeutung der chronischen rheumatischen Erkrankung erscheint uns dies wichtig, zumal bisher spezifische Behandlungsmethoden fehlen. Wir sehen eine Möglichkeit zur Blockierung intrazellulärer mesenchymaler Antigene bzw. Haptene durch Fragmente von homologen Auto-Antikörpern, die sich gegen diese

Zellbestandteile richten und bei denen die Bindungsfähigkeit an das Antigen bzw. Hapten erhalten ist. Die Behandlung mit fragmentierten Auto-Antikörpern müßte über eine gewisse Zeitspanne hinweg wiederholt durch intravenöse Injektion des entsprechend veränderten Eigenserums durchgeführt werden. Da es sich hier um eine passive Methode handelt, ist der Wirkungseffekt abhängig von der Menge der zugeführten Fragmente antimeseenchymaler Auto-Antikörper. Es kommt darauf an, möglichst schnell und intensiv die entsprechenden Zellantigene zu blockieren, ohne daß vom Organismus Gegenreaktionen ausgelöst werden. Deshalb sollen die Injektionsintervalle nicht zu groß sein. Man müßte also zunächst täglich injizieren und erst dann nach und nach die Intervalle vergrößern. Durch wiederholte Applikation ist die Chance, daß alle beteiligten Mesenchymzellen beeinflußt werden, größer als bei nur einmaliger Behandlung. Trotzdem wäre es zweckmäßig, vor Beginn dieser Behandlung etwaige noch vorhandene infektiöse Foci zu sanieren und gleichzeitig während dieser Behandlung eine Gegensenibilisierung mit zum Antigen komplettiertem Eigenserum durchzuführen. Letztere würde sich gegen die noch vorhandenen Auto-Antikörper richten und diese mengenmäßig zurückdrängen.

Um möglichst hohe Konzentrationen in dem vom Patienten gewonnenen Blut bzw. Serum zu erhalten, erscheint es zweckmäßig, vor der Blutentnahme eine Provokation durch Injektion unspezifischer Reizkörper durchzuführen und unmittelbar vorher parasymphaticomimetische Mittel zu geben. Dadurch kommt eine anamnestiche Reaktion zustande und es werden vermehrt Antikörper in Freiheit gesetzt.

Wir haben mit eigenen Versuchen bereits begonnen und werden zu gegebener Zeit darüber berichten. Unser Arbeitsprogramm sieht vor:

1. Frakturierung bzw. Abtrennung der prosthetischen Gruppen von bekannten agglutinierenden

Antikörpern nach verschiedenen, unten angegebenen Methoden.

2. Überprüfung der Auswirkung durch Vergleichsuntersuchungen a) papierelektrophoretisch und durch fraktioniertes Aussalzen der Eiweißkörper, sowie Fällung derselben; b) durch Bestimmung des osmotischen Druckes bzw. der Gefrier- oder Schmelzpunktserniedrigung; c) durch Untersuchungen auf Agglutinationshemmung und Prozonbildung.

3. Überprüfung der Verträglichkeit der nach bestimmten Methoden veränderten Eigenseren von Tieren bei wiederholter intravenöser Injektion und bei günstigem Ergebnis Selbstversuch und Behandlung von Patienten mit chronischem Rheumatismus.

Es sind verschiedene Methoden bekannt, wie Antikörper zu Bruchstücken gespalten werden können, deren Bindungsfähigkeit an das Antigen erhalten bleibt. Von *Ehrlich* wurden diese schon früher als Agglutinoide bezeichnet. Sie sind „unvollkommene“ resp. univalente Antikörper. *Eagle, H. Smith* und *Vickers* (7) sowie *Heidelberg* und *Kabat* (8) berichteten über Umwandlung von bi- in univalente Antikörper durch Diazotierung sowie Formolbehandlung. *Wright* konnte dasselbe durch Harnstoffdenaturierung von Antitoxinen erreichen (9). Bereits 1905 hat *Fleischmann* über eine Umwandlung durch Ultraviolett-Licht besonders unter Benützung photodynamischer Stoffe berichtet. Chemisch sollten dabei Oxydationen vor sich gehen, wie sie auch von *Grabar* und *Prudhomme* (11) für die Wirkung von Ultraschall bei der Zerkleinerung von Makromolekülen verantwortlich gemacht werden. Nach *Basset, Macheboeuf* und *Wollmann* (12a) dürften sich Änderungen von Antikörpern auch durch die Einwirkung großer Drucke erreichen lassen. Die Arbeiten von *Kleczkowski* (12b) zeigten die Möglichkeit, durch Erwärmen präcipitierenden und agglutinierenden Antikörpern diese Fähigkeit zu nehmen und die Bindungs-

fähigkeit an das Antigen zu erhalten. Nach *Tyler* beruht auch die Erzeugung einer Prozone durch Erwärmung auf partiellen Umwandlungen (13).

Die Zerkleinerung der Globulinmoleküle durch Verdauung ist erwiesen. Bei dem nach *Cohn* dargestellten Pferde-Gammaglobulin wurde in Versuchen von *W. B. Bridgman* (14) eine Spaltung mit Pepsin in halbe Moleküle erreicht. *M. L. Petermann* (15) gelang mit Papain und Bromelin gleich eine Viertelspaltung von menschlichem Immun-Gammaglobulin. Das Molekulargewicht war 47 000 und die Viertelmoleküle hatten noch, wenn auch verringerte, Antikörperwirkung. Durch enzymatische Einwirkung war es möglich, dem Serum-Eiweiß seinen Artcharakter sowie seine schockauslösenden Fähigkeiten zu nehmen. Beides soll mittels geeignet durchgeführter Pepsineinwirkung nach *Weil, Parfentjew* und *Bowman* (16) sowie *Kass* und Mitarbeitern (17) weitgehend erreichbar sein. Man muß also annehmen, daß die antitoxische Spezifität in den ursprünglichen Antikörpern in relativ kleinen Bereichen des Moleküls lokalisiert ist und dieser Bereich auch proteolytischen Fermenten gegenüber weitgehend resistent ist (*H. Schmidt* [18]).

Wichtig erscheint in diesem Zusammenhang, daß alle diese Eingriffe die antigenen Fähigkeiten des Antikörpermoleküls herabsetzen. Wir nehmen an, daß, je kleiner das Fragment des Antikörpermoleküls ist, das mit einem Antigen oder Hapten zur Bindung kommt, um so fester es daran haftet, mit anderen Worten, daß seine Avidität verstärkt ist. Es ist auch wahrscheinlich, daß die Antikörperfragmente wegen ihrer kleineren Molekülgröße leichter in die Zellen eindringen können als normale Antikörper. Durch die Fragmentierung geht zwar die immunbiologische Schutzwirkung verloren. Verständlicherweise ist dies aber ohne Belang. Wir wollen hier ja eine spezielle Blockade-Wirkung erreichen, wie sie unter normalen Bedingungen wohl kaum zu erwarten ist, es sei denn bei der Inaktivierung von intrazellulär verbliche-

benen Viren nach überstandener Virusinfektion durch „unvollkommene“, univalente Antikörper. Die Behandlung hat also nichts mit der bekannten passiven Immunisierung zu tun.

Erfahrungen bei der Simultan-Immunisierung beweisen, daß bei parenteraler Zufuhr eines Präcipitats, das auf Grund einer Antigen-Antikörperreaktion gewonnen wurde, sowohl gegen das ursprüngliche Antigen als auch gegen den Antikörper, sofern dieser Antigenstruktur besitzt, durch die aktive Immunisierung spezielle Antikörperfraktionen entstehen. Dies erscheint durch die Dissoziation des Antigen-Antikörperkomplexes möglich. Sonst müßten sich nämlich die entstehenden Antikörper gegen das gesamte Molekül des Präcipitates richten oder aber gegen einzelne Rezeptoren des Symplexes verschiedenartige Antikörper gebildet werden. Die Möglichkeit einer Arzneimittelallergie gegen Haptene läßt jedenfalls an diese Möglichkeit denken, weil hier diese Arzneimittel mit körpereigenen Substanzen zusammentreten und einen antigenen Komplex bilden (*Achroyd* [19]). Die sich ausbildende Überempfindlichkeit richtet sich dann auch gegen das haptene Arzneimittel.

Aus Arbeiten von *Ehrich* (20) geht hervor, daß die Antikörperbildung gegen antigene Komplexe in mehreren Phasen abläuft. Zum Beispiel werden Bakterien zunächst von Leukocyten phagocytiert, wobei eine fermentative Aufspaltung der einzelnen antigenen Bestandteile stattfindet. Diese werden dann wieder in Freiheit gesetzt und dienen den antikörperbildenden Zellen (Plasmazellen) als Schablone für die Antikörperbildung.

In diesem Zusammenhang sind weitere Untersuchungen als Grundlagenforschung wichtig, die sich mit der Frage beschäftigen, ob auch zum Vollantigen komplettierte Haptene dissoziiert werden bzw. ob die ursprüngliche antigene Spezifität von Haptenen, die in vitro durch homologe Antikörperfragmente blockiert werden, bei anschließender parenteraler Injektion verändert ist.

Wäre letzteres der Fall, so dürften die neugebildeten Antikörper nicht mehr mit dem unveränderten Antigen bzw. Hapten, wohl aber mit dem blockierten Antigen bzw. komplettierten Hapten reagieren. Selbst wenn dies nicht zuträfe, besteht aber noch kein Argument gegen die Möglichkeit einer intrazellulären Antigenblockade in den Bildungsstätten der Antikörper, weil das Kopplungsprodukt mit dem Antikörper nicht von Leukocyten phagozytiert und fermentativ gespalten wird. Das mit Antikörperfragmenten besetzte Zellhapten kommt hier unmittelbar als Antigen zur Wirkung und besitzt wohl eine veränderte Spezifität.

Die finale Ursache des chronischen Rheumatismus ist eine allergisch-hyperergische Diathese des Patienten. Diese bleibt leider ebenso wie von der Gegsensibilisierung und der Focussanierung auch von der Antigen-Blockade unbeeinflusst. Auch die Hormontherapie und die Neuraltherapie können sie nicht dauerhaft normalisieren. Wir haben jedoch den Eindruck, daß eine solche Reaktionsart sich durch organokorrelative Behandlung mit cytoplasmatischen Organsubstanzen günstig beeinflussen läßt. Vorbedingung dafür ist jedoch, daß die hier beteiligten Wirkungsmechanismen nicht blockiert sind. Die Funktionsfähigkeit des aktiven Mesenchyms hat dabei eine entscheidende Bedeutung. Deshalb ist bei dieser Art der Gewebetherapie mit hochmolekularen Strukturbestandteilen tierischer Zellen, insbesondere mit Nucleoproteiden eine vorherige Beseitigung von infektiösen Foci und den daraus sekundär resultierenden Mechanismen so wichtig.

Anschrift des Verfassers: Dr. med. *Karl Theurer*, Stuttgart, Gaisburgstr. 8.

Schrifttum:

1. *Rich, A. R.*: Harvey Lectures 42, 106 (1947).
Waksman, B. H.: Medicine 28, 143 (1949).
2. *Schmidt, H.*: Fortschritte der Serologie, S. 753, Dr. Steinkopff-Verlag, 1953.

3. *Theurer, K.*: Die Medizinische Nr. 44, Nov. 1956, 1569—1572.
4. *Theurer, K.*: Ärztliche Forschung 10, II/1 (1956).
5. *Theurer, K.*: Die Therapiewoche 5, 7/8, 171/1955.
6. *Billerbeck*: Ärztl. Forschung 7, I/303 (1953).
7. *Eagle, Smith und Vickers*: J. exper. Med. 63, 617 (1936).
Eagle: J. exper. Med. 67, 495 (1938).
8. *Heidelberger und Kabat*: J. exper. Med. 65, 885 (1937).
9. *Wright, G. G.*: J. exper. Med. 81, 647 (1945).
10. *Fleischmann*: Münchn. med. Wochenschrift 52, 693 (1905).
11. *Grabar und Prudhomme*: Kongreßbericht Erlanger Ultraschalltagung 1949, S. 114—119.
- 12a. *Basset, Macheboeuf und Wollmann*: Ann. Inst. Pasteur 58 (1937).
- 12b. *Kleczkowski*: Brit. J. exper. Path. 22, 188 (1941);
Biochem. J. 37, 30 (1943).
Bawden und Kleczkowski: Brit. J. exper. Path. 23, 178 (1942).
13. *Tyler, A.*: J. immunology 51, 157 (1945).
14. *Bridgman*: J. amer. chem. soc. 68, 857 (1946).
15. *Petermann*: J. amer. chem. soc. 68, 106 (1946).
16. *Weil, Parfentjew und Bowman*: J. immunology 35, 399 (1938).
17. *Kass und Mitarbeiter*: J. immunology 45, 87 (1942).
18. *Schmidt, H.*: Fortschritte der Serol. 422 (1953).
19. *Ackroyd*: Clin. sci. 8, 235 (1949).
20. *Ehrlich*: Klin. Wschr. 315—322 (1955).

Alle Rechte, auch die des Nachdrucks, der Mikrokopie, Fotokopie und der Übersetzung vorbehalten.
Werk-Verlag Dr. Edmund Banaschewski, München-Gräfelfing.
Druck: Hieronymus Mühlberger, Augsburg.
Printed in Germany.