

## Schwankungen und Beeinflussung des Antikörpertiters bei natürlicher und künstlicher Immunisierung\*.

Von

O. PROKOP, Bonn.

Blutgruppenserologen benötigen zu ihren Untersuchungen hochtitrige Seren. Der Geburtshelfer hingegen ist daran interessiert, den Antikörpertiter bei seinen Patientinnen mit Erythroblastoseanamnese möglichst niedrig zu halten. Es lohnt sich daher, sich mit den Bedingungen auseinanderzusetzen, die für die Titerhöhe eines Immunserums entscheidend sind. Methoden der Blutgruppenuntersuchung und Faktorenbestimmung, bei denen die Blutkörperchen gewaschen werden müssen, ferner zentrifugiert und das Reaktionsgemisch wieder aufgeschüttelt werden muß sowie längere Zeit bebrütet, lehnen wir zumindest für die Routineuntersuchung ab. Auch Kettenreaktionen wie der Coombs-Test werden sich in der Praxis nicht bewähren, da Vorversuche nötig sind. Außerdem gelang es uns selten, mit dem Coombs-Verfahren (das Verfahren ist eigentlich erstmalig im Jahre 1908 von MORESCHI angegeben worden) zu wesentlich besseren Ergebnissen zu kommen als mit anderen univalenten Testmethoden. Ihr Bedenken gegen den Coombs-Test haben mittlerweile bereits verschiedene Serologen ausgesprochen. Unser Bestreben muß es also sein, komplizierte Untersuchungsmethoden zu umgehen und Seren aktiver zu gestalten. Man kann da so vorgehen, daß man ganz allgemein die Agglutinationskraft eines Serums dadurch erhöht, indem man es inaktiviert. Wir sehen heute das Inaktivieren von Seren unter dem Gesichtspunkt der Lecithin-Cholesterinverschiebung. Oder wir können zweitens durch spezifische Maßnahmen an der Versuchsperson die Agglutinationskraft und den Titer des Serums erhöhen. Als Beispiel sei die bei uns geübte Herstellung hochtitriger  $\alpha_1$ -Seren genannt. Wir konnten durch subcutane Injektion von nur 0,5 cm<sup>3</sup> einer 2½%igen Lösung der MORGANSchen A-Substanz bei einem B-Träger einen  $\alpha$ -Titer bis zu 1:100 000 steigern und aus dem Serum ohne weiteres ein spezifisches  $\alpha_1$  mit einem Titer von 1:256 erzielen. Zum Titeranstieg waren 2 Wochen nötig. Was die Titersenkung bei Immunseren angeht, so handelt es sich hier um eine Frage von größter praktischer Bedeutung für die Geburtshilfe.

Man muß hier feststellen, daß alle bisher vorgeschlagenen Methoden versagt haben. Der von PHILPOTT und seinen Mitarbeitern vorgeschlagenen Methode, den Patientinnen mit Erythroblastoseanamnese und

\* Kurzreferat des Vortrages gelegentlich der Tagung der Deutschen Gesellschaft für gerichtliche und soziale Medizin in Berlin (August 1951).

Verdacht Methionin zu verabfolgen, sind wir nachgegangen. Wir können bei kritischer Betrachtung den amerikanischen Erfolgsberichten nur Mißerfolge zur Seite stellen. Das gleiche gilt von der von HIRSZFELD vorgeschlagenen Antistininbehandlung. MEIER und BUCHER haben bereits in eigenen Versuchen gezeigt, daß eine Immunantikörpertitersenkung mit Antistinin nicht möglich ist. Außerdem besteht bereits bei der hohen von HIRSZFELD verabfolgten Menge eine Intoxikationsgefahr. Außerdem ist es unverständlich, wie HIRSZFELD mit einem Mittel eine Antigenantikörperreaktion beeinflussen will, mit dem er nur ein Endprodukt dieser Reaktion angreift. Unsere therapeutischen Versuche endeten nur mit einem Mißerfolg. Auch der Methode von HOFFMAN und EDWARDS konnten wir nur Mißerfolge nachweisen. Dem Vorschlag von KARIHER und MILLER hat bereits KAESER den Mißerfolg nachgewiesen. Wir beschäftigten uns längere Zeit mit der Frage der Herstellung eines sekundären Antikörpers, also eines Antikörpers, den wir dadurch zu erzeugen suchten, daß wir rhesuspositiven und -negativen Versuchspersonen hochtitrige Rhesusantiseren einspritzten. Die Seren der Versuchspersonen waren in keinem Falle in der Lage, einen Rhesusantikörper zu inhibieren. Man war noch am ehesten geneigt, den CARTERSchen Erfolgsberichten nachzugehen. Die CARTERSchen Haptene, welche Lipoidextrakte aus Erythrocyten darstellen, sind von SPIELMANN und SIEGERT chemisch aufgeklärt worden. Es handelte sich im wesentlichen um Lecithin. Wir selbst stellten Extrakte nach dem CARTERSchen Rezept her und stabilisierten die Lipoidlösung mittels Ultraschall, verwendeten nachher aber Reinlecithine tierischer und pflanzlicher Herkunft. Wir immunisierten Meerschweinchen mit o-rhesuspositiven Erythrocyten. Die gewonnenen Seren wurden gegen Rh-Blutkörperchen und gegen rh-Blutkörperchen ausgetestet. Sodann spritzten wir Lecithine ein. Das Ergebnis war klar: der Titer sank sowohl auf der rhesuspositiven als auch auf der rhesusnegativen Seite ab. Somit handelt es sich nicht um ein spezifisches Hapten sondern um eine reine Hemmsubstanz. Sensibilisierten Frauen wurde Lecithin nach Verträglichkeitsprüfung eingespritzt. Sowohl univalente, als auch bivalente Antikörpertiter sanken ab, sogar innerhalb weniger Stunden, aber im Endeffekt kamen immer wieder tote oder schwergeschädigte Kinder zur Welt oder die Kinder kamen gesund zur Welt, erwiesen sich aber schließlich als Nichtantigentträger. Wir haben versucht, den Wirkungsmechanismus der Lecithine aufzuklären und dachten daran, daß die Lecithinzufuhr wohl in erster Linie im Sinne der Versuche von AOKI das Lecithin-Cholesteringleichgewicht verschiebt. Der Autor hatte feststellen können, daß bei der Immunisierung mit Zufuhr des Antigens erst das Cholesterin absinkt, schließlich aber mit den neugebildeten Antikörpern wieder ansteigt, daß also bei der Immunisierung eine Verschiebung zuungunsten des Lecithins

eintritt. Außerdem wirkt Lecithin im Schockversuch inhibierend. Hier handelt es sich also um eine regelrechte Unterbrechung der Antigen-Antikörperreaktion. Ferner muß man durch Einführung des Lecithins auch mit einer Verschiebung des kolloidalen Milieus rechnen. Demnach verschwinden die Antikörper also wahrscheinlich gar nicht, sondern werden nur in einen anderen Aktivitätsbereich verschoben: Möglicherweise von Antikörpern 2. Ordnung zu Antikörper 3. Ordnung. Wir können in den Mittelpunkt unserer Betrachtungen über die Titerhöhe das Lecithin stellen; daß zu dem Rhesusantigen eine gewisse Beziehung besteht, glaubten wir auch durch einen bestimmten Fall bestätigt zu sehen. Eine rhesusnegative Frau, verheiratet mit einem rhesuspositiven Mann, erwarb eine Lues. Diese wurde bis zur Serumnegativität ausgeheilt. Die Frau wurde schwanger und gebar ein Erythroblastosekind. Sämtliche Luesreaktionen waren nunmehr stark positiv. Außerdem konnten wir einen Rhesusantikörper von 1:160 000 feststellen. Wir haben daraus den Schluß gezogen, daß hier eine bedeutende Steigerung des „Luestiters“ und des Rhesustiters dadurch erklärt werden könne, daß es sich um die Einwirkung zweier Antigene handelt, die eine gewisse Verwandtschaft haben: Das Rhesusantigen enthält nach SPIELMANN und SIEGERT ein bestimmt komplettiertes Lecithin, während das „Luesantigen“ schließlich auch eine Beziehung zum Lecithin hat. Man kann das Luesantigen *in vitro* durch Organextrakte, nämlich Lipoidextrakte, im wesentlichen also durch Lecithin, ja sogar durch Lecithin allein darstellen. Selbstverständlich dürfen wir die Bedeutung von Arsen und Wismut nicht übersehen, da ja hier Lueskuren durchgeführt wurden. Die Gemeinsamkeit der beiden Immunisierungsphänomene Lues und Rhesus ist aber noch durch die Überlegungen von WEIL und BRAUN gegeben. Diese Autoren zeigten, daß man aus Kaninchenserum eine positive Luesreaktion dann bekommen kann, wenn man den Kaninchen Kaninchennierenextrakte einspritzte, daß also die Wa.R. das Ergebnis einer Isoautoimmunisierung ist. Die Rh-Immunisierung ist ja schließlich auch nichts anderes als eine Immunisierung durch die eigene Species: Also auch in gewissem Maße eine Isoautoimmunisierung. Auf jeden Fall ist der geschilderte Fall für uns ein weiterer wichtiger Beweis der Tatsache, daß jede Neueinführung eines Antigens, das möglicherweise teilverwandt mit dem ursprünglich immunisierenden Antigen ist, zu einer bedeutenden Steigerung der Immunisierung führen kann. Ein weiterer Gesichtspunkt zur Steigerung der Antikörperbildung ist durch die Mitteilung von VAN LOGHEM aufgeworfen worden, nämlich die Tatsache, daß durch Einführung von Typhus und Tetravaccine eine Steigerung einer Rhesusimmunisierung gelingt. Ein wichtiger weiterer Hinweis kam von THOMSON und WALSH. Diesen Autoren ist es gelungen, zu beobachten, daß eine einmalige subcutane Injektion von rhesus-

unverträglichem Malaria Blut einen Rhesusantikörper hervorbrachte. Die Autoren glaubten nebenher an einen höheren Effekt der immunogenen Wirkung der subcutanen Injektion zuschreiben zu können, bei der das eingeführte Antigen schließlich direkt in die Lymphbahnen gelangt. Fassen wir die hier genannten Immunisierung steigernden Krankheiten zusammen, so gleichen sie sich in mehreren Punkten. Sie alle führen durch Blut- und Gewebszerfall zur Autoimmunisierung und stimmen dabei offenbar den Körper in seiner Abwehrlage gegenüber dem Blutgruppenantigen spezifisch oder unspezifisch um. Außerdem handelt es sich um Krankheiten, die eine Beziehung zum Lymphsystem aufweisen, (z. B. Polyskleradenitis bei der Lues). Somit ist dadurch die Bedeutung des Lymphsystems auch für die Blutgruppenimmunisierung möglicherweise bewiesen.

Die Nachweisbarkeit eines Antikörpers und die Brauchbarkeit einer Testmethode ist aber nicht allein von dem Aktivitätsgrad eines Serums abhängig. So gelingt es, Krypt-Agglutinoide und schwache Antikörper mit den üblichen Testmethoden plötzlich zur Darstellung zu bringen, wenn man die Blutkörperchen in eine bestimmte optimale Reaktionslage versetzt. MORTON und PICKLES haben dies durch einen Zusatz von Cholerafiltraten zu Blutkörperchen erreicht. DAUSSET und VIDAL sowie HUBINONT konnten durch Behandlung von Blutkörperchen mit entsprechend gepufferter Trypsinlösung eine besondere Aktivität und Avidität der Blutkörperchen beobachten, wenn sie diese nach mehreren Waschprozessen bei 40° bebrüteten. Nach unseren Erfahrungen genügt es, statt der vorangehenden Auswaschprozesse die Blutkörperchen ganz einfach mit einem Überschuß von Trypsinlösung zu versetzen und einige Zeit stehen zu lassen. Wir konnten in mehreren Fällen völlig spezifische Antikörper nachweisen, wo selbst der Moreschi-Coombs-Test versagte. Die theoretischen Unterlagen für dieses Verfahren sind durchaus noch nicht erarbeitet aber es hat sich in der Praxis manchmal bewährt.

Wir sind also der Ansicht, daß neben der wesentlichen Bedeutung des Lecithins für die Serumaktivität und neben dem kolloidalen Zustandsbild die Aktivität der Blutkörperchen einer genaueren Prüfung unterzogen werden muß. Es ist erforderlich, nicht allein den Bedingungen der Serumaktivität und Aktivierung nachzugehen, sondern die Untersuchungstechnik durch Behandlung der Blutkörperchen zu verbessern.

Ausführliche Literatur beim Vortragenden.

Dr. O. PROKOP, Bonn, Institut für gerichtliche Medizin der Universität.