

Aus dem Institut für gerichtliche und soziale Medizin der Universität Kiel
(Direktor: Prof. Dr. med. HALLERMANN)

Experimentelle Untersuchungen zur vegetativ-pharmakologischen Beeinflussung der Immun-Hämagglutinine

Von

A. ILLCHMANN-CHRIST* und V. NAGEL

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 21. August 1957)

Obwohl die Frage nach einer etwaigen Beeinflussung des Antikörpertiters durch das vegetative Nervensystem bereits seit langem Gegenstand des wissenschaftlichen Interesses gewesen ist, sind bisher noch keine einheitlichen Ergebnisse auf diesem Gebiete erzielt worden. Wir dürfen auf Grund der bisherigen Untersuchungen lediglich annehmen, daß die Immun-Antikörperbildung nicht einen rein humoralen, peripheren Gewebsvorgang, sondern eine gesamtorganismische Antwort auf den Immunisierungsreiz darstellt, für die die besondere Reaktionsverfassung des vegetativen Zentralorganes eine unerläßliche Voraussetzung ist; wird diese geändert, erfolgt auch eine Änderung der Antikörperreaktion. HEILMEYER spricht allerdings von einer „hohen Wahrscheinlichkeit“, mit der „eine Steuerung der Antikörperbildung durch das Nervensystem“ anzunehmen ist, und H. SCHMIDT räumt einen „Einfluß des Nervensystems“ nur ganz allgemein insofern ein, als „die Abgabe von Antikörpern ins Blut vegetativ-nervösen Einflüssen untersteht“.

Vor allem wurde seit langem auf dem Wege der pharmakologischen Reizung oder Lähmung des autonomen Nervensystems versucht, eine Antikörperbildung, -vermehrung oder -verminderung zu bewirken, ohne daß dadurch bisher aber eine befriedigende Klärung erzielt werden konnte. So hatten schon SALOMONSEN und MADSEN (1898) am gegen Diphtherie immunisierten Pferd durch Pilocarpin eine Steigerung, durch Atropin eine Senkung der Antitoxin-Einheiten bewirken können, ebenso wie später LITARCZEK, allerdings nur nach toxischen Pilocarpindosen, beim gegen Typhus immunisierten Kaninchen eine Erhöhung des Bakterien-Immunagglutinititers feststellen konnte, während Atropin keine wesentliche Titersenkung zur Folge hatte. Auch BELÁK u. Mitarb. glaubten in ausgedehnten Versuchen am Kaninchen nachweisen zu können, daß sich die Antikörperbildung nach dem maximalen parasympathischen Tonus richte, mit dem das Antigen in Kontakt komme, so daß die vegetativ-pharmakologische Beeinflussung vor der Antigenzufuhr erfolgen müsse, während das Adrenalin die Agglutininbildung nur in geringem Maße hemme. Im übrigen wurden jedoch die der Parasympathicusförderung

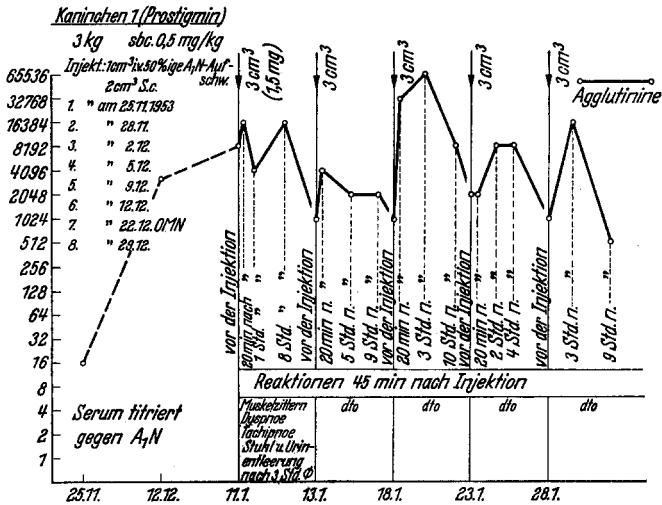
* Vortrag, gehalten auf der 36. Tagung der Deutschen Gesellschaft für gerichtl. u. soz. Medizin am 3. und 4. 6. 57 in Heidelberg.

und der Sympathicushemmung unterliegenden „parasympathergischen“ echten spezifischen Antikörper (wie Antitoxine, Präcipitine, Lysine) von den „sympathergischen“, immer präformiert vorhandenen Abwehrstoffen — wie Alexinen, Normalopsoninen — getrennt. Eine Reihe weiterer Untersuchungen, auf die hier nicht eingegangen werden kann, bis zu den in jüngster Zeit von JEFIMOVA und KALUJINA durchgeführten, schien die Auffassung von der parasympathischen Vermehrung oder Steigerung der Antikörper zu bestätigen. Hingegen betrachtete BOGENDÖRFER auf Grund von Gynergenversuchen an Hunden das sympathische System als Förderer des Immunitätsprozesses, ebenso wie auch ROSENTHAL und HOLZER, BORCHARDT sowie H. MÜLLER — dieser bei schon stationärer Immunitätslage des Menschen — eine Steigerung der Antikörperproduktion durch das sympathische System als erwiesen ansahen.

Diese hier nur grob skizzierte Situation mit den bestehenden Widersprüchen veranlaßte uns zu einer weiteren Bearbeitung dieses — nicht nur serologisch, sondern allgemein medizinisch und biologisch bedeutsamen — Problemes, zumal bisher von den verschiedenen Antikörpern die Immun-Hämagglutinine noch nicht Gegenstand von Untersuchungen gewesen sind.

Zur Prüfung des Verhaltens des Immun-Hämagglutinintiters unter vegetativ-pharmakologischer Beeinflussung wurde in der Weise verfahren, daß in 4 Untersuchungsreihen je 10 aus dem gleichen Wurf stammende Kaninchen mit OMN-Blutkörperchen immunisiert und teils vor, teils nach Erreichen des Maximums des Antikörpertiters durch subcutan verabfolgte, variierte Dosen von Prostigmin, Gynergen-Hydergin, Atropin-Bellafolin und Ephetonin behandelt wurden. Sowohl vor als auch in verschiedenen Zeitabständen nach den Pharmakagaben wurden bei jedem Tier der Immun-Hämagglutinin- sowie -konglutinintiter bestimmt und Puls, Blutdruck (dieser mittels der unblutigen Methode am Kaninchenohr nach MOERS und SCHLIENZ), Atmung und Temperatur zur Feststellung der pharmakologischen bzw. toxischen Beeinflussung der wichtigsten somatisch-vegetativen Funktionen registriert. In jeder Versuchsserie wurde außerdem 3 Kontrolltieren bei im übrigen gleichen Bedingungen anstatt des Pharmakons Aqua dest. subcutan verabfolgt. Bei dieser Versuchsanordnung wurde also — zum Unterschied von der BELÁKS und anderer Autoren — auf die Herstellung einer bestimmten vegetativen Tonusausgangslage bereits vor der Immunisierung verzichtet und erst bei schon länger bestehender Immunität eine akute Steigerung oder Herabsetzung der sympathischen oder parasympathischen Einflüsse beim jeweiligen Tier bewirkt. Es konnte hier also nicht die primäre Auslösung der Immunkörperproduktion, sondern nur die interkurrente Bildung der Immun-Hämagglutinine bzw. deren Ausschwemmung in die Blutbahn unter vegetativ-nervösen Einflüssen geprüft werden. Aus der Fülle des Materials können hier nur einzelne Beispiele aus jeder Versuchsserie angeführt werden, die den Einfluß des vegetativen Nervensystems auf den Verlauf der Antikörpertiter dartun können.

Von besonderem Interesse erscheinen zunächst die nach Verabfolgung von *Parasympathicomimeticis* beobachteten Reaktionen. Dazu wurden den Kaninchen nach Überschreiten des Immunisierungsgipfels relativ hohe Dosen von Prostigmin bis zum Einsetzen deutlicher, aber noch nicht schwerer toxischer Symptome (in Form von Miosis, Tachypnoe, Muskelzittern, vermehrten Sekretionen, gesteigerter Stuhl- und Urinentleerung) verabfolgt — wozu im allgemeinen 0,5 mg/kg Körpergewicht erforderlich war —, um mit Sicherheit eine Steigerung des Parasympathicotonus zu erreichen. Die Prüfung der Immun-Hämagglutinine



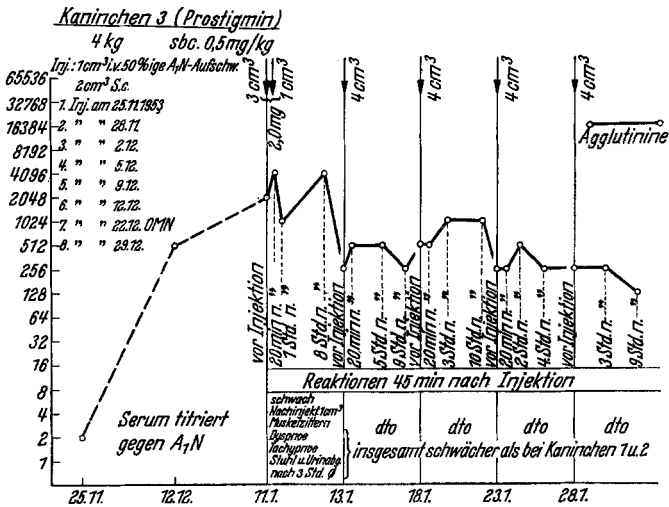
(Abb. 1) ergab nun 20 min nach der Prostigmininjektion teilweise recht hohe Agglutinititeranstiege, die verschiedentlich 3—4 Std nach der Injektion noch nicht abgeklungen waren, nach 9—10 Std im allgemeinen aber den Ausgangswert erreicht bzw. sogar unterschritten hatten. (Gelegentlich war auch noch 8 Std nach der Injektion ein zweiter Antikörpergipfel zu beobachten.)

Insgesamt konnten also in der Phase der abnehmenden Immunität bzw. der verringerten Antikörperbildung unter dem Einfluß akuter parasympathischer Tonussteigerungen vorübergehende Erhöhungen des Immun-Hämagglutinititers festgestellt werden.

Ein gleiches Verhalten war bei weiteren 4 unter 7 Prostigmin-Tieren zu beobachten, wobei sich gleichzeitig eine auffallende Parallelität von Ausprägung der toxischen Symptome und Beeinflussung des Antikörpertiters ergab. So waren z. B. bei einem Tier (Abb. 2), das auf die gleiche Prostigminmenge insgesamt viel schwächere Reaktionen gezeigt hatte, nur geringe und teilweise 2—3 Std später auftretende, nur kurzdauernde

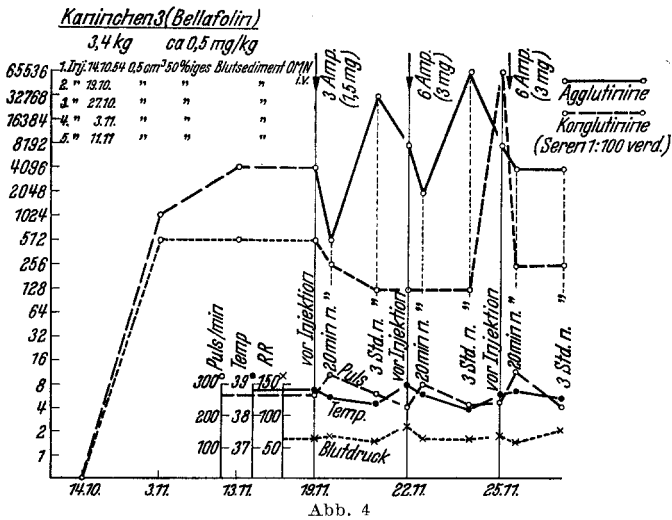
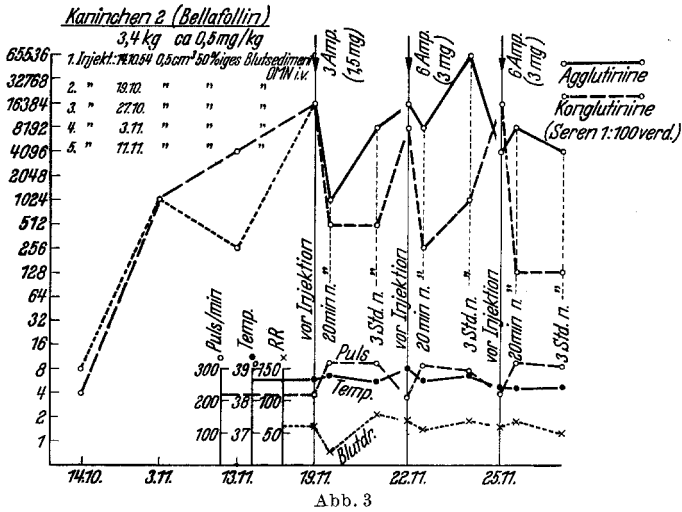
Erhöhungen des Antikörpertiters nachzuweisen gewesen. Leichte Ansprechbarkeit auf parasympathische Reize bedeutet also anscheinend auch gesteigerte Fähigkeit zur interkurrenten Antikörperbildung bzw. -ausschüttung und umgekehrt. So war es auch bei den beiden Tieren, die keine Beeinflussung des Antikörpergehaltes durch Prostigmin hatten erkennen lassen, zu keinen faßbaren körperlich-vegetativen Reaktionen gekommen.

Zur Prüfung der *parasympathicolytischen* Wirkungen wurde in einer anderen Versuchsserie bei noch nicht erreichter Höhe der Immunisierung



zunächst Atropin verabfolgt, ohne daß jedoch — möglicherweise infolge der besonderen Atropinresistenz der Herbivoren — verwertbare Veränderungen des Antikörpertiters erzielt werden konnten. Nach subcutanen Gaben von Bellafolin (0,5 mg/kg) erfolgten jedoch (Abb. 3) 20 min nach der Injektion Titerensenkungen der Immun-Konglutinine, die noch 3 Std nach den Injektionen niedrig geblieben waren bzw. nicht den Ausgangswert erreicht hatten, während die Agglutinine zu dieser Zeit wieder teilweise erheblich angestiegen waren. Im Vordergrund stehen hier jedenfalls — zum Unterschied von den Prostigmin-Tieren — die Titerensenkungen, besonders der Konglutinine, nach der Injektion. Die übrigen vegetativen Reaktionen bestanden in einer kurz nach den Injektionen hervortretenden Pulsbeschleunigung (infolge einer Hemmung der kardiomotorischen Fasern des Vagus), einer leichten Blutdrucksenkung (offenbar infolge einer reversiblen Schädigung der vasomotorischen Zentren) und einer Mydriasis in höheren Dosen, ohne daß aber je eigentliche Intoxikationserscheinungen beobachtet wurden.

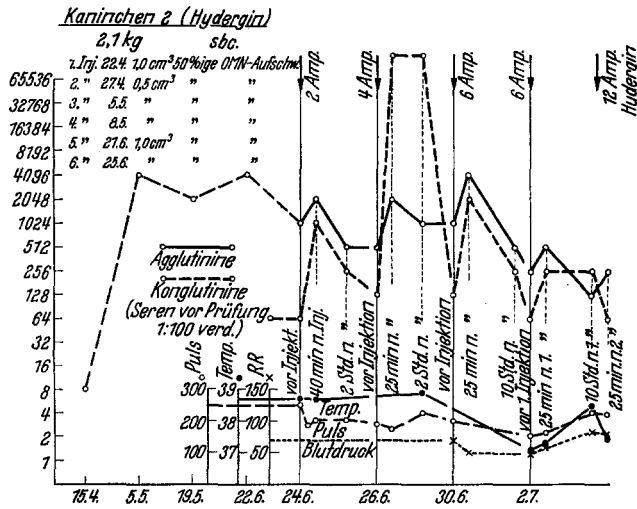
Prinzipiell ähnliche Reaktionen waren unter insgesamt 7 bei 3 weiteren Tieren zu sehen, nur verhielten sich die Konglutinine manchmal (Abb. 4) weniger charakteristisch; erst bei der letzten Injektion erfolgte



in diesem Falle ein Sturz des Immun-Konglutinititers um 8 Stufen. Im übrigen ist es aber auch hier zu Titerensenkungen nach den Injektionen gekommen, wenn hier auch die späteren Wiederanstiege des Titers — ähnlich wie im vorigen Falle — infolge der noch nicht abgeschlossenen primär-immunisatorischen Antikörperbildung das äußere

Bild beherrschten. Puls und Blutdruck verhielten sich auch in diesem Falle in der schon beschriebenen Weise.

Zur Untersuchung der *sympathicolytischen* Wirkungen war zunächst Gynergen verabfolgt worden, wodurch zwar toxische Erscheinungen (im Sinne von zentraler Übererregbarkeit, Hypertension und Hyperthermie), aber keine sicheren Änderungen des Antikörpertiters erzielt werden konnten. Erst nach Injektionen von Hydergin — der Verbindung dihydrierter Mutterkornalkaloide, die — nach neueren Untersuchungen

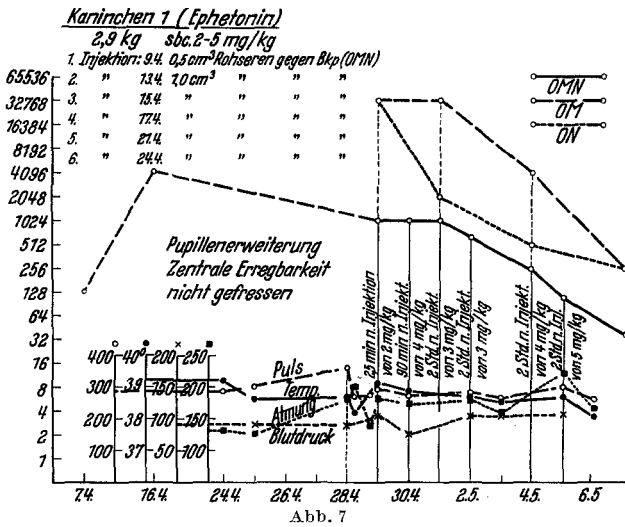
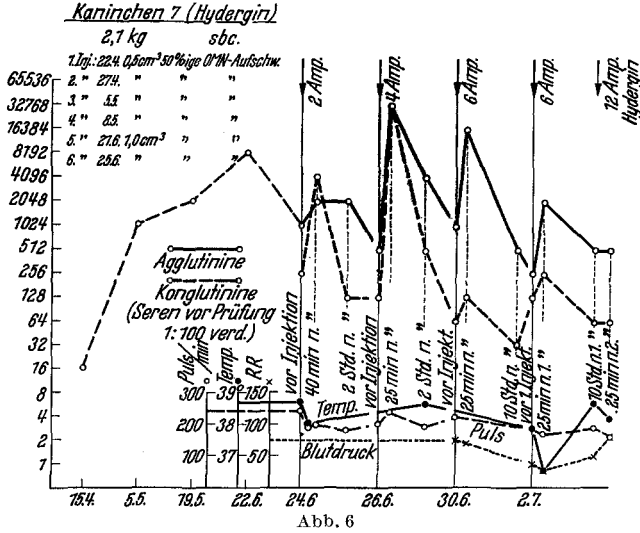


vor allem von ROTHLIN — weitaus geringere toxische, dafür aber bis 10mal stärkere sympathico-adrenolytische Wirkungen als das natürliche Ergotaminalkaloid besitzen, war es in der Periode der Immunkörper-Titerabnahme bei verschiedenen Dosierungen (Abb. 5) 25—40 min nach den Injektionen zu relativ geringen Erhöhungen der bivalenten, jedoch zu auffallend starken Steigerungen der univalenten Immun-Antikörperfraktionen gekommen, wobei letztere wiederum länger bestehen blieben, als die Steigerungen der bivalenten Antikörper.

Insgesamt erfolgten also — wie bei den Prostigmin-Versuchen — trotz der bereits begonnenen natürlichen Abnahme der Immun-Antikörper deutliche, wenn auch vorübergehende Titersteigerungen nach den Injektionen. Von den körperlich-vegetativen Reaktionen sind lediglich leichte Temperatursenkungen nach mittleren Dosen und Pulsverlangsamungen zu erwähnen, während sich der Blutdruck ziemlich uncharakteristisch verhielt.

Prinzipiell gleichartige Reaktionen fanden sich auch bei den anderen Tieren dieser Gruppe, wobei (Abb. 6) bivalente und univalente Immun-

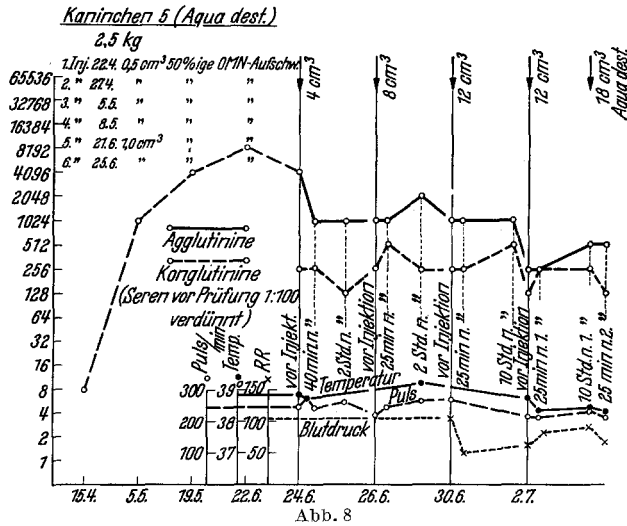
Antikörperfraktionen teilweise ein weitgehend paralleles Verhalten — mit besonders auffallenden Anstiegen des Konglutinintiters nach den Injektionen — erkennen ließen.



Demgegenüber konnten schließlich nach Gaben von *Sympathomimeticis* in Form von Ephetonin (bis zu 5 mg/kg) nach Überschreitung des immunisatorischen Gipfels keine sicheren Veränderungen des Antikörpertiters (Abb. 7) gesehen werden, da die aufgetretenen Titer-senkungen im Hinblick auf die hier bestehende Immunisierungsphase

nicht ohne weiteres zu verwerten sind. Titersteigerungen jedenfalls waren durch Ephetonin nicht zu erzielen.

Aber auch die Injektion von Aqua dest. hatte bei den *Kontrolltieren* der verschiedenen Untersuchungsserien im allgemeinen keine signifikanten Wirkungen: Entweder trat überhaupt kein Effekt ein, oder es erfolgten nur (Abb. 8) geringe, im Bereiche von 1 Stufe gelegene Schwankungen, die keine eindeutige Beziehung zur vorausgegangenen Injektion aufwiesen. Vereinzelt wurden allerdings auch stärkere Agglutininsteige-



rungen, wie nach Prostigmin und Hydergin, gesehen, die aber — im Hinblick auf die Untersuchungen von VOLLMER, LUTHLEN und MOLITOR — gleichfalls als parasympathischer Effekt (infolge des durch die subcutane Injektion bewirkten Gewebsspannungsreizes der parasympathischen Nerven-elemente) aufgefaßt werden können.

Abgesehen von der Frage der titerändernden Wirkung der Injektionen bzw. des Hautreizes an sich, bedürfen aber die skizzierten Untersuchungsergebnisse — die eine Förderung des Immun-Hämagglutinintiters unter Parasympathicusreizung oder Sympathicus-hemmung und eine Titersenkung unter Parasympathicus-hemmung bzw. Sympathicus-reizung annehmen lassen können — auch sonst kritischer Beurteilung, da die Antikörpertiter-Kurven bekanntlich unter den verschiedensten Einflüssen Schwankungen, und auch je nach Tierart, nach jeweiligem hormonalem Zustand sowie nach anderen Umständen unterschiedliche Verläufe zeigen können, so daß die Herausarbeitung von Gesetzmäßigkeiten hier besonders schwierig erscheint. Wir wissen ja schon seit HIRSZFELD und HALBER, daß über die Reaktionsbereitschaft des

Organismus auch auf nicht adäquate Reize eine Antikörperproduktion in bereits vorgebildeten Bahnen erfolgen, und daß selbst der normale Antikörpertiter als Wirkung eines unspezifischen Immunisierungsreizes u. U. auf das 10fache ansteigen kann. Auch die außerordentlich hohen Gelatinetiter der univalenten Antikörperfraktionen könnten an heterologe, im serologischen Sinne unspezifische Reaktionen und an eine immunisatorisch bedingte Entstehung artspezifischer Eiweißkörper, die gleichfalls eine univalente Quote enthalten und gelegentlich bei der Immunisierung eine erhebliche Steigerung erfahren können, denken lassen (wobei der rasche Anstieg dieser Antikörperfraktionen auch eine Mobilisierung von Depots in Betracht ziehen lassen muß). Auf diese besonderen Verhältnisse bei Immunsereen wurde bereits in anderem Zusammenhang ausführlich von uns hingewiesen und gezeigt, daß auch sehr hohe Gelatinetiter in Immunsereen die Auswirkung spezifisch-serologischer Immunitätsreaktionen darstellen können (ILLCHMANN-CHRIST und NAGEL). Auch bei den vorliegenden Untersuchungen sprechen für eine Verwertbarkeit der aufgezeigten Befunde im angeführten Sinne, d. h. für einen echten immunisatorischen Effekt der pharmakologischen Einwirkungen, einmal die methodisch einwandfreie Durchführung mit der Prüfung der Gelatine vor jedem einzelnen Versuch auf ihre Spezifität sowie der Vernachlässigung von „Antikörperwellen“ und \pm Reaktionen, ein anderes Mal die relative Regelmäßigkeit der Titersteigerungen (in der Periode des natürlichen Antikörpertiterabfalles) nach parasympathicomimetischen und sympathicolytischen Beeinflussungen, der Titer-senkungen (in der Periode des natürlichen Antikörpertiteranstieges) nach Gabe von parasympathicolytischen, möglicherweise auch sympathicomimetischen Substanzen. Schließlich läßt auch die völlig spezifische Absorbierbarkeit der jeweils vermehrt aufgetretenen Antikörperfraktionen die Spezifität der Immun-Antikörperreaktionen im serologischen Sinne annehmen und eine bloß unspezifische Aktivierung des globulinproduzierenden Apparates bzw. eine bloß gesteigerte Labilisierung der Serum-Eiweißkörper mit einer Vermehrung des Globulinspiegels durch den pharmakologischen Reiz an sich als sehr unwahrscheinlich ansehen. Wir möchten daher die vorliegenden Ergebnisse als Ausdruck einer echten vegetativ-nervösen Steuerung der Immun-Antikörperbildung bzw. -auschwemmung im Sinne eines vorwiegend parasympathicotropen Effektes deuten. Die hier bestehenden besonderen Schwierigkeiten, die in diesem Rahmen nicht näher erörtert werden konnten, lassen jedoch eine weitere Prüfung dieser — nicht nur den Blutgruppenserologen und Immunologen interessierenden — Fragen als zweckmäßig erscheinen.

Literatur

- BELÁK, A.: Schutzstoffbildung als vegetative Funktion. *Klin. Wschr.* 1931, 1, 472. — BELÁK, A., u. L. CSERESZNYÉS: Vegetatives Nervensystem und Immunität.

Die Wirkung der Injektion einer NaCl-Lösung auf die Agglutininbildung. II. Mitt. Z. exper. Med. **52**, 567 (1926). — BELÁK, A., F. SÁGHY u. L. CSERESZNYÉS: Vegetatives Nervensystem und Immunität. Die Wirkung des Pilokarpins auf die Immunkörperbildung. I. Mitt. Z. exper. Med. **52**, 572 (1926). — BELÁK, A., u. J. SEGLER: Vegetatives Nervensystem und Immunität. Die Wirkung des Adrenalin auf die Agglutininbildung beim Kaninchen. IV. Mitt. Z. exp. Med. **75**, 443 (1931). — BELÁK, A., u. D. SZÁBO: Vegetatives Nervensystem und Immunität. Die Wirkung des Thyroxins auf die Agglutininbildung beim Kaninchen. — Z. exp. Med. **75**, 449 (1931). — BOGENDÖRFER, L.: Über den Einfluß des Zentralnervensystems auf Immunitätsvorgänge. I. Mitt. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **124**, 65 (1927). Über den Einfluß des Zentralnervensystems auf Immunitätsvorgänge. II. Mitt. Die zeitlichen Verhältnisse. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **126**, 378 (1927). — Über den Einfluß des Zentralnervensystems auf Immunitätsvorgänge. III. Mitt. Beziehungen des Sympathicus zum Zustandekommen der Agglutination. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **133**, 107 (1928). — BORCHARDT, L.: Über leistungssteigernde Wirkungen des Adrenalin und Hypophysin. Münch. med. Wschr. **1919**, 870. — HEILMEYER, L.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie, 6. Aufl. Jena: Gustav Fischer 1955. — HIRSZFELD, L., u. W. HALBER: Untersuchungen über Verwandtschaftsreaktionen zwischen Embryonal- und Krebsgewebe. I. Mitt. Rattenembryonen und Menschentumoren. Z. Immunforsch. **75**, 193 (1932). — ILLCHMANN-CHRIST, A., u. V. NAGEL: Experimentelle Studien über partielle Rezeptorengemeinschaften in Bakterien unter besonderer Berücksichtigung gruppenspezifischer Iso-Agglutinogene. Zugleich ein Beitrag über das Verhalten inkompletter Antikörper in tierischen Immunseren. Z. Immunforsch. **111**, 125 (1954). — JEFIMOVA, N. P., u. W. L. KALUGINA: Einfluß des narkotischen Schlafes und chemischer Faktoren der Nervenregung auf die Immunitätsausbildung bei Diphtherie. Ref. Chem. Zbl. 1954, 7441. — LITARCEK, ST.: Über den Einfluß einiger auf den Parasympathicus wirkenden Mittel auf die Bildung der Antikörper (Agglutinine). Z. exper. Med. **46**, 656 (1925). — LUTTLEN, F., u. H. MOLITOR: Pharmakologische Untersuchungen über die Wirkung intrakutaner Reize. I. Mitt. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **108**, 248 (1925). — Pharmakologische Untersuchungen über die Wirkung intracutaner Reize. II. Mitt. Die Übererregbarkeit des Vagus als intrakutan ausgelöster Reflex. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **111**, 246 (1926). — MOERS, H., u. G. SCHLIENZ: Zur Methode der Blutdruckmessung am Tier. Klin. Wschr. **1939**, 132. — MÜLLER, H.: Über Schwankungen der Infektdisposition und über „Parergie“. Z. Kinderheilk. **65**, 60 (1948). — ROSENTHAL, F., u. P. HOLZER: Über die nervöse Beeinflussung des Agglutininspiegels. Zugleich ein Beitrag zum Mechanismus der leistungssteigernden parenteralen Reiztherapie. Berl. klin. Wschr. **1921**, 675. — ROTHLLIN, E.: Die Pharmakologie der natürlichen und dihydrogenierten Alkaloide des Ergotamin. Bull. Acad. Sci. Méd. **2**, 4 (1946/47). — SALOMONSEN, C. J., et TH. MADSEN: Influence de quelque poisons sur le pouvoir antitoxique du sang. C. r. Acad. Sci. Paris **126**, 1229 (1898). — SCHMIDT, H.: Fortschritte der Serologie, 2. Aufl., 8. Liefg., S. 512. Darmstadt: Dr. Dietrich Steinkopf 1951. — VOLLMER, H.: Zur Biologie der Haut. Z. exper. Med. **40**, 461 (1924).