

Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes und Staatliches
Hygienisches Institut des Saarlandes, Deutschland.

ZUM PROBLEM DER IMMUNTOLERANZ GEGENÜBER DEM HETEROGENETISCHEN FORSSMAN'SCHEN ANTIGEN¹

Von

G. FILIPP & B. v. BOROS

Das Forssman'sche heterogenetische Antigen ist ein Hapten und chemisch ein Polysaccharid bzw. Acetylglucosamin.

Die Spezifität bestimmende Gruppe ist ein Kohlenhydrat, das an lipide Substanzen, wahrscheinlich Fettsäuren gebunden ist. Es handelt sich in der Zelle selbst wahrscheinlich um einen Kohlenhydrat-Protein-Lipid-Komplex. Die Bindung des bakteriellen Forssman'schen Haptens an lipide Substanzen ist aber fraglich.

Forssman (1) teilte 1911 mit, dass die Injektion von Meerschweinchenzellen beim Kaninchen zur Bildung von Hammelhaemolysinen führt. Mit anderen Worten: Die Hammelerythrocyten und die Körperzellen des Meerschweinchens enthalten ein identisches oder nahe verwandtes Antigen. Die Forssman'schen Antikörper besitzen demnach die Fähigkeit Schaferythrocyten zu haemolysieren. Man kann die Forssman'schen Antikörper bzw. deren Aktivität mittels Schaferythrocyten neutralisieren.

VORKOMMEN

Das Forssman'sche heterogenetische Antigen kommt in folgenden Organismen und Organen vor:

¹ Vorgetragen an dem V. Internationalen Kongress für Allergologie, Madrid, 10.-16. Oktober 1964.

Hammel, Ziege, Schaf, Kamel: Erythrocyten.

Meerschweinchen: Organzellen (Niere, Herz, Lunge).

Pferd: Organzellen (Herz, Lunge, Niere, Magenschleimhaut).

Huhn: Organ- und Blutzellen. Eidotter, Embryo.

Katze, Hund, Fuchs, Tiger, Löwe, Maus, Hamster, Schildkröte: Organzellen.

Mensch: Blutgruppensubstanz A und AB

Verschiedenste pathogene und nichtpathogene Bakterien (Pneumokokkus, *Alkaligenes faecalis*, Mikrokokkus catarhalis etc.).

Das Forssman'sche Antigen wurde ausserdem in verschiedensten Vögeln, Fischen, etc. identifiziert.

Das heterogenetische Antigen befindet sich oft nur in oder nur ausserhalb der Erythrocyten (Meerschweinchen: in sämtlichen Organzellen ausser Erythrocyten. Schaf: nur in Erythrocyten) Bei Hund, Katze etc. ist das Antigen ubiquitär vorhanden, das heisst sowohl in den roten Blutkörperchen als auch auch anderen Organen. Mit Hilfe der Immunfluoreszenz konnte das Antigen in Gefässendothelien und im perivaskulären Gewebe gefunden werden. Das Epithelium der Lungealveolen, die Nierentubuli sind an Forssman'schen Antigen ebenfalls reich (2).

Bei Meerschweinchen ist die Verteilung des heterogenetischen Antigens viel diffuser (3).

Die Verwandtschaft der verschiedenen Formen des Forssman'schen Antigens beruht auf der Existenz mehr ähnlicher als identischer chemischer Strukturen.

Der Kaninchenorganismus produziert Antikörper sowohl gegen identische als auch gegen abweichende Determinanten des Antigens. Bei der Immunisierung des Kaninchens kommen im allgemeinen verschiedene Determinanten zur Geltung.

Es besteht selten ein Parallelismus zwischen dem Grad der Toxizität und dem Titer der Haemolysine.

Das Forssman'sche Antigen kann mit Hilfe organischer Lösungsmittel (Alkohol, Aether) aus den Geweben extrahiert werden. Das Hapten kann durch eine einfache Beimischung

eines Fremdserums zu einem Vollantigen komplettiert werden (4).

Der Forssman'sche Schock.

Die Forssman-Antisera lösen schockartige Symptome aus, wenn man sie Tierarten, in deren Organen das Antigen vorhanden ist intravenös injiziert. Es handelt sich hier eigentlich um eine Form der inversen Anaphylaxie, da das Antigen in den Geweben des injizierten Tieres ubiquitär vorhanden bzw. sessil ist und die spezifischen Antikörper von aussen zugeführt werden.

Der anlässlich der Injektion des Forssman'schen Antikörpers in das Meerschweinchen auftretende Schock beruht auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion. Das Antigen entspricht eigentlich dem Protoplasma der Meerschweinchenzellen und die Antigen-Antikörper-Reaktion führt zur direkten Schädigung der Zellen. Es wurde weder eine Histaminfreisetzung (5) noch die Ruptur der Mastzellen beobachtet (6).

Nach Ansicht von *Redfern* (7) und anderer steht das Kapillarsystem bzw. das Kapillarendothelium im Mittelpunkt des Syndroms.

Das Lungensyndrom dominiert das Bild des Schocks. Der Erstickungstod tritt nicht infolge eines Bronchospasmus, sondern infolge der akuten Erhöhung der Permeabilität der Lungkapillaren ein. Die Alveolen und das Lumen der Bronchien wird mit bluthaltiger Oedemflüssigkeit aufgefüllt. Es treten Haemorrhagien im Lungengewebe auf. Das Schockorgan ist hier also die Lunge, das Schockgewebe entspricht den Lungkapillaren.

Die auf anderen Wegen injizierten Forssman'schen Antikörper entfalten beim Meerschweinchen ebenfalls toxische Symptome. Bei subkutaner und intrakutaner Anwendung sieht man eine nekrotisierende Entzündung, die intraperitoneale Zufuhr führt zu einer fibrinösen Peritonitis. Bei Injektion des Antikörpers in jedes beliebige Organ (Lunge, Gehirn, etc.) ist nur eine umschriebene Entzündung ohne Allgemeinsymptome

zu verzeichnen. Die Ursache dessen liegt in einer vollständigen Fixation der Antikörper durch das in den Geweben vorhandene sessile Antigen.

Nach Injektion des Forssman'schen Antiserums in die Arteria carotis kommt es zum Auftreten neurologischer Erscheinungen und Schäden. Allgemeine anaphylaktoide Reaktionen kommen nie zur Beobachtung (8, 9, 10). Die Toxizität der Forssman'schen Antikörper verschwindet nach Inkubation mit dem Forssman'schen Antigen, bzw. mit dem das Antigen enthaltenden Substrat (Pferdeniere, Pferdeherz, Meerschweincheniere, Hammelerythrocyten etc. etc.).

In unseren Versuchen hatten wir vor die Frage der Immuntoleranz gegenüber dem heterogenetischen Forssman'schen Antigen in der Kaninchen-Meerschweinchen-Relation zu untersuchen.

Wir haben neugeborene Kaninchen mit verschiedensten Formen Forssman'schen Antigens (im weiteren F-A) in der neonatalen Lebensperiode behandelt und im erwachsenen Alter in homologer und heterologer Versuchsanordnung die Auswirkungen dieser früh-postnatalen Praeparierung auf die Antikörperbildung gegenüber der homologer und heterologer Form des F-A untersucht.

Wir haben die Frage gestellt, ob die neonatale Vorbehandlung der Tiere mit einer der verschiedensten F-A-Formen die spätere Tolerierung derselben oder einer abweichenden Antigen-Form nach sich zieht oder nicht. Wir wollten aus den Versuchsergebnissen Schlüsse auf die Verwandtschaft, Identität oder Abweichung der F-A-Arten ziehen. Die weitgehende Spezifität des Phaenomens der Immuntoleranz sollte die Grundlage der Schlussfolgerungen sein.

1. Gruppe von 8 neugeborenen Kaninchen erhielt in den ersten 5 Lebenstagen täglich je 1-1 ml Meerschweinchenierensuspension subkutan.

3 Monate später, also im erwachsenen Alter sind wir folgendermassen vorgegangen:

2 *Kaninchen* wurden am 1., 3., 6. und 9. Tag mit je 3 ml Meerschweinchenniere-Suspension subkutan immunisiert.

2 *Kaninchen* erhielten am 1. 3. 6. und 9. Tag je 2 ml Blutgruppensubstanz A intravenös.

2 *Kaninchen* wurden an denselben Tagen mit je 2 ml Schaferythrozytensuspension intravenös praepariert.

2 *Kaninchen* wurden in derselben Reihenfolge mit je 3 ml Filtrat der Pferdeherzsuspension intravenös immunisiert.

2. *Gruppe von 8 neugeborenen Kaninchen* erhielt in den ersten 5 Lebenstagen täglich je 1 ml Blutgruppensubstanz A.

3 Monate später, im erwachsenen Alter erfolgte die Immunisierung der Tiere auf der oben angegebenen Weise: 2 *Tiere* wurden mit der Blutgruppensubstanz A, 2 mit Schaferythrozyten, 2 mit Meerschweinchenniere und 2 mit Pferdeherzsuspension immunisiert.

3. *Gruppe von 8 neugeborenen Kaninchen* wurde in den ersten 5 Lebenstagen täglich mit je 2 ml Schaferythrozytensuspension subkutan praepariert.

3 Monate nach erfolgter neonataler Vorbehandlung wurden 2 *Tiere* mit Schaferythrozyten, 2 mit Meerschweinchenniere, 2 mit der Blutgruppensubstanz A und 2 mit Pferdeherzsuspension immunisiert. Die Verabfolgung der Immunisationsinjektionen erfolgte in denselben Zeitintervallen wie bei der ersten Gruppe.

4. *Gruppe von 8 neugeborenen Kaninchen* wurde in den ersten 5 Lebenstagen täglich mit je 1 ml Pferdeherz-Suspension subkutan behandelt.

3 Monate danach wurden alle 8 *Kaninchen* immunisiert, wie folgt:

2 *Tiere* mit Pferdeherz-Suspension, 2 mit Blutgruppensubstanz A, 2 mit Meerschweinchenniere und 2 mit Schaferythrozyten.

5. *Kontrollgruppe*: *Kaninchen* dieser Gruppe wurden in der neonatalen Lebensphase nicht praepariert.

Die Immunisierung der 8 Kaninchen erfolgte am Ende des 3. bzw. Anfang des 4. Lebensmonats.

2 Tiere wurden mit Meerschweincheniere, 2 mit A-Substanz, 2 mit Schaferythrozyten und 2 mit Pferdeherzsuspension immunisiert.

7 Tage nach der letzten Immunisationsspritze haben wir sämtliche Kaninchen als Forssman'sche-Antikörper-Spender entblutet und die Antikörperaktivität der Kaninchenserum im Meerschweinchenexperiment untersucht.

Die antikörperhaltigen Kaninchensera haben wir insgesamt 136 Meerschweinchen intravenös (vena jugularis) injiziert.

Wir sind dabei so vorgegangen, dass wir die Sera der auf derselben Weise behandelten Kaninchenpaare vermischten. Jedes Meerschweinchen erhielt intravenös 3 ml Serummischung.

Wir registrierten dabei den Verlauf bzw. die Intensität des Forssman'schen Schocks und schliessen daraus auf das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein, auf das Ausmass der Immuntoleranz, bzw. auf die Konzentration der zirkulierenden Forssman'schen Antikörper im Kaninchenblut.

Wir beabsichtigten zwei fundamentelle Fragestellungen zu beantworten.

1) Kann man in homologer Versuchsanordnung eine Tolerierung der identischen Forssman'schen Antigenform erzielen?

Mit andern Worten: Führt die in der neonatalen Lebensperiode vorgenommene Behandlung der Kaninchen zum Beispiel mit der Blutgruppensubstanz A zur immunologischen Tolerierung derselben im erwachsenen Alter?

2) Besteht und in welchem Masse eine Ähnlichkeit zwischen den einzelnen Formen des Forssman'schen Antigens?

Mit anderen Worten: Führt die in der neonatalen Lebensphase durchgeführte Behandlung der Kaninchen zum Beispiel mit Schaferythrozyten zur immunologischen Tolerierung der Meerschweincheniere, oder der Blutgruppensubstanz A, oder des Pferdeherz-Extraktes im erwachsenen Alter?

Sämtliche Untersuchungsergebnisse haben wir in den folgenden vier Tabellen zusammengestellt.

Aus den Tabellen geht folgendes klar hervor.

1) Die Immunisierung der in der neonatalen Lebensperiode nicht-vorbehandelter erwachsener Kontrollkaninchen mit den angeführten Formen des Forssman'schen Antigens (Meerschweincheniere, Blutgruppensubstanz A, Schaferythrocyten, Pferdeherz) führt in jedem Falle zur Bildung der Forssman'schen Antikörper.

Dies haben wir mit Hilfe intravenöser Injektion der Forssman'schen Antisera im Meerschweinchenexperiment untersucht bzw. festgestellt. Wir haben, wie bereits erwähnt, den Verlauf und die Intensität des Forssman'schen allgemeinen Schocks verfolgt. Es traten entweder tödlich oder protrahiert verlaufende schwere Schockerscheinungen auf.

2) Die in den ersten Lebenstagen vorgenommene Praeparierung neugeborener Kaninchen mittels der erwähnten Forssman'schen Antigen-Formen beeinträchtigte die im erwachsenen Alter vor sich gehende Antikörperbildung mit unterschiedlicher Intensität. Diese Feststellung bezieht sich mit einigen Ausnahmen sowohl auf die homologe als auch auf die heterologe Versuchsanordnung

Mit anderen Worten: Es konnte in den meisten Fällen eine partielle Immuntoleranz sowohl bei mit homologem Antigen neonatal praeparierten und im erwachsenen Alter immunisierten Kaninchen, als auch bei mit abweichenden Forssmans'schen Antigenformen neonatal praeparierten und später immunisierten Tieren festgestellt werden.

Negativ bzw. praktisch negativ verliefen die Experimente in der Blutgruppensubstanz A–Meerschweincheniere, Blutgruppensubstanz A–Pferdeherz und in der Blutgruppensubstanz A–Schaferythrozyten–Relation.

Anders ausgedrückt: Die paranatale Praeparierung neugeborener Kaninchen mit der Blutgruppensubstanz A beeinträchtigte den Verlauf der späteren Immunisation mit der Meerschweincheniere in keiner oder nur unbedeutender

TABELLE 2

Kontrollen Immun.: A.S.	1. Gruppe neon.: A.S. Immun.: A.S.	Kontrollen Immun.: SCHE	2. Gruppe neon.: A.S. Immun.: SCHE	Kontrollen Immun.: MN	3. Gruppe neon.: A.S. Immun.: MN	Kontrollen Immun.: PfH	4. Gruppe neon.: A.S. Immun.: PfH
+	o	letal	+	letal	letal	+	+
+	+	letal	+	letal	letal	+	+
+	+	letal	+	letal	letal	+	+
+	+	letal	+	letal	letal	+	+
+	+	letal	+	letal	letal	letal	letal
+	+	letal	letal	letal	letal	letal	letal
+	+	letal	letal	letal	letal	letal	letal
+	+	letal	letal	letal	letal	letal	letal
+	+	letal	letal	letal	letal	letal	letal

TABELLE 3

Kontrollen Imm.: SCHE	1. Gruppe neon.: SCHE Imm.: SCHE	Kontrollen Imm.: MN	2. Gruppe neon.: SCHE Imm.: MN	Kontrollen Imm.: A.S.	3. Gruppe neon.: SCHE Imm.: A.S.	Kontrollen Imm.: PfH	4. Gruppe neon.: SCHE Imm.: PfH
letal	+	letal	+	+	+	+	+
letal	+	letal	+	+	+	+	+
letal	+	letal	+	+	+	+	+
letal	+	letal	+	+	+	+	+
letal	+	letal	+	+	+	letal	+
letal	letal	letal	+	+	+	letal	+
letal	letal	letal	+	+	+	letal	+
letal	letal	letal	letal	+	letal	letal	+
letal	letal	letal	letal	+	letal	letal	+
letal	letal	letal	letal	+	letal	letal	+

TABELLE 4

Kontrollen Imm.: PfH	1. Gruppe neon.: PfH Imm.: PfH	Kontrollen Imm.: MN	2. Gruppe neon.: PfH Imm.: MN	Kontrollen Imm.: A.S.	3. Gruppe neon.: PfH Imm.: A.S.	Kontrollen Imm.: SCHE	4. Gruppe neon.: PfH Imm.: SCHE
+	+	letal	+	+	+	letal	+
+	+	letal	+	+	+	letal	+
+	+	letal	+	+	+	letal	+
+	+	letal	+	+	+	letal	+
letal	+	letal	+	+	+	letal	+
letal	+	letal	+	+	+	letal	+
letal	+	letal	+	+	+	letal	+
letal	+	letal	+	+	+	letal	+
letal	letal	letal	+	+	+	letal	+
	letal	letal	+	+	+	letal	+
	letal	letal	+	+	+	letal	+
	letal	letal	+	+	+	letal	+

Weise und umgekehrt. Dasselbe ist auch für die Blutgruppensubstanz A-Schaferythrozyten-Relation gültig.

Die Verwandtschaft der verschiedensten Forssman-Antigenformen beruht, wie bereits erwähnt wurde, auf dem Vorhandensein ähnlicher bzw. verwandter Determinanten. Der Kaninchenorganismus produziert nach Anwendung der Forssman'schen Antigene Antikörper sowohl gegen verwandte als auch gegen differierende Strukturen.

Es ist aufgrund unserer Untersuchungsergebnisse anzunehmen, dass:

1) das Forssman'sche Antigen der Meerschweincheniere, der Schaferythrozyten und des Pferdeherzes über mehrere identische oder verwandte Determinanten verfügt.

2) dass die Blutgruppensubstanz A und die Schaferythrozyten eine geringe Anzahl identischer Determinanten enthalten.

3) dass es sich bei der Blutgruppensubstanz A und Pferdeherz bzw. Blutgruppensubstanz A und Meerschweincheniere um überwiegend abweichende Determinanten handelt, da die neonatale Vorbehandlung der Kaninchen mit einer dieser Substanzen die spätere Immunisierung mit der anderen Substanz in keiner Weise beeinträchtigte.

Hier sei vermerkt, dass wir die Auswirkung der neonatalen Praeparierung auf die spätere Bildung von Haemolysinen ebenfalls, jedoch nicht konsequent und systematisch verfolgten. Es konnten keine eindeutigen Ergebnisse bezüglich der spezifischen Blockade von Haemolysinen festgestellt werden.

LITERATUR

1. Forssman, J.: Biochem. Z. 37, 78, 1911.
2. Tanaka, N. & Leduc, E. H.: J. Immunol. 77, 198, 1956.
3. Harnes, M. D & Coombs, R. R. A.: J. Immunol. 84, 586, 1960.
4. Landsteiner, K.: The Specifity of Serological Reactions, Cambridge, Mass., Harward Univ. Press 1945.
5. Arbesman, C. E., Neter, E. & Becker, F.: J. Allergy 21, 25, 1950.
6. Humphrey, J. H. & Mota, I.: Immunology 2, 31, 1959.

7. *Redfern, W. W.*: Am. J. Hyg. 6, 276, 1926.
8. *Forssman, J.*: Biochem. Ztschr. 110, 164, 1920.
9. *Jervis, G. A.*: AMA Arch. Path. 35, 560, 1943.
10. *Arbesman, C. E., Terplan, K. L., Neter, E. & Bertram, L. F.*: J. Allergy 26, 123, 1955.

Anschrift des Verfassers:

Priv.-Dozent Dr. med. *G. Filipp*,
Saarbrücken 6,
Kossmannstr. 3,
Bundesrepublik Deutschland.

This document is a scanned copy of a printed document. No warranty is given about the accuracy of the copy. Users should refer to the original published version of the material.