

# Bedeutung und Nachweis von Immunkomplexen\*

G. P. Tilz

## 1. Einleitung

Immunkomplexe entstehen durch die Wechselwirkung zwischen Antigenen und Antikörpern. Sie bilden sich während der täglichen Abwehr unseres Organismus gegen Krankheitserreger. Auch zur Immunregulation werden Immunkomplexe benötigt. Unter diesen Voraussetzungen sind sie physiologische Reaktionsprodukte.

Immunkomplexe variieren in ihrer Zusammensetzung beträchtlich. So z. B. können 10 Antigenmoleküle auf einen Antikörper kommen oder umgekehrt. Art, Zusammensetzung und Funktion der Immunkomplexe hängen von zahlreichen Parametern ab: Die Natur der Antigene mit ihren physikochemischen Eigenschaften, ihrer Vermehrungsfähigkeit, die Reexposition des Körpers darauf, ferner die Klasse der gebildeten Antikörper, ihre Avidität und Breite sind nur einige davon. Auch die Komplementbeteiligung am Aufbau der Immunkomplexe und deren Aggregationstendenz gehören hierher.

Erhöhte Immunkomplexspiegel finden sich bei den in Tab. 1 aufgeführten Erkrankungen.

Kenntnisse darüber wurden durch die Arbeiten von F. J. Dixon (1-3) und A. N. Theofilopoulos und F. J. Dixon (4, 5) sowie eine Expertengruppe der WHO (6) mit zahlreichen weiteren Klinikern und Biologen entscheidend erweitert. Man weiß heute um die pathologische Ablagerung von Immunkomplexen in und um Gefäße besser Bescheid. Durch die Wechselbeziehung zu Komplement, Thrombozyten und mononukleären Zellen resultieren Permeabilitätssteigerung der Gefäße und Freisetzung von lysosomalen Enzymen. Die lokale Nekrose ist Folge.

Diese Annahme gilt für eine begrenzte klinische Situation. So z. B. begegnet man zahlreichen Krankheitsbildern mit hochtitrigen Immunkomplexen im Serum ohne sichere Gefäß- oder Gewebsbeteiligung. Bei anderen Erkrankungen, wie der akuten Poststreptokokkenglomerulonephritis liegen zur Zeit der Untersuchung selten Immunkomplexe nachweislich im Serum vor, weil diese bereits in den Nieren abgelagert sind und nicht mehr nachgebildet werden.

Immunkomplexe resultieren auch aus cytotoxisch-cytolytischen Reaktionen nach Ablösung von zellständigen und intracytoplasmatischen Antigenen (Shunt-Vaskulitis). Damit kann der Übergang zu den Typ-II-Reaktionen fließend werden. Darüber hinaus sind zirkulierende Immunkomplexe häufig Ausdruck einer gestörten immunbiologischen Regulation.

## 2. Physiologie der Immunkomplexe

### 2.1. Aufbau von Immunkomplexen

Bildung und Dynamik von Immunkomplexen in vivo hängen von drei Faktoren ab: Dem Antagensystem, der Antikörperklasse und dem Organismus. Dieser beeinflußt

durch das Komplement und retikulohistiocytaire System die Dynamik der Immunkomplexe entscheidend mit. Antikörperklasse, Avidität, Valenz, Quantität der Antikörper, Größe, chemischer Aufbau, Menge und Reproduktion der Antigene sowie des Antigenantikörperverhältnisses sind für die Halbwertszeit, Wirkung und Interaktion der Immunkomplexe kritisch (Tab. 2).

Tab. 1: Klinische Beispiele von Erkrankungen mit nachweislichen Immunkomplexen

#### 1. Medikamentenallergien

Serumkrankheit  
Penicillamin-Nephropathie

#### 2. Allergische Alveolitiden

Farmerlunge  
Champignonzüchterlunge  
Malzarbeiterlunge  
Vogelzüchterlunge  
Schnupfpulverlunge  
Fischmehllunge  
Taubenzüchterlunge

#### 3. Mikrobielle Infektionen

Akute Poststreptokokken-Glomerulonephritis  
Syphilis  
Mykoplasma-Pneumonie  
Subakute bakterielle Endocarditis  
Shunt Nephritis und -Vaskulitis (Staphylokokkus albus)

#### 4. Virusinfekte

Akute Virushepatitiden  
Chronisch aggressive Hepatitis mit Antigenämie  
HB<sub>e</sub>-Antigenämie bei Polyarteritis nodosa  
Guillain-Barré-Syndrom  
Infektiöse Mononukleose-Glomerulonephritis

#### 5. Parasitäre Infektionen

Malaria mit nephrotischem Syndrom  
Leishmaniose  
Schlafkrankheit  
Helminten-Glomerulonephritis

#### 6. Erkrankungen mit gestörter Immunregulation

S.L.E.  
Hashimoto Thyroiditis  
PCP

Tab. 2: Kriterien für die Dynamik von Immunkomplexen

#### 1. Antikörper

Klasse und Subklasse  
Valenz  
quantitative Verhältnisse  
Avidität

#### 2. Antigen

Größe  
Valenz  
chemische Zusammensetzung  
quantitative Verhältnisse  
Reexposition (Vermehrung bei Viren)

#### 3. Antigen-Antikörperverhältnisse (z.B. 2:1-1:10 u.m.)

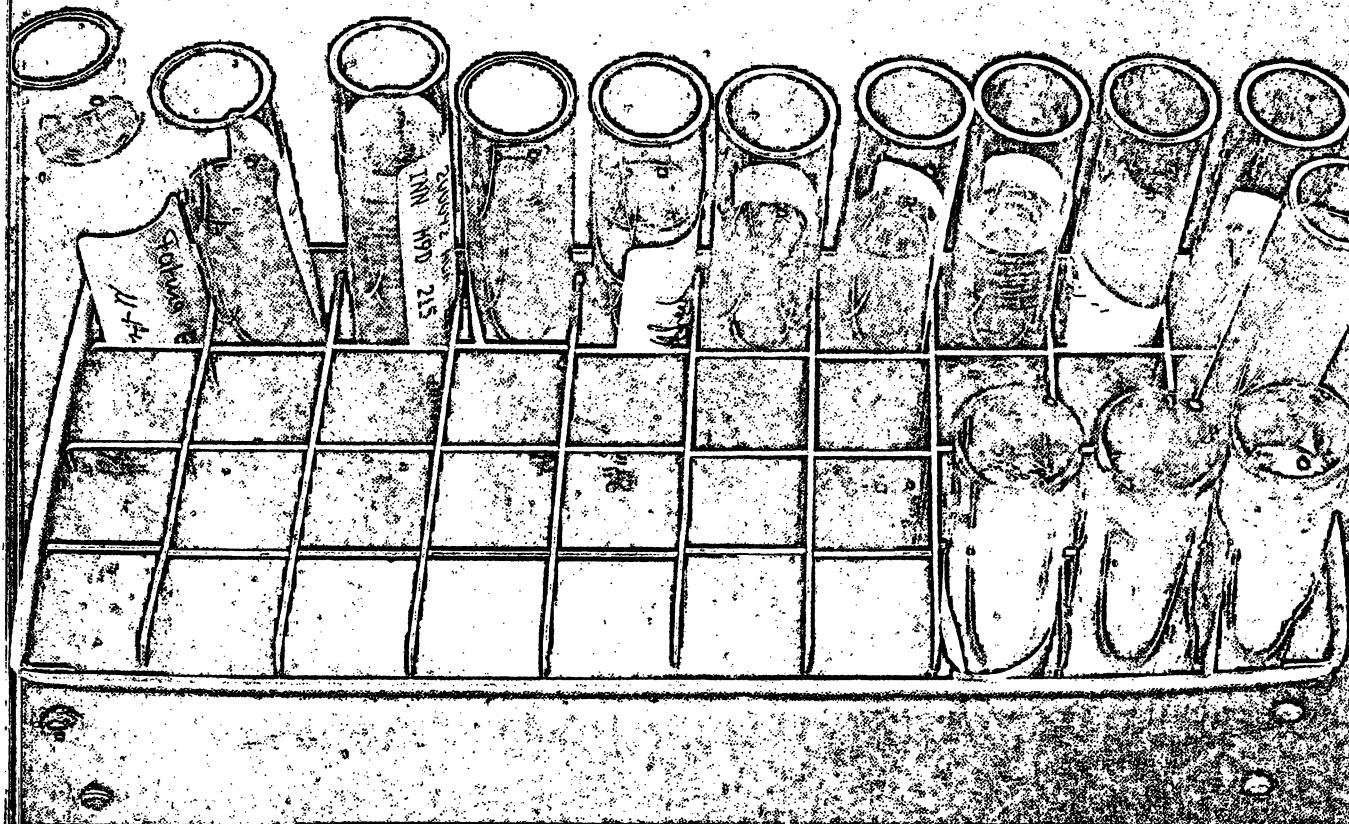
#### 4. Organismus

Komplementsystem

R.H.S.

Stoffwechsel

\* Meinem Freund und Förderer Frank Dixon, La Jolla, gewidmet.



## Die erprobte Software-Lösung für Ihre Laborproblematik: LABSAM-med.

In einem klinischen Labor werden die Aufgabenstellungen immer komplexer. Hewlett-Packard bietet Ihnen ein spezielles Softwarepaket, das Ihre Laborarbeit effizienter und übersichtlicher macht, ohne daß Sie Ihren Arbeitsablauf ändern müssen: LABSAM-med.

Das Programm automatisiert die Erfassung und Auswertung Ihrer Proben: Sie erhalten jederzeit Auskunft über Status und Analysenergebnisse – schnell, exakt und sicher. Dabei spricht LABSAM-med Ihre Laborsprache: Sie können mit der gewohnten Terminologie arbeiten, ohne umlernen zu müssen. Denn nicht Sie müssen sich der Software anpassen, sondern LABSAM-med paßt sich Ihrem Arbeitsablauf an. Und da sie sehr flexibel ist, können Sie jederzeit Betriebsabläufe ändern oder optimieren und neue Auswertungsmethoden testen und einführen, ohne daß ein Programmierer für Sie tätig werden muß. Außerdem ist die Software so einfach anzuwenden, daß Sie überhaupt keine Programmierkenntnisse benötigen – die Umsetzung haben bereits unsere Spezialisten für Sie übernommen.

Hewlett-Packard ist seit langem Anbieter professioneller Lösungen in den Bereichen Analytische Meßtechnik, Medizinelektronik und EDV. Deshalb bekommen Sie bei uns auch alles aus einer Hand: Hardware, Software, Service und Beratung. Um noch effizienter arbeiten zu können ist die Anbindung des Labors an andere Stationen und Bereiche über ein Netzwerk möglich. LABSAM-med ist für die Zukunft geplant und wird ständig weiterentwickelt.

Wenn Sie mehr über LABSAM-med wissen wollen, rufen Sie einfach Klaus Glittenberg bei Hewlett-Packard an: (07031) 645-453.

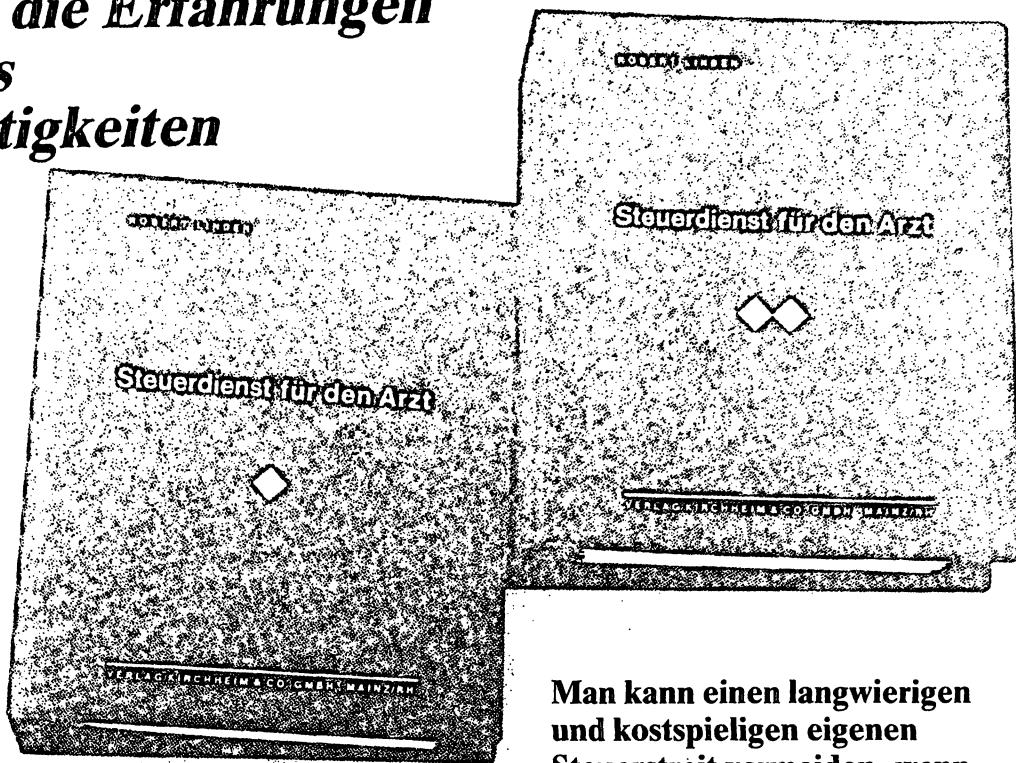


**HEWLETT  
PACKARD**

# Warum erst Lehrgeld zahlen? Nutzen Sie die Erfahrungen anderer aus Steuerstreitigkeiten mit dem Finanzamt und mit den Steuer- gerichten!

Diese insgesamt  
872 Urteile  
geben Anregungen  
für die Gestaltung  
der eigenen  
Steuerangelegenheiten.  
Machen Sie davon  
Gebrauch!

Stichwort	Anzahl
Angestellte Ärzte	7
Arbeitszimmer	11
Ärztekongress	48
Außergewöhnliche Belastung	98
Berufskrankheiten	5
Buchführung	18
Ehegatten	55
Ehescheidung	44
Einfamilienhaus	79
Erhöhte Absetzungen im Wohnungsbau	57
Freier Beruf	12
Gutachten	26
Hauseinkünfte	123
Kapitaleinkünfte	17
Kassenpraxis	10
Kinder	74
Kraftwagen	32
Krankenanstalt	4
Krankenkosten	3
Praxisausgaben	63
Praxisverkauf	21
Sonderausgaben	9
Spekulationsgeschäfte	33
Wohnungsbau-prämien	20
Zahnärzte	3



man aus Erfahrungen von Kollegen lernt, indem man aus Musterprozessen herausliest und beurteilt, ob das eigene Steuerproblem richtig gelöst wurde, ob ein bestimmter Antrag auch gegen die ablehnende Meinung des Finanzamts unter Hinweis auf ein günstiges Urteil durchgesetzt werden kann, ob die Voraussetzungen zu einer bestimmten Steuervergünstigung doch erfüllt sind . . .

Die für den Arzt einschlägigen Urteile finden Sie – nach Stichworten geordnet – in dem Loseblattwerk von Obersteuerrat Robert Linden

## Steuerdienst für den Arzt

**Verlag  
Kirchheim  
Mainz**

Kaiserstraße 41  
6500 Mainz 1

**Ja,** ich bestelle das Grundwerk „Steuerdienst für den Arzt“ zum Preis von 99,80 DM und die künftig vierteljährlich erscheinenden Ergänzungslieferungen zum Seitenpreis von –,32 DM.

**Anschrift:**

(Stempel und Unterschrift)

In vivo ergeben sich drei Möglichkeiten der Antigenpräsentation:

a) Die Antigene liegen in löslicher Form vor. Durch die Reaktion mit entsprechenden Antikörpern kommt es zur Immunkomplexbildung. Die Komplexe werden über Phagozyten eliminiert. Unerwünscht ist die Ablagerung oder Bildung von Immunkomplexen an und um Gefäße mit nachfolgender Schädigung der betroffenen Organe.

b) Antigene liegen im Interstitium vor und reagieren extravasal mit ihren Antikörpern. Das ist die klassische Arthus-Reaktion, bei der ein injiziertes Antigen nach der Reaktion mit den Antikörpern eine Entzündung nach sich zieht. Klinische Beispiele sind das Verhalten des Organismus auf einige Parasiten, manche Formen von Thyreoiditis und Probleme nach Ductus spermaticus-Ligatur.

c) Antigene können an Zellen oder Organstrukturen gebunden sein. Erst nach erfolgter Reaktion mit ihren Antikörpern lösen sie sich sekundär ab und geben zu diversen

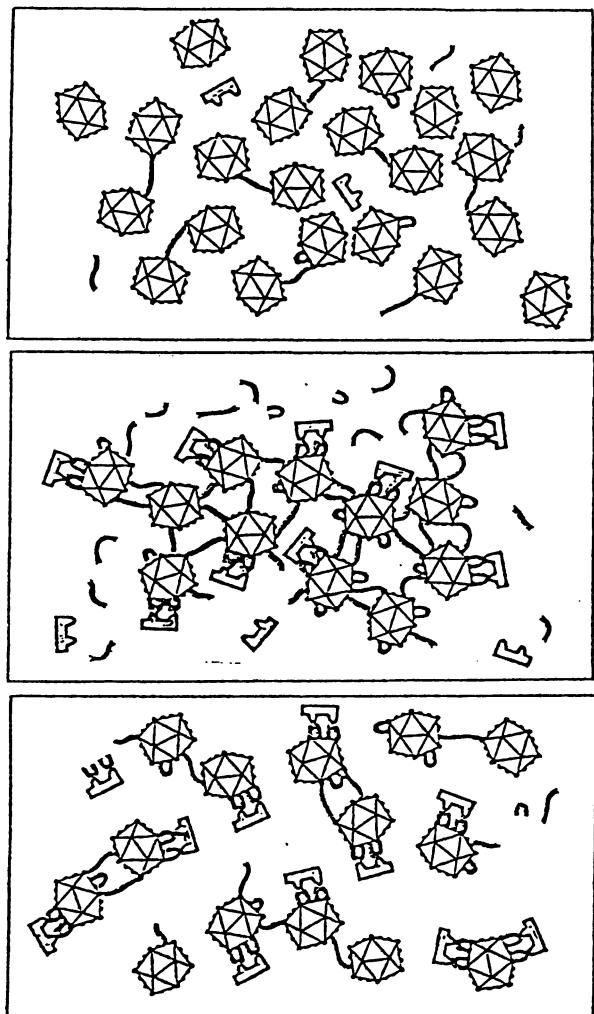


Abb. 1: Schematische Darstellung der Immunkomplexbildung.  
a) Initiales Stadium der Immunkomplexkrankheit (Antigenüberschuss, apathogen).

b) Ende der Immunkomplexkrankheit (Antikörperüberschuss, Komplementbeteiligung und große Komplexe, die rasch eliminiert werden, daher apathogen).

c) Zone der Balance mit ihren phlogogenen Komplexen. Näheres siehe Text. (Nach Dixon, F. J.: Mechanisms of immunologic injury. In: Immunobiology, hrsg. von R. A. Good, D. W. Fisher, Sinauer, Stanford 1971.)

immunbiologischen Folgereaktionen Anlaß. Beispiele aus der ärztlichen Praxis sind wiederum einige Formen von glomerulären Nierenerkrankungen, tubulo-interstitielle Nephritiden und das Goodpasture-Syndrom. Übergänge zu den Typ-II-Reaktionen sind möglich.

Antikörper variieren hinsichtlich ihrer Avidität, Klassen, Subklassen, Valenzen und Möglichkeiten zu Interaktionen mit Komplementsystemen und Fc-Rezeptoren der Zellen: IgG, IgD, IgE und monomeres IgA besitzen 2 Bindungsvalenzen, IgM 10. Daher können auch die Antigene je nach Natur, Wertigkeit, Größe, Zusammensetzung und Aufbau in vielfacher Weise mit vorgelegten Antikörpern in Verbindung treten. Kleinere Komplexe ohne Aggregationsbildung und Komplementbeteiligung bleiben apathogen im Kreislauf. Große Moleküle wie Proteine und Polysaccharide besitzen zahlreiche gleiche und häufig auch verschiedene antigene Determinanten. Sie können polyvalent mit mehreren Immunglobulinklassen gleichzeitig reagieren. Dabei entstehen große Komplexe, die relativ rasch über das retikulohistiotyäre System eliminiert werden. Etwas vereinfacht kann man zusammenfassen, daß die Ausscheidungsdynamik von Immunkomplexen mit deren Größe korreliert. Außerdem sind sehr kleine Immunkomplexe im Antigenüberschub in der Regel nicht entscheidend komplementbindend und daher apathogen. Sehr große Mizellen im Antikörperüberschub binden Komplement. Da sie aber rasch phagozytiert und abgebaut werden, bleibt ihr pathogenes Potential gering. Zwischen diesen beiden Extremen liegt eine Durchgangszone der Immunkomplexformation: Die Moleküle sind bereits relativ groß (um 19S), binden Komplement und bleiben ausreichend lang in der Zirkulation, um kritische Stellen des Organismus zu erreichen und dort mit den Rezeptoren der Zellmembranen zu interferieren. Damit wird der Weg zur Immunkomplexkrankheit frei (Abb. 1) (2, 4).

Die Zusammensetzung der Immunkomplexe und die Reaktion des Organismus darauf sind für die Regulation der körpereigenen Abwehr und deren Pathologie kritisch (Abb. 2) (7–10). Ein Fortschreiten der Krankheit läßt sich dann verhindern, wenn entweder durch Antigen- oder Antikörperzufuhr die kritische Reaktionslage phlogogener Immunkomplexe in bezug auf unseren Organismus beendet wird (2, 11–15).

Auch Komplementsystem und R.H.S. sind für die Dynamik von Immunkomplexen bedeutsam. Bei Tumorpatienten mit Zerfall und Zerstörung des R.H.S. ist die Immunkomplex-Clearance nicht mehr intakt. Gleichermaßen gilt für Fälle mit Autoantikörpern gegen Fc- und Komplementrezeptoren.

Pathophysiologische Wechselwirkungen mit Immunkomplexen ergeben sich ebenfalls mit vasoaktiven Aminen. Diese und die Möglichkeit einer anaphylaktischen Zündung über die Anaphylatoxine C 3a und C 5a führen zu einer beschleunigten Ablagerung von Immunkomplexen in den diversen Versorgungsgebieten von Organen und Interstitien. Die Entzündungen, die auch nach einer primären Antigenablagerung und sekundären lokalen Immunkomplexbildung auftreten können, sind überwiegend Folge der freigesetzten Leukozytenfermente und anderer Mediatoren wie z.B. des plättchenaktivierenden Faktors (P.A.F.): Dieser stammt von IgE-sensibilisierten Basophilen und reagiert ohne Komplementbeteiligung mit Thrombozyten, die aggregieren und weitere vasoaktive Amine freisetzen. Thrombozytenamine können aber auch durch die direkte Einwirkung von bestimmten Immunkomplexen auf die Fc- oder C-Rezeptoren der Blutplättchen freigesetzt werden.

Immunkomplexe entfalten außer dem erwähnten phlogogenen Potential auch ein chemotaktisches. Dieses entsteht über die komplementaktivierenden Eigenschaften. Daraus resultieren Leukozyteneinwanderung und Enzymfreisetzung im Herdgeschehen, das sich vom Plexus chorioideus über die Aderhaut zu den serösen Häuten, Gefäßen und Nieren bis zu den Gelenken abspielen kann. Die lokale Nekrose ist die Folge.

## 2.2. Reaktionspartner von Immunkomplexen (I.K.)

Durch die Antigen-Antikörper-Reaktion ändern Immunglobuline und beteiligtes Komplement ihre biologischen Eigenschaften und reagieren leichter mit Fc- und Komplementrezeptoren von bestimmten Zellen. Dadurch ergeben sich Wechselbeziehungen zu immunkompetenten und anderen Zellen (Tab. 3).

### 2.2.1. Interaktionen mit Lymphozyten

a) B-Zellen: B-Zellen besitzen an ihren Membranen Immunglobuline zur Antigenaufnahme sowie Rezeptoren für den Fc-Teil von IgG und die Komplementfraktionen C 3b-C 4b, C 3d und C 1q. Darüber hinaus finden sich Subpopulationen von B-Zellen mit Rezeptoren niedriger Avidität für den Fc-Teil von IgE, IgM und IgA. Die Rezeptoren sind voneinander räumlich getrennt. Immunkomplexe mit Komplementbeteiligung reagieren vorwiegend über den Komplementrezeptor.

b) T-Zellen: Auch sie interferieren mit dem Fc-Teil von IgM und IgG. Begrenzte Annahmen über das Vorliegen

von Rezeptoren niedriger Avidität für den Fc-Teil von IgE und IgA sind bei aller gebotenen Vorsicht möglich.

Beim Menschen repräsentieren die Lymphozyten mit dem Fc-Rezeptor für IgM etwa 75% der T-Zellpopulation. Sie sind in einem anderen funktionellen Stadium als jene Zellen, die einen Fc-Rezeptor für IgG tragen. Ob beide Zelltypen aufgrund dieser Rezeptorbestimmung als getrennte Einheiten (Helfer- bzw. Suppressorzellen) definiert werden können, ist im Schrifttum nicht eindeutig beantwortet. Übereinstimmung herrscht nur über die Beurteilung der positiven chemotaktischen Aktivität von Lymphozyten mit Rezeptoren für den Fc-Teil von IgM (was IgG-Fc-Rezeptor-tragende T-Lymphozyten nicht besitzen). Auch die Anwesenheit von C 1q-Rezeptoren (Sobel, pers. Mitt.) und C 3b-Rezeptoren wird gelegentlich ohne allgemeine Bestätigung an menschlichen T-Lymphozyten angegeben.

### 2.2.2. K-Zellen (als Teil der Nullzellpopulation)

K-Zellen mit ADCC-Potenz weisen Rezeptoren mit hoher Avidität für den Fc-Teil für IgG 1 und 3 auf. Die Bindungsstellen für den Fc-Rezeptor am Immunglobulin liegen in der C<sub>H</sub>2- und C<sub>H</sub>3-Region. Letztere ist für den intensiven Kontakt zwischen Effektoren, also den Killern und den Ziel-Zellen verantwortlich.

### 2.2.3. Makrophagen

Diese besitzen Rezeptoren für den Fc-Teil von Immunglobulinen der Subklassen IgG 1 und 3, IgG 2 und 4 reagieren in der Regel nicht cytophil, also nicht über den Fc-Rezeptor, es sei denn, sie liegen in aggregierter Form vor. Die Cytophilie von IgG an Makrophagen erfolgt über die C<sub>H</sub>3-Region der Immunglobuline. Zur Aufnahme von Immunkomplexen durch die Zellen müssen der Stoffwechsel intakt und das Ionenmilieu geeignet sein. Unter diesen Voraussetzungen binden Makrophagen Immunkomplexe wesentlich stärker als monomeres IgG. Möglicherweise wird diese Selektion durch getrennte Rezeptorstrukturen für IgG 1 und IgG 3 an den Makrophagen erreicht, was analog zur Maus wäre. Damit könnte man das Vorkommen gleicher Mengen von IgG 1 und IgG 3 an der Zelloberfläche erklären, obwohl IgG 1 im menschlichen Serum etwa 10mal konzentrierter ist als IgG 3. Außerdem ist die Funktionsteilung zwischen Phagozytose und ADCC durch einen Zelltyp mit der Annahme von getrennten Rezeptoren für IgG leichter verständlich.

M-Zellen besitzen auch Komplementrezeptoren. Diese reagieren mit C 3b, C 3d und C 4b, nicht jedoch mit C 3c.

Die Bedeutung des Rezeptorbestandes an Makrophagen ist groß. C 3b- und C 3d-Rezeptoren vermitteln die Annahme von Aggregaten mit Komplementbeteiligung, Rezeptoren für den Fc-Teil von IgG sind sowohl für die Bindung als auch Phagozytose von Immunkomplexen verantwortlich. Diese werden nach der Phagozytose durch lysosomale Fermente abgebaut. Kleinere Reste können bestehen bleiben. Hydrolytische Fermente werden durch die Phagozyten freigesetzt, nehmen an Entzündung, Plasminogen-Aktivierung, Reaktion mit Faktor B-Fragmenten und Spaltung von nativem C 3 teil. Damit tragen sie wesentlich zur Einleitung einer chronischen Entzündung bei.

### 2.2.4. Eosinophile Granulozyten

Diese Zellen besitzen Rezeptoren für den Fc-Teil von IgG, C 3b-C 4b und C 3d. Sie sind weniger potent als die Rezeptoren von neutrophilen Granulozyten und Makro-

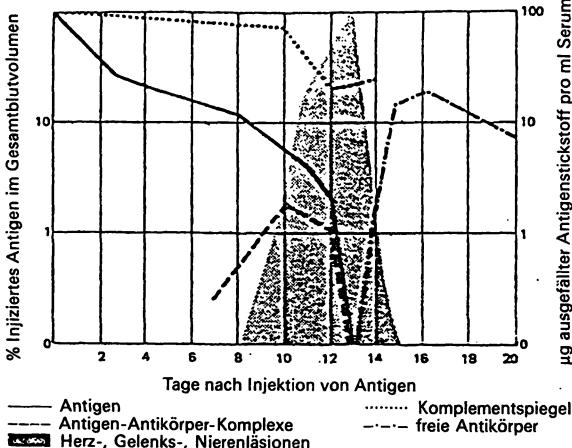


Abb. 2: Verlauf der Immunkomplexbildung nach einer einmaligen Antigenexposition (Modell der Serumkrankheit nach Frank J. Dixon): Nach einer Phase der Äquilibrierung des Antigens im Organismus folgt sein rascher Abbau durch die Bildung von Immunkomplexen. Zu diesem Zeitpunkt liegt ein Antigenüberschuss vor, die Komplementbeteiligung ist gering, die Molekülverbände bleiben klein, die Komplexe in der Zirkulation. Sie sind im wesentlichen apathogen.

Nach einem Durchgangsstadium kritischer Molekülgrößen-Löslichkeit und Komplementbeteiligung mit hohem entzündungsfördernden Potential (mittlerer Bildteil) überwiegt der Antikörperüberschuss und das Vorliegen von Immunkomplexen mit hohem Molekulargewicht. Diese werden rasch über das intakte R.H.S. eliminiert. Daher sind Immunkomplexe in diesem III. Stadium wieder apathogen.

Perseveriert die mittlere Phase, so wird die Immunkomplexkrankheit chronisch. Bei Versuchstieren gelingt es, die Erkrankung durch Zufuhr von Antigenen oder Antikörpern zum Stillstand zu bringen. Näheres siehe Text. Literatur wie in Abb. 1.



Mitteilungen des

# BERUFSVERBAND DEUTSCHER LABORÄRZTE e.V.

Heft 12/1985, Seite 125-136

## Robert-Koch-Preis 1985

### Die Rolle der Papillomviren bei Krebserkrankungen

Der Robert-Koch-Preis und die Robert-Koch-Medaille 1985, die die Robert-Koch-Stiftung jährlich für hervorragende Arbeiten auf dem Gebiet der Grundlagenforschung der Infektionskrankheiten und anderer Volkskrankheiten verleiht, wurde in diesem Jahr Prof. Dr. Stefania Jablonska, Warschau, und Dr. Gérard Orth, Paris, zu gleichen Teilen zuerkannt. In Anwesenheit des Bundespräsidenten, Dr. Richard von Weizsäcker, überreichte der Bundesminister für Jugend, Familie und Gesundheit, Frau Prof. Dr. Rita Süßmuth, die Auszeichnung am 4. November 1985 im Rahmen eines Festaktes in der Universität Bonn.

Der Rektor der Universität Bonn, Prof. Dr. K. Fleischhauer, wies in seiner Begrüßung darauf hin, daß die Robert-Koch-Stiftung in diesem Jahr auf ihr 25jähriges Bestehen seit ihrer Wiederbegründung im Jahr 1960 zurückzuschauen kann. Die „Robert-Koch-Stiftung zur Bekämpfung der Tuberkulose“ wurde 1907 erstmals ins Leben gerufen. Aufgabe der Stiftung ist heute die Grundlagenforschung und die Hilfestellung für Entwicklungsländer. In diesem Zusammenhang bemerkte Fleischhauer, daß es in bezug auf die medizinische Forschung an den Universitäten zur Zeit Entwicklungen gäbe, die zur Sorge Anlaß geben. In den medizinischen Fakultäten bestünde die große Gefahr, daß, wenn durch Sparmaßnahmen Geld und Personal abgebaut werden müssen, die Forschung zuerst betroffen wird, weil Krankenversorgung und Lehre viel akutere und drängendere Probleme aufwerfen als die Forschung, die sich im Stillen vollzieht und deren Wirkungen oft erst nach langer Zeit offenkundig werden.

Prof. Dr. Hilger, der Vorsitzende der Robert-Koch-Stiftung, bedauerte bei seiner Ansprache, daß das Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit die Bitten um finanzielle Beteiligungen bei den Hilfestellungen in der Bekämpfung von Parasiten in Nigeria, der Ausbildung des Gesundheitsdienstes des Süd-Sudan, bei der Zurückdrängung, Früherkennung und Therapie der Schlafkrankheit und anderen Problemen West-Afrikas bisher immer abschlägig beschieden habe.

Das jetzt angesprochene Zeitalter der Virologie stehe in seiner Bedeutung der von Robert Koch geprägten klinischen Epoche der Bakteriologie nicht nach. Ein Expertengremium habe erst kürzlich festgestellt, daß 20% aller Krebsformen bei der Frau und 10% aller Tumoren beim Mann durch Viren bedingt seien. Diese lösen für sich

allein in der Regel den Krebs nicht aus, führen aber im Zusammenhang mit sogenannten Initiatoren synergistisch zur Krebsentstehung. Der in diesem Jahr verliehene Preis zeichnet zwei Wissenschaftler aus, die in enger, beispielhafter Zusammenarbeit die Rolle der normalerweise für Warzen verantwortlichen Papillomviren bei der Krebsentstehung erforscht haben.



Prof. Stefania Jablonska,  
Warschau

**Frau Stefania Jablonska**, Professor für Dermatologie an der School of Medicine in Warschau, der der Preis für ihre Untersuchungen über die virale Genese der Epidermodysplasia verruciformis und die Rolle der dabei beteiligten Papillomvirusotypen an Hautkrebserkrankungen zuerkannt wurde, führte in ihrer anschließenden Vorlesung u.a. aus, daß Warzen, die Menschen auf allen Kontinenten irgendwann in ihrem Leben einmal haben und die gelegentlich spontan verschwinden, nur als Randerscheinung der Medizin angesehen wurden. Eine größere Bedeutung für die Pathologie und für die Onkogenese wurde für unwahrscheinlich gehalten. Man glaubte bis Ende der 60er Jahre, daß es nur ein Papillomvirus gibt und daß die morphologischen Unterschiede der durch sie hervorgerufenen Hautveränderungen von der Lokalisation abhingen.

Da das Papillomvirus eine Gattungsspezifität aufweist, d.h. daß die Warzen verschiedener Tierarten durch für sie spezifische Papillomviren induziert sind, können Unter-

suchungen mit humanen Papillomviren (HPV) im Tierexperiment nicht durchgeführt werden. Ebenso ist eine Züchtung nicht möglich, weil für ihre Entwicklung eine in der Kultur nicht erreichbare Keratinisation der Zellen, in denen sie sich entwickeln, notwendig ist. Erst mit dem Fortschritt in der molekularen Biologie, die eine nähere Charakterisierung der viralen DNA erlaubte, konnte festgestellt werden, daß es verschiedene humane Papillomviren gibt, und daß eine Beziehung zwischen den einzelnen HPV-Typen und unterschiedlichen Warzen oder warzenähnlichen Veränderungen mit charakteristischen histologischen Merkmalen besteht. Die Immunreaktion ist bei den mit verschiedenen Virustypen infizierten Personen ebenfalls unterschiedlich. Die Viruspartikel sind sehr zahlreich in Fußwarzen, und es kommt daher leicht zu Infektionen von gesunden Personen z.B. in Schwimmbädern. Eine Ansteckung mit anderen Papillomviren tritt dagegen nur bei herabgesetzter zellulärer Immunität auf, deswegen sind Warzen bei immunsupprimierten Kranken häufiger als bei anderen.

Die Epidermodysplasia verruciformis ist eine seltene, häufig familiär auftretende Erkrankung, deren Vererbungsmechanismus noch nicht genau bekannt ist. Die Hautveränderungen weisen zum Teil Ähnlichkeit mit planen Warzen auf. Die Morphologie der roten bis braunen

Flecken und Pityriasis versicolor-ähnlichen Hautveränderungen unterscheidet sich jedoch von Warzen. Das histologische Bild ist durch dysplastische Zellen in allen Epidermisschichten gekennzeichnet. Da diese Erkrankung nicht ansteckend ist, war der Zusammenhang mit einer viralen Infektion umstritten.

Bisher ist die Übertragung des Warzenextraktes nur auf zwei Versuchspersonen gelungen. Die Disposition, d.h. ein Defekt der zellulären Immunität des Befallenen, scheint eine wesentliche Rolle zu spielen. Von besonderer Bedeutung ist es, daß bei rund 25 bis 30% der Kranken eine maligne Entartung der Hautläsionen eintritt. Die Erkrankung kann als ein Modell der viralen Onkogenese beim Menschen angesehen werden. Die maligne Entartung hängt hauptsächlich mit dem HPV-Typ zusammen, doch ebenfalls mit genetischen und Umwelt-Faktoren. Als Co-Kanzerogene sind Ultraviolett- und Röntgenstrahlen anzusehen. Die Karzinome entwickeln sich vorzugsweise an lichtexponierten Stellen, und die Röntgenbestrahlung führt wie bei laryngealen Papillomen zum Durchbruch der Barriere, die trotz Infektion mit potentiell onkogenen Viren vor der Entwicklung maligner Neoplasmen bei allen Hautveränderungen schützt. Ungeklärt ist noch die Art der Disposition für die spezifische virale Infektion.



Dr. Gérard Charles  
Jaques Orth, Paris

**Gérard Charles Jaques Orth** (49 Jahre), Forschungsdirektor des National Center of Scientific Research in Villejuif/Frankreich, ist Koordinator der biochemisch-biologischen Papillomforschung am Institut Pasteur. Er konnte als erster durch die Methode der Hybridisierung die komplette Sequenz von etwa 8000 Nukleotiden der Papillomvirus-DNA feststellen. Seine ersten Untersuchungen auf diesem Gebiet befaßten sich mit dem Schopschen Papillomvirus, einem Warzenvirus amerikanischer Wildkaninchen. Die 1973 begonnenen Forschungen führten in den folgenden Jahren zu der Entdeckung einer Vielzahl menschlicher Papillomvirusotypen. Mehr als die Hälfte der heute etwa 40 bekannten Typen wurden von Orth beschrieben. Als äußerst fruchtbar erwies sich die Zusammenarbeit mit Frau Jablonska. Er konnte bei der Epidermodysplasia verruciformis zwei neue Typen menschlicher Papillomviren, den Typ 3 und Typ 5 feststellen. Das Auffinden des Genoms vom HPV-Typ 5 in malignen Tumoren legte den Schluß nahe, daß dieses Virus bei der malignen Transformation eine Rolle spielt. Bei der Untersuchung von 70 Patienten aus verschiedenen Teilen der Welt wurden 14 Typen von Papillomviren charakteri-

siert, die mehr oder weniger mit dem Typ 5 verwandt sind. Jeder Patient ist dabei mit einer Vielzahl von Virustypen infiziert. Die spezifische Assoziation einer so seltenen Krankheit mit einer großen Zahl von HPV-Typen stellt ein Paradoxon dar, welches zur Zeit nicht erklärbar ist. Die Anwesenheit des Virusgenoms konnte durch molekulare Hybridisation in nahezu allen untersuchten Krebskrankungen nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu der Mehrzahl von Virustypen, die in benignen Läsionen gefunden wurden, konnten bei den Krebsfällen nur HPV-Typ 5 und zwei noch seltener zu diesen in Beziehung stehenden Typen 8 und 14 gefunden werden. Es scheint also wahrscheinlich, daß die Infektion mit HPV 5 den Risikofaktor für die Entwicklung von Krebs bei den Patienten darstellt. Eine generelle Infektion und eine Persistenz mit den spezifischen Virustypen ist aber nur möglich, weil bei den Patienten eine genetische Abnormalität und ein Defekt in ihrer Immunantwort besteht. Eine Wechselwirkung mit Umweltfaktoren, z.B. UV-Strahlung, findet bei der malignen Transformation statt. Die Frage ist, ob die Epidermodysplasia verruciformis ein grundlegendes Modell für andere Typen des menschlichen Krebses ist. In präkanzerösen und kanzerösen Hautläsionen von immunkompetenten Patienten konnten jedoch nur in 5 von 130 untersuchten Fällen Papillomviren gefunden werden. Es ist möglich, daß die Papillomviren nur eine sekundäre Rolle bei der Entstehung von kutanen Neoplasien spielen. Es ist aber auch möglich, daß sie mit bis jetzt noch nicht charakterisierten Papillomviren vergesellschaftet sind. Beim Genitalkrebs konnte Professor zur Hausen mit seinen Kollegen spezifische Typen von Papillomviren nachweisen. Sie wurden in mehr als 90% der intraepithelialen oder invasiv wachsenden Karzinome der Cervix uteri und in großer Zahl der Karzinome der äußeren Genitalien entdeckt. In diesen Tumoren wurden nur bestimmte Typen (16 und 18 und in geringem Maße 21 und ein im Laboratorium von Dr. Orth charakterisierter Typ 33) gefunden. Diese Viren wurden auch in Läsionen gefunden, die möglicherweise Krebsvorstufen darstellen. Der Prozeß, der von einer gutartigen infektiösen Läsion zu einem nicht infektiösen Krebs führt, dauert viele Jahre

und findet nur bei einer geringen Zahl von infizierten Frauen statt. Vielleicht gehört außer der Infektion mit einem potentiell onkogenen Papillomvirus ein bis jetzt noch nicht klar definierbarer Wirts- oder Umweltfaktor wie Herpesvirusinfektionen oder das Rauchen dazu.

Orth erscheint eine Analyse der Rolle der Papillomviren auch in anderen Krebsarten als Haut- oder Genitalkrebs ein verheißungsvolles Feld der Forschung für Ärzte und Molekularbiologen zu sein. Das Auffinden und der Schutz vor einem Virus, welches mit dem Risiko einer Krebsentstehung behaftet ist, müßte nach Orth ein wichtiges Element einer Krebsvorbeugung sein.

## Ernst-Fromm-Medaille an F.-G. Weyer



Dr. Friedrich-Georg  
Weyer, Hannover

Anlässlich seiner Jahreshauptversammlung am 1. November 1985 in Bad Nauheim, hat der Berufsverband Deutscher Laborärzte e. V. die Ernst-Fromm-Medaille an Dr. med. Friedrich-Georg Weyer, Hannover, verliehen.

Der Berufsverband Deutscher Laborärzte e. V. ehrt mit der Verleihung der Ernst-Fromm-Medaille an Herrn Dr. Friedrich-Georg Weyer einen vorbildlichen Arzt, der sein ganzes berufliches Streben auf das Wohl und die Erwartungen der Patienten ausrichtet und sich durch vornehme Haltung, Integrität, ausgewogenes Urteil und hohes Fachkönnen auszeichnet. Er war Mitbegründer der damaligen Arbeitsgemeinschaft der Laboratoriumsärzte Deutschlands, zugleich Deutsche Gesellschaft der Fachärzte für Laboratoriumsdiagnostik.

Herr Dr. Weyer hat in mehreren Amtsperioden als 2. Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin, zugleich Arbeitsgemeinschaft der Fachärzte für Laboratoriumsmedizin e. V. mit Ernst und Sorgfalt unermüdlich, stets ideenreich und hilfsbereit wesentliche Aufgaben im Interesse der Laboratoriumsmedizin wahrgenommen, initiiert und auch gelöst. Er hat sich das Vertrauen der Mitglieder der Fachgesellschaft und des Berufsverbandes, als dessen Landesobmann für Niedersachsen er sich auch jetzt wieder zur Verfügung gestellt hat, in hohem Maße erworben. Er hat Sonderaufgaben übernommen, in zahlreichen Ausschüssen auch als Vorsitzender mitgewirkt und die Vertretung der deutschen Laborärzte sowohl in der Deutschen Diagnostik-Gruppe, in der er Schriftführer und Vorsitzender war, als auch in internationalen Gremien wahrgenommen. Hierzu zählen

unter anderem die Union Européene des Médecins Spécialistes, Section Monospécialisée de Biologie Medicale und die World Association of Societies of Pathology, anatomic and clinical.

Durch seine Kenntnisse und großen Erfahrungen hat Herr Dr. Weyer über viele Jahre wesentliche Beiträge im DIN Deutsches Institut für Normung, in dessen Namen er die Laboratoriumsmedizin im Beirat vertreten hat, geleistet und ebenso im Institut für Standardisierung und Dokumentation im medizinischen Laboratorium (Instand) seit dessen Gründung mitgearbeitet und auf diese Weise Normung und Standardisierung wesentlich gefördert.

Herr Dr. Weyer mag sich in seiner Bescheidenheit und Zurückhaltung gegen diese Ehrung sträuben. Doch seinen Kollegen ist es ein besonderes Bedürfnis, ihm gegenüber Anerkennung, Hochachtung und Dank für Leistung und Haltung als einer Persönlichkeit zum Ausdruck zu bringen, die in dieser Vorbildlichkeit sehr selten anzutreffen ist. Sein Rat wurde oft gesucht und von ihm wohl durchdacht und doch pragmatisch, in kluger Formulierung, meist ausgleichend wirkend, ohne Überheblichkeit erteilt. Herr Dr. Weyer hat sich für die Arbeitsgemeinschaft der Laboratoriumsärzte Deutschlands (AL) und deren jetzige Nachfolgeorganisation, den Berufsverband Deutscher Laborärzte e. V. in außerordentlichem Maße verdient gemacht.

## Eingegangene Bücher

**Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis.** Von C. Simon und W. Stille, 6., neubearbeitete und erweiterte Auflage, XV, 569 Seiten, 34 Abb., 73 Tab., kart. Schattauer-Verlag Stuttgart, New York, 1985. ISBN 3-7945-1030-5. DM 68,-.

**Krebsmedikamente mit fraglicher Wirksamkeit.** Ergebnisse vorklinischer und klinischer Prüfungen. Hrsg. im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. von G. A. Nagel und D. Schmäh - Aktuelle Onkologie 11. 3. Aufl., 166 Seiten, kart. W. Zuckschwerdt Verlag, München, Bern, Wien, 1984. ISBN 3-88603-099-7. DM 40,-.

**Effizienz und Effektivität medizinischer Diagnostik.** Bericht über ein Symposium der Internationalen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie, Mainz. Hrsg. H. R. Vogel. VIII, 132 Seiten, 68 Abb., 16 Tab., kart. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1985. ISBN 3-437-10986-3. DM 36,-.

**Wörterbuch der Medizin, Zahnheilkunde und Grenzgebiete.** Von Zetkin/Schaldach. Hrsg. von H. David, 7., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage. Band I: A–K, Band II: L–Z, zusammen XX, XIV, 2346 Seiten, 500 Abb., 300 Formeln, flexible Taschenbücher. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1985. ISBN 313-382107-5 (Bd. 1) und ISBN 313-382207-1 (Bd. 2). Je DM 24,80.

**Ratgeber für Harnsteinpatienten.** Von A. Hesse und J. Joost (Hippokrates Ratgeber). 134 Seiten, 43 Abb., 10 Tab., broschiert. Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart, 1985. ISBN 3-7773-0664-9. DM 24,80.

**Die Sicherheit medizinisch-technischer Geräte (Medizingeräteverordnung – MedGV).** Text mit Materialien. Von M. Grotz. 80 Seiten, kartonierte. Bundesanzeiger Verlagsges. mbH, Köln, 1985. ISBN 3-88784-070-4. DM 15,20.

**Protein C-Biochemical and Medical Aspects (Proceedings of the International Workshop Titisee, Federal Republic of Germany, July 9–11, 1984)** Hrsg. von I. Witt, 195 Seiten, gebunden. Verlag Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1985. ISBN 3110102226. DM 160,-.

**Biology of Gliomas.** Von A. Rinderknecht-Blazso, 160 Seiten, 16 Fig., 6 Tab., gebunden. Verlag Hans Schellenberg, Winterthur, 1983. Fr. 72.-.

# Studienreise nach Indonesien 1985

Schon fast zu einer Institution geworden ist die Studienreise nach Indonesien, die der holländische Mikrobiologe Dr. H. R. Sinia zum vierten Male organisierte. Erstes Ziel der Teilnehmer war Singapur, die Wirtschaftsmetropole des Fernen Ostens. Am Tag nach der Ankunft machte die Gruppe eine Stadtrundfahrt, sowie eine besonders faszinierende Dschunkenfahrt im Hafen. Tags darauf flog die Gesellschaft nach Sumatra, wo vor allem die Batak-Dörfer beeindruckten. Zahlreiche traditionelle Sippenhäuser mit reichgeschmückten, vorgeneigten Giebeln und Satteldächern waren zu bewundern. Der Rückweg nach Medan durch die reizvolle Landschaft Nord-Sumatras führte vorbei an kieferwaldbedeckten Bergen, Gummibaumplantagen und Ölpalmenhainen.

Auf Sumatra folgte Java. In Jakarta, der Hauptstadt der Republik Indonesien, leben heutzutage 7 Millionen Menschen, von denen sich nur wenige auf die guten Wohnviertel mit modernen Bungalows verteilen. Leider gibt es in der Stadt noch viele Elendsquartiere, die zwar immer wieder saniert werden, aber sich auch immer wieder unter armseligen Bedingungen wild ausbreiten. In Erinnerung bleiben nach einer Stadtrundfahrt vor allem das Nationalmuseum, der Fischmarkt und der Hafen. Es wurde auch das Militärspital besucht mit Besichtigung der nuklear-medizinischen Abteilung und der Intensivstation. Der Besuch einer Drogerie mit einem reichen Sortiment traditioneller indonesischer und chinesischer Arzneimittel beendete die Fahrt.

Am nächsten Tag besuchten wir in Bogor den berühmten botanischen Garten. Anschließend fuhren wir auf einer kurvenreichen Straße über den Puncak-Paß (1492 m) nach Bandung. Hier stand der Besuch des parasitologischen Instituts der Universität Padjadjaran auf dem Programm. Vom Chef der helminthologischen Abteilung wurde auf die Verwurmung der Bevölkerung, die mit etwa 80% sehr hoch liegt, hingewiesen. Lambliasis, Amöbiasis und Trichomoniasis kommen in dem überbevölkerten Java ebenfalls extrem häufig vor. Einige Teilnehmer nahmen an praktischen Übungen im Labor teil. Malaria kommt das ganze Jahr über vor. Sie wird meist durch Plasmodium vivax (54,4%) und Plasmodium falciparum (45,05%) verursacht. Das Verbreitungsgebiet von Plasmodium malariae stimmt fast überein mit demjenigen von Plasmodium vivax, jedoch ist der Infektions-Index wesentlich geringer (0,55%). Das Denguefieber ist in Java endemisch bei Kindern von 5–10 Jahren; die hämmorrhagische Form ist relativ häufig. Erkrankungen des Magen-Darmtrakts kommen extrem häufig vor. Cholera ist in Indonesien überall endemo-epidemisch. In West-Java wird die größte Zahl positiver Fälle von Vibrio cholerae in der Umgebung von Cianjur (14,4%) und Kuningan (13,06%) angetroffen; jedoch auch in der Umgebung von Serang (6,14%) und Tanggeran (7,61%) liegt der Prozentsatz infizierter Patienten sehr hoch. In der ersten Hälfte 1985 starben in dieser Provinz 6 Personen an den Folgen dieser Infektionskrankheit. Ein großes Problem bilden die Infektionen mit Clostridium tetani bei Neugeborenen, weil die meisten indonesischen Frauen im Hocksitz gebären, manchmal sogar in der freien Natur. In der ersten Hälfte 1985 betrug die Zahl der Nabelinfektionen 244; bei 15 Fällen waren die Folgen tödlich. Poliomyelitis wird seit 1977 mit öffentlichen Impfungen bekämpft; trotzdem starben in der genannten Periode immerhin 2 Kinder an dieser Krankheit. Auch Virus-Hepatitis kommt in der Provinz West-Java häufig vor. Hépatitis A

befällt insbesondere Kinder und junge Erwachsene (90% der Studenten der Universität). Das Vorkommen der Hepatitis B unter der offensichtlich gesunden Bevölkerung West-Javas wird auf 40–60% geschätzt.

Nach dem Besuch des parasitologischen Instituts verbrachte die Gruppe den Spätnachmittag bei einem Angklung-Kinderorchester, ein Erlebnis von eigenartigem Reiz wie alle Musik- und Tanzaufführungen, die Indonesien zu bieten hat.

Eindrucksvoll sind die zahlreichen, noch aktiven Vulkane Indonesiens, von denen wir in der Umgebung von Bandung den Tangkuban Prahü besuchten. Der Bus brachte uns zum Kraterrand auf 1830 m Höhe. Von dort aus führt ein Fußweg zum Kawah Domas, wo noch tätige Solfataren und aus der Wand aufsteigende Rauchfahnen zu besichtigen sind. Reizvoll war nachher der Spaziergang im Urwald und die darauffolgende Fahrt zu einer Teeplantage.

Von Bandung ging es weiter nach Yogyakarta, wobei auf halbem Wege in Baturaden Station gemacht wurde. Am nächsten Tag führte ein 3stündiger Spaziergang die Teilnehmer zu heißen Vulkanquellen.

Bevor wie am nächsten Tag Yogyakarta erreichten, besuchten wir den im 8. Jahrhundert erbauten Tempel Borobudur, die größte und großartigste Manifestation des Buddhismus in der Welt.

In Yogyakarta traf sich die Gruppe mit Kollegen des staatlichen Laboratoriums zu einem fachlichen Erfahrungsaustausch mit Beiträgen insbesondere zur Gonorrhoe- und Chlamydiadiagnostik. Allen Vorträgen folgten rege Diskussionen. Nach einer Stadtrundfahrt und einem Besuch des hinduistischen Tempelkomplexes in Prambanan ging der Aufenthalt in Yogyakarta zu Ende.

Nach einem kurzen Flug erreichte die Gruppe Surabaya in Ost-Java. Im 750 m hochgelegenen Kurort Tretes genossen wir einen wohlverdienten Ruhetag. Tags darauf besuchten wir den 2392 m hohen, noch aktiven Vulkan Bromo. Um den Kraterrand vor Sonnenaufgang zu erreichen, mußten wir in der Nacht anreisen. Von Ngadisari aus ging es in einem anderthalbstündigen Ritt zu Pferd zum Fuß des Vulkans. Bevor man zum eigentlichen Krater kommt, muß man zunächst das sogenannte Sandmeer durchqueren, eine 2 km breite, unwirtliche, wüstenartige Fläche, die von einem erloschenen Krater herrührt. Der Aufstieg zum Kraterrand dieses faszinierenden Vulkans erfolgt auf einer steilen, zementierten Treppe. Nach aller Mühsal eröffnet sich dafür dem Besucher ein grandioser Einblick in den Schlund des Kraters, in dem es brodelt und dampft. Das unwirkliche Panorama, das sich nach Sonnenaufgang entfaltet, vermittelt den Eindruck einer bizarren Mondlandschaft.

Mit einer Fähre fuhren wir sodann nach Bali. Hier wohnten wir in gepflegten Bungalows inmitten eines weitläufigen Tropengartens und in der unmittelbaren Nähe des Indischen Ozeans. Für Abwechslung während 5 Tage Faulenzen am Strand oder bei einem der 3 Schwimmbäder sorgten die balinesischen Tanzaufführungen sowie die Teilnahme an einem Opferfest und einer traditionellen Leichenverbrennung.

In der Universitätsklinik Sanglah in Denpasar hatten indonesische Kollegen außerdem einen wissenschaftlichen Vormittag mit Beiträgen über Chlamydi-Diagnostik

vorbereitet. Auch wurde hier ein chirurgisches Thema behandelt und auf die Notwendigkeit spezieller hygienischer Maßnahmen in Krankenhäusern hingewiesen.

Mit einem opulenten Abschiedsdiner klang die Reise aus, die im folgenden Jahr hoffentlich eine Wiederholung findet.

Anschrift des Verfassers:

Dr. med. Dr. rer. nat. F.-G. Staber  
Facharzt für Laboratoriumsmedizin  
Ardinggaustraße 21  
8000 München 83

*Dr. H. R. Sinia plant vom 22. Juli – 12. August 1986 eine Wiederholung der Reise nach Java und Bali. Auskünfte: Tel. 0031/8355-3050.*

## Mitteilungen

### MTA-Ausbildung

Zu der Frage „Ist eine Verlängerung der Ausbildung zum Technischen Assistenten in der Medizin (MTA) von derzeit zwei auf drei Jahre erforderlich“, erstattete der Bundesgesundheitsrat nach einer Mitteilung der mta-praxis im Mai 1985 folgendes Votum:

Der Bundesgesundheitsrat hält die Verlängerung der Ausbildung für MTA von zwei auf drei Jahre für unerlässlich und bestätigt insoweit sein Votum vom 12. 12. 1978. Diese Forderung gilt für alle drei im Gesetz über Technische Assistenten in der Medizin (MTA-G) vom 8. 9. 1971 geregelten Berufe. In die Verlängerung der Ausbildung auf drei Jahre soll eine praktische Tätigkeit von sechs Monaten einbezogen werden. Sie ist im dritten Ausbildungsjahr vor der Abschlußprüfung abzuleisten und hat unter Aufsicht und Verantwortung der Lehranstalt zu erfolgen.

Die im MTA-G vom 8. 9. 1971 enthaltene Aufgliederung der Ausbildung in getrennte Ausbildungsgänge für Labormedizin, Radiologie und Veterinärmedizin soll beibehalten werden. Von einer weiteren Aufsplittung ist abzusehen. Ausreichende Kenntnisse in der Zytologie können in der dreijährigen Ausbildung vermittelt werden. Landesrechtliche Vorschriften über die Ausbildung von Assistenten in der Zytologie sind damit abzulösen.

Schulische Zugangsvoraussetzung muß wie bisher eine abgeschlossene Realschulbildung (oder gleichwertige Ausbildung) bleiben.

### Ausschreibung des Fritz-Schiff-Preises

Anlässlich des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Bluttransfusion und Immunhämatologie, der vom 23. 9. bis 26. 9. 1986 in Hannover stattfindet, soll der Fritz-Schiff-Preis verliehen werden. Der Preis wird für eine hervorragende wissenschaftliche Arbeit auf dem Gebiete der Transfusionsmedizin oder ihrer Grenzgebiete an wissenschaftliche Nachwuchskräfte verliehen. Der Fritz-Schiff-Preis ist mit DM 6000 dotiert.

Es ist vorgesehen, daß der oder die Preisträger(in) anlässlich des Kongresses die vom Preiskomitee ausgezeichneten wissenschaftlichen Ergebnisse vorträgt.

Eingereicht werden können Arbeiten, die neuere Erkenntnisse möglichst mit Ergebnissen experimenteller Untersu-

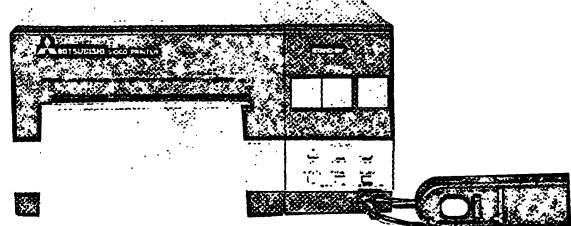
**MITSUBISHI ELECTRIC**

## Video-Printer P-50 E

Der Video-Printer P-50 E druckt praktisch geräuschlos fotoähnliche Schwarzweißbilder im Format 100 x 84 mm. Das Signal zum Drucken kann unmittelbar am Printer, per Fernbedienung oder mit automatischem Auslöser gegeben werden. Dadurch ergibt sich ein

fast unbeschränkter Einsatz in der Sicherungstechnik, bei Überwachungsaufgaben, in der Industrie und im Gesundheitswesen. Die ausgedruckten Bilder sind sehr preiswert und unmittelbar mit dem Printer zu vervielfältigen.

## Papierbild in 15 sec.



**MITSUBISHI ELECTRIC EUROPE GMBH**  
GOTHAER STRASSE 8 · 4030 RATINGEN 1 (WEST)  
ABTEILUNG CP-SPECIAL

chungen enthalten. Die Arbeiten können bereits veröffentlicht sein, sollten jedoch nicht früher als zwei Jahre vor dem Verleihungstermin publiziert worden sein. Die Arbeiten sind in 5facher Ausfertigung bis zum 31. 5. 1986 an die Deutsche Gesellschaft für Bluttransfusion und Immunhämatologie e.V., Postfach 1227, 3257 Springe 1, einzureichen.

### AIDS-Forschungspreis

Im Hinblick auf die AIDS-Problematik vergibt die Deutsche Gesellschaft für Bluttransfusion und Immunhämatologie zur Erforschung der Übertragbarkeit des HTLV-III-Virus durch Bluttransfusion einen Sonderpreis. Arbeiten auf diesem Gebiet sind bis zum 1. März 1987 in achtfacher Ausfertigung in deutscher oder englischer Sprache beim Schriftführer der Gesellschaft, Dr. H. Schmitt, Chefarzt des DRK-Blutspendedienstes Niedersachsen, Institut Springe, Eldagsener Straße 38, Postfach 1227, 3257 Springe 1, einzureichen.

### Düsseldorfer Hygienepreis 1986

Der 1976 von der Firma Henkel gestiftete und mit 20000 DM dotierte Preis wird für hervorragende wissenschaftliche Arbeiten auf dem Gebiet der Hygiene verliehen, die in der Bundesrepublik Deutschland, in Österreich oder in der Schweiz entstanden sind und in den Jahren 1984 und 1985 veröffentlicht wurden. Der Preis 1986 kann für Arbeiten eines Einzelnen oder einer Gruppe verliehen werden. Über die Vergabe entscheidet ein Preisrichterkollegium nach freiem Ermessen. Es besteht aus sieben fachkundigen Persönlichkeiten. Den Vorsitz hat Prof. H. Schadewaldt, Institut für Geschichte der Medizin der Universi-

tät, Moorenstraße 5, D-4000 Düsseldorf 1. An ihn sind auch Bewerbungen oder Vorschläge bis zum 13. Januar 1986 zu richten. Der Preis 1986 wird auf den 9. Düsseldorfer Hygienetagen, 12./13. März 1986, überreicht.

## Ein neuer Impfstoff gegen Tollwut

In der Bundesrepublik Deutschland stehen heute zwei Impfstoffe gegen Tollwut zur Verfügung: Der seit 1977 breit angewendete HDC-Impfstoff (HDCV = Humane Diploide Zellkultur-Vaccine) und ein neuer auf der Basis von Hühner-Fibroblasten-Zellkulturen gezüchteter PCEC-Impfstoff (PCECV = Purified Chicken Embryo Cell-Vaccine), der seit Oktober 1985 zur Verfügung steht. Die Entwicklung und Freigabe des PCEC-Tollwut-Impfstoffs erfolgt genau 100 Jahre nach der ersten, erfolgreichen Impfung gegen Tollwut durch den französischen Mikrobiologen Louis Pasteur.

Aufgrund der einfachen Herstellungsweise des neuen Tollwut-PCEC-Impfstoffes und seiner guten Verträglichkeit (dies gilt auch für den HDC-Impfstoff) kann er nicht nur zur Behandlung nach dem Kontakt mit einem tollwütigen Tier, sondern auch zur Tollwut-Vorbeugung bei Gefährdeten, dies sind vor allem Tierärzte, Jäger, Förster, Waldarbeiter und Landwirte, aber auch Bewohner tollwutgefährdeter Gebiete und Besitzer von Haus- oder Weidetieren, eingesetzt werden.

## Aus Österreich

### Neuer Vorstand der Österreichischen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin

Auf ihrer Jahrestagung am 24. Oktober 1985 in Wien wählten die Mitglieder folgenden neuen Vorstand für die Dauer von 3 Jahren:

Präsident: Wolfgang Hohenwallner

Vizepräsident: Franz Gabl

Vizepräsident und Berufsfragen: Hans Lackner

Sekretär: Hans Walter Pilgerstorfer

Finanzreferent: Günter Wider

Leitende Ärzte und Wissenschaft: Peter Michael Bayer

Junge Kollegen: Kurt Bauer

Qualitätskontrolle: Rudolf Sommer

Sonstige Vorstandsmitglieder:  
Hans Jörg Klein, Franz Jauk

## Personalien

Dr. med. **Hermann Lommel**, Leverkusen, wurde zum Präsidenten der World Association of Societies of Pathology (Anatomic and Clinical) (WASP) gewählt.

Prof. Dr. med. **Hans Reinauer**, Diabetes-Forschungsinstitut Düsseldorf, wurde zum stellvertretenden Vorsitzenden der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) gewählt.

Prof. Dr. med. **Hans Gabl**, Wien, wurde zum korrespondierenden Mitglied der Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Chemie ernannt.

Prof. Dr. rer. nat. **Hans Ulrich Bergmeyer**, Tübingen, wurde von der internationalen Gesellschaft für Klinische Enzymologie mit dem Henry-Wilkinson-Preis 1985 für herausragende wissenschaftliche Leistungen auf dem Gebiet der klinischen Enzymologie ausgezeichnet.

Prof. Dr. **H. Seeliger**, Würzburg, der am 1. November 1985 seinen 65. Geburtstag feiern konnte, bekam bei der 19. Wissenschaftlichen Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft die Schönlein-Plakette verliehen.

Dr. **D. Seidel**, Professor für Klinische Chemie am Zentrum Innere Medizin der Universitätsklinik in Göttingen, ist vom Ordentlichen Medizinischen Fakultätentag für die Dauer von 3 Jahren zum Vorstandsmitglied gewählt worden. Das Plenum der westdeutschen Rektorenkonferenz hat ihn in die Ständige Kommission für Planungs-, Kapazitäts- und Organisationsfragen bestellt.

Prof. Dr. **C. Schirren**, Direktor der Abteilung für Andrologie im Zentrum für Reproduktionsmedizin am Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf, ist von der Deutschen Gesellschaft zum Studium der Fertilität und Sterilität zum Ehrenmitglied gewählt worden.

Prof. Dr. **H.-J. Gerth**, Leiter der Abteilung Virologie und Epidemiologie am Hygiene-Institut der Universität Tübingen, wurde zum Prodekan der Medizinischen Fakultät Theoretische Medizin gewählt.

Prof. Dr. **D. Gupta**, Direktor der Abteilung für Laboratoriumsdiagnostik der Stoffwechsel- und Hormonkrankheiten der Universitäts-Kinderklinik Tübingen, wurde von der Argentinischen Gesellschaft für Psychoneuroendokrinologie zum Ehrenmitglied im Wissenschaftlichen Vorstand gewählt.

Dr. rer. nat. **H. Liebich**, Priv.-Dozent für klinische Chemie, Abteilung Innere Medizin IV (Schwerpunkt: Klinische Chemie und Stoffwechselkrankheiten) der Medizinischen Universitätsklinik, Tübingen, wurde auf eine C2-Professur für klinische Chemie berufen.

Dr. med. Dr. rer. nat. **Hermann Wisser**, Professor für Klinische Chemie, Chefarzt des Abteilungsbereichs Klinische Chemie/Laboratoriumsmedizin und zur Zeit Ärztlicher Direktor des Robert-Bosch-Krankenhauses, Stuttgart, hat den an ihn ergangenen Ruf auf das Ordinariat für Klinische Biochemie an der Universität Bonn abgelehnt.

Professor Dr. J. R. **Kalden**, Vorstand des Universitätsinstituts und der Poliklinik für Klinische Immunologie und Rheumatologie, Erlangen-Nürnberg, ist von der Gesellschaft für Immunologie zum Präsidenten wiedergewählt worden. Die Amtsperiode umfaßt vier Jahre und damit die Ausrichtung des Weltkongresses für Immunologie 1989 in Berlin. Der Bundesminister für Jugend, Familie und Gesundheit hat Professor Kalden in den Wissenschaftlichen Beirat für Sera und Impfstoffe berufen.

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. **Johannes Büttner**, Hannover, und Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. **Dankwart Stamm**, München, sind mit der Scherer-Medaille der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie ausgezeichnet worden.

Dr. **Georg Peters**, Köln, erhielt die Venia legendi für Med. Mikrobiologie und Hygiene.

Prof. Dr. **Manfred Eggstein**, Tübingen, wurde für 4 Jahre in den Vorstand, und für das Jahr 1988 zum Kongreß-Präsidenten der Deutschen Diabetes-Gesellschaft gewählt.

## Leserzuschriften

### Sexuell übertragene Infektions- erkrankungen

Im Maiheft (BDL 9: 41–43) berichteten wir unter obiger Überschrift über das IX. Interdisziplinäre Forum „Fortschritt und Fortbildung in der Medizin“ der Bundesärztekammer im Januar 1985 in Köln. Wir erhielten dazu folgende Zuschrift:

... Im letzten Absatz dieses Referates wird ausgeführt, daß „bei penicillinresistenten Go-Stämmen andere Antibiotika in Frage kommen (Ampicillin, Tetracycline, Cephalosporine)“. Hier scheint mir eine Korrektur erforderlich, da Ampicillin selbst ja auch ein penicillinase-labiles Penicillin und daher gegen PPNG-Stämme [penicillase-producing *Neisseria gonorrhoeae*, die Red.] absolut unwirksam ist ... Korrekt wäre hier ein Hinweis auf das Spectinomycin, sowie die modernen Cephalosporine der vierten Generation, da PPNG-Stämme erfahrungsgemäß auch eine hohe Tetracyclin-Resistenz aufweisen.

Prof. Dr. med. T. Naumann  
Moorenstraße 5  
4000 Düsseldorf

## Buchbesprechungen

### Farbatlas der Infektionskrankheiten

Von H. P. Lambert und W. E. Farrar, Deutsche Übersetzung von W. Seidemann. VIII, 308 Seiten, 772 Abbildungen, 25,2 x 30,7 cm, gebunden. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1984, ISBN 3-13-650101-2, DM 168,-.

Harold P. Lambert (London) und W. Edmund Farrar (Charleston) haben einen Farbatlas der Infektionskrankheiten herausgegeben, um, wie sie im Vorwort schreiben, eine umfassende bildliche Darstellung der klinischen Erscheinungsbilder dem praktizierenden und klinisch tätigen Arzt zur Verfügung zu stellen, darüber hinaus aber auch dem klinischen Mikrobiologen und Hochschullehrer Anschauungsmaterial zu liefern. Die Autoren haben bewußt auf die Darstellung „spektakulärer“ Fälle zugunsten der Bilder „gewöhnlicher“ Erkrankungen verzichtet.

Der Inhalt des Buches ist nach der Lokalisation der Erreger gegliedert. Die einzelnen Kapitel behandeln Infektionen der oberen und unteren Atemwege und des zentralen Nervensystems, ferner die kutanen Manifestationen, die gastrointestinale und biliären Infektionen, die Infektionen der Harnwege und des Beckens, die sexuell übertragbaren Erkrankungen, die disseminierten Infektionen und die Augeninfektionen. Der Tbc und den Parasiten sind gesonderte Kapitel gewidmet. Im Schlußkapitel finden sich auf 12 Seiten einige Beispiele von Erregern im mikroskopischen und kulturellen Bild, sowie auf weiteren 5 Seiten elektronenmikroskopische Abbildungen von Viren. Vermißt wird die Erwähnung der Infektionen mit *Listeria monocytogenes*. Bei der

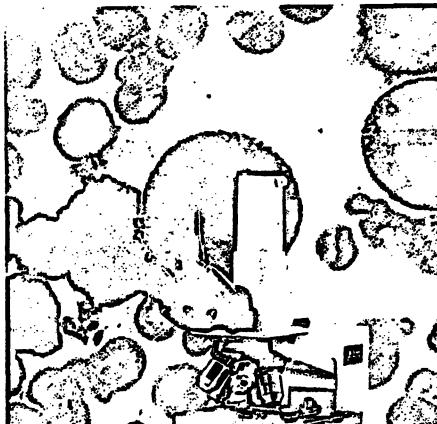
Wer forscht, braucht Nikon.

Nikon bietet ein breites, unverwechselbares Programm an Mikroskopen für alle Bereiche der medizinischen Anwendung.

Z.B.: Das Semi-Forschungsmikroskop OPTIPHOT, die Labormikroskope LABOPHOT und ALPHAPHOT sowie das Routine mikroskop Nikon SE. Alle sind von anerkannt hoher mechanischer und optischer Qualität und für die Mikrofotografie hervorragend geeignet. Und das sind einige der unübertroffenen Qualitätsmerkmale:

- CF-Objektive (CF = frei von chromatischer Aberration) für alle Betrachtungsarten.
- Trocken-, Immersions-, Phasenkontrast- und Dunkelfeldkondensoren.
- 50 oder 100 W Halogen, zentrierbar auf optische Achse oder 20 W vorzentriert.
- Auflichtfluoreszenzen in Halogen und HBO.
- Fotodokumentation über Nikon-Mikroflexen oder vorhandene Spiegelreflex-Kamera.

## Nikon in der MEDIZIN



Semi-Forschungsmikroskop  
OPTIPHOT

Ob OPTIPHOT, LABOPHOT, ALPHAPHOT oder Nikon SE Ihre Anforderungen erfüllt, ist schnell festzustellen, indem Sie damit arbeiten. Auf Probe, wenn Sie wollen. Fordern Sie es an!

Nikon

### Infos kommen sofort!

Bitte einsenden an:  
Nikon GmbH, Instrumentenvertrieb  
Tiefenbroicher Weg 25, 4000 Düsseldorf 30  
Telefon: (0211) 4157-0

Ich möchte ein  OPTIPHOT,  LABOPHOT,  ALPHAPHOT,  Nikon SE 14 Tage zur Probe, kostenlos und unverbindlich.

Bitte senden Sie ausführliches Prospektmaterial.

Name: \_\_\_\_\_

Strasse: \_\_\_\_\_

Ort: \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_

11-12-85

**Fusoborreliose fehlt die Erwähnung der Angina plaut-vincenti mit dem typischen Tonsillarulkus.**

Die bemerkenswert guten Farbaufnahmen der klinischen Erscheinungsbilder werden durch Zeichnungen, mikroskopische und histologische Abbildungen, Röntgenbilder, Sonogramme, Szintigramme und Computertomogramme ergänzt.

Das instruktive Bildmaterial wird von einem kurzen Text begleitet. Der vorliegende Band ersetzt kein Lehrbuch der Infektionskrankheiten, liefert aber eine wertvolle bildliche Ergänzung eines solchen und dürfte für die klinische Diagnostik und Differentialdiagnostik von großem Nutzen sein.

S. Hauck

## High Performance Liquid Chromatography in Biochemistry

**Hrsg. von A. Henschen, K.-P. Hupe, F. Lottspeich, W. Voelter, 638 Seiten, gebunden. VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, 1985. ISBN 3-527-26057-9. DM 198,-.**

Chromatographische Methoden, ganz besonders die HPLC, gehören zum unentbehrlichen Rüstzeug der theoretischen wie der klinischen Biochemie. Die vorhandene umfangreiche Literatur zu den Grundlagen und der Applikation der HPLC sind für den Einzelnen nicht mehr überblickbar, sei es hinsichtlich der Wahl der Trennmedien, der Lösungsmittel, der Trennungs- oder der Detektionsbedingungen. Hier bietet das vorliegende Vielmännerbuch eine ausgezeichnete Zusammenstellung erprobter Applikationen mit umfangreichen Literaturhinweisen, die vergleichbare Literaturübersichten, wie sie etwa von HPLC-Geräte-Herstellern zur Verfügung gestellt werden, weit in den Schatten stellt.

Im Einzelnen behandelt das Buch Grundlagen chromatographischer Methodik, Säulenwahl, Ausrüstung (Pumpen und Detektor). Es folgen Kapitel zu Applikation bei Aminosäuren, Peptiden, Proteinen, Peptidhormonen, Biogenen Aminen, Lipiden, Kohlehydraten, Nucleinbasen, Nucleosiden und Nucleotiden, Porphyrinen, Steroidhormonen, Vitaminen, Organischen Säuren und Pflanzeninhaltsstoffen wie Saponinen, Glycosiden und Alkaloiden. Die einzelnen Kapitel sind außerordentlich übersichtlich gegliedert und jeweils mit einem Literaturverzeichnis versehen. Ein umfangreicher Index erleichtert den Zugang zu dem Werk.

Angesichts der derzeitigen Diskussion um den klinischen Wert des chromatographischen Nachweises von Pteridinen mittels HPLC, insbesondere von Neopterin, überrascht es, daß einer der Vorkämpfer für die Neopterinbestimmung zwar Mitherausgeber und Co-Autor ist, aber diese Substanzen in dem Buch nicht einmal am Rande erwähnt werden. Es wird dies wohl einer zweiten Auflage vorbehalten bleiben, sofern sich das Neopterin-Problem bis dahin nicht von selbst in Luft aufgelöst hat.

Insgesamt kann das Buch jedem, der in irgend einer Weise mit HPLC in der theoretischen, präparativen, analytischen oder klinischen Chemie, Biochemie oder Pharmakologie zu tun hat, sehr empfohlen werden.

B. Ziegler

## AIDS

1981 wurde erstmals das „Acquired Immune Deficiency Syndrome“ (AIDS) als gehäuftes Auftreten von *Pneumocystis-cari-*ni-Infektionen bzw. Kaposi-Sarkomen bei Homosexuellen beschrieben. Die Geschwindigkeit, mit der sich die Krankheit ausbreitete, die hohe Letalität und die zahlreichen, zum Teil sensatio-nell aufgemachten Pressemitteilungen ließen diese Erkrankung zur meist diskutierten in der Öffentlichkeit werden. Von zahlreichen Institutionen veröffentlichte Merkblätter sollen die Bevölke- rung informieren und eine durch die Massenmedien zum Teil verursachte Hysterie vermeiden helfen. Natürlich liegen auch eine Reihe von Fachpublikationen vor.

An den Arzt wendet sich das von E. B. Helm und W. Stille herausgegebene Buch AIDS, das auf Vorträgen, die auf einer im Herbst 1983 veranstalteten Informationstagung der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie gehalten wurden, basiert. Es wurde jedoch aktualisiert und um wesentliche Beiträge ergänzt. Zu Beginn geben Stille und Helm eine Definition des Krankheitsbildes. Unverständlichweise fehlen bei diesem Beitrag die Literaturangaben. Einen Überblick über die Epidemiologie gibt L'age-Stehr. Es wird über die virologische Ätiologie (Kurth) und die immunologischen Veränderungen (Bergmann u.a.) berichtet, wie über morphologische Befunde (Schmidts u.a.). Ausführlich wird über Klinik und Verlauf von LAS (Lymphadenopathie-Syndrom) und AIDS bei Patienten aus dem Frankfurter Raum referiert (Helm u.a.), wie über Diagnostik und Klinik der *Pneumocystis-cari-*ni-Pneumonien (Tuengerthal u.a.) und über die besondere Manifestationsform des Kaposi-Sarkoms (Staszewski). Eine Beschreibung der bei dem Krankheitsbild auftretenden Virusinfektionen (Eichenlaub) und ZNS-Veränderungen, wie die Toxoplasma-gondii-Enzephalitis (Enzensberger u.a.) sowie das Gay Bowel-Syndrom (Helm und Ahrens) und das *Mycobacterium avium* intracellulare als Krankheitserreger (Jakschik) runden die Übersicht ab. Ein letztes Kapitel ist dem Zusammenhang von Hämophilie, Bluttransfusion und AIDS (Scharrer) gewidmet.

Das Büchlein gibt einen fundierten Überblick über die Materie und kann jedem empfohlen werden, der sich über die Merkblätter hinaus etwas intensiver mit dieser Krankheit beschäftigen will.

Eine weitere Publikation berichtet von einer Tagung über „Die Bedeutung menschlicher lymphotroper Retroviren für das Blutspendewesen“, die von der Deutschen Gesellschaft für Bluttransfusion und Immunhämatologie, der Sektion Virologie der DGHM, der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten und dem Deutschen Grünen Kreuz im Frühjahr 1985 durchgeführt wurde. Hier wird ausführlicher über die Methoden zum Nachweis von HTLV III-Infektionen mit ELISA, Western blot und indirekter Immunfluoreszenz eingegangen. Die Ergebnisse eines Blutspender-Screenings werden interpretiert. Über die Schwierigkeiten epidemiologischer Studien wird berichtet und die bisherigen Resultate mitgeteilt. Wenn auch in der Zwischenzeit das Anti-HTLV-III-Screening bei Blutspendern obligatorisch ist, so kann doch jedem, der mit diesem Gebiet zu tun hat, die Lektüre empfohlen werden.

Für den medizinischen Laien gedacht ist das von Norbert Kathke, dem Leiter der Münchner Gesundheitsbehörde, herausgegebene Büchlein „AIDS“. Es beschreibt in knapper, verständlicher Form die Krankheiterscheinungen und Verlaufsformen von AIDS, Risikogruppen und Risikokontakte sowie den HTLV-III-Test und seine Bedeutung. Wiedergegeben sind außerdem zwei Interviews mit Prof. Dr. Robert C. Gallo, der das HTLV-III-Virus identifizierte und Prof. Dr. Jean-Claude Cherman vom Institut Pasteur, Paris. Abgedruckt sind ferner die von der Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung herausgegebenen Merkblätter. Fast die Hälfte des Buches nehmen der volle Wortlaut des Bundeseu-chengesetzes und des Gesetzes zur Bekämpfung der Ge-schlechtskrankheiten ein. In beiden Gesetzen ist AIDS als melde-pflichtige Erkrankung nicht erwähnt. Wurden die beiden Geset-zestexte nur abgedruckt, um den Umfang des Büchleins zu vergrößern und es damit etwas gewichtiger erscheinen zu lassen?

**AIDS, Acquired Immune Deficiency Syndrome.** Hrsg. von E. B. Helm und W. Stille. VIII + 187 Seiten, broschiert. Verlag W. Zuckschwert, München 1985. ISBN 3-88603-3. DM 40,-.

**Die Bedeutung menschlicher lymphotroper Retroviren für das Blutspendewesen.** Bericht von der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Bluttransfusion und Immunhämatologie e.V., der Sektion Virologie der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V., des Deutschen Grünen Kreuzes, Wiesbaden 1985. Hrsg. von F. Deinhardt und W. Stan-gel. 96 Seiten, broschiert. Die Medizinische Verlagsgesellschaft mbH, Marburg/Lahn 1985. ISBN 3-88809-050-4.

**AIDS — Acquired Immune Deficiency Syndrome.** Von N. Kathke. 144 Seiten, broschiert. Verlag R. S. Schulz, Percha 1985. ISBN 3-7962-0159-8. DM 19,80.

W. H.

H. Bürger, Z. Hussain

# Tabellen und Methoden zur medizinisch-bakteriologischen Laborpraxis

**Isolierung und Identifizierung pathogener Mikroorganismen sind die Voraussetzungen für Diagnose, Therapie, Verhütung von Infektionen und zur Infektionskontrolle.**

In dem vorliegenden Buch werden die bisher in jedem qualifizierten mikrobiologischen Labor eingeführten kulturellen und biochemischen Verfahren beschrieben.

**Die wichtigsten Daten von ca. 400 als Krankheitserreger geltenden oder aus differentialdiagnostischen Gründen im Bereich der Humanmedizin interessierenden Bakterienspezies sind in einem kompakten Abriss zusammengefaßt.**

Der erste Teil des Buches informiert über Gewinnung, Transport und Verarbeitung von Untersuchungsmaterialien, der Hauptteil enthält sehr ausführlich kommentierte Tabellen zur Identifizierung der Mikroorganismen, und im Anschluß daran werden die im Text erwähnten Methoden unter Angabe von Bezugsquellen für notwendige Hilfsmittel erläutert.

Das zum Gebrauch am Arbeitsplatz bestimmte Buch wendet sich an Mikrobiologen, Hygieniker, Pharmazeuten, medizinisch-technische Assistentinnen und alle diejenigen, die routinemäßig bakteriologische Untersuchungen durchführen oder sich im Praktikum auf diese Tätigkeit vorbereiten.

-----  -----

**An Verlag Kirchheim, Kaiserstraße 41, 6500 Mainz**

Datum:    Unterschrift:

**Format 17 × 24 cm,  
256 Seiten,  
Abbildungen,  
Tabellen,  
PVC-Einband,  
ISBN 3-87409-006-X,  
DM 68,—**

## Bezug über Verlag oder Fachbuchhandlung

**VERLAG  
KIRCHHEIM  
MAINZ**

## Tagungen

**Bad Nauheim:** 1. Februar 1986 – Sektion Laboratoriumsmedizin der Akademie für Ärztliche Fortbildung und Weiterbildung der Landesärztekammer Hessen.

**Themen:** Tumormarker/Bakteriologische Resistenzbestimmungen.

**Auskunft:** Akademie für Ärztliche Fortbildung und Weiterbildung der Landesärztekammer Hessen, Karl-Oehlemann-Weg 7, 6350 Bad Nauheim, Tel.: 06032/6095 oder 6096.

**Münster:** 23. bis 25. Februar 1986 – Internationales Symposium der Studiengruppe AML im Erwachsenenalter und der BMFT-Studiengruppe AML im Kindesalter zusammen mit der DGHO und der Deutschen Krebsgesellschaft über „Akute Leukemias, Prognostic Factors and Treatment Strategies“.

**Auskunft:** Prof. Dr. med. P. Dörmer, GSF-Abt. f. Experimentelle Hämatologie, Landwehrstr. 61, 8000 München 2, Tel.: 089/539461.

**Münster:** 3. bis 5. März 1986 – Gemeinsame Frühjahrstagung der Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie (VAAM) und der Sektion I der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM).

**Themen:** Biologie immobilisierter Mikroorganismen / Mycotoxine (Vorkommen, Bildung, Wirkungsweise) / Antibiotika (neue Stoffe, Biosynthese, Genetik der Produzenten) / Phytopathogene Pilze (Biochemie, Physiologie, molekulare Genetik).

**Auskunft:** Prof. Dr. H. Pape, Inst. für Mikrobiologie der Univ. Münster, Corrensstraße 3, 4400 Münster, Tel.: 0251-839824/839820.

**Stockholm (Schweden):** 7. bis 8. März 1986 – Ecological Impacts of Antibacterial Agents.

**Auskunft:** L. Eriksson, c/o SJR Travel Bureau, P.O. Box 160, S-15122 Södertälje, Sweden.

**Berlin:** 7. und 8. März 1986 – Infektionen bei Transplantationspatienten – Internationales Symposium der Freien Universität Berlin.

**Themen:** Diagnostic Aspects / Clinical and Therapeutic Aspects / Prophylactic Aspects.

**Auskunft:** Prof. Dr. H. Lode, Med. Klinik, Klinikum Steglitz, Hindenburgdamm 30, 1000 Berlin 45, Tel. 030/7982665.

**Wiesbaden:** 6. bis 10. April 1986 – 92. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin.

**Auskunft:** Büro der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Humboldtstraße 14, 6200 Wiesbaden, Tel.: 06121/307946.

**Lacco Ameno d'Ischia (Naples) Italien:** 23. bis 26. April 1986 – 3rd International Conference on Human Tumor Markers, Biology and Clinical Applications.

**Auskunft:** Organizing Secretariate, A.L.M. s.r.l., Divisione Congressi, Via Lattuada, 26, I-20135 Milan, Italy.

**Jerusalem (Israel):** Mai 1986 – FEMS-Symposium „Legionella, Man and Its Environment“.

**Auskunft:** Dr. H. Bercovier, Israel Ref. Center for Legionella, Dept. of Clinical Microbiology, The Hebrew Univ.-Hadassah Medical School, P.O. Box 1172, Jerusalem/Israel.

**Brüssel (Belgien):** 1. bis 3. Mai 1986 – XXXIV. Annual Colloquium Protides of the Biological Fluids.

**Themen:** Synthetic Peptides / Acute Phase Response / Advances in IEF.

**Auskunft:** Colloquium „Protides of the Biological Fluids“ Secretariate, Institute for Medical Biology, Alsembergsesteenweg 196, Chaussée d'Alsemberg, B-1180 Brussels, Tel. (02) 2380511, (int) 32-2-3480511.

**Banff, Alberta (Canada):** 4. bis 9. Mai 1986 – 5th International Conference on Comparative Virology.

**Auskunft:** Prof. E. Kurstak, Dept. of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, Univ. of Montreal, P.O. Box 6128, Succ. A. Montreal, Quebec H3C 3J7/Canada.

**San Francisco (USA):** 18. bis 23. Mai 1986 – 10th Intern. Symposium on Column Liquid Chromatography.

**Auskunft:** Shirley E. Schlessinger, 400 East Randolph Drive, Chicago, Ill. 60601, USA, Tel.: (312) 527-2011.

**Izmir (Türkei):** 21. bis 23. Mai 1986 – FEMS-Symposium „Ondermatophytes and Dermatophytes in Man and Animals“.

**Auskunft:** Dr. E. Tumbay, Dept. of Microbiology, Faculty of Medicine, Ege Univ., Bornova, Izmir/Türkei.

**Freiburg:** 22. bis 24. Mai 1986 – 20. Wissenschaftliche Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V.

**Themen:** Immunbiologie der Mykosen / Labordiagnostik der Mykosen / Antimykotische Chemotherapie.

**Auskunft:** Frau H. Bayer, Institut für Parasitologie und Mykologie, Zentrum für Hygiene, Hermann-Herder-Str. 11, 7800 Freiburg i. Br., Tel.: 0761/2032171.

**Berlin:** 25. bis 30. Mai 1986 – 2. Weltkongress Lebensmittelinfektionen und -intoxikationen.

**Auskunft:** Generalsekretariat Weltkongress, c/o Institut f. Veterinärmedizin, Postfach 330013, 1000 Berlin.

**Palma de Mallorca (Mallorca) Spain:** 26. bis 28. Mai 1986 – 2nd Congress of the Spanish Society of Infectious Diseases and Symposium of the European Society of Clinical Microbiology on Phagocytic Cell Defences.

**Auskunft:** P. Alomar, Departamento de Microbiología, C.S. Virgen de Lluch, 07014, Palma de Mallorca, Spain.

**Tirrenia (Pisa) Italy:** 26. bis 28. Mai 1986 – 7th Int. Symposium on Future Trends in Chemotherapy.

**Themen:** New beta-lactams / New aminoglycosides / New macrolides / Third generation quinolones / Monophosphams, Monobactams, Monocarbams / New beta-lactamase inhibitors / Broad spectrum penicillin / Thienamycin / Anti-bacterial pro-drugs / Phosphonic antibiotics / Rifamycin antibiotics / New antiparasitics / New systemic and topical antifungal drugs / Nitroimidazoles / Sulphamidics / Antiseptics / New drugs in tuberculosis therapy / Antiviral drugs / Interferon and interferon-inducers / New anthracyclines / New compounds of microbial origin with anticancer activity / Cyclosporins / Immuno-modulators of microbial origin / Low molecular weight immunomodifiers / Chemo-immunotherapy / Topical chemotherapy / Retinoids / Cytostatic antibiotics / Genetic engineering chemotherapy / New vistas in cancer chemotherapy / General problems in antibacterial chemotherapy / Antimalarial drugs / Host defence / Post-antibiotic effects / Teichoplanins / Atypical mycobacteria chemotherapy / Toxoplasmosis chemotherapy / CNS problems and antibiotics to reach CNS.

**Auskunft:** Prof. Aldo Bertelli, Inst. of Pharmacology, Univ., Via Roma, 55-56100 Pisa, Italy, Tel.: 050/22312-46009.

# Farbstoffe für Mikroskopie

Farblösungen und Reagenzien

Bakteriologie  
und Haematologie

Preisliste auf Anforderung

CHROMA-Gesellschaft Schmid GmbH & Co.  
Küferstraße 2, Industriegebiet Ghai, 7316 Königslutter  
Telefon 07024/83646, Telex 7267462



**Bari (Italien):** 29. Mai bis 1. Juni 1986 – **International Symposium "Endotoxin – Structural Aspects and Immunobiology of Host Responses".**

**Auskunft:** Prof. Dr. E. Th. Rietschel, Forschungsinstitut Borstel, Parkallee 40, 2061 Borstel, Tel.: 04537/10-201.

**Rotterdam (Niederlande):** 4. bis 6. Juni 1986 – **International Symposium on "Hormonal Manipulation of Cancer: Peptides, Growth Factors and New (Anti)Steroidal Agents".**

**Auskunft:** Congress Secretariat/Trial- and Data Dept., Int. Symposium "Hormonal Manipulation of Cancer", The Dr Daniel den Hoed Cancer Center, P.O. Box 5201, NL-3008 AE Rotterdam.

**Montreal (Canada):** 8. bis 13. Juni 1986 – **8th International Symposium on Pteridines and Folic Acid Derivatives – Chemical, Biological and Clinical Aspects.**

**Auskunft:** Pteridine Symposium Secretariat, 3450 University Street, Montreal, Quebec, Canada H3A 2A7.

**Ronneby Brunn (Schweden):** 15. bis 19. Juni 1986 – **4th International Symposium on Infections in the Immunocompromised Host.**

**Auskunft:** A. Forsgren, Dept. of Medical Microbiology, Univ. of Lund, Mamo General Hospital, S-21401 Malmö, Sweden.

**Brussels (Belgien):** 22. bis 25. Juni 1986 – **Second Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology.**

**Themen:** Andrology / cryobiology / experimental mammalian embryology / teratogenesis / in vitro fertilization / legal and ethical aspects of human reproduction / neuroregulation of hormone secretion / ultrasound.

**Auskunft:** Prof. Dr. A. Van Steirteghem, Academic Hospital, Vrije Universiteit Brussel, Laarbeeklaan 101, B-1090 Brussels, Belgium.

**Paris (Frankreich):** 25. bis 29. Juni 1986 – **2nd World Congress on Sexually Transmitted Diseases.**

**Auskunft:** Dr. André Siboulet, Inst. Alfred-Fournier, 25 boulevard Saint-Jacques, 75680 Paris Cedex 14/Frankreich.

**Bristol (England):** 29. Juni bis 3. Juli 1986 – **3rd International Congress of Pediatric Laboratory Medicine.**

**Auskunft:** Mrs Anne Green, Dept. of Clinical Chemistry, The Children's Hospital, Ladywood, Middleway, GB-Birmingham, B16 8ET.

**Toronto (Canada):** 6. bis 11. Juli 1986 – **6th International Congress of Immunology.**

**Auskunft:** Prof. B. Cinader, Institute of Immunology, Med. Sciences Bldg., Univ., Toronto, Ontario, M5S1Ab, Canada.

**München:** 20. bis 26. Juli 1986 – **IX. International Congress of Infectious and Parasitic Diseases.**

**Themen:** Neue virale und bakterielle Infektionen / AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) / Infektionen bei immundefizienten Patienten / Fortschritte in der Entwicklung neuer Impfstoffe gegen Infektionen durch Viren, Bakterien und Parasiten / Bedeutung der Gentechnologie in der Herstellung neuer Impfstoffe / Antivirale Chemotherapie / Therapie mit neu entwickelten Antibiotika und Chemotherapeutika / Durch Antibiotika induzierte Resistenzen / Epidemiologie der parasitären Erkrankungen / Probleme der Chemoprophylaxe und Therapie der Malaria / Neue Aspekte und Fortschritte bei der Diagnose und Therapie von Hepatitis, Herpes-Virus-Infektionen, Infektionen des Respirationstraktes, Infektionen durch Mykobakterien, Mykosen, nosokomialen und iatrogenen Infektionen, Durchfallserkrankungen, parasitären Erkrankungen, Zoonosen.

**Auskunft:** Secretariat, Mrs. C. Schäfer, Abt. f. Infektions- und Tropenmedizin der Univ., Leopoldstr. 5, 8000 München 40, Tel.: 089/6372929.

**Hannover:** 23. bis 26. September 1986 – **Kongress der Deutschen Gesellschaft für Bluttransfusion und Immunhämatologie.**

**Themen:** Risikominimierung bei Blut- und Zytopeniespendern / Virus-sicherheit (AIDS) / Autotransfusion / Lymphokine / Knochenmarktransplantation / Supportive Therapie (Thrombozyten-, Leukozytentransfusion, HLA-Serologie, DR- und HLA-Typisierung, Hämotherapie bei fortgeschrittenen Tumor- und Leukämieerkrankungen).

**Auskunft:** Dr. med. H. Schmitt, DRK-Blutspendedienst Niedersachsen, Eldagsener Str. 38, 3257 Springe 1, Tel.: 05041/772-226.

## Zitat:

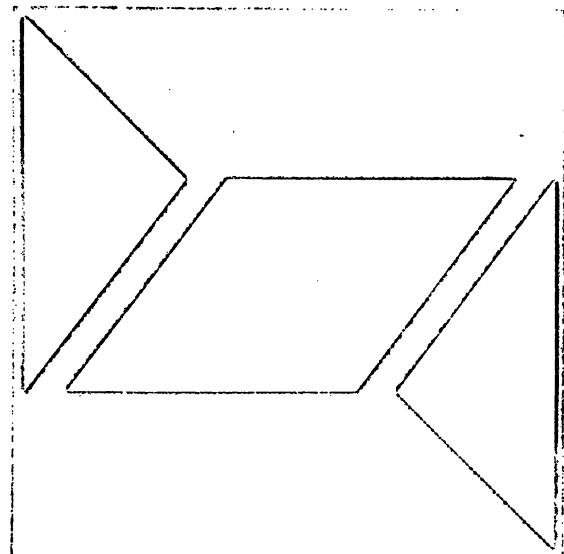
„Und tatsächlich kann man jedem Kollegen, der eine Tätigkeit als Arzt in einer Kassenpraxis anstrebt oder als Alternative erwägt, nur den Rat geben, sich möglichst rasch nach einem geeigneten Platz umzusehen, da es voraussichtlich bald vorbei ist mit der Niederlassungsfreiheit im herkömmlichen Sinne.“

(Dr. Jörg D. Hoppe, 1. Vorsitzender des Marburger Bundes, in „klinikarzt“ vom 8.11.1985)

# Glucose

## Gluc-DH® – die hochspezifische Methode für das Routinelabor

Zur Früherkennung und regelmäßigen Überwachung bei der Behandlung des Diabetes mellitus



- ⊕ Spezifisch für β-D Glucose
- ⊕ Keine Interferenzen durch Antikoagulanten und Pharmazeutika
- ⊕ Für alle Körperflüssigkeiten
- ⊕ Haltbarkeit der Reaktionslösung bei Raumtemperatur 4 Wochen
- ⊕ Systemreagenzien
- ⊕ Einfache Durchführung
- ⊕ Manuell, mechanisiert
- ⊕ Arbeitsvorschriften für alle gängigen Analysengeräte

Weitere Informationen senden wir Ihnen auf Wunsch gerne zu.

## Terminkalender

### Januar 1986

22.-25. 1. Köln: 10. Interdisziplinäres Forum „Fortschritt und Fortbildung in der Medizin“ (BDL 1985, 123)  
 26. 1.-1. 2. Haldensee/Tirol: Diagnostik leukämischer und myelodysplastischer Erkrankungen (BDL 1985, 123)  
 27.-31. 1. Tübingen: Einführung in den Radioimmunoassay (BDL 1985, 123)

### Februar 1986

1. 2. Bad Nauheim: Sektion Laboratoriumsmedizin: Tumormarker/Bakt. Resistenzbestimmungen (BDL 1986, 134)  
 10.-14. 2. Tübingen: Humane monoklonale Antikörper: Herstellung und Anwendung (BDL 1985, 106)  
 10.-14. 2. Innsbruck: 15. Postpromotioeller Immunhistochemiekurs (BDL 1985, 123)  
 13.-14. 2. Tübingen: Gaschromatographische-massenspektrometrische (GC-MC) Methoden in der biochemischen, klinisch-chemischen und toxikologischen Analytik (BDL 1985, 123)  
 17.-24. 2. Tübingen: Grundkurs im Strahlenschutz (BDL 1985, 123)  
 20.-21. 2. Gießen: Neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Reproduktion (BDL 1985, 106)  
 23.-25. 2. Münster: Akute Leukemias, Prognostic Factors and Treatment Strategies (BDL 1986, 134)

### März 1986

3.- 5. 3. Münster: Gemeinsame Frühjahrstagung der VAAM und der Sektion 1 der DGHM (BDL 1986, 134)  
 4.- 8. 3. München: 18. Deutscher Krebskongreß (BDL 1985, 106)  
 7.- 8. 3. Berlin: Infektion bei Transplantationspatienten (BDL 1986, 134)  
 7.- 8. 3. Stockholm: Ecological Impacts of Antibacterial Agents (BDL 1986, 134)  
 23.-28. 3. Washington (U.S.A.): Annual Meeting of the American Society for Microbiology (BDL 1985, 106)

### April 1986

6.-10. 4. Wiesbaden: 92. Tagung der Deutschen Ges. f. Innere Medizin (BDL 1986, 134)  
 23.-26. 4. Lacco Ameno d'Ischia: Int. Conference on Human Tumor Markers (BDL 1986, 134)

### Mai 1986

Mai Jerusalem: FEMS-Symp. „Legionella, Man and Its Environment“ (BDL 1986, 134)  
 1.- 3. 5. Brüssel: XXXIV. Annual Colloquium Protides of the Biological Fluids (BDL 1986, 134)  
 4.- 9. 5. Banff: 5th Intern. Conference on Comparative Virology (BDL 1986, 134)  
 18.-23. 5. San Francisco: Int. Symposium on Column Liquid Chromatography (BDL 1986, 134)  
 21.-23. 5. Izmir: FEMS-Symp. „Ondermatophytes and Dermatophytes in Man and Animals“ (BDL 1986, 134)  
 22.-24. 5. Freiburg: 20. Wiss. Tag. der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (BDL 1986, 134)

25.-30. 5. Berlin: Weltkongreß Lebensmittelinfektion u. -intoxikationen (BDL 1986, 134)

26.-28. 5. Palma de Mallorca: Congress of the Spanish Soc. of Infectious Diseases (BDL 1986, 134)  
 Tirrenia: Int. Symposium on Future Trends in Chemotherapy (BDL 1986, 134)  
 Bari: Int. Symp. „Endotoxin – Structural Aspects and Immunobiology of Host Responses“ (BDL 1986, 135)

### Juni 1986

4.-6. 6. Rotterdam: Int. Symposium on „Hormonal Manipulation of Cancer: Peptides, Growth Factors and New (Anti)-Steroidal Agents“ (BDL 1986, 135)  
 8.-13. 6. Montreal: Int. Symposium on Pteridines and Folic Acid Derivatives (BDL 1986, 135)  
 15.-19. 6. Ronneby Brunn: Int. Symposium on Infections in the Immunocompromised Host (BDL 1986, 135)  
 22.-25. 6. Brüssel: Second Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology (BDL 1986, 135)  
 25.-29. 6. Paris: 2nd World Congress on Sexually Transmitted Diseases (BDL 1986, 135)  
 29. 6.- 3. 7. Bristol: 3rd Int. Congress of Pediatric Laboratory Medicine (BDL 1986, 135)

### Juli 1986

6.-11. 7. Toronto: Int. Congress of Immunology (BDL 1986, 135)  
 20.-26. 7. München: Int. Congress of Infectious and Parasitic Diseases (BDL 1986, 135)

### September 1986

23.-26. 9. Hannover: Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Bluttransfusion und Immunhämatologie (BDL 1986, 135)

## Nach Feierabend

### Signatur

Bele Bachem gestaltete das Objekt Nr. 2 von „SIGNATUR – Zeit · Schrift · Bild“, das in gleicher Aufmachung wie die Erstausgabe, die wir im Maiheft vorstellten, erschienen ist. „Tauben flogen durch meinen Kopf“ schreibt Bele Bachem in diesem Heft, und Tauben beherrschen die skurrilen surrealistischen Zeichnungen. Eine Augenweide für Bele-Bachem-Freunde. Diesem Stil paßt sich der beigegebene Text an, der in Form der Ich-Erzählung die Erlebnisse und Empfindungen eines krankelnden Kindes in einem absonderlichen Elternhaus, in dem sich merkwürdige Begebenheiten abspielen, beschreibt.

**SIGNATUR.** Herausgeber: Hans Theo Rommerskirchen. Verlag: Rommerskirchen Rolandshof, 5480 Remagen-Rolandseck, Telefon: 02228/6001-0. Auflage 990, einzeln handsigniert. Endpreis einschließlich Acrylglasrahmen im Abonnement DM 145,-, Einzelpreis DM 195,-

Für Ihre Bibliothek

**Einbanddecke  
für den Jahrgang 1985  
der Zeitschrift  
Laboratoriumsmedizin  
zum Preis von DM 21,80**

Bestellung über:  
 Verlag Kirchheim + Co  
 Postfach 2524  
 6500 Mainz

phagen. Auch aus diesem Grunde stehen die Eosinophilen bei der Phagozytose im Hintergrund.

Nicht klar ist die Existenz von cytophilem IgE auf eosinophilen Zellen. Entgegen der allgemeinen Literaturmeinung findet man sporadische Angaben über IgE an Eosinophilen in etwa 25–30% der untersuchten Zellen. Ähnlich verhält es sich mit der Beschreibung von C 3a und C 5a.

Die Bedeutung der eosinophilen Granulozyten bei der immunbiologischen Regulation liegt in ihrer Funktion auf die Homeostase der Mediatoren (Freisetzung – Inaktivierung). Darüber hinaus können die z. B. bei Parasitenbefall ein cytotoxisches Potential unter Vermittlung von IgG exprimieren. Dies erinnert an die ADCC und erklärt den protektiven Effekt von zirkulierenden Immunkomplexen auf Parasiten, weil eine zellvermittelte Zerstörung der Krankheitserreger durch eosinophile Granulozyten verhindert wird.

## 2.2.5. Basophile und Mastzellen

Die Reaktion des IgE-Fc-Rezeptors dieser Zellen und seine entsprechende Reaktion während einer Anaphylaxie sind der Prototyp der Cytophilie. Da dieser Rezeptor eine unvergleichliche Substratspezifität aufweist, reagiert er nur mit IgE einer Spezies. Man nennt den Antikörper daher homocytotrop. Spezifität und Affinität des Rezeptors bleiben unerreicht und erinnern entfernt an die Bindungsstelle für IgG an Makrophagen. Daher sind beide Zelltypen auch stets mit nativen Immunglobulinen besetzt. Dies ist im Unterschied zu Neutrophilen, Thrombozyten und Lymphozyten, die nur unwesentlich natives IgG binden. Erst wenn die Fc-Region der Gammaglobuline durch eine Immunkomplexbildung verändert wird, treten deutlich meßbare Interaktionen zu den letztgenannten Zellen auf.

Blutbasophile und Mastzellen besitzen auch Rezeptoren für den Fc-Teil von IgG, C3a und C5a. Daher sind Wechselwirkungen mit Immunkomplexen möglich, wodurch wiederum die biologisch aktiven Substanzen, wie z. B. Histamin, Heparin, SRS-A (Slow Reacting Substance der Anaphylaxie) und der plättchenaktivierende Faktor (PAF) freigesetzt werden können.

## 2.2.6. Neutrophile Granulozyten und Immunkomplexe

Bei den neutrophilen Granulozyten dominieren funktionsmäßig die Fc-Rezeptoren für IgG, C 3, C 4 und C 5. Daher binden Granulozyten sämtliche IgG-Subklassen, darüber hinaus auch teilweise IgA-Myeloproteine (Spiegelberg, pers. Mitt.). Die spezifische Bindungsstelle am IgG-Molekül liegt in der C<sub>H</sub>3-Region mit möglicher Beteiligung der C<sub>H</sub>2-Stelle (Spiegelberg, pers. Mitt.).

Die Komplementrezeptoren sind resistent gegen Trypsin- und Neuraminidasebehandlung und benötigen zur Bindung von Immunkomplexen kein Kalzium. Zwei Arten von Rezeptoren wurden beschrieben, die alle an neutrophilen Granulozyten, Makrophagen, Eosinophilen und Lymphozyten nachgewiesen werden konnten. CR<sub>1</sub>-Rezeptoren (Immuno-Adhärent-Rezeptoren) reagieren mit Immunkomplexen über C 3b und C 4b. CR<sub>2</sub>-Rezeptoren binden lösliche Immunkomplexe über C 3b. Ross (pers. Mitt.) hat einen dritten Rezeptortyp (CR<sub>3</sub>) angegeben, der mit C 3b interferieren soll.

Zusammenfassend kann man erkennen, daß die neutrophilen Granulozyten über ein sehr umfangreiches Repertoire von Komplementrezeptoren verfügen, um damit Immunkomplexe abzubauen (Tab. 3). Diese Rezeptoren entwickeln sich in Abhängigkeit von Reife und Differenzierung der Granulozyten. Nach der Expression der DR-Antigene bildet sich zunächst der C 3d-Rezeptor. Es folgen die Bindungsstellen für C 3b, C 4b und C 3d, schließlich für C 3b, C 4b. Somit ist C 3d nur an unreifen Granulozyten vertreten, C 3b, C 4b an reifen Zellen. Daher ist das Phänomen der Immunadhärenz den reifen segmentkernigen weißen Blutkörperchen vorbehalten.

Auch C 5b und C 3a-Rezeptoren wurden an neutrophilen Granulozyten beschrieben, wodurch sich zahlreiche Funktionen und Interaktionen erklären lassen. So z. B. gehören Phagozytose, Sekretion von lysosomalen Enzymen und damit die Ergänzung zur Arthus-Reaktion, ferner die Prostaglandin- und Peroxydfreisetzung hierher. Wiederum sind es relativ große, oberflächengebundene und nicht phagozytierbare Immunkomplexe, die als potente Induktoren der Granulozytentsektion aufscheinen und hinsichtlich ihrer Pathogenität rund 500 mal stärker sind als das phagozytierte Material. Darauf beruht auch ihre besondere Aktivität bei der Einleitung von Entzündungen an Basalmembranen von Glomerula und serösen Häuten.

Tab. 3: Rezeptoren an hämatopoetischen Zellen, deren mögliche Interaktion mit Immunkomplexen und biologische Folgereaktionen

Zelle	C-Rezeptor							Fc-Rezeptor				Biologische FR Phagozytose „Killing“	
	C 1q	C 3a	C 3b– C 4b	C 3bi	C 3d	C 5a	C 5b	IgG	IgM	IgA	IgE		
T-Lymphozyten	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+	–	+
B-Lymphozyten	+	–	+	–	+	–	+	+	+	+	+	–	–
Basophile Zellen	–	+	?	–	–	+	–	+	–	–	+	–	–
Eosinophile	–	+	+	–	+	+	–	+	–	–	?	+	+
Makrophagen	–	?	+	+	+	?	–	+	–	–	–	+	+
Neutrophile Granulozyten	–	+	+	+	+	+	?	+	–	+	–	+	+
Thrombozyten	+	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–
Erythrozyten	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Das Vorhandensein von C 3d (CR<sub>2</sub>) Rezeptoren an Neutrophilen ist umstritten, C 5b-Rezeptoren dürften den C 3b-Rezeptoren an den B-Lymphozyten entsprechen. Weitere Unsicherheit bestehen in der ursprünglichen Beschreibung von C 1q-Rezeptoren an B- und T-Zellen, was man neuerdings nur für B-Lymphozyten annimmt. Nach Prof. Coombs werden viele Phänomene des Zellkilling durch B-Lymphozyten übernommen (pers. Mitt.). Daraus ergeben sich ebenfalls divergierende Ansichten, die in Tabellen verschiedener Autoren ihren Niederschlag finden.

## 2.2.7. Thrombozyten

Auch diese tragen Rezeptoren für den Fc-Teil von IgG. Komplementrezeptoren sind bei aller gebotenen Vorsicht beim Menschen nicht sicher vorhanden. Thrombozyten reagieren daher mit Immunkomplexen ab einer gewissen kritischen Größe. Sie aggregieren, geben vasoaktive Faktoren und Nukleotide frei und nehmen aktiv am Prozeß der Immunkomplexkrankheit teil.

## 2.2.8. Erythrozyten

Ihre Komplementrezeptoren wurden über die Immunadhärenz gefunden. Wir wissen heute um die Existenz der C 3b-C 4b-Bindungsstellen, die mit Immunkomplexen in Wechselwirkung treten können. C 3d oder C 4d-Rezeptoren fehlen.

Außer den angeführten Zellen des hämatopoetischen Systems existieren weitere Strukturen, die mit Immunkomplexen unter physiologischen und pathologischen Bedingungen reagieren können. So z. B. exprimieren Fibroblasten nach einigen Virusinfektionen Rezeptoren für den Fc-Teil von IgG. Auch Hepatozyten, Plazentagewebe, Langerhanszellen, Glomerulumzellen, interstitielle Strukturen der menschlichen Nieren und des Plexus chorioideus gehören mit ihrem neuerdings bekannten Rezeptorbestand für Immunkomplexe in diese Reihe. Damit erklärt sich der Kliniker in eleganter Weise bisher unverstandene Phänomene, die vom diaplazentaren Transport der Rhesusantikörper bis zum cerebralen Lupus reichen.

## 2.3. Immunkomplexe und Immunregulation

Die Wechselwirkungen zwischen immunkompetenten Zellen und Antigen-Antikörper-Komplexen beeinflussen unser Abwehrsystem. Diese Tatsachen sollen dem praktisch tätigen Arzt geläufig sein, weil sie beispielsweise zur Desensibilisierung, Rhesusprophylaxe, passiven Immuntherapie und therapeutischen Komponentenseparation

Tab. 4: Zusammenhänge zwischen Antigen-Antikörper-Komplexen und immunbiologischen Folgereaktionen. Aufgrund der Wechselwirkung der Komplexe zu den Rezeptoren der oben erwähnten Zellen sind Stimulation und Blockade auf zellulärer und humoraler Ebene möglich

### Zelluläre Folgereaktionen

- a) Hemmung von Mobilität und Migration immunkompetenter Zellen.
- b) Hemmung der immunologischen Reaktion vom verzögerten Typ.
- c) Beeinflussung der receptorabhängigen zellmedierten Lymphozytenreaktionen.
- d) Blockade oder Stimulation der ADCC.

### Humorale Immunantwort

- a) Steigerung der humoralen Immunantwort durch Kooperation von Fc- und C 3-Rezeptoren.
- b) Aktivierung von Helferzellen.
- c) Bessere Antigenbindung an Makrophagen und immunkompetente Zellen.
- d) Beschleunigte Anreicherung der Antigen-Antikörper-Komplexe im Lymphfollikel.
- e) Beschleunigte DNS-Synthese der B-Zellen.

### Hemmung der T-B-Zell-Interaktionen

- a) Maskierung von Antigenrezeptoren an T-Zellen.
- b) Aktivierung von Suppressorzellen.
- c) Hemmung von Effektoren.
- d) Freisetzung von Suppressorfaktoren von B-Zellen.
- e) Hemmung der Immunantwort durch Wechselwirkung mit Antigen- und Fc-Rezeptoren an immunkompetenten Zellen.
- f) Hemmung der Immunantwort durch Wechselwirkung mit Fc-Rezeptoren an T-Lymphozyten.

herangezogen werden können. Die möglichen Folgen einer Interaktion zwischen Antigen-Antikörper-Komplexen und dem immunkompetenten System werden in Tab. 4 wiedergegeben.

Man erkennt daraus die mannigfachen Zusammenhänge, die auf zellulärer und humoraler Ebene Stimulation oder Blockade bedeuten können.

### 2.3.1. Steigerung der Antikörper-Produktion durch Immunkomplexe

Antigen-Antikörper-Komplexe im Antigenüberschluß stimulieren die humorale Immunantwort. Sie sind dabei wirkungsvoller als das Antigen allein. Die Ursache dafür liegt in der rascheren und quantitativen Anreicherung der Immunkomplexe in Lymphfollikeln und an Lymphozyten, ferner die bessere Verarbeitung der Immunkomplexe durch Makrophagen und die günstige Beeinflussung der T-B-Zell-Kooperation. Auch sprechen einige Daten für eine Stimulierung der DNS-Synthese in menschlichen Lymphozyten durch Immunkomplexe. Wahrscheinlich geht dieser Effekt von veränderten Fc-Teilen der Gamma-Globuline aus.

Aber auch über den Komplementrezeptor lassen sich B-Lymphozyten unter bestimmten Voraussetzungen aktivieren. Möglicherweise wird dieses Phänomen über C 3b eingeleitet, das durch die komplementaktivierenden Eigenschaften seitens der Immunkomplexe entsteht. Eine andere Möglichkeit der B-Zell-Stimulation besteht in der direkten Interaktion zwischen Immunkomplexen und zellfixiertem C 3b und B-Lymphozyten.

Diese Ausführungen über Zusammenhänge zwischen Immunregulation und Immunkomplexen wären ohne einen Hinweis auf die Netzwerktheorie unvollständig. Man weiß um die Möglichkeit, die Abwehrleistung durch Autoantikörper gegen die eigenen Rezeptoren zu steuern. Diese Anti-Idiotypen und Idiotypen können als Teil der V-Region von Immunglobulinen an B- oder T-Zellen sitzen oder den davon abhängigen Antikörpern zugeordnet werden. Natürlich werden auch diese Immunglobuline von anderen körpereigenen Rezeptoren erfaßt, die somit Anti-Anti-Idiotypen veranlassen. Daraus ergibt sich ein Netzwerk von Zusammenhängen, aus dem Stimulation oder Hemmung der Immunabwehr resultieren. Führt man einem Individuum aus therapeutischen Überlegungen zur Zeit der Immunisierung Anti-Idiotypen zu, so wird die Immunantwort ausbleiben. Geringe Mengen von Anti-Idiotypen, vor allem in Verbindung mit Antigenen (also Immunkomplexen) wirken dagegen stimulierend. Sie fördern das immunologische Gedächtnis und induzieren die Produktion von Anti-Idiotypen gegen eigene Idiotypen (Humphrey, pers. Mitt.).

### 2.3.2. Hemmung der Antikörperproduktion durch Immunkomplexe

Die Hemmung der Antikörperproduktion durch Immunkomplexe ist bekannt und therapeutisch nutzbar. Immunkomplexe können durch ihre Wechselwirkung mit den Antigen- und Fc-Rezeptoren an den antigenreaktiven Zellen die Antikörperproduktion unterbinden. Es handelt sich somit um eine funktionelle Inaktivierung von B-Lymphozyten über einen Kurzschluß der Fc- und Antigen-Rezeptoren. Dieser Effekt ist antigenspezifisch und bedarf weder der Mithilfe von T-Lymphozyten noch M-Zellen.

Immunkomplexe können aber auch unspezifisch die Fc-Rezeptoren von B-Lymphozyten blockieren und damit

# Zuverlässigkeit gibt Sicherheit über Jahre hinaus.

Kreiskrankenhaus Bad Friedrichshall

In dieser Klinik werden täglich 90 – 130 Proben analysiert. Das sind je nach Parameter-Selektion 500 – 800 Tests pro Tag.

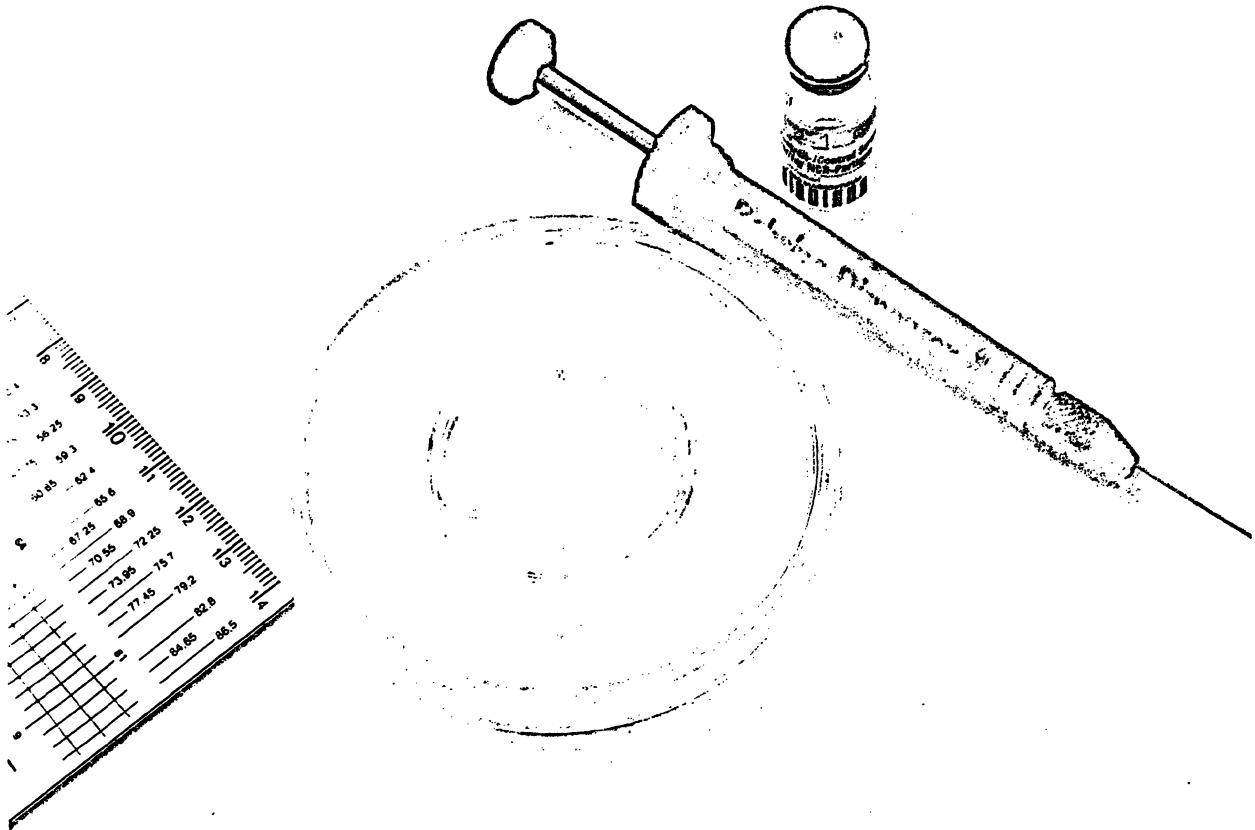
Im Zentrallabor arbeitet ein Hitachi 705. Seit 2½ Jahren bewältigt er diese Routinemengen und die Notfälle. Rund um die Uhr. Mit unveränderter Präzision und Richtigkeit.

## Hitachi 705 eine Investition, die sich lohnt.



Analysensysteme  
Boehringer Mannheim

# Plasmaprotein-Diagnostik ist in jedem Labor möglich. Mit NOR-Partigen .



Plasmaproteinbestimmungen  
sind in der Praxis und Verlaufs-  
beobachtung zahlreicher Erkrank-  
ungen und verantworbare Para-  
meter.  
Sie sind sie z.B. bei ent-  
zündlichen Prozessen, malignen  
Zierronen, Erkrankungen des  
Krebszyklus, Formenkreises,  
Leberzellen, Zuständen mit Pro-  
teinverlust, Erkrankungen des  
lymphoplasmazellulären  
Systems, Erbfehlstigmazustan-  
den und Schwangerschaft.

NOR-Partigen setzt Maßstäbe bei  
der Bestimmung von Immunglo-  
bulinen, akute Phase-Proteinen,  
Transferrin und weiteren wichti-  
gen Plasmaproteinen.  
NOR-Partigen bedeutet Nor-  
mierte, Optimierte, Radiale  
Immundiffusion.  
Normiert: 6 mm Präzipitatdurch-  
messer entsprechen dem 100%  
Normalwert bei allen Plasma-  
proteinen.  
Optimiert: Erweiterung des Meß-  
bereiches auf 20 bis 300% der  
Norm. Problemlose Ablesbarkeit  
und eindeutiges Meßergebnis  
durch verbesserte Präzipitat-  
scharfe.

Radiale Immundiffusion: Ein-  
fachste Handhabung bei gering-  
stem Arbeitsaufwand. Und dies  
bei größter Wirtschaftlichkeit.  
Denn Geräteinvestitionen  
entfallen.

**NOR-Partigen**  
die Plasmaprotein-  
Diagnostik  
für jedes Labor.

Behringwerke AG  
Medizinische Information  
und Vertrieb  
6230 Frankfurt am Main 80

**BEHRING**  
F. Behring

die humorale Reaktionsbereitschaft herabsetzen. Experimentelle Daten bestätigen die Hyporeaktivität von B-Zellen nach Interaktionen der genannten Lymphozyten mit aggregiertem Gamma-Globulin. Diese Blockade der humoralen Immunantwort ist wie folgt zu erklären: B-Lymphozyten reagieren üblicherweise mit den entsprechenden Antigenen über ihre Immunglobulinrezeptoren. Der gebundene Komplex wird anschließend an der Zelloberfläche verteilt und vor der Aktivierung der Gamma-Globulinsynthese mit dem Fc-Rezeptor zur Reaktion gebracht. Wenn dieser bereits durch Immunkomplexe beansprucht ist, bleibt die Folgereaktion aus und Gamma-Globulin wird nicht synthetisiert. Auch sind B-Lymphozyten durch Lipopolysaccharide und Concanavalin A nicht stimulierbar, wenn unlösliche Immunkomplexe den Fc-Rezeptor besetzt halten. Dies gilt allerdings nicht für kleine Aggregate im Antikörperüberschluß.

Über die Wechselwirkung zwischen Immunkomplexen und Fc-Rezeptoren an B-Lymphozyten können auch lösliche Suppressorzytopen synthetisiert werden. Einer davon ist näher charakterisiert und weist ein Molekulargewicht zwischen 30000 und 60000 Dalton auf. Er hemmt die Vorläufer der B-Zell-Reihe.

Weitere Möglichkeiten der biologischen Regulation unseres Abwehrsystems durch Immunkomplexe sind gegeben, wenn diese die Effektoren der B-Zell-Reihe hemmen. Dabei bleibt die Antikörpersekretion dann aus, wenn kleine Mengen Antigen im Antikörperüberschluß vorliegen.

Immunkomplexe können aber auch mit dem Fc-Rezeptor von Suppressor-T-Zellen reagieren, diese aktivieren oder den Antigenrezeptor von T-Lymphozyten blockieren. Eine fehlende humorale Immunantwort ist die Folge. So konnte man zeigen, daß B-Lymphozyten nicht zu Plasmazellen reiften, wenn T-Zellen mit einem IgG-Fc-Rezeptor gleichzeitig vorhanden waren und dieser Rezeptor durch Immunkomplexe besetzt worden war. Der Effekt ist indirekt und wird über einen hemmenden löslichen Faktor mit Zielrichtung auf die Helfer-Zellen vermittelt. Damit läßt sich die polyklonale Aktivierung der humoralen Abwehr kontrollieren. Aber auch durch direkte Beziehungen zu den Antigenrezeptoren der T-Zellen können Immunkomplexe einen hemmenden Effekt auf die humorale Abwehr ausüben. Eine weitere Möglichkeit der Interaktion zwischen Immunkomplexen und T-Lymphozyten besteht in der Produktion von hemmenden Faktoren, von denen der IgG-bindende Faktor (IBF) am besten bekannt ist. Dieser reagiert mit dem Fc-Teil des IgG in den Immunkomplexen und hemmt dadurch die Komplementbindung. Eine enge Beziehung zum T-Zell-Fc-Rezeptor scheint daher möglich.

Letztlich kann die zelluläre Interaktion zwischen T- und B-Lymphozyten, ferner T-Zellen und Makrophagen durch Immunkomplexe gehemmt werden und Ursache einer verminderten Immunantwort sein. Der Sinn dieser komplizierten Regulation unseres Abwehrsystems liegt in den möglichen Kontrollmechanismen, über die unser Organismus zur Verhinderung von Fehlsteuerungen und Erkrankungen verfügen muß. Dazu bedient er sich auch der zellulären Reaktionen.

### 2.3.3. Immunkomplexe und zellmedierte Folgereaktionen

Dem Tumorimmunologen und Transplantationsbiologen sind Ausdrücke wie „Enhancement“ und „Blocking“ geläufig. Man versteht darunter eine Hemmung der körpereigenen Abwehr gegen Tumormaterial und fremde Ge-

webe unter Einfluß von bestimmten Serumfaktoren. Im Lichte weiterer Analysen fanden sich zirkulierende Immunkomplexe als Ursache dieses blockierenden Verhaltens. Sie sind unter bestimmten Voraussetzungen in der Lage, die zellmedierte Cytolyse durch sensibilisierte Rundzellen zu unterbinden. Außerdem können Beweglichkeit, Verteilungsmuster und Wanderung der immunkompetenten Zellen im Tumor durch Immunkomplexe beeinflußt werden.

Gut untersucht sind die Wechselbeziehungen zur ADCC. Sie wird durch Killer-Zellen mit einem aviden Fc-Rezeptor und ohne DR-Antigene mediert. Die ADCC spielt bei Transplantatverwerfungen, Virusinfektionen, Phänomene der Tumorimmunologie und einigen anderen Immunerkrankungen eine besondere Rolle. Immunkomplexe können wiederum in Abhängigkeit von ihrer Zusammensetzung die ADCC beeinflussen: Bei Antigenüberschluß hemmen sie die Reaktion. Dominieren dagegen die Antikörper, so tritt das „Spezifische Arming“ (SMAF) auf, wodurch Monozyten und K-Zellen ihre Ziele erfassen und zerstören können.

## 3. Pathologie: Immunkomplexkrankheiten und Krankheiten mit zirkulierenden Immunkomplexen

### 3.1. Definition und Ätiopathogenese

Läsionen durch Immunkomplexe entstehen durch die Wechselwirkung zwischen Antigenen und Antikörpern in und um Gefäße. Präzipitate sind vor allem lokal möglich, doch nicht Bedingung für die Pathogenität. Kritisch sind Molekulargewicht und Zusammensetzung der Immunkomplexe. Man kennt drei sehr gut belegte Situationen im Rahmen der Immunantwort (2):

1. Der Antigenüberschluß. Er liegt am Beginn von Infekten oder bei der Einleitung einer Serumtherapie (Antilymphozytenglobulin) vor. Da der Organismus keine oder wenige Antikörper gegen das artfremde Immunogen zur Verfügung stellt, bleiben entstehende Komplexe klein und apathogen.
2. Diesem Stadium folgt eine Zone mit leichtem bis mittlerem Antigenüberschluß. Die auftretenden Komplexe binden in der Regel Komplement, sind in der Größenordnung von etwa 19 S und darüber, werden nur unvollständig eliminiert und bleiben daher länger im Kreislauf. Dadurch erreichen sie besonders kritische Stellen von Gefäßsystem und Nieren, wo sie in Abhängigkeit von vorhandenen Rezeptoren und der Wechselwirkung zu pharmakologisch aktiven Mediatoren, Gerinnungsfermenten und Leukozyten Gefäßläsionen verursachen.

3. Der Antikörperüberschluß. Er beendet bei intakter Abwehrleistung unseres Organismus in der Regel das Durchgangsstadium mit phlogogenen Immunkomplexen. Freie Antikörper charakterisieren diesen Zustand. Die Immunkomplexe liegen daher in sehr großer Form vor. Sie werden über das intakte RHS leicht eliminiert.

Das morphologische Erscheinungsbild nach der Ablagerung von toxischen Immunkomplexen reicht daher von Ödem und Leukozyteninfiltration über intravasale Gerinnungsvorgänge mit Thrombosen bis zu den Nekrosen. Neben den Infiltrationen des lädierten Gebietes mit Granulozyten und Eosinophilen finden sich auch Thrombozyten und Plasmazellen, die lokal den Antigenüberschluß abbauen und dadurch eine Schutzfunktion ausüben helfen. Fluoreszenzmikroskopisch findet man Immunkomplexe innerhalb der Gefäße, subintimal und peri-

vasculär. Substanzen wie Schilddrüsenkolloid, Desoxyribonucleinsäure, Hepatitis-B- und andere Virusantigene konnten in ursächlichem Zusammenhang mit Immunkomplexvasculitiden nachgewiesen werden.

Über die Aktivierung des Komplementsystems gelangen chemotaktische Faktoren und Granulozyten in die Krankheitsherde. Die Immunkomplexe werden phagozytiert und Enzyme freigesetzt. Nekrosen sind die Folge.

Die Beteiligung des Komplementsystems ist sicherlich bedeutungsvoll, wenn auch nicht die einzige Voraussetzung für alle Formen von Immunkomplexläsionen.

Immunkomplexe entstehen unter bestimmten Voraussetzungen lokal. Dies gilt beispielsweise für die Applikation von einigen Arzneimitteln oder manche Formen von Thyreoiditis. Natürlich entgehen unter diesen Voraussetzungen zirkulierende Immunkomplexe dem Nachweis im peripheren Blut, was die diagnostische Brauchbarkeit von Serumuntersuchungen in diesen Fällen einschränkt.

### 3.2. Formen des Auftretens

Immunkomplexkrankheiten können lokal oder generalisiert vorkommen.

#### 3.2.1. Lokales Erscheinungsbild

Im Experiment kennt man das Auftreten von Ödemen, Infiltraten und Nekrosen nach einer subcutanen Gabe von Pferdeserum an vorsensibilisierten Kaninchen (Arthus 1903). Diese Arthussche Reaktion ist spezifisch und kann nur durch jene Antigene ausgelöst werden, die zur Sensibilisierung der Versuchstiere herangezogen worden waren. Bedingung für das Auftreten ist das Vorliegen von präzipitierenden komplementbindenden Antikörpern in einer Mindestkonzentration von 0,08 bis 0,15 µg Antikörperstickstoff pro ml. Das Phänomen stellt eine Immunpräzipitation in vivo dar und kann passiv unter Einschränkungen übertragen werden. Auch bei umgekehrter Versuchsanordnung (Inverser Arthus) gelingt die Reaktion. Vergleiche mit der passiven cutanen Anaphylaxie (P.C.A.) zeigen charakteristische Unterschiede in klinischen, immunochemischen und quantitativen Belangen.

Die Läsionen entstehen durch die Aktivität der Immunkomplexe im Gewebe. Ein Reaktionspartner (in der Regel der Antikörper) kommt aus dem Gefäßsystem und trifft die perivaskulären Antigene. Eine anaphylaktische Zündung oder ein Antigeneinbruch in die Gefäßbahn führt zur Präzipitation mit Komplementaktivierung. Chemotaxine locken Leukozyten an, ihre Enzyme führen zur Nekrose. Unter den Fermenten findet sich auch Plasmin, dem eine dem Hageman-Faktor-ähnliche zentrale Stellung zukommt (Abb. 3).

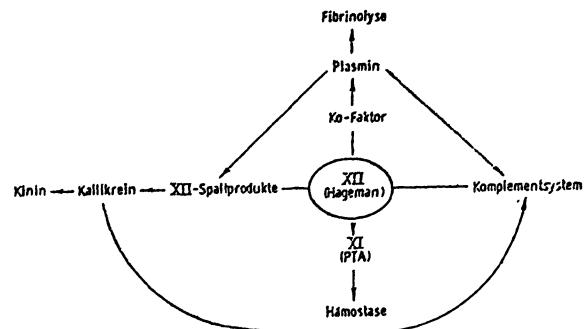


Abb. 3: Zusammenhänge zwischen Gerinnungssystem, Kinin- und Komplementsystem in schematischer Darstellung. Die Aktivierung dieser Systeme durch Interaktionen mit Immunkomplexen sind möglich.

Plasmin löst Fibringerinnung auf und wirkt auch auf das Kininsystem und die Komplementkaskade. Die resultierenden Chemotaxine führen zu einer weiteren Leukozyteninwanderung in den Krankheitsherd und erhöhen die entzündliche Aktivität am Ort der Antigen-Antikörper-Präzipitation.

Zeitlich sind die Läsionen 5–30 min nach der Antigen-Antikörper-Reaktion zu bemerken. Das Maximum tritt nach 2–5–10 Std. auf. Intimaschwellungen, Plättchenthromben und Leukozytenansammlungen beherrschen das histologische Bild. Die Mediatoren erweitern die Gefäße, aus denen Plasma und Blutkörperchen austreten (Diapedese). Ödem, Infiltration und Blutungen gehören somit zum frühen morphologischen Erscheinungsbild, dem Nekrosen folgen. Dieser Typ der Reaktion kann sich in jedem vaskularisierten Organ, wie z.B. der Leber, den Lungen, Gelenken, Nieren und Testes, aber auch in Haut und Gehirn abspielen. Auch in der Cornea gibt es das Arthus-Phänomen, das in Ermangelung von Gefäßen in Form von Immunpräzipitaten mit anschließender Leukozyteninvasion und Trübung auftritt.

Das Arthus-Phänomen kann auch passiv durch die Zufuhr von entsprechenden Antikörpern ausgelöst werden. Präzipitierende, komplementbindende Globuline in der Regel vom Typ IgM oder IgG müssen vorliegen, und zwar in Konzentrationen, die etwa 1000mal höher liegen als dies bei Reaginen der Fall ist. Denn im Gegensatz zur Anaphylaxie liegt keine Zellfixation bei der lokalen Immunkomplexkrankheit vor. Gemeinsam ist beiden Folgereaktionen die passive Sensibilisierbarkeit, das lokale und generelle Auftreten sowie die Möglichkeit, die Versuchsbedingungen umzukehren (Tab. 5).

Tab. 5: Unterschiede zwischen passiver kutaner Anaphylaxie (PCA) und umgekehrtem Arthus-Phänomen

	PCA	Inverses Arthus-Phänomen
Art der Antikörper	Zytotrope (Reagine), IgE, $\gamma_1$	präzipitierend, IgG, IgM, $\gamma_2$
Antikörpermenge	minimal	relativ groß
Komplementbeteiligung	0,003 µg Antikörperstickstoff/ml	10 µg Antikörperstickstoff/ml
Latenzzeit	nicht vorhanden*	erforderlich
	erforderlich zur Zellfixation	nicht erforderlich (keine Zellfixation)
Morphologisches Erscheinungsbild	urtikariell; Ödem, Beteiligung einiger eosinophiler Zellen, Reversibilität	nekrotisierend; Leukozyten, Ödem, Blutung, Infiltration, Nekrose, Narbe, Irreversibilität
Antagonisten	Antihistaminika	Steroide, Antiphlogistika, Immunsuppressiva, Heparin

\* s. auch weißes Arthus-Phänomen

Da bei der lokalen Arthus-Reaktion Granulozyten beteiligt sind, kann man nach einer intradermalen Injektion von diesen Zellen oder von deren Enzymen ein Arthus-ähnliches Bild erreichen. Umgekehrt läßt sich durch eine Verminderung der Granulozyten der Verlauf der lokalen Immunkomplexkrankheit abschwächen. Dazu können Röntgenstrahlen und Zytostatika herangezogen werden. Auch Heparin und die Injektion von kompetitiven Antikörpern ohne Komplementbindungsvermögen mitigieren den Verlauf von Immunkomplexkrankheiten.

### 3.2.2. Generalisation

Die generalisierte Immunkomplexkrankheit kann akut (z. B. akute Serumkrankheit) oder chronisch (z. B. SLE) verlaufen.

#### 3.2.2.1. Der akute Verlauf

Wir folgen dem Beispiel der akuten Serumkrankheit mit den eingangs erwähnten 3 Stadien (Abb. 1 und 2). Auch nach einer einmaligen Exposition bleibt genug Antigen in der Blutbahn, um nach dem Beginn der Antikörperantwort noch erfaßt zu werden. Eine akute Immunkomplexkrankheit ist die Folge. Und weil die allergenen Moleküle, wie z. B. heterologes Protein, eine Vielzahl von antigenen Determinanten aufweisen, verläuft die Immunantwort darauf mitunter gefächert, wie z. B. urtikariell (anaphylaktisch), morbiform (zellulär) und im Sinne einer Arthus-Reaktion mit Arthralgien, Diarrhoe, Ödemen, Fieber, Proteinurie und schmerzhaften Knoten. Bronchitiden können das klinische Erscheinungsbild ergänzen und den plurifaktoriellen Charakter der Erkrankung unterstreichen.

Im Tierexperiment ist die akute Immunkomplexkrankheit mit Arteritiden und Nephritiden reproduzierbar. Haemodynamische Prädilektionsstellen sind besonders gefährdet. Arteritiden folgen nach entsprechender Vorsensibilisierung der Versuchstiere. Die wiederholte Antigen-Exposition rückt den chronischen Charakter der Läsionen in den Vordergrund und erinnert mit ihren aseptischen Nekrosen an die Polyarthritis.

#### 3.2.2.2. Der chronische Verlauf

Eine chronische generalisierte Immunkomplexkrankheit kann nach einer spezifischen und einer unspezifischen Induktion entstehen. Spezifisch ist beispielsweise die Antigenfreisetzung im Rahmen von parasitären Erkrankungen, unspezifisch das Vorliegen eines partiellen Immundefektes oder einer gestörten Immunregulation.

Der Krankheitsverlauf ergibt sich aus der unbewältigten Antigenüberladung des Organismus. Im Experiment erzeugt man die chronische Immunkomplexkrankheit durch eine langdauernde und dosierte „Serumtherapie“ bei Versuchstieren mit eher schlechter Immunantwort. Präzipitierende Antikörper sind die Folge, die zu Nierenläsionen, Arteritiden, Endokarditiden, Hyperplasien des retikulohistiocytiären Systems, Arthritiden und gewissen Formen von Zirrhosen führen. Wie beim lokalisierten Arthus-Phänomen findet man auch hier Ödeme, Thrombosen, Nekrosen, Exsudationen und Zellinfiltrationen. Polymorphe kerne Zellen dominieren, eosinophile Granulozyten gesellen sich dazu. Fluoreszenzmikroskopisch weist man Gamma-Globuline und Komplement in typisch granulärer Form an den Endothelien und subendothelial sowie perivaskulär nach. Dadurch ergibt sich im Unterschied zum Goodpasture-Syndrom mit seiner linearen Fluoreszenz ein perlchnurartiges Bild im Mikroskop. Ähnlich verändert sind die Sinusoide der Leber im Rahmen einer chronischen Immunkomplexkrankheit. Gamma-Globuline und

Komplement können in granulärer Ablagerung auch hier objektiviert werden.

Die Folgen der generalisierten Immunkomplexablagerung entsprechen denen des lokalisierten Arthus-Phänomens. Wiederum werden Granulozyten aktiviert, wandern in die Krankheitsherde, setzen ihre Enzyme frei und führen zur Nekrose der betroffenen Gefäßabschnitte; Phagozytosen folgen in der Regel. Dies gilt nicht für einige Formen von chronischer Glomerulonephritis, bei der die Immunkomplexe außerhalb der Basalmembran abgelagert werden und somit für zirkulierende Leukozyten schwer zugänglich sind. Daher unterbleibt der davon abhängige Abschnitt der Arthus-Reaktion, nämlich die Phagozytose der Immunkomplexe und Enzymfreisetzung seitens der Leukozyten im extrakapillären Raum. Aus diesem Grunde ist die chronische Glomerulonephritis weder durch die Dekomplementierung, noch eine induzierte Granulopenie entscheidend zu hemmen. Wir können daraus schließen, daß ein nicht näher charakterisiertes Mediatorsystem beteiligt sein könnte.

Die Ablagerung von Immunkomplexen in den Gefäßen ist plurifaktoriell und verläuft unter Beteiligung hämodynamischer Parameter wie z. B. Druck und Turbulenz. Am Modell des Kaninchens gelingt eine generalisierte Arthus-Reaktion entlang der Gefäßmembranen einschließlich des Endokards, wenn man pathogene Immunkomplexe mit pharmakologisch aktiven Substanzen wie z. B. Histamin, 5-Hydroxytryptamin und Adrenalin gemeinsam verabreicht. Histaminantagonisten hemmen die Permeabilitätssteigerung und Ablagerung von Immunkomplexen. Aggregate mit einer Sedimentationskonstante von über 19 S sind besonders pathogen, prädisponierend hämodynamische Risikostellen wie z. B. der Anfang der Koronararterien, die Gabelung der großen Gefäße sowie die Herzklappen, wo wegen der Druckgradienten die laminaire Strömung in Turbulenzen umschlägt. Dies ist verständlich, bedenkt man die besondere Vulnerabilität der Thrombozyten unter diesen Bedingungen. Die früher erwähnten vasoaktiven Substanzen der Blutplättchen werden frei und potenzieren die eingeleitete Immunkomplexreaktion. Aus diesen Daten läßt sich ableiten, daß auch der Hypertonus als hämodynamischer Risikofaktor das Ausmaß von immunkomplexinduzierten Gefäßläsionen potenziert. Dies konnte auch an Versuchstieren mit experimentell erzeugtem Hochdruck bestätigt werden. Damit bewegt man sich im Kreise: Plättcheneigene Mediatoren machen Gefäße vulnerabel und für die Ablagerung von pathogenen Immunkomplexen bereit. Diese begünstigen die Freisetzung von Mediatoren aus Granulozyten und Thrombozyten. Damit entstehen direkte Zusammenhänge mit der Blutgerinnung, und zwar selbst dann, wenn keine spezifischen Antikörper gegen Gerinnungsfaktoren vorliegen.

### 3.3. Abbau und Elimination von Immunkomplexen

Abbau und Elimination von Immunkomplexen erfolgen über Phagozytose und enzymatische Spaltung. Diese Phänomene finden noch in der Zirkulation oder am Ort der Immunkomplexablagerung statt. Nach der Reaktion mit den Antikörpern gelangen Antigene an die Fc-Rezeptoren der Phagozyten. Eine Komplementbeteiligung führt zur synergistischen Aktivierung der entsprechenden Komplementrezeptoren. Nach 24 Std. findet man kaum noch freie Immunkomplexe. Sie sind phagozytiert und liegen intrazellulär in Granulozyten. Bei experimentell induzierten Granulopenien hingegen bleiben die Immunkomplexe taglang am Ort der Ablagerung liegen.

Wenn – wie bei der Glomerulonephritis – eine Phagozytose nicht möglich ist, bleiben die Komplexe mit beträchtlicher Halbwertszeit nachweisbar (2). Nach dem genannten Autor war die Halbwertszeit im Kaninchensystem unter Verwendung von Albumin-anti-Albumin-Komplexen zwischen 1 und 6 Tagen variabel. Ein Albuminüberschuss verkürzte die Verweildauer der Komplexe und führte darüber hinaus zu einer klinischen Remission der Glomerulonephritis.

#### 4. Nachweisverfahren

Immunkomplexe verhalten sich hinsichtlich ihrer Zusammensetzung, Dynamik, Funktion und Ablagerung heterogen. Daher gibt es auch kein Nachweisverfahren, das allen diagnostischen Anliegen entspricht. Immunkomplexe können beispielsweise asymptomatisch im peripheren Blut zirkulieren oder bereits im Gewebe fixiert sein und daher einem Nachweis im Blut entgehen. Elutionsverfahren dieser Antikörper aus den Geweben sind hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz unbestritten. Der Wert der Methode wird durch mögliche Denaturierungsvorgänge, die geringe Ausbeute und das notwendige Biopsiematerial eingeschränkt.

Immunkomplexe lassen sich präzipitieren und chromatographisch von nativen Immunglobulinen trennen. Mit Protein A beispielsweise kann man IgG-Komplexe binden, aus denen wiederum eine Antigenelution möglich ist. Als weitere analytische Schritte bieten sich physikalische und immunochemische Verfahren an, wie z. B. die Ultrazentrifugation, Präzipitation im Agar oder SDS-Polyacrylamidgel-Elektrophorese (SDS-PAGE).

Auch die biologischen Eigenschaften von Immunkomplexen können zur Präparation benutzt werden (4). An Raji-

Zellen angereichert, radiochemisch markiert und in SDS-PAGE aufgetrennt konnten beispielsweise Glykoproteine im Zusammenhang mit Moloney-Sarkomen, Gamma-Globuline bei chronischer Polyarthritiden und reverse Transkriptase bei einigen Fällen von chronischer myeloischer Leukämie als Antigene in den Immunkomplexen bestätigt werden.

Hat man ein Antigen isoliert, so sollte es gereinigt, mit verschiedenen Antiseren untersucht, auf seine neutralisierenden Eigenschaften definiert und das Stimulationsvermögen gegenüber Patientenlymphozyten getestet werden, wenn Zusammenhänge zwischen Krankheit und Immunkomplexen bewiesen werden sollen. In praxi begnügt sich der Kliniker allerdings mit dem Nachweis von Immunkomplexen und der Korrelation mit der gegebenen klinischen Situation.

Die meisten praktisch angewandten Methoden berücksichtigen das Antigen nicht (Tab. 6).

##### 4.1. Biologische Verfahren zum Nachweis von Immunkomplexen (Zelltechniken)

Sie imitieren die Interaktionen von Immunkomplexen mit Rezeptoren und sind dementsprechend aufwendig.

###### 4.1.1. Der Raji-Zell-Test

B-Zellen aus dem peripheren Blut und Gewebekulturen (Raji, eine Burkitt-Lymphom-Zelllinie) reagieren mittels Fc- und Komplementrezeptoren quantitativ mit angebotenen Immunkomplexen (5). Raji-Zellen sind besonders geeignet, da sie ihr Oberflächenimmunglobulin abgestoßen haben, wenig avide Fc-Rezeptoren besitzen und daher kaum natives Gamma-Globulin binden. Dafür sind die Rezeptoren für C 1q, C 3b und C 3d ausgeprägt. Die gebundenen Immunkomplexe werden durch ein radioaktives Antihumanglobulin (AHG) vom Kaninchen quantifiziert. Die Methode ist bis zu 12 µg AHG/ml empfindlich und gestattet Modifikationen zur Antigenisolierung. Falsch positive Ergebnisse sind bei Vorliegen von Alloantikörpern gegen Lymphozyten und subzelluläre Antigene möglich aber nicht wahrscheinlich, da der Test unter weitgehend störungsfreien Bedingungen standardisiert ist.

###### 4.1.2. Der Thrombozytenaggregationstest

Dieser beruht auf den Wechselbeziehungen zwischen Fc-Rezeptoren, Thrombozyten und aggregierten oder in Komplexen gebundenen Gamma-Globulinen. Die Methode erweist sich als sehr empfindlich und gestattet, bis zu 10 µg AHG/ml nachzuweisen. Frische Thrombozyten sind Voraussetzung. Rheumafaktoren, Thrombozytentanikörper, einige Viren, Fermente und Detergenzien stören den Reaktionsablauf. Auch sollen Immunkomplexe mit Komplementbeteiligung die Thrombozytenaggregation in nicht immer vorhersehbarer Weise beeinflussen (Theofilopoulos, pers. Mitt.).

###### 4.1.3. Blockade der ADCC durch Immunkomplexe

Die Zerstörung von IgG-markierten Zielen durch nicht-sensibilisierte Rundzellen („Killer“) unterbleibt in Gegenwart von Immunkomplexen, weil diese die Fc-Rezeptoren der Effektorzellen blockieren.

Die Phänomene der ADCC haben für Tumorabwehr, einige Autoimmunerkrankungen, Virusinfekte und transplationsbiologische Fragestellungen klinische Bedeutung erlangt.

Der Test ist empfindlich, durch Komplement und Antikörper gegen Lymphozyten störbar. Er weist Immunkom-

Tab. 6: Nachweisverfahren von Immunkomplexen

##### 1. Biologische Verfahren

- Raji-Zell-Test
- Thrombozyten-Aggregation
- Blockade der ADCC durch Immunkomplexe
- Leukozytenphagozytose-Test
- Inhibitionstest an Makrophagen und Lymphozyten (Rosetten-Inhibitionstest)
- Immunkomplexe an Eosinophilen
- Staphylokokkenprotein A und Leukämie-Zell-Tests

##### 2. Komplementtechniken und verwandte Methoden

- Komplementbestimmung, antikomplementäre Aktivität
- C 1q-Techniken (Präzipitation, Deviation, Binding an sialide Phasen)
- Komplementspaltprodukte
- Konglutinintest

##### 3. „Coombs-techniken“ (Antihumanglobulin-Methoden und verwandte Systeme)

- Rheumafaktortests (Latex, Erythrozyten am „Replay-System“)

##### 4. Physikalische Methoden

- Gel-Filtration
- Ultrazentrifugation
- Kätepräzipitate (Kryoglobuline)
- Polyäthylenglykoll-Präzipitation

##### 5. Antigenspezifische Nachweisverfahren

- Immunadsorbente Säuren
- Elektronenmikroskopie
- Ultrazentrifugen-Präzipitation
- Überwanderungselektrophorese
- Markierte Antikörpertypen an angereicherten Immunkomplexen
- Immunpräzipitation

plexe mit gebundenem Komplement nicht nach, da diese Komplexe eher über die Komplementrezeptoren gebunden werden und der Fc-Rezeptor daher für die ADCC frei bleibt.

#### 4.1.4. Leukozytenphagozytosetest

Polymorphkernige Granulozyten phagozytieren Immunkomplexe und lassen dieselben intracytoplasmatisch, z. B. fluoreszenzmikroskopisch erkennen. Der Test kann direkt (Patientenleukozyten, s. auch Arthus-Reaktion) und indirekt (Inkubation von Leukozyten mit Patientenserien) angesetzt werden. Er hat seine Brauchbarkeit bei Rheumapatienten und einigen Fällen mit Morbus Hodgkin und malignen Melanom bewiesen.

#### 4.1.5. Inhibitionstests an Makrophagen und Lymphozyten (Rosetteninhibitionstests)

Makrophagen phagozytieren und nehmen unter Standardbedingungen um so weniger von einem vorgelegten radioaktiven Immunkomplex auf, je mehr Immunkomplexe in dem zu untersuchenden Serum vorhanden sind. Das System ist kompetitiv, bedarf stets frischer Peritonealmakrophagen vom Meerschweinchen, interferiert mit Rheumafaktoren und gilt als semiquantitativ.

Auch bei der Rosetteninhibition liegt ein kompetitives Verhalten zwischen Immunkomplexen und Fc- bzw. Komplementrezeptoren der B-Lymphozyten vor (EA- und EAC-Rosetten). Der Test ist nicht sehr empfindlich, qualitativ und nach eigenen Erfahrungen störanfällig.

#### 4.1.6. Eosinophile Granulozyten und Immunkomplexe

Eosinophile Granulozyten setzen nach der Reaktion mit Immunkomplexen Peroxidase frei, die man quantifizieren kann. Komplexe aus IgE-anti-IgE sollen besonders potent sein. Der Test ist bis dato zu klinischen Fragestellungen nicht generell herangezogen worden.

#### 4.1.7. Erythrozyten und Immunkomplexe

Anstelle von Raji-Zellen lassen sich auch O-Rhesus-negative rote Blutkörperchen mit folgenden Nachteilen verwenden. Sie reagieren mit C 3b oder C 4b, nicht aber mit Komplexen bestehend aus C 3d. Außerdem variieren rote Blutkörperchen hinsichtlich der Rezeptordichte und Stabilität außerordentlich und werden durch Erythrozytenantikörper empfindlich im Test gestört.

#### 4.1.8. Weitere biologische Tests

Auch das Staphylokokkenprotein A lässt sich als solide Phase zur Aufnahme von Immunkomplexen mit IgG 1, 2 und 4 verwenden. Rheumafaktoren stören, komplement-bindende Immunkomplexe dürfen dem Nachweis entgehen, monomeres IgG muß durch Gel-Filtration aus den Reagenzien entfernt werden.

Auch mit den Mäuseleukämiezellen L 1210 wurde ein biologischer Test angegeben, ohne daß Bedeutung und Qualität des Raji-Zell-Tests erreicht werden hätten können.

#### 4.2.1. Komplementbestimmung, Komplementverbrauch und antikomplementäre Aktivität

Niedrige Komplementwerte ( $CH_{50}$  als Suchtest), antikomplementäre Aktivität und Komplementverbrauch eines Patientenserums nach Zusatz von standardisierten Komplementmengen sprechen für das Vorliegen von Immunkomplexen. Als Indikatorenerythrozyten verwenden wir IgM-sensibilisierte Blutkörperchen vom Schaf. Die Reaktion führen wir im Mikrosystem nach Colombani und Daussek (pers. Mitt.) durch. Die Seren müssen vorher dekomplementiert, also erhitzt sein, wodurch wiederum störende Aggregate auftreten können.

#### 4.2.2. Immunkomplexe und C 1q

C 1q bindet IgG 1, 2, 3 und IgM besonders nach deren Aggregation oder Reaktion mit Antigenen. Es reagiert nicht mit IgG 4 sowie IgE und IgA, die Komplement vorwiegend über den alternativen Weg aktivieren. Große Moleküle (über 19 S) werden bevorzugt erfaßt. Die Bindung ist reversibel und wird durch DNS, Polyanionen, Heparin, Endotoxine, Viren und C-reaktives Protein empfindlich gestört. Unter Berücksichtigung dieser Gegebenheiten können Immunkomplexe im Präzipitat und Deviationstest erfaßt werden.

a) Der Präzipitationstest. Immunkomplexe reagieren im Agar mit C 1q unter Bildung einer Präzipitationslinie. Wie alle Präzipitationen ist auch dieses System wenig empfindlich.

b) Der C 1q Deviationstest. Dieser quantifiziert die Bindungshemmung von radioaktivem C 1q an soliden Phasen, wie z. B. IgG-beladenen Hammelerythrozyten, -Latex-Partikelchen oder -Sepharose. Der Test ist empfindlich und gestattet den Nachweis bis zu 10  $\mu$ g AHG/ml. Rheumafaktoren, DNS, Endotoxine und anderes mehr (s. oben) stören den Reaktionsablauf. Der Test wird mit dekomplementiertem Serum vorgenommen. Die Modifikationen sind zahlreich und bestehen beispielsweise in der Agglutinationshemmung von IgG-baladeten Latex-Partikelchen durch Immunkomplexe in Gegenwart von C 1q.

c) Der C 1q Bindungstest (in Verbindung mit PEG). Bei diesem Verfahren werden Immunkomplexe nach Zusatz von radioaktivem C 1q mit Polyäthylenglykoll fraktioniert und das freie radioaktive C 1q quantifiziert. Kritisch bleiben die relativ geringe Empfindlichkeit des Tests und fehlende Kontrollen über die Bindung des markierten C 1q an die vorgelegten Immunkomplexe. Denn diese könnten durch körpereigenes C 1q bereits vorgesättigt vorliegen, wodurch Reaktionsablauf und Interpretation gestört werden.

d) Der C 1q-Test an soliden Phasen. Bei diesen Systemen liegt C 1q an Polystyren-Röhrchen gebunden vor. Immunkomplexe bleiben hängen und werden durch markierte (radioaktives Jod, Fermente, Protein A, Fluorochrome) Antiummunglobuline quantifiziert. Die Empfindlichkeit und Spezifität sind befriedigend und lassen keine Kreuzreaktionen mit DNS oder Endotoxinen erkennen. Rheumafaktoren stören, das Erhitzen und die damit verbundene Aggregation von Gamma-Globulinen in den Patientenserien lässt sich durch Verwendung von EDTA-Plasmen vermeiden.

#### 4.2.3. Immunkomplexe und Komplementspaltprodukte

Die Komplementspaltprodukte C 3c und C 3d im Patientenplasma gelten als indirekter Hinweis für komplementaktivierende Immunkomplexe. Zum Nachweis präzipitiert

## 4.2. Komplementtechniken und verwandte Methoden

Da Komplement in vielen Aggregaten vorhanden ist, genügt sein Nachweis einen indirekten Hinweis auf das Vorliegen von Immunkomplexen.

man aus EDTA Plasma mit 22%igem PEG C 3, C 3b und C 3c und quantifiziert C 3d im Überstand.

Auch die C-1-Spaltprodukte lassen sich nach einer Komplementaktivierung durch mutmaßliche Immunkomplexe mittels der radialen Immundiffusion mit anti-C 1q, anti-C 1r und anti-C 1s quantifizieren. Da auch andere als immunbiologische Mechanismen das Komplementsystem aktivieren können, müssen die Methoden als indirekte Indikatoren für komplementaktivierende Immunkomplexe gelten.

#### 4.2.4. Der Konglutinin-Test

Konglutinin stellt ein Makromolekül von 750000 Dalton dar und wird aus Rinderserum isoliert. Es bindet C 3-haltige Immunkomplexe und zwar spezifisch das Spaltprodukt C 3bi und C 3b. In praxi wird Konglutinin an Mikrotiterplatten adsorbiert und bindet dort Immunkomplexe aus den angebotenen Patientenserien. Die fixierten Immunglobuline werden durch markierte Antikörper quantifiziert (5).

Der Test ist einfach, empfindlich und stabil, seine Nachteile beruhen in der Selektion von C 3bi-beinhaltenden und relativ großen Immunkomplexen.

#### 4.3. „Coombstechniken“ (Antiglobulintechniken)

Alle diese Methoden sind unabhängig vom Antigen- und Komplementgehalt der untersuchten Immunkomplexe. Rheumafaktoren stellen Immunglobuline der Klassen IgM und IgG dar. Sie reagieren mit aggregiertem Gamma-Globulin besser als mit monomerem. Sie lassen sich daher analog zu C 1q zum Nachweis von Immunkomplexen verwenden. Monoklonale Rheumafaktoren der Klasse IgM sind zur Präzipitation von Immunkomplexen besonders geeignet. Die Empfindlichkeit des Tests (etwa 100 µg AHG/ml) lässt sich durch Einführung markierter Antikörper oder indirekter Verfahren steigern. So z. B. erreicht Masson (pers. Mitt.) in seiner Agglutinationsinhibition von IgG-beladenen Latex-Partikeln durch Rheumafaktoren eine Nachweisgrenze, die dem RIA entspricht. Erfasst werden auch kleine Immunkomplexe ohne Komplementbeteiligung. Hohe Konzentrationen von monomerem Gamma-Globulin und Rheumafaktoren in den Patientenserien stören, Immunkomplexe auf Basis anderer Immunglobulinklassen als IgG werden nicht erfasst.

Auch hier sind Modifikationen möglich. Die Agglutination von IgG-beladenem Latex kann durch heterologe Seren (Kaninchen-Anti-Mensch) besorgt und wiederum durch Immunkomplexe gehemmt werden. Dieses System lässt sich automatisieren. Ähnlich verhält es sich mit der Agglutinationsinhibition von menschlichen O-positiven (R 1r)-Erythrozyten, die mit ihrem „Replay-Antikörper“ sensibilisiert und einem homologen IgM-anti-IgG ausgesetzt werden. Dieser IgM-Antikörper richtet seine Spezifität gegen den F(ab<sub>2</sub>)-Teil des IgG und ist somit kein Rheumafaktor. Immunkomplexe hemmen die Reaktion und können semiquantitativ erfasst werden. Der Test scheint von unspezifischen Aggregaten nicht beeinflusst zu werden und weist deshalb gewisse Vorteile auf. Der Bedarf an Autoantikörpern der Klasse IgM mit Spezifität gegen F(ab<sub>2</sub>) schränkt die breite Anwendung des Verfahrens ein.

#### 4.4. Physikalische Methoden zum Nachweis von Immunkomplexen

Immunkomplexe sind durch ihre besonderen physikalischen Eigenschaften wie spezifisches Gewicht, Größe,

Ladung und Löslichkeit charakterisiert. Daher kann man sie durch Zentrifugationsverfahren, Gel-Filtration, Polyäthylenglykolpräzipitation, Ultrafiltration und Kältepräzipitation näher erfassen.

##### 4.4.1. Die Ultrazentrifugation

Sie eignet sich analytisch beispielsweise zum Nachweis von Rheumafaktoren in Patientenserien, ist allerdings für die Routine zu aufwendig und unempfindlich. Gleches gilt für die Sukrosegradientenzentrifugation. Für Forschungsprojekte eignet sich die Ultrazentrifugation besonders für präparative Zwecke.

##### 4.4.2. Die Polyäthylenglykollpräzipitation

PEG ist ein Polymer, das bei Konzentrationen um 20% alle Immunglobuline und zahlreiche andere Proteine fällt. Zwischen 3,5 und 4% nimmt die Löslichkeit nativer Immunglobuline rasch zu. Dies gilt nicht für Immunkomplexe, die unabhängig von Molekulargewicht und Größe in obigen Konzentrationen von PEG ausfallen.

Natürlich erhebt auch dieses Verfahren keinen Anspruch auf Spezifität. Die Ergebnisse werden durch Seren mit überdurchschnittlich hohen und niedrigen Immunglobulinwerten beeinflusst. Der besondere Vorteil des Tests beruht auf der möglichen Quantifizierbarkeit der Immunkomplexe, die man dissoziieren und weiter analysieren kann. Mowbray (pers. Mitt.) hat mittels dieses Tests „Immunkomplexprofile“ erstellt und diese mit Krankheitsaktivität, Progredienz und Prognose bei Patienten mit diversen Glomerulonephritiden korreliert. Das Verfahren ist außerdem billig, verlässlich und reproduzierbar. Es lässt sich mit obigen Einschränkungen als Screening-Verfahren für klinische Laboratorien empfehlen.

##### 4.4.3. Kryoglobuline

Sie stellen kälteunlösliche Globuline dar, die monoklonale IgG ohne Antikörperaktivität (Typ I), monoklonale Rheumafaktoren mit polyklonalen Immunglobulinen vom Typ IgG im Komplex (II) oder polyklonale Antikörper mit Antigenen im Immunkomplex (in der Regel Rheumafaktoren, Typ III) beinhalten können. Letztere Variante findet sich bei Autoimmunerkrankungen wie Sjögren-Syndrom, SLE und chronischer Polyarthritis, erstere bei malignen Erkrankungen des retikulohistiozytären Systems.

Kryoglobuline weisen in ihrer Tertiärstruktur Unterschiede zu kälteunlöslichen Gamma-Globulinen auf. Der Immunkomplexcharakter ist bei den Typen II und III erwiesen. Im Einzelfall bedarf es einer sorgfältigen Analyse des Kryoglobulins. Diese betrifft Untersuchungen im Hinblick auf eine mögliche Antikörperspezifität, seine Konzentration im Vergleich zum Serum, die Komplementbeteiligung und das präsumptive Antigen im Immunkomplex. Die Beweisführung über aggregiertes IgG in diesen Komplexen kann manchmal weiterhelfen.

Zum Kapitel der physikalischen Methoden gehören auch Gel-Filtration und Laser-Nephelometrie (16). Das Prinzip ist klar und quantifiziert nach den Möglichkeiten von Molekularsieb bzw. optischer Streuung. Der interessierte Leser sei auf die entsprechende Originalliteratur bzw. Zusammenfassung seitens der WHO hingewiesen.

#### 4.5. Antigenspezifische Nachweisverfahren

Immunkomplexe lassen sich auch von der Antigenseite her charakterisieren, wenn man einen Anhaltspunkt für das vorliegende Antigensystem besitzt. Dies ist bei eini-

gen Viruserkrankungen, wie z. B. Masern, Mumps, Hepatitis B und körpereigenen Substanzen wie dsDNA und Schilddrüsenkolloid realisierbar. Verfahrenstechnisch handelt es sich um Immunpräzipitationen mit selektiven Antikörpern gegen das angenommene Antigen. Eine Vorfractionierung der Patientenserien ist dann erforderlich, wenn ein deutlicher Antigenüberschuss vorliegt. Man vermeidet damit Zonenphänomene als Fehlerquelle. Methodisch kommen wiederum Gel-Filtration und Gradientenzentrifugation in Frage, wenn freies von gebundenem Antigen getrennt werden muß.

Bei den antigenspezifischen Nachweisverfahren müssen ebenfalls Immunoabsorbentien, Elektronenmikroskopie oder Immunelektronenmikroskopie an Ultrazentrifugopräzipitaten, Überwanderungselektrophorese und markierte Antikörpertechniken (Elisa, Immunfluoreszenz, indirekte Antikörper) an angereicherten Immunkomplexen nach früher besprochenen Verfahren (PEG, Raji-Zellen, Solide Phasen) erwähnt werden. Sie bleiben durch die Vielfalt der möglichen Antigensysteme als Suchtests den antigenunspezifischen Methoden unterlegen.

#### Schriftum:

1. DIXON, F. J.: The Harvey Lectures 58, 21–68 (1963).
2. DIXON, F. J.: Pathogenesis of Immunologic Disease. Journal of Immunology 109, 187–192 (1972).
3. DIXON, F. J.: Mechanisms of immunologic injury. In: Immunobiology, hrsg. von R. A. GOOD, Sinauer, Stanford 1971.
4. THEOFILOPOULOS, A. N., WILSON, C. B., DIXON, F. J.: The Raji Cell Radioimmune Assay for Detecting of Immune Complexes in Human Sera. Journ. of Clin. Invest. 57, 169–182 (1976).
5. THEOFILOPOULOS, A. N., DIXON, F. J.: The Biology and Detection of Immune Complexes. Adv. in Immunol. 28, 89 (1979).
6. WENZEL, P. R. et al.: Arthritis and Viral Hepatitis. Arch. Int. Med. 130, 770–777 (1972). WHO-Scientific-Report on: The role of Immune Complexes in Diseases. 1977.
7. ACCINNI, L., DIXON, F. J.: Degenerative Vascular Disease and Myocardial Infarction in Mice With Lupus-like Syndrome. Amer. J. Pathol. 96, 477–492 (1979).
8. ALARCON-SEGOVIA, D. et al.: Antibody to nuclear ribonucleoprotein penetrates live human mononuclear cells through Fc receptors. Nature 271, 67–69 (1978).
9. BAYER, A. S., THEOFILOPOULOS, A. N., TILLMAN, D. B., DIXON, F. J., GUZE, L. B.: Use of Circulating Immune Complex Levels in the Serodifferentiation of Endocarditic and Nonendocarditic Septicemias. Amer. J. Med. 66, 58 (1979).
10. BRUNS, F. J. et al.: Effect of Early Plasmapheresis and Immunosuppressive Therapy on Natural History of Antiglomerular Basement Membrane Glomerulonephritis. Arch. Int. Med. 139, 372–374 (1979).
11. GERMUTH, F. G. et al.: Immune Complex Disease: Experimental Mesangiopathic Glomerulonephritis Produced by Chronic Immunization with Throbglobulin. Lab. Invest. 38, 404–407 (1978).
12. HARMER et al.: Plasmapheresis in Fulminating Crescentic Nephritis. Lancet, March 1979, 679.
13. LEVINSKY, R. J., CAMERON, J. S.: Serum Immune Complexes and Disease Activity in Lupus Nephritis. Lancet (12. März 1977) 564–566.
14. TILZ, G. P.: Immunkomplexkrankheiten und deren praktische Bedeutung. 33. von Swieten-Tagung, Kongressband 1979, Verlag der Öster. Ärztekammer 227–237.
15. VORLAENDER, K. O., SCHMOLKE, B., LEYSSENS, H.: Nachweis von Antigammaglobulinfaktoren mit Hilfe der Laser-Nephelometrie. Diagnostik 10, 865–869 (1977).
16. VORLAENDER, K. O.: Grundprinzipien in der medikamentösen Behandlung entzündlicher rheumatischer Erkrankungen. Der praktische Arzt 10, 1274–1303 (1978).

#### Anschrift des Verfassers:

Universitätsprofessor Dr. med. univ. G. P. Tilz  
Facharzt für Innere Medizin  
Med. Univ.-Klinik  
St. Peter-Hauptstraße 253  
A-8042 Graz

□