

# V. ALLERGISCHE KRANKHEITEN DER NIERE

VON  
A. HÁMORI

## I. EINLEITUNG

*Allergischer Ursprung der Glomerulonephritis.* Akute Infektionskrankheiten können in zwei Zeitpunkten von Nierensymptomen begleitet sein: gleichzeitig mit der Infektion oder nach ihrem Abklingen, nach Verlauf eines bestimmten Intervalls; im ersten Fall sprechen wir von *Frühnephritis*, im zweiten von *postinfektiöser Glomerulonephritis*. Während die frühzeitigen Formen aller Wahrscheinlichkeit nach durch primärtoxische Wirkungen verursacht sind, kommt im Krankheitsprozeß der postinfektiösen Glomerulonephritis allergischen Faktoren eine entscheidende Rolle zu. Auf Grund der Analyse des klinischen Bildes der Skarlatnephritis war bereits langher der Verdacht erweckt, daß für die Symptome die veränderte Reaktionsfähigkeit des Organismus verantwortlich sei (SCHICK, 161), überzeugende Beweise für den Nachweis der allergischen Theorie brachten jedoch nur die neueren Tierversuche, nach denen sich die Entstehung der menschlichen Nierenentzündung auf der Grundlage der Antigen—Antikörperreaktion (AAR) erklären läßt.

Durch die grundlegenden Versuche von MASUGI (109, 110) wurde das Wesen des Krankheitsprozesses klar: die Symptome werden dadurch verursacht, daß sich Antikörper an die Niere binden. Wir wissen jedoch noch heute nicht, worin die Ursache liegt, daß sich die Antikörper in einigen sensibilisierten menschlichen Organismen gerade an die Niere anhaften. Vom Gesichtspunkt des Verständnisses der elektiven Lokalisation der AAR war ein gewisser Fortschritt durch den Ausbau der Lehre der *autoallergischen Krankheiten* zu vermerken. Mehrere Autoren vertreten die Ansicht, daß auch die Nierenentzündung zu solchen Krankheiten zählt, die durch Autoimmunisation verursacht werden. Andere sind wiederum der Meinung, daß den determinierenden Lokalisationsfaktor die physikalische und chemische Struktur des Antigens darstellt. Die Frage kann noch heute nicht für abgeschlossen betrachtet werden, was aus folgenden erklärlich wird:

1. Die Glomerulonephritis gehört nicht zu den leicht nachweisbaren allergischen Krankheiten. Die Ätiogenese der Allergie läßt sich hier durch Expositionsprobe, Eliminationsbehandlung oder Desensibilisierung nicht feststellen. Den Wert der Streptokokkenallergie beweisenden Hautproben erhellen bloß vereinzelte Angaben. Über passive Übertragung der Allergie ist nichts bekannt.

2. Die Pathogenese der experimentellen Nephritiden unterschiedlichen Typs ist verschieden, wodurch die Synthese der Ergebnisse erschwert ist. In Anbetracht dessen, daß sich mit verschiedenen experimentellen Bedingungen ein gleiches klinisches und pathoanatomisches Bild auslösen läßt,

ist es nicht unmöglich, daß auch der Entstehungsmechanismus der unterschiedlichen Formen der menschlichen Glomerulonephritis nicht in allen Einzelheiten übereinstimmt.

In der Niere sind auch andere allergische Reaktionen möglich, sie ist mitunter an der nichtbakteriellen allgemeinen anaphylaktischen Antwort des Organismus beteiligt; so können sich im Zusammenhang mit Serumkrankheit Albuminurie, Hämaturie, Zylindurie, Hypertonie und renales Ödem entwickeln. Diese klinische Einheit erinnert an Glomerulonephritis. Auch bei Hühnerereiweißallergie wurde Nephritis beobachtet. Eine »anaphylaktoide« Purpura ist oft mit Nierensymptomen vergesellschaftet. Arzneimittelallergien können oft schwere tubuläre Läsionen verursachen.

*Allergischer Ursprung der Lipoidnephrose.* Der Inhalt des von FR. v. MÜLLER (121) empfohlenen Begriffes der Nephrose machte eine große Umwandlung mit; heute spricht man eher nur über ein nephrotisches Syndrom, das vielerlei Krankheiten zu verursachen vermag, so z. B. Lipoidnephrose, Nierenamyloidose, interkapillare Glomerulosklerose, Thrombose der Vena renalis, Panzerherz usw. Von diesen ist vom Gesichtspunkt der allergischen Krankheiten der Niere die Lipoidnephrose beachtenswert. Immer mehr und mehr Angaben sprechen dafür, daß die genuine Lipoidnephrose keine richtige Stoffwechselkrankheit, sondern eine primäre Nierenerkrankung ist: eine allergische glomeruläre Kollagenose, die ihrem Wesen nach eine mögliche Form der chronischen Nephritis darstellt.

*Als mutmaßlich allergische Nierenerkrankung* kann die Schwangerschaftsnephropathie bzw. die Eklampsie sein. Außerdem ist eine ganze Reihe verdächtiger, jedoch nicht genügender Weise als allergisch bestätigter Nierenerkrankungen bekannt: die Endokarditis lenta begleitende Nierenläsion, die zur Symptomgruppe des akuten disseminierten Lupus erythematosus gehörende Nephropathie, die »nephropathie de la maladie périodique« und das Nierenamyloid. Die allergische Reaktion des arteriellen Systems, die Periarteriitis nodosa lokalisiert sich gleichfalls mit Vorliebe an die Niere. In diesem Abschnitt erörtern wir jedoch vor allem den allergischen Ursprung der Glomerulonephritis.

## II. DIE POSTINFEKTÖSE GLOMERULONEPHRITIS

### A) Hauptzüge des klinischen Bildes

Die Glomerulonephritis wird durch renale (Albuminurie, Hämaturie, Zylindurie) und extrarenale Symptome (Ödem, Hypertonie) gekennzeichnet. Das klinische Bild ist nicht immer vollständig. Im System von VOLHARD und FAHR (189, 188) kommen intrainfektöse *Herdnephritiden* und postinfektöse *diffuse Glomerulonephritis* vor, die ersteren werden nur durch Harnsymptome verraten, der hohe Blutdruck und das Ödem fehlen. Sind sämtliche Symptome beisammen, sprechen wir von einer diffusen Glomerulonephritis.

Nach ELLIS (39) läßt sich die *Nephritis von Typ 1 und Typ 2* unterscheiden. Den ersten Typ charakterisiert der explosive Anfang mit makroskopischer Hämaturie, allgemeinen Symptomen (Übelkeit, Kopfschmerz, Erbrechen, Bauch-, Rücken-, Lendenschmerz) und mit Ödem. Bei 60% der Kranken fällt das Alter auf die ersten zwei Jahrzehnte und 82% von ihnen heilen.

Typ 2 ist durch schleichenden Beginn, Fehlen der allgemeinen Symptome, unbedeutende Hämaturie und persistierendes Ödem gekennzeichnet. Dieser Typ kommt in jedem Alter in gleicher Verteilung vor und nur 5% der Kranken heilt aus. Beim Typ 1 läßt sich in 84% eine vorherige Infektion (Halsschmerzen, Erkältung, Influenza, Otitis media, Pneumonie, Appendizitis, Masern, Pocken, Impetigo und sonstige Hautinfektionen) nachweisen, beim Typ 2 indessen nur in 5% der Fälle. Es ist nicht schwer die ELLISsche Klassifikation und das VOLHARDSche Nephritisssystem in Beziehung zu setzen. Typ 1 entspricht dem akuten Stadium der Glomerulonephritis; die in diese Gruppe gehörenden nichtheilenden Fälle vertreten die chronische Nephritis mit hypertonisch-vaskulärem Verlauf. Typ 2 ist gleich der Nephritis mit nephrotischem Einschlag (Pseudonephrose oder primär chronische Nephritis).

Der Ausgang der akuten Glomerulonephritis ist verschieden. Die Anfangsphase kann in der überwiegenden Mehrheit der Fälle völlig saniert werden, jedoch auch in subakuten oder chronischen Zustand übergehen. Die Progression hält zuweilen jahrzehntelang an, inzwischen mit latentem Zustand oder mit akuter bzw. subakuter serienmäßiger Exazerbation der Aktivität. Die chronische aktive oder latente Phase ist nicht mehr reversibel, ihr Fortschreiten in den terminalen Zustand der Niereninsuffizienz ist nur eine Frage der Zeit (VOLHARD, 187, 188). Die Grenze zwischen der akuten und chronischen Nephritis ist verschwommen und es ist schwer zu sagen, wo sich die der hoffnungsvollen Heilung der akuten Nephritis befindet. Als allgemeine Regel kann festgestellt werden, daß eine mehr als einige Wochen lang anhaltende Hypertonie bereits als drohendes Anzeichen angesehen wird. Die hypostenurische Polyurie macht die ungünstige Wendung beinahe sicher. Der Beginn der pseudonephrotischen Form ist ungewiß. Die letzte Phase des Krankheitsprozesses besteht in der Urämie.

*Feldnephritis* (trench nephritis). Entwickelt sich bei Soldaten im Felde, zuweilen kommt sie jedoch auch bei der Zivilbevölkerung vor (56), wenn sie nicht unter entsprechenden hygienischen Verhältnissen lebt. Im klinischen Bild der Krankheit dominiert das generalisierte Ödem. Der Beginn ist dramatisch, die Heilungsbereitschaft jedoch vortrefflich. Die meisten Autoren messen allgemeinen Belastungen (Stress, SELYE, 170) wie Kälte und Nässe, Infektion, Hautparasiten und Anstrengungen eine prominente Rolle bei (169, 93, 75, 5, 140, 152 und andere). Laut LICHTWITZ (105) befinden sich viele von den Kranken im sensibilisierten Zustand, was den Ausbruch der allergischen Krankheit erleichtert, wenn der Organismus von nichtspezifischen Stimuli, wie z. B. Kälte oder Erschöpfung betroffen wird. In diesem Falle erscheint die allgemeine kapillare Schädigung auch in den extrarenalen Geweben; ihr kann das häufige Vorkommen der begleitenden schweren Myokarditis (13, 54, 75, 122), des Lungenödems (54, 122) und zerebraler Komplikationen (122) zugeschrieben werden. Es wird angenommen, daß die Hypertonie und das Ödem der an Feldnephritis leidenden Kranken keine Folge der renalen Schädigung ist, sondern jene der im Krieg erworbenen Dienzephalose (69).

Neuerdings tritt die spezifische pathogene Rolle der Streptokokken im Krankheitsprozeß erneut in den Vordergrund. Die Feldnephritis wird gradese wie die nephritischen Krankheitsbilder der Friedensjahre für eine der Streptokokkeninfektion folgende »zweite« Krankheit angesehen. Ihre

Anhäufung läßt sich mit einer wegen ungünstiger hygienischer Verhältnisse erhöhten Exposition erklären. In 87,8% der Kriegsfälle von BROD (17) gingen Infektionen den nephritischen Symptomen voraus. So z. B. Tonsillitis, Koryza, Diarrhöe, Hautinfektionen, bazilläre Dysenterie usw. Das Intervall machte im Durchschnitt 16 und einen halben Tag aus. Auf Grund der bakteriologischen Untersuchung der Tonsillen hat sich herausgestellt (28), daß in solchen Fällen fast immer anhämolytische oder hämolytische Streptokokken im Organismus zugegen sind. Besonders den Fokalinfektionen wird große Bedeutung beigemessen. Man ist der Auffassung, daß die Herde eine das Kapillarsystem betreffende Umstimmung der Reaktionslage des Organismus auslösen, die klinisch zunächst latent bleibt, sich jedoch auf exogene Reize manifestieren kann und so zum klinischen Bild der Feldnephritis führt. REWERTS (149) hält auf Grund in einem Kriegsgefangenenlager gesammelter epidemiologischer Beobachtungen die Feldnephritis für eine übertragbare Infektionskrankheit *sui generis*.

*Akute Glomerulonephritis ohne Albuminurie* kommt selten vor. Diese Fälle von extrarenalem Typ beweisen, daß der Gewebefaktor und die allgemeine Permeabilitätsstörung der Kapillargefäße nicht im Verhältnis zur Nierenläsion steht. Nach CZONICZER und ZSÓTÉR (29) besteht das Wesen der akuten Nephritis im allgemeinen Gefäßspasmus und die Nierenläsion ist nur Folge bzw. Teilerscheinung der Gefäßkrankheit; dementsprechend können die typischen und atypischen Formen der Glomerulonephritis mit einem Sammelnamen als akute postinfektiöse Angiopathie bezeichnet werden. Früher vertrat KYLIN (97) einen ähnlichen Standpunkt, wobei er den Begriff der »Capillaropathia universalis« schuf.

## B) Diagnose

Das klinische Bild der akuten Glomerulonephritis ist charakteristisch; im chronischen Stadium erheben sich eher diagnostische Probleme, vor allem stößt die Unterscheidung der chronischen Nephritis und der malignen Hypertonie auf Schwierigkeiten. Ein nephrotisches Syndrom können zahlreiche Ursachen hervorrufen, die genaue Diagnose gelingt auf Grund des klinischen Bildes nicht immer. Zwei diagnostische Methoden verdienen besondere Aufmerksamkeit: 1. Nierenbiopsie, 2. Clearance-Methoden.

Die *Nierenbiopsie* sichert die anatomische Diagnose, gestattet am Menschen *in vivo* das genaue Verfolgen der Histogenese der Nierenentzündung und ermöglicht gemeinsam mit den Clearance-Methoden die Erschließung des Zusammenhanges zwischen Struktur und Funktion (77, 133, 198, 18, 83, 126 usw.). Aus den *Clearance-Untersuchungen* geht hervor, daß bei Glomerulonephritis die glomeruläre Filtration parallel der pathoanatomischen Befunde abnimmt (15, 19, 52, 37, 36). Der Nierenplasmafluß ist im Frühstadium normal (19, 15, 36) oder erhöht (15, 37, 22), was auf den Blutreichtum der Niere hinweist; später nimmt der Durchfluß ab (19, 52). Die tubuläre Funktion ist in den leichten Fällen nicht berührt (19, 37), wird jedoch der Prozeß chronisch, nimmt parallel mit dem Tempo der Krankheit die tubuläre Schädigung zu (19, 52), während im Endstadium die aktive Leistung praktisch gleich Null wird (37). Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß sich die Filtratmenge und die Filtrationsfraktion dem glomerulären Charakter der Krankheit entsprechend reduziert (15, 19, 37, 38, 43).

### C) Pathologische Anatomie

Der Krankheitsprozeß ist durch glomeruläre Veränderungen gekennzeichnet. Die wichtigsten Kettenglieder der Histogenese sind: Endothelproliferation, eigenartige blutleere Kapillarreaktion, Eiweißexsudat im Kapselraum, Halbmondbildung und endlich vollständige Hyalinisierung des gesamten glomerulären Apparates. Bei der Sektion von foudroyanten Fällen läßt sich Stasis in den Glomeruli und den hinführenden Gefäßen vorfin-

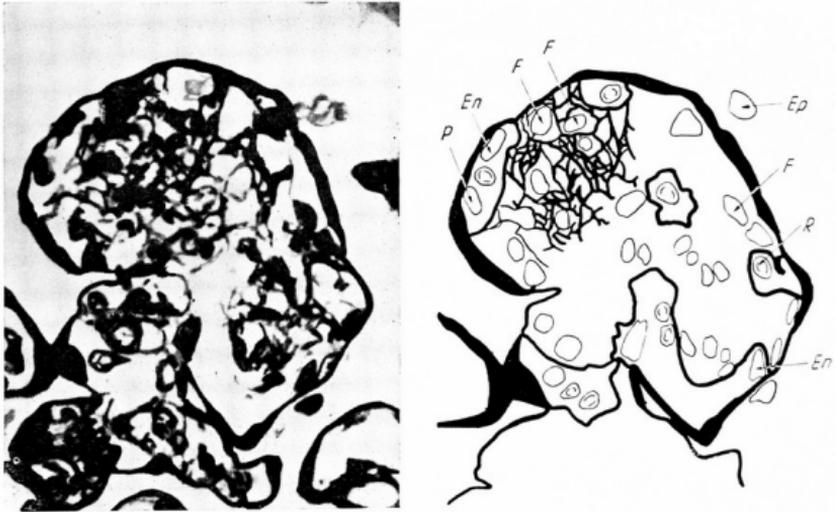


Abb. 1. Akute proliferative Glomerulonephritis beim Menschen. In diesem Lämpchen beginnt die Ablagerung der reparativen Bindegewebsfibrillen. Perjodsäure-Silber-Methenamine-Färbung.  $\times 850$

Die auf dem beigelegten Schema sichtbaren Bezeichnungen: P = polymorpher Kern eines neutrophilen Leukozyten; En = Endothelkern; R = rotes Blutkörperchen; Ep = Epithelkern; F = dem Fibroblast ähnlicher oder histiozytärer Kern. (Nach JONES: Amer. J. Path. 29, 49, 1953. Abb. 12 und 13. Mit Genehmigung des Verlags The American Association of Pathologists and Bacteriologists, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA.)

den (Typ HÜCKEL). Das Wesentliche des Krankheitsprozesses liegt aller Wahrscheinlichkeit nach in der Veränderung der *Basalmembran* der Glomerulenkapsel. Mit modernen histochemischen Methoden und elektronenmikroskopischen Untersuchungen kann festgestellt werden (150, 44), daß die Basalmembran ein Derivat von Endothel- und Epithelzellen darstellt, über die hindurch in regelmäßigen Abständen Mukopolysaccharid bzw. Mukoproteinssekretion erkennbar ist. Die Glomerulonephritis beginnt mit der Anschwellung der Basalmembran und der Wucherung der Endothelzellen, in den Epithelzellen läßt sich erhöhte mukoide Sekretion beobachten.

Im normalen Glomerulus kann man laut JONES (79, 80) dreierlei Zellen unterscheiden: Epithel-, Endothel- und Interstitialzellen, letztere gehören dem sich zwischen die Basalmembran des Epithels und des Endothels spärlich einkeilenden Bindegewebe an. Die Zellenvermehrung geht im entzündeten Glomerulus aus den interstitial gelegenen Zellen aus, die bei der Sanierung ein neues Bindegewebe bilden (Abb. 1).

Laut ZOLLINGER (197) ist der Krankheitsprozeß durch die Aufsplitterung der Basalmembranen und die Proliferation der sog. Mesoangiumzellen (Abb. 2 und 3) charakterisiert. Die Erkenntnis der Veränderungen des Bindegewebes bedeutet unbestreitbar einen Fortschritt in der Pathologie der Glomerulonephritis. Die Befunde müssen jedoch vorsichtig interpretiert wer-

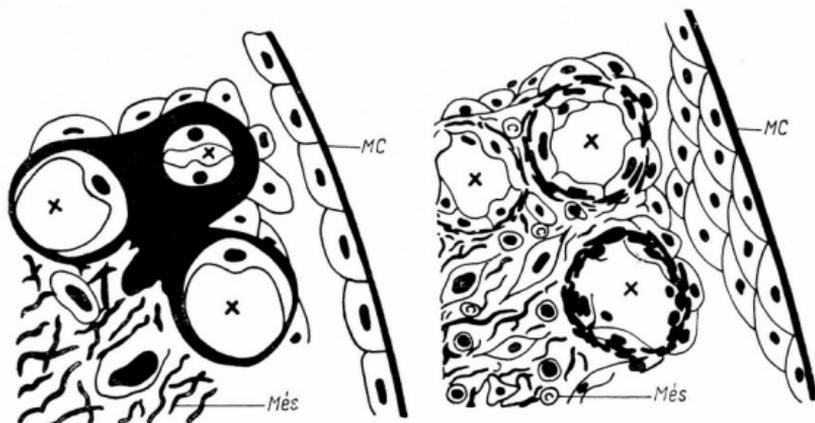


Abb. 2 und 3. Schematische Darstellung der glomerulären Veränderungen. Abb. 2 Lipoidnephrose. Verdickung der glomerulären Membran, Anquellung der Zellen, ohne Proliferation. — Abb. 3. Chronische Glomerulonephritis. Aufsplitterung der Grundmembran. Zelluläre Proliferation des Mesangiums und der viszeralen Platte des glomerulären Epithels.

Més. = Mesangium, MC = Grundmembran der Kapsel, + = drei Kapillarlumina (Nach ZOLLINGER: *J. d'Urol.*, 61, 596, 1955. Abb. 18 und 19. Mit Genehmigung des Verlags Masson et Cie, Paris)

den. Der Glomerulus verliert bei der Nierenentzündung seine ultrafiltrierende Funktion, läßt jedoch die verschiedenen Eiweiße nicht wahllos durch. Hauptkomponente des mit dem Harn ausgeschiedenen Eiweißes ist das Albumin, während im Serum sich der Albumin-Globulin-Quotient zugunsten der Globulinfraction mehr oder weniger verschiebt (187, 7, 1). Es wurde mittels elektrophoretischer Untersuchungen festgestellt, daß im nephrotischen Stadium der Anteil der einzelnen Fraktionen im Harn sich zu jenen im Serum eben gegensätzlich verhält (196, 104).

Auch die bei nephrotoxischer Nephritis durchgeführten Permeabilitätsuntersuchungen zeigen, daß das i. v. eingespritzte Hühnereiweiß von 35.000 Molekulargewicht die Niere schnell ausscheidet und vom Grade der Nierenschädigung abhängig mehr oder weniger konzentriert, geradeso wie

die Kristalloide, doch scheidet sie artfremde Serumeiweiße (Humanserum) mit größerem Molekulargewicht als 70,000 nur langsam und verzögert aus (94). Die selektive Ausscheidung der Kolloide bei den menschlichen und experimentellen Nephritiden ließe sich, zumindest am Beginn des Krankheitsprozesses, mit einem allgemeinen und vollständigen Zugrundegehen der glomerulären Grundmembran schwer vereinbaren.

## D) Ätiopathogenese

Das klinische Bild und der Verlauf der menschlichen Glomerulonephritis ist am leichtesten durch die AAR erklärlich. Dieser allergische Mechanismus ist höchst kompliziert und zur Zeit stehen wir nur am Beginn der Erkenntnis. Die Rolle der Streptokokken ist in der Entstehung der Krankheit unbestreitbar, doch läßt sich der zur Nierenentzündung führende immunbiologische Vorgang in mehrfacher Weise vorstellen. Die allergische Hypothese wird durch zahlreiche Angaben unterstützt:

1. Das zeitliche Intervall zwischen der primären Streptokokkeninfektion und dem Erscheinen der klinischen Symptome der akuten Glomerulonephritis.
2. Die Invasion der Streptokokken in die Niere ist nicht nachweisbar.
3. Das Mißverhältnis, welches zwischen der Schwere der vorangegangenen Infektion und der Nephritis besteht.
4. Verminderung der Häufigkeit des Beginns mit zunehmendem Alter.
5. Seltenheit der Krankheit im Vergleich zur Häufigkeit der Streptokokkeninfektionen.
6. Nachweisbarkeit einer Streptokokkenallergie mittels Hautprobe.
7. Akute Exazerbation chronischer Nephritis erfolgt mit Intervallen auf der Basis wiederholter Streptokokkeninfektionen.
8. Komplementschwund.
9. Verschiedene experimentelle Nephritiden, deren allergischer Ursprung keinem Zweifel unterliegt.

### 1. Tierexperimentelle Befunde

Die klinischen Angaben liefern nur indirekte Beweise für den allergischen Mechanismus und die Entstehung der menschlichen Erkrankung kann ohne die Ergebnisse der Tierversuche nicht erklärt werden. Deshalb beschreiben wir zuerst die Ergebnisse der *experimentellen Forschungen*, es soll jedoch betont werden, daß eine Rekonstruktion der Pathogenese irgendeiner Krankheit nur unter völliger Beachtung der klinischen Angaben zulässig ist. Den Ausgangspunkt unserer Erörterung bildet die Frage der Pränephritis.

*Pränephritis.* Die eigentümliche blutleere Kapillarreaktion der Glomeruli bedarf vor allem einer Erklärung. Obzwar die Gefäßknäuelchen stellenweise erweitert sind, lassen sich in ihnen keine Erythrozyten auffinden. Irgendein eiweißartiger Stoff füllt die Erweiterungen aus, in welchen Oxydationsreaktion gebende Leukozyten und losgelöste Endothelzellen Platz nehmen. Nach VOLHARD (187) ist die Ischämie der Kapillargefäße durch den Spasmus der Arteriolen bedingt, worauf sich dann Veränderungen entwickeln, die in vieler Hinsicht an Entzündung erinnern. FAHR (42) betont hingegen nachdrücklich den primärentzündlichen Charakter im Krankheitsprozeß. MASUGI rückte die Entstehung der menschlichen Nierenentzündung in das Licht der Tierversuche.

*Nephrotoxische oder Masugi-Nephritis.* MASUGI löste durch Einspritzung eines gegen die Niere gerichteten heterologen Antiserums (Nephrotoxin)

an Ratten (109) und Kaninchen (110) Krankheitsbilder aus, die klinisch und pathologisch-anatomisch den verschiedenen Formen der menschlichen diffusen Glomerulonephritis weitgehendst ähnlich waren. Bei einer Versuchsanordnung wandte er die Kombination von Ratten und Kaninchen, bei einer anderen jene von Kaninchen und Enten an. Die Ergebnisse von MASUGI bekräftigten sämtliche Nachprüfungen (68, 84, 193, 94, 3, 173 usw.). Nach Injektion von Nephrotoxin sind sämtliche Symptome der menschlichen Nierenentzündung zu beobachten: Albuminurie, Hämaturie, Zylindrurie, Auftreten von Lipoidtropfen im Harn, Blutdruckerhöhung, Wasserretention und Reststickstoffvermehrung. Entsprechend der Stärke der »Giftwirkung«, kann entweder Heilung eintreten oder geht das Versuchstier an Urämie ein. Bei in verschiedenen Zeitpunkten durchgeführter Tötung und Aufarbeitung der Tiere findet man im allgemeinen der menschlichen Erkrankung entsprechend intra- und extrakapilläre Prozesse bis zur völligen Zerstörung der Glomeruli als Folge vor; nach Nephrotoxineinspritzung von entsprechender Menge und Stärke ist der Prozeß von diffusem Charakter. MASUGI hielt die glomerulären Veränderungen nicht für echte Entzündung, sondern eher für die Folgen der Verletzung der Kapillarwand; für die eigenartige Form der Kapillarreaktion, wie sie für die Allergie bezeichnend ist. Die anatomische Ausbildung und Erscheinung der nephrotoxischen Nephritis stellt in jeder Hinsicht die Manifestation der Gewebsallergie, die Folge einer gegen die Niere gerichteten Immunkörperwirkung dar, entwickelt sich daher auf Grund der AAR; im wesentlichen ist sie eine »umgekehrte Allergie der Niere« (MASUGI).

Den Wirkstoff des nephrotoxischen Serums bildet ein artspezifisches Immunglobulin (173), das die Niere aus dem Blut absorbiert. Das nephrotoxische Serum büßt seine Wirksamkeit ein, wenn man es durch isolierte und vorher entblutete Nieren viermal durchströmen läßt (85). Der in vitro feststellbare Titer der Antikörper (Präzipitine, Hämagglutinine, Hämolytine) steht nicht in direkter quantitativer Korrelation mit der zytotoxischen Aktion des Serums in vivo (173, 176).

*Initialstadium.* Die Entwicklung der nephrotoxischen Nephritis am Kaninchen stellt Abb. 4 dar: der »Vergiftung« folgt die latente Phase der Erkrankung, während der die Tiere scheinbar gesund sind und einige Tage lang finden wir auch im Harn nichts Krankhaftes vor. Am 5—9. Tage erscheint im Harn, fast ohne jeden Übergang plötzlich eine große Menge von Eiweiß. Gleichzeitig finden wir Erythrozyten im Sediment in Begleitung von hyalinen, granulösen und Erythrozytenzylindern, ferner von Leukozyten und Nierenepithelzellen. Der stürmische Beginn und die Inkubationszeit erinnert an die allergische Reaktion und ähnelt am meisten der Serumkrankheit (94). Dafür spricht, daß auch in einigen Fällen der Serumkrankheit und Urtikaria bedeutende Salz- und Wasserretention, Albuminurie, Zylindrurie und herabgesetzte Nierenfunktion zu beobachten ist.

Es sind jedoch bereits in der Latenzzeit Zeichen vorhanden, auf Grund derer der Ausbruch der Nierenentzündung zu erwarten ist: das eine ist die Wasserretention, das andere die geringe, doch entschiedene Blutdruckerhöhung. Auch beim Menschen fand man, daß der Blutdruck bei postanginöser und Skarlatnephritis vorherig zu steigen beginnt (KYLIN, 97 und KOCH, 92). Letzten Endes spricht dieses in der Latenzperiode der menschlichen und experimentellen Nephritis nachweisbare Zeichen des allgemeinen Gefäß-

krampfes für die VOLHARDSche Hypothese. Mehrere (68, 176, 45) stellten hingegen fest, daß nach Einspritzung von Nephrotoxin sich bereits in den ersten Tagen in den Glomeruli Hyperämie entwickelt. WEISS (193) hat an laparotomierten Tieren in vivo beobachtet, daß die Nieren unmittelbar nach Nephrotoxineinspritzung nicht verblassen, so daß daher von einem Gefäßkrampf ganz zu Beginn der Krankheit keine Rede sein kann.

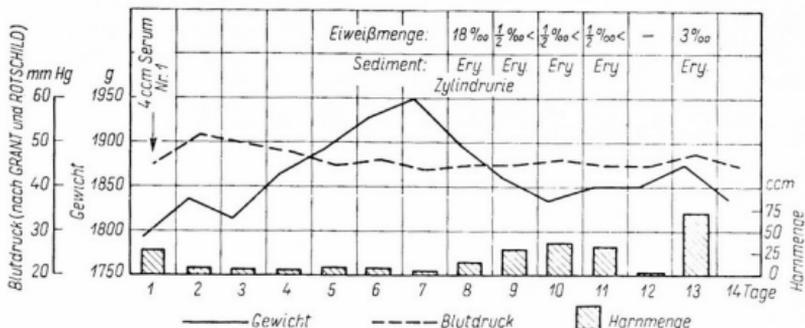


Abb. 4. Entwicklung der nephrotoxischen oder MASUGI-Nephritis. Kaninchenniere-Entenserumkombination (Nach KORÁNYI und HÁMORI, 1936)

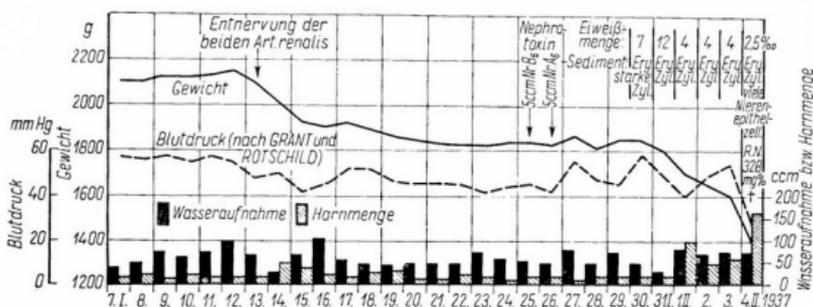


Abb. 5. Einfluß der Denervation der Nieren auf die nephrotoxische Nephritis. Kaninchenniere-Entenserumkombination (Nach HÁMORI und KORÁNYI, 1938)

Selbst die Denervation der Niere verhinderte die Nierenentzündung nicht, bloß das Krankheitsbild ist symptomärmer (Abb. 5): die Wasserretention bleibt weg, Oligurie, Anurie tritt nicht in Erscheinung, der Blutdruck steigt nicht so hoch als bei Kontrolltieren, jedoch tritt Albumin- und Hämaturie auf. Die erstere ist größer als gewöhnlich, letztere ist von geringerem Ausmaß und die Tiere gehen je nach der Stärke des Nephrotoxins in Urämie ein oder heilen aus. Pathologisch-histologisch sind an den denervierten Nieren sämtliche Zeichen der allergisch-hyperergischen Entzündung vorzufinden (Abb. 6): Hyperämie der Glomeruli, Vermehrung der Endothelzellen, Eiweißsudation und selten Nekrose, hie und da mit eosinophilen Zellen. Bei halbseitiger Denervation erkrankten beide Nieren in gleicher Weise

(59, 4, 153). Auf Grund all dieser kann der Krampf der innervierten Gefäße keine entscheidende Rolle in der Entwicklung des Krankheitsprozesses spielen. Dekapsulation ist therapeutisch wertlos (159).

Heute ist die Diskussion zwischen VOLHARD und FAHR zugunsten der Entzündungstheorie als entschieden zu betrachten. Letzten Endes wurde durch die Bestätigung der allergisch-hyperergischen Entzündung am Modell der nephrotoxischen Nierenschädigung die Grundlage für die allergische Theorie der Entstehung der menschlichen diffusen Glomerulonephritis geschaffen.

*Kinetik des Prozesses:* Wir können uns auch von der In-vivo-Geschwindigkeit der AAR einen Begriff machen. SARRE und WIRTZ (158, 159)

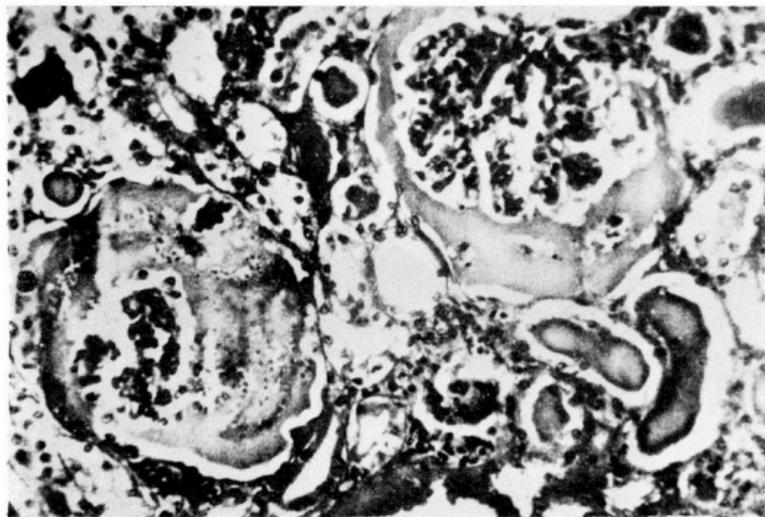


Abb. 6. Nephrotoxische Serumnephritis nach Denervation der Niere. Kaninchennieren-Entenserumkombination. Vermehrung der Endothelzellen, Erythrozyten und Eiweißexsudat im Kapselraum. Zylinder im Lumen der Tubuli (nach HÁMORI und KORÁNYI, 1938)

verhinderten die experimentelle Nierenentzündung fast völlig, wenn sie während der Einspritzung von nephrotoxischem Serum die Nierenarterien 15—25 Minuten lang abgeklemmt haben. Bei einseitigem Abklemmen entwickelt sich eine »halbseitige Glomerulonephritis«, zum Zeichen dessen, daß die andere Niere innerhalb einiger Minuten das Antiserum gebunden hat. In Übereinstimmung mit den Abklemmversuchen konnte ROTHER (151) den serologischen Nachweis erbringen, wonach der Kaninchennieren-Antikörper bereits 10—12 Minuten nach der i. v. Einspritzung des nephrotoxischen Entenserums aus dem Blutstrom größtenteils verschwindet.

*Zweiphasenmechanismus:* Auf Grund der Versuche von KAY (85, 86) ist es wahrscheinlich, daß wir im Krankheitsprozeß der nephrotoxischen Serumnephritis 2 Phasen scharf unterscheiden müssen: die erste ist die spezifische AAR in der Niere, unmittelbar nach Einspritzung des Nephrotoxins, die zweite Phase fällt mit dem Ausbruch der Nephritis zusammen. Nach KAY bilden die Antikörper des nephrotoxischen Entenserums mit der Niere eine an sich harmlose Kombination; das Ausbrechen der Nephritis wird nach einer Latenz dadurch verursacht, daß das Kaninchen gegen das Entenserum als fremdes Eiweiß Antikörper bildet, die nach dem Erreichen des entsprechenden Titors mit dem kreisenden und an die Niere gebundenen Entenserumeiweiß in Reaktion treten. Diese Konzeption beruht auf jener grundlegenden Beobachtung, daß Albuminurie nur in einigen Tagen nach Einspritzung von Nephrotoxin in Erscheinung tritt, als der gegen Entenserum erzeugte Präzipitintiter sein Maximum erreicht hat. Auch mit quantitativem Präzipitationsverfahren läßt es sich bekräftigen (ROTHER, 151), daß der klinische Beginn der MASUGI-Nephritis mit dem Erscheinen der sich gegen die fremden Serumeiweiße bildenden Antikörper zusammenfällt. Es würde sich demnach letzten Endes die MASUGI-Nephritis, nach einer zweifachen AAR, dem Mechanismus der inversen aktiven Anaphylaxie entsprechend entwickeln.

Die 6—10tägige Latenzzeit ist auch am Hunde zu beobachten, wenn ein Nephrotoxin im Huhn erzeugt wird (48). Hingegen läßt sich die Auffassung von KAY nicht ohne weiteres auf die mit nephrotoxischem Kaninchenserum behandelten Ratten anwenden (109, 174, 71) oder auf Nephritiden der Hunde, die man mit nephrotoxischem Kaninchenserum auslöst (165, 9). In solcher Tierkombination erscheinen die Nierenveränderungen bzw.-symptome unverzüglich nach der Einspritzung des Serums. Die einen Zweiphasenmechanismus voraussetzende Konzeption bezieht sich vielleicht nur auf den besonderen Fall, wo man ein relativ schwaches Nephrotoxin gegen die Niere eines Säugetieres bei der Ente erzeugt (164). Die Verbindung der Niere und des Nephrotoxins kann auch keine harmlose Kombination sein (64). Der Ausbruch der experimentellen Nierentzündung ist ja — obzwar sich die initiale Albuminurie mehrere Tage verzögert — auf Grund der präalbuminurischen Blutdruckerhöhung (110, 94, 3) und zuweilen bis zur Anurie ansteigenden frühzeitigen Wasserretention schon im voraus zu erwarten (110, 193, 59).

SIMONSEN (172) beobachtete in der Niere des nephritischen Kaninchens das *färberische pyroninophile Verhalten der Zellen des Glomerulusendothels*, was auf antikörperbildende Tätigkeit hindeutet, und gelangte deshalb zur Meinung, daß entenglobulinwidrige Antikörper sich in der Niere lokal bilden können. Schließlich wurde in *Parabioseversuchen* auch festgestellt, daß das Blut eines nephritiskranken Tieres die gesunde Niere schwer zu schädigen vermag (129).

*Therapeutische Versuche.* Die MASUGI-Nephritis gibt zur Ausführung verschiedener therapeutischer Versuche Gelegenheit, von denen wir nur die mit der allergischen Genese zusammenhängenden beschreiben. Eine vor Nephrotoxineinspritzung angewandte *Röntgenbestrahlung* des ganzen Körpers wehrt bei Kaninchen die *Nephritis* und die Präzipitinbildung gegen Entenserum ab. Gibt man aber solchen Kaninchen in geeignetem Zeitpunkt (etwa 5—7 Tage) nach der Nephrotoxineinspritzung das Serum solcher Kaninchen, die mit normalem Entenserum immunisiert waren, so entwickelt sich die

Nephritis. Auf Grund all dieser kann der Röntgenbestrahlung jene günstige Wirkung zugeschrieben werden, daß sie die Bildung der Antikörper verhindert, die die 2. Phase des Krankheitsprozesses auslösen (KAY, 85, 86).

Laut der neueren Angaben von RATHE (142) gelingt es jedoch nicht, durch passive Übertragung von kreisenden Antikörpern (Präzipitine gegen das Entenserum) in den mit Röntgenbestrahlung und Nephrotoxin vorbehandelten Kaninchen Nephritis auszulösen. Wegen der Erfolglosigkeit der passiven Übertragung vertritt er den Standpunkt, daß die 2. Phase im Sinne von KAY nicht die Antikörperproduktion des Kaninchens gegen ein Antigen des Normalentenserums bedeutet, sondern ist gleich SPÜHLER (176) der Meinung, daß für die Erzeugung des Antikörpers ein Bestandteil des nephrotoxischen Serums verantwortlich sei. Sie stellt sich die Entwicklung der MASUGI-Nephritis in folgender Weise vor: Spezifische, gegen die Kaninchenniere gerichtete Antikörper fixieren sich unverzüglich nach Einspritzung des nephrotoxischen Serums zum Antigen, d. h. zur Niere, wodurch ein neues Antigen entsteht (AG II) und dies beantwortet das Kaninchen mit Antikörperbildung, so daß nach einer Latenz von einigen Tagen »als Ausdruck eines anaphylaktoiden Prozesses in der Niere« die diffuse Glomerulonephritis ausbricht.

HÁMORI und Mitarbeiter (64) sensibilisierten Kaninchen mit an sich wirkungslosen Nephrotoxin-Dosen und lösten einen anaphylaktischen Schock aus. Nach der Reinjektion entwickelte sich unverzüglich eine Nephritis und zwar unabhängig davon, ob dabei ein nephrotoxisches oder normales Entenserum angewendet wurde. Diese Versuche lieferten einen direkten Beweis für die Rolle des normalen Entenserums im Sinne von KAY.

Der Wert von synthetischen *Antihistaminen* ist umstritten. Die Ergebnisse sind abweichend, was sich durch die Benutzung von verschiedenen Präparaten erklären läßt. So ist z. B. das Antistin wirksam, nicht aber das Phénergan (REUBI, 147). Hibernation mit Einspritzung von Phénergan—Alofan—Largactilgemisch und physikalischer Abkühlung beschleunigt die Entwicklung des Krankheitsbildes klinisch, obzwar durch histologische Untersuchung — solange die Hibernation dauert — kein morphologisches Zeichen der Nephritis nachweisbar ist (182).

Die Wirkung von *Kortison* auf die MASUGI-Nephritis kann endgültig noch nicht beurteilt werden. Die Resultate sind auch hier abweichend, die großen Dosen scheinen jedoch im Kaninchen, der Röntgenbestrahlung ähnlich, die Antikörperbildung gegen Normalentenserum zu verhindern und damit verhüten sie auch das Auftreten der echten Glomerulonephritis, was anscheinend die Hypothese von KAY bestätigt. Im Laufe der Kortisonbehandlung lassen sich zweierlei glomeruläre Veränderungen unterscheiden: eine ist proliferativen Charakters, die andere von dysrotischen Grenzflächenstörungen. Auf Wirkung des Mittels bleiben die proliferativen, zellulären Entzündungserscheinungen aus, es kommt daher keine echte Glomerulonephritis zustande. In den Glomeruluschleifen da und dort beobachtete dysrotische Veränderungen entsprechen der nicht-spezifischen Wirkung des eingespritzten fremden Serums (176). ACTH ist von ähnlicher Wirkung (186). Nach JULESZ und Mitarbeitern (81) mildert am Kaninchen auch *Hypophysenimplantation* die MASUGI-Nephritis in beträchtlichem Maße. Prednisolon wirkt sich in kleiner Dosis bei Ratten günstig auf den Krankheitsverlauf aus, eigentümlicherweise ist es dagegen in großen Gaben schädlich (119).

So groß die Bedeutung der MASUGI-Nephritis auch sei, kann sie letzten Endes bloß als Modellversuch angesehen werden, der auf eine interessante pathogenetische Möglichkeit hingewiesen hat, jedoch unter solchen artifiziiellen Umständen, wie sie im Krankheitsprozeß von Menschen nicht vorstellbar sind.

*Arthus-Phänomen in der Niere.* Das histologische Bild einer Nierentzündung entwickelt sich auch dann, wenn bei mit Hühnereiweiß sensibilisierten Kaninchen das fremde Eiweiß direkt in die Nierenarterie injiziert wird. (An nichtsensibilisierten Tieren löst die Eiweißlösung nur unbedeutende glomeruläre Veränderungen aus.) Die sich ausbildende Nierenkrankheit entspricht in diesem Falle der ARTHUS-Reaktion und ihre Schwere hängt von der Immunitätslage des Tieres ab (erkennbar am Präzipitintiter). In ähnlichen Versuchen verursacht Pferdeserum im Vergleich zum Hühnereiweiß nur unbedeutende Veränderungen (112). Die Erkenntnis des ARTHUS-Phänomens in der Niere begünstigt die Vorstellung, daß in der Pathogenese der menschlichen Glomerulonephritis die AAR das Entscheidende sei, doch beantwortet auch ein Versuch solchen Typs nicht die grundlegende Frage, warum sich die AAR in elektiver Weise auf die Niere lokalisiert. In der Humanpathologie bieten sich hierfür prinzipiell zwei Erklärungsmöglichkeiten. Entweder wird die Lokalisation der Immunkörper durch lokale *Kreislaufstörungen* auf die Niere gesteuert oder muß nach der anderen Auffassung auch mit der Entstehung von *Autozytotoxinen* gerechnet werden.

*Lokale Anaphylaxie nach Denervation der Niere.* Die Ausbildung einer »hyperergischen« Reaktion in den Geweben hängt in hohem Maße von der Durchblutung der Kapillargefäße ab. Entsteht aus irgendeinem Grunde Prästase oder Stase in den Kapillaren, so kommt das Zusammentreffen des Antigens mit dem Antikörper leichter zustande und wird intensiver. In der denervierten Niere eines sensibilisierten Tieres entsteht in sämtlichen Glomeruli eine deutlich beginnende, zunehmende Blutfüllung, was die Fixation des kreisenden Antigens in der Niere ermöglicht, wenn die Erfolgsdosis (Schweineserum) i. v. gegeben wird. In den Tieren, die den Schock überleben, entwickeln sich Veränderungen, die besonders an das histologische Bild der Glomerulonephritis erinnern (82).

*Autoimmunisationshypothese.* SCHWENTKER und COMPTON (163) werfen als erste die Möglichkeit auf, daß in der Skarlatnephritis ein Autoimmunisationsmechanismus mitwirkt. In der Frühphase der Infektion schädigt das kreisende Streptokokkentoxin im allgemeinen nur in solchem Maße das Nierengewebe, daß das zur Auslösung von klinischen Symptomen nicht genügt (zu dieser Zeit tritt regelrecht nur die Albuminurie in Erscheinung). Infolge der Läsion der Nieren wird das Nierengewebe nach Vereinigung mit dem Bakteriumtoxin zum Antigen. Die Nierenzellen würden die spezifische Haptengruppe enthalten, während das Streptokokkentoxin als artfremdes Eiweiß der Schlepper wäre. Das Ergebnis ist das *komplette Antigen*, gegen das sich spezifische nierenwidrige Antikörper bilden. Diese Autoantikörper (*Autozytotoxine*) reagieren mit der Niere und machen das klinische und pathologische Bild der akuten hämorrhagischen Nephritis vollständig.

*Beweis der Existenz autonephrotoxischer Antikörper.* Die oben erwähnten Autoren haben nachgewiesen, daß sich in solchen Kaninchen, die mit *homologer Niere + Strepto- oder Staphylokokkentoxin* behandelt wurden, komplementbindende Antikörper bilden, die in vitro mit der homologen Niere in Reaktion treten. Laut der Absorptionsversuche entstehen zumindest zweierlei Antikörper: der eine ist für die Niere spezifisch, der andere hingegen nicht. Die Einspritzung des Nierenstoffes selbst in eine gleiche Tierespezies (Isoimmunisierung) führt zu keiner Antikörperbildung gegen die Niere (125, 163, 26).

CAVELTI und CAVELTI (24) stellten ähnlicherweise fest, daß gegen normale Kaninchenniere dann die stärkste Antikörperbildung eintritt, wenn man Kaninchen mit einem *Gemisch von Kaninchenniere und abgetöteten Streptokokken* immunisiert, weniger dann, wenn die Kaninchenniere mit Dick-Toxin oder Staphylokokkustoxin behandelt worden ist. Die Antikörper gegen die Niere zeigten eine ziemlich hochgradige Organspezifität.

*Cavelti-Nephritis.* Bei mit abgetöteten Streptokokken und Rattenniere intraperitoneal immunisierten Ratten verursacht das »Autonephrotoxin« (Autoantikörper) ein Nierenleiden, das in jeder Hinsicht der menschlichen Nierenentzündung entspricht. Mit der Zeit entwickelt sich auch ein chronisches Stadium mit schwerem Ödem, Aszites, Hypoproteinämie und schwerer Lipämie, was an das menschliche nephrotische Syndrom erinnert. Dem klinischen Bilde entsprechen typische histologische Veränderungen. Der Krankheitsprozeß ist im allgemeinen von diffusem Charakter und die Glomerulusveränderungen sind von auffallend gleichem Ausmaß (24).

Die Versuche von CAVELTI schienen die Autoimmunisationshypothese der menschlichen Nierenentzündung zu beweisen, die jedoch der Regel nach nicht reproduziert und so die Theorie bis heute noch nicht als endgültig bewiesen angesehen werden kann. Die pathogene Rolle der Nieren-Autoantikörper wird durch neuere Angaben teils bestätigt (25, 51), teils widerlegt (74, 117, 12). Eine Ursache erfolgloser Versuche liegt im nicht entsprechenden Streptokokkustamm, eine andere, neben anderen Faktoren, darin, daß die Empfänglichkeit der aus verschiedenen Stämmen stammenden Ratten gegen Glomerulonephritis verschiedenartig ist. Letzten Endes gelang es aber doch Nieren-Autoantikörper und durch sie Nierenveränderungen im Sinne der Glomerulonephritis zustandezubringen und das besonders dann, wenn man dem Nierenextrakt verschiedene Adjuvanzen zusetzte. So konnte MAEKAWA (108) durch Koppelung von Organphosphatiden an Schleppereiweiß die allergischen Läsionen auf das Organ richten, aus dem das Organphosphatid hervorging; auf diese Weise gelang es ihm auch Nephritis am sensibilisierten Tiere auszulösen. FRICK (49) induzierte mit dem Gemisch von homologem Nierengewebe und FREUNDSchem Adjuvans an Ratten regelmäßig Nieren-Autoantikörper und schwere Nierenschädigungen. Das Krankheitsbild entspricht klinisch und pathologisch-anatomisch einer mit nephrotischer Veränderung einhergehenden akuten diffusen Glomerulonephritis.

Schließlich stellte sich heraus, daß die *einmalige* i. v. Einspritzung des homologen Nierenantiseraums an artgleichen Tiere die künstliche intraperitoneale Tuberkuloseinfektion auf die Niere ablenken kann (Rattenversuche von VORLAENDER und LÜCHTRATH, 191, 118).

*Allergische Nephritiden lassen sich bei Kaninchen mit i. v. Einspritzung von verschiedenen lebenden und abgetöteten Bakterien* (Koli, Skarlatstreptokokken, Staphylokokken usw.) in steigender Dosis ebenfalls hervorrufen (111); die Veränderungen entsprechen einer diffusen Glomerulonephritis, seltener einer amyloiden Entartung der Glomeruli, ferner der Periarteritis nodosa. SARRE und ROTHER (156) brachten nach wiederholter Injektion von Streptokokkenvakzine Nephritis zustande. Mit passiver Hämagglutinationsmethode wiesen sie Autoantikörper gegen Niereneiweiß nach. Im wesentlichen unterstützten sie damit die Ergebnisse von CAVELTI (24), doch messen sie den Autoantikörpern keine pathogene Bedeutung bei, ihr Auftreten bewerten sie bloß als eine immunologische Begleiterscheinung.

Die bekannten Formen der experimentellen Streptokokkennephritiden illustrieren, daß die Niere und die Bakterien in unmittelbare und dauerhafte Verbindung treten müssen (wiederholte i. v. Anwendung, in CAVELTISCHEN Versuchen mit Nierenbrei gemischte Streptokokken), damit sich das Krankheitsbild entwickle. Diese Bedingung ist in der menschlichen Pathologie nur bei einer subakuten bakteriellen Endokarditis vorstellbar. Wir kennen keine einzige experimentelle Nephritis, die die Entstehung der menschlichen postinfektiösen diffusen Glomerulonephritis den klinischen Erfahrungen entsprechend treu nachahmen könnte. Die typische Glomerulonephritis ist nicht die Folge einer allgemeinen Infektion. Vielleicht wird die Frage durch Versuche mit extrarenalen Organantigenen vorwärts gebracht.

*Wirkung der durch extrarenale Organantigene erzeugten heterologen Antisera.* Mit Verwendung von Hirngewebe läßt sich bei Kaninchen schwaches Anti-Rattennierenserum erzeugen (173). Weiterhin rief man mit Plazenta

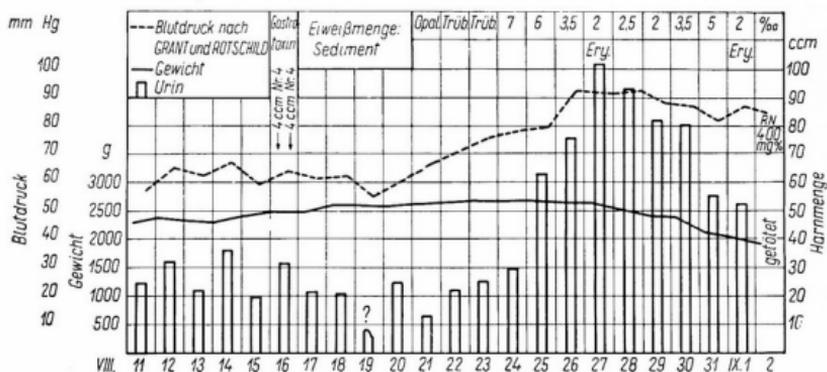


Abb. 7. Entwicklung der gastrotoxischen Serumnephritis. Kaninchenmagen-Entenserkombination (Nach HÄMORI und OLÁH, 1950)

(166), Magen (60, 61, s. Abb. 7, 8 und 9), Aorta (179), sodann mit einer ganzen Reihe von Organantigenen (176, 132) nach der Methode von MASUGI diffuse Glomerulonephritiden hervor, es stellte sich schließlich sogar heraus, daß mittels organfreier Metastasen des BROWN-PEARCE-Karzinoms sich in Enten Antisera erzeugen lassen, die nephrotoxisch auf das Kaninchen wirken (62). Diese Befunde widersprechen der Auffassung über die spezifische Natur der Zytotoxine von MASUGI (109, 110). Der scheinbare Gegensatz löst sich jedoch durch die Erkennung der Rolle der *Gefäßantigene*.

*Antigeneigenschaft der glomerulären Kapillaren.* In vitro (173) und in vivo (180) läßt sich nachweisen, daß nephrotoxisches Kaninchenserum an Ratten, wenn man sie vorher mit Rattennierenbrei absorbieren läßt, keine Nephritis verursacht. Nicht das ganze Nierengewebe verfügt jedoch über die gleiche Antigeneigenschaft. Mit der Nierenrinde läßt sich ein wirksames Antiserum herstellen als mit dem Nierenmark (70), genauer ausgedrückt stellt der Glomerulus ganz spezifisch dasjenige Antigen dar, das die Bildung des nephrotoxischen Serums auslöst (57). Das nephrotoxische Serum läßt sich mit glomerulärem Gewebe erschöpfen, indessen ist der tubuläre Stoff

oder ein anderes Gewebe in Adsorptionsversuchen wirkungslos (175). Der Glomerulus ist demnach eine wichtige Antigenquelle für die nephrotoxische Serumbildung. In diesem Sinne stellten PRESSMAN und Mitarbeiter (135, 134), indem sie die Globulinfraction des Nieren-Antiserums mit  $P^{32}$  bzw.  $S^{35}$  markierten, mittels Radioautographie fest, daß sich die Radioantikörper auf spezifische Weise an den Glomerulus binden.

Aus den Untersuchungen läßt sich darauf schließen, daß die Pathogenese der mit verschiedenen Organen und mit BROWN-PEARCESchen Karzinometastasen hervorruhbaren Nephritiden ein spezifischer Prozeß ist, in dem der AAR eine Rolle zukommt und nur das verantwortliche Antigen, das

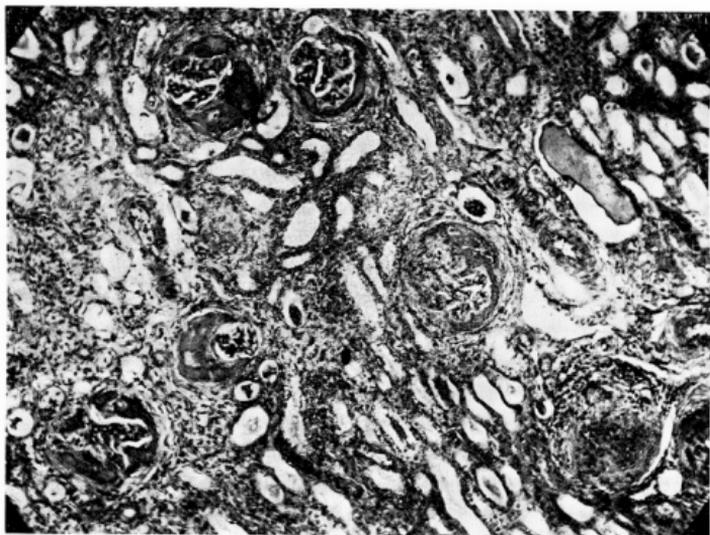


Abb. 8. Gastrotoxische Serumnephritis. Kaninchenmagen-Entenserumkombination. Exsudative und proliferative Prozesse in sämtlichen Glomeruli.  $\times 110$  (Nach HÁMORI und OLÁH, 1950)

sog. »heterotope Antigen« mit dem Glomeruluseiweiß identisch ist (60, 61). Das extrarenale Antigen systematischen Charakters ist aller Wahrscheinlichkeit nach ein *Stoff der Kapillarwand*. Darin besteht die einfachste Erklärung dafür, daß das von der Niere und den sonstigen Organen erzeugte Antiserum den gleichen immunbiologischen Prozeß in Gang setzt. Es bleibt eine offene Frage, ob sich das kapillarschädigende Immunglobulin gegen das Endothel oder die Basalmembran richtet.

Neuerlich ist die Rolle der *Basalmembran* in den Vordergrund gedungen. Zerlegt man die Glomeruli von Hund (95, 55) durch Ultraschallwellen in ihre Bestandteile, so haben die isolierten Zellen Antigeneigenschaften, die (parietale) Kapsel erweist sich hingegen nicht als Antigen; von den

Glomeruluszellen war jedoch nur die Basalmembran, nicht aber die Nukleoproteine der Zellkerne und des Protoplasmas von Antigencharakter. Die isolierte Basalmembran war ausgehend vom Frischgewicht zwanzigmal, auf Grund des Stickstoffgehaltes fünfzigmal aktiver als die viszerale Epithel- und die Endothelzellen. Mittels elektronenmikroskopischer Untersuchungen an den Ratten wurde festgestellt, daß sich die Basalmembran schon 6 Stunden nach der Injektion des nephrotoxischen Serums verdickt (130).

*Ergänzung der Autoimmunisationshypothese.* Letzten Endes können also nicht nur die Niere, sondern auch die extrarenalen Antigene Anregung zu den immunologischen Prozessen geben, die zur Glomerulonephritis führen.

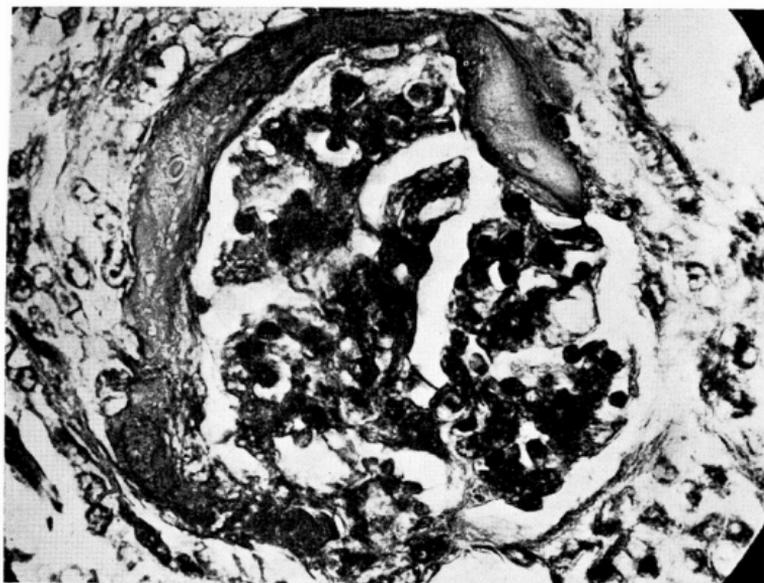


Abb. 9. Mit Blutleere einhergehende Kapillarreaktion und Endothelwucherung in dem mit Gastrotoxin vergifteten Glomerulus. Eiweißexsudat im Hohlraum der Kapsel.  $\times 500$   
(Nach HÁMORI und OLÁH, 1950)

So darf man als Versuch einer Synthese vielleicht annehmen, daß nach Streptokokkeninfektionen nicht nur in der Niere sich Autoantigene bilden, sondern auch an der Stelle der Vorkrankheiten (Infektion der oberen Luftwege, Erysipel usw.). Der Streptokokkus bzw. sein Toxin trifft an der Stelle der »ersten« Erkrankung Gefäßweiß an und bildet damit vereint ein komplettes Antigen, was Gelegenheit zur Erzeugung von Autoantikörpern gibt. Der extrarenale Mechanismus übertrifft mitunter den renalen Mechanismus, da die Streptokokktoxine in maximaler Konzentration nur an der der Nephritis vorangehenden Infektionsstelle mit der Gefäßwand in Berührung kommen. Nach dieser Konzeption richten sich also die bei der Glomerulonephritis vorkommenden Autoantikörper im allgemeinen gegen das Kapillarsystem. Die

kapillarwidrigen Autoantikörper greifen die Niere in erster Linie an, weil infolge der mächtigen Durchströmung die Glomerulusemembran die Immunstoffe aus dem Blut absorbiert. Die Hypothese verweist nur auf einen Mechanismus und schließt andere Möglichkeiten nicht aus.

Die Erkennung des Pathomechanismus der Immune nephritiden setzt also endlich den Punkt nach der seit etwa einem halben Jahrhundert andauernden Diskussion über die Frage der Organspezifität der Zytotoxine. Es wurde zur Gewißheit, daß es kein solches spezifisches Organzytotoxin gibt, das nur auf das entsprechende Organ wirkt, da ein jedes Organ außer den ihm charakteristischen Zellen auch »ubiquitäres« Stoffe (Gefäßwand, Bindegewebe usw.) enthält, die als Antigene wirken können. Die gemeinsame Eigenschaft der Organzytotoxine ist, daß sie in den Glomeruli proliferative Prozesse in Gang setzen, wobei die spezifische Parenchymschädigung in den Hintergrund rückt. Es ist jedoch außer allem Zweifel, daß man bei der Sektion auf Grund spezifischer extrarenaler Läsionen mit einiger Wahrscheinlichkeit auf den Ursprung des angewandten Antiserums rückschließen kann; so entstehen z. B. auf Wirkung eines gastrotoxischen Serums multiplexe blutende Erosionen im Magen (60, 61) oder können Antigelenksersera zu Arthritiden, Antilungensera zu einer akuten Pneumopathie von entzündlichem Charakter, Antimuskelsera zu einer sehr intensiven Muskelatrophie führen (132).

*Wirkung artfremder Seren auf das Gefäßsystem.* Verschiedene Autoren berichteten über ansehnliche Variation (0—88%) aufweisende vaskuläre Läsionen, u. a. über Periarteriitis nodosa und Nephritis, die durch wiederholte Eiweißintoxikation, vor allem mit in großen Dosen i. v. gegebenem Pferdeserum hervorgerufen wurden (30). Sie behaupteten zwar, daß Serumnephritis in der Regel nur dann eintritt, wenn das Serum mit homologer Niere gemeinsam angewandt wird (91), wenn man aber Pferdeserum täglich in kleinen Dosen in Kaninchen i. v. einspritzt, so tritt nach Monaten diffuse Glomerulonephritis auf (113). Die auf die Niere ausgeübte schädliche Wirkung der artfremden Normalsera ist die Folge spezifischer Faktoren und läßt sich vor allem mit der Antigeneigenschaft des Gammaglobulins in Zusammenhang bringen, während die Antigenrolle des Serumalbumins unsicher ist.

*Gammaglobulinnephritis* ist fast gesetzmäßig durch in großen Dosen (1 g pro kg) eingespritzte Rinderserum-Gammaglobuline auslösbar. Eine Woche nach der Injektion entwickelt sich das typische Bild der proliferativen Glomerulonephritis. Es gelingt aber nur in seltenen Fällen diffuse Glomerulonephritis hervorzurufen, die Veränderung entspricht zumeist der Herdglomerulonephritis. Dessen Erklärung liegt darin, daß sich das eingespritzte Eiweiß in selektiver Weise in den Geweben lokalisiert, insbesondere in den Glomeruli und die gegen das fremde Eiweiß sich bildenden Antikörper verursachen sodann entzündliche Veränderungen in der Niere. Akute Läsionen sind nur zu beobachten, wenn vorübergehend Antikörper (Präzipitine gegen die Gammaglobuline) im Kreislauf auftraten (66). Andere Autoren beobachteten nur leichte intrakapilläre Glomerulonephritis mit vorwiegend degenerativen Tubulusepithelveränderungen. Am 7—9. Tage steigt der Titer der Gammaglobulinantikörper stark an (quantitativ durch Präzipitation nachweisbar). Die Erhöhung fällt mit dem Erscheinen der Albuminurie zusammen (151). Vorangehende halbseitige Nierenexstirpation steigert die Häufigkeit und Verschlimmerung der renalen Läsionen (120).

*Albumin-nephritis* und kardiovaskuläre Läsionen wurden an Kaninchen nach i. v. Einspritzung von kristallinem Rindersealbumin gleichfalls beschrieben (53). Diese Ergebnisse stehen jedoch im Gegensatz zu den früheren Beobachtungen (66).

*Einheitliche Betrachtung der Wirkung artfremder Eiweiße.* SPÜHLER und Mitarbeiter (176) erklären sämtliche experimentellen Nephritiden mit dem auch im Normalserum anwesenden und mit entsprechender Immunisierungstechnik vermehrbaren »nephrotoxischen« Gammaglobulin, usw.:

1. Gammaglobuline enthalten in geringer Menge »nephrotoxisches« Eiweiß. Voraussichtlich führt der Sensibilisierungsprozeß von Enten mit verschiedenen Kaninchenorganen zu reichlicher Bildung dieses spezifisch nephrotoxischen, jedoch nicht notwendigerweise homologen Gammaglobulins und auf diese Weise ist das nephrotoxische Entenserum neben vielen anderen Antikörpern besonders an solchen Globulinen reich, die im Empfängertier sich sofort an die Glomeruli binden, »hier zu einer zweiten Antikörperbildung

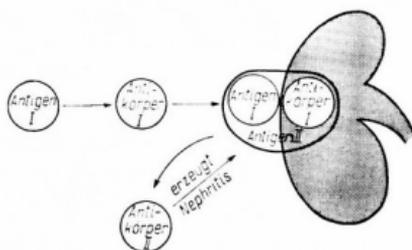


Abb. 10. Schema zur Antigen-Antikörperbindung: Antigen I = homologer Nierenbrei + Streptokokkentoxin, auf das sich der Antikörper I bildet = spezifisches nephrotoxisches Globulin, das die Lokalisation in den Nierenkörperchen bedingt. Auf diesen (Atg I + AK I)-Komplex = neues Antigen II bildet sich der weitere Antikörper II, welcher nun in der Niere zur Nephritis führt (Nach SPÜHLER, ZOLLINGER und ENDERLIN; Schweiz. med. Wschr. 81, 907, 1951. Mit Genehmigung des Verlags Benno Schwabe u. Co. Basel)

als einem anaphylaktoiden Prozeß führen« und dadurch eine Nephritis hervorrufen. Demnach löst ein nicht nierenspezifisches, vielleicht aber endothel- oder basalmembranspezifisches Antigen die besonderen Antikörper aus, die sich infolge der eigentümlichen Durchblutungsverhältnisse der Niere an die Glomerulusschleifen fixieren.

2. Die CAVELTI-Nephritis läßt sich dadurch erklären, daß im Sinne von SCHWENKER und COMPTOIR (163) auf das komplette Antigen zweierlei Antikörper entstehen: einerseits das sehr spezifisch »nephrotoxische« Gammaglobulin, andererseits der gegen den ganzen Komplex gerichtete Antikörper, die zusammen Nephritis zur Folge haben (Abb. 10). Das spezifische Gammaglobulin steht in großer Affinität zu den Kapillaren, so daß die Nephritis nicht nur eine Nierenkrankheit, sondern eine *System-Kapillaraffektion (Membranerkrankung)* ist. Die spezifische Gammaglobulinbildung stellt nur einen Schritt zur Auslösung der Nierenentzündung dar, zur Nephritis ist noch ein weiterer Antikörper notwendig, der sich gegen dieses Globulin bildet. Durch diesen komplizierten Mechanismus wird verständlich, daß sich eine echte

Glomerulonephritis an Tieren nur unter speziellen Versuchsbedingungen auslösen läßt, und dazu müssen gewiß auch beim Menschen verschiedene Bedingungen erfüllt sein. Es kann über solche Faktoren die Rede sein, die nur bei gewissen, konstitutionell oder auf erworbene Weise anders reagierenden Personen vorkommen. Damit läßt sich zwar erläutern, warum die menschliche Nierenentzündung im Vergleich zur Häufigkeit der Streptokokkeninfektionen verhältnismäßig so selten vorkommt, doch ist die Rolle des im Normalserum vorhandenen natürlichen und induzierbaren »nephrotoxischen« Gammaglobulins nicht genügenderweise begründet. Das Vorhandensein

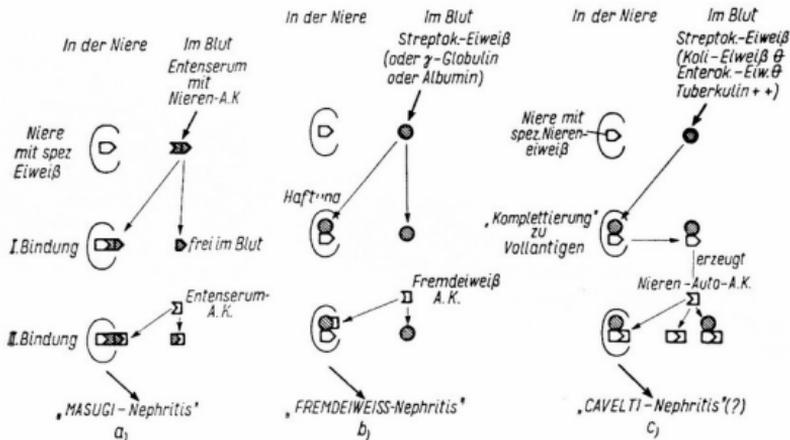


Abb. 11. a) Mechanismus der MASUGI-Nephritis. In der 1. Phase kommt es zur Bindung des organspezifischen Antikörpers in der Niere, in der 2. Phase werden eigene Antikörper gegen das Entenserum gebildet, die erst bei ihrer Reaktion mit dem in der Niere gebundenen Fremdeiweiß die Nephritis erzeugen (Fremdeiweiß schraffiert gezeichnet). b) Modell der Fremdeiweißnephritis (experimentell mit Streptokokken, Gammaglobulin, Albumin, Vollserum) oder Streptokokkennephritis des Menschen. In der 1. Phase kommt das Fremdeiweiß (verschiedenster Natur) zur Haftung in der Niere, in der 2. Phase werden Antikörper gegen dieses Fremdeiweiß gebildet, deren Reaktion mit dem Fremdeiweiß in der Niere die Nephritis erzeugt. c) Bei der sog. CAVELTI-Nephritis prinzipiell gleicher Mechanismus, jedoch erhält das Niereneiweiß durch die Reaktion mit bestimmten Erregern (Streptokokken, Tuberkelbazillen) »antigenen Charakter« und ruft dadurch auch Auto-Antikörperbildung hervor, deren pathogene Bedeutung zweifelhaft ist (Nach SARRE und ROTHER: Klin. Wschr. 32, 415, 1954. Abb. 4. Mit Genehmigung des Verlags Springer, Berlin)

des als letztes Kettenglied in der Entstehung der CAVELTI-Nephritis angomenen Antikörpers II ist serologisch gleichfalls nicht bewiesen.

Die *Synthese von Sarre* (Abb. 11) sucht die immunbiologischen Prozesse der Streptokokken-, Gammaglobulin-, MASUGI-Nephritis und der menschlichen Nierenkrankung einheitlich zu deuten (154, 156). In jedem Typ sind zwei Phasen zu unterscheiden: die erste ist die Bindung des fremden Eiweißes im Glomerulus, die zweite besteht in der Antikörperbildung gegen dieses fremde Eiweiß. Auf diese Art kommt im Glomerulus AAR zustande,

die die Nephritis hervorruft. Beim Menschen spielen sicherlich Streptokokkentoxine die Rolle des fremden Eiweißes. Der kombinierte Mechanismus entspricht einer inversen aktiven Anaphylaxie, wie darauf zuerst KELLETT (87) im Zusammenhang mit der menschlichen akuten Glomerulonephritis verwiesen hat. Nur nach dem Beginn der Nephritis strömt denaturiertes Niereneiweiß in das Blut aus, worauf sich Autoantikörper gegen die eigene Niere bilden; ihre pathogenetische Rolle ist aber zweifelhaft.

Die SARRESche Hypothese ist für die verschiedenen Formen der experimentellen Kaninchennephritis und für die menschliche Streptokokkennephritis zwar gleichermaßen gewinnend, gibt jedoch keine beruhigende Erklärung in der Hinsicht, warum und auf welche Art fremde Eiweiße sich in elektiver Weise an die Niere haften. Die Speicherung von fremden Eiweißen in der Niere ist keine selbstverständliche Tatsache, da die in die Gefäßbahn eingespritzten Kolloide durch das RES gespeichert werden.

*Komplementverlust des Serums in der experimentellen Glomerulonephritis.* Eine Komplementverminderung, die als Zeichen der in vivo ablaufenden AAR wertbar ist, wurde bei der MASUGI-Nephritis (123, 67, 128, 178, 177) und in der Gammaglobulinnephritis (162) durch mehrere Autoren nachgewiesen. Der Komplementabfall kann auch dann eintreten, wenn man isolierte Rattennieren mit frischem Rattenserum durchströmt und dem Serum Anti-Rattennierenserum von Kaninchen beigibt (103). In der Gammaglobulinnephritis hängt die Senkung des Serumkomplementtiters mit dem Verschwinden des Antigens aus dem Blutkreislauf eng zusammen und tritt nicht ein, wenn die Antikörperbildung durch Röntgenstrahlen oder Stickstofflost verhindert wird (162).

*Demonstration der Antigen—Antikörperreaktion im Glomerulus.* Mittels Isotopversuche wurde zunächst bewiesen, daß das rattennierenwidrige heterologe Antiserum, wenn wir es i. v. in die Ratte einspritzen, sich an die Niere bindet. Ist die Globulinfraction des nephrotoxischen Serums mit  $I^{131}$  markiert, so zeigt die Lokalisation der Radioaktivität das Anhaften der Antikörper in der Niere (PRESSMAN und KEIGLEY, 136). Bei Mäusen läßt sich vom Nierengewebe unter ähnlichen experimentellen Bedingungen eine Radioautographie ausführen und auf diese Weise kann die Lokalisation der Antikörper in der Niere viel genauer bestimmt werden (Abb. 12). Die Konzentration des Antiserums im Glomerulus ist nicht dem zu verdanken, daß die Niere den fremden Stoff in nichtspezifischer Weise ausscheidet, sondern aller Wahrscheinlichkeit nach eine Folge dessen, daß die Lokalisation der spezifischen Antikörper dem glomerulären Gewebe entspricht (135). Ähnliche Befunde wurden mit mittels  $S^{35}$  markiertem Nephrotoxin erhoben (134, 47).

HÁMORI und TOMPA (63) glaubten die Lokalisation der Antikörper in der Niere der mit Nephrotoxin vergifteten Kaninchen derart zum Ausdruck bringen zu können, daß sie das auf Grund der AAR freiwerdende endogene Histamin mit dem JANCÓSschen gelatinösen *Tuscheverfahren* (78) demonstrieren. Das JANCÓSsche Endothelphänomen wurde in 3 Zeitpunkten der Entwicklung der MASUGI-Nephritis untersucht: 1. In den ersten Stunden nach Einspritzung des Nephrotoxins, 2. in den ersten Tagen nach dem Erscheinen der klinischen Nephritis und 3. im chronischen Stadium der Erkrankung. Die Versuche bestätigten die Annahme und die Befunde stimmten in den ersten zwei Zeitpunkten mit den radioautographischen Befunden, die PRESS-

MAN und Mitarbeiter in Zusammenhang mit der MASUGI-Nephritis der Mäuse veröffentlichten, völlig überein: die Nierenoberfläche wurde bräunlich-schwarz (Abb. 13) und auf der Schnittfläche zeigten sich die Glomeruli als dunkelgraue bis schwarze Punkte an (Abb. 14). Histologisch war das Glomerul endothel mit Tuschekörnchen überfüllt (Abb. 15 und 16). Die durch endogenes Histamin induzierte Aktivität der Glomeruluskapillaren wurde in einem Zeitpunkt bestätigt, in dem die für die Glomerulonephritis charakteristischen proliferativen Veränderungen noch nicht begannen, zum Zeichen dessen, daß die Histaminfreisetzung nicht eine sekundäre Erscheinung ist, sondern vielmehr derselben eine Rolle im Krankheitsprozeß zufallen mag, ja daß sie in der Pathogenese der nephrotoxischen Nephritis

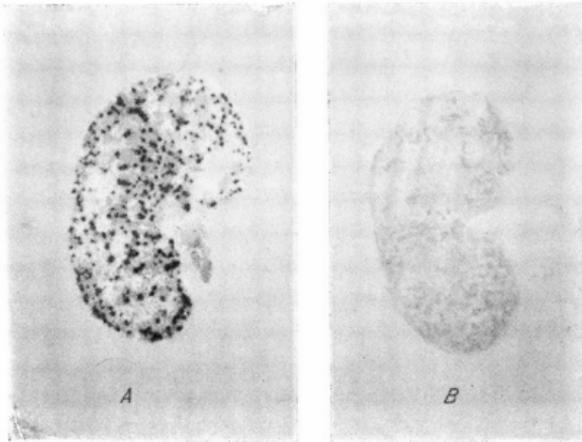
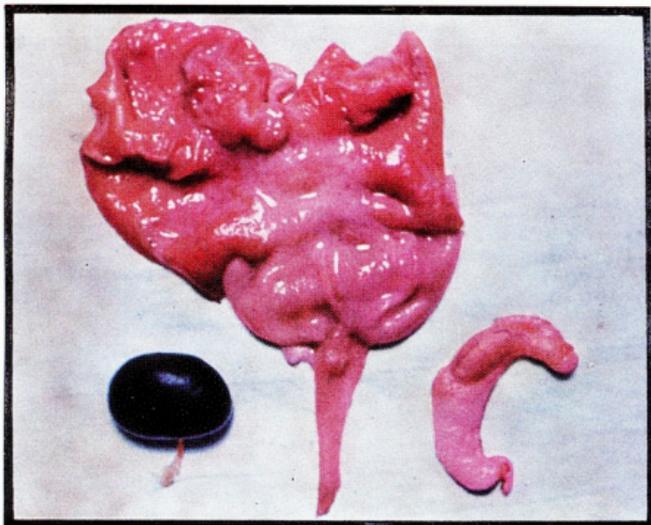


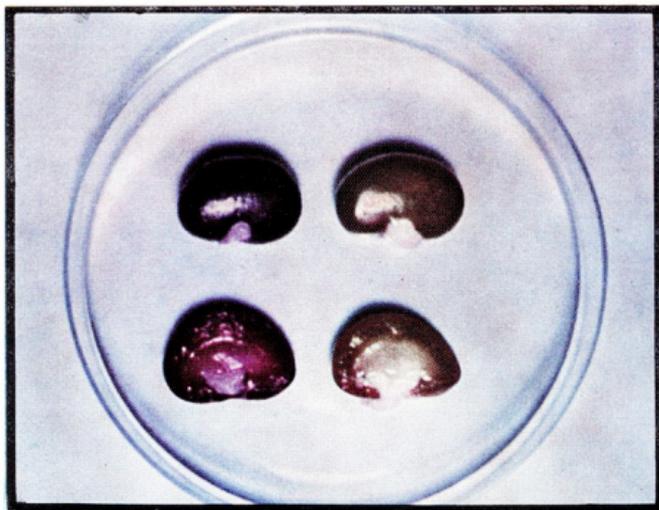
Abb. 12. Radioautographie von den Nierenblöcken. A) Von einer mit Mäusenieren-Radioantiserum injizierten Maus. B) Von einer mit Mäuseplasma-Radioantiserum injizierten Maus. (Nach PRESSMAN, HILL und FOOTE: Science 109, 65, 1949. Abb. 1. Mit Genehmigung des Verlags American Association for the Advancement of Science, Washington)

vielleicht einen wichtigen Faktor darstellt. In der stärker vorgeschrittenen Phase der MASUGI-Nephritis läßt sich im Glomerulus das Freiwerden von Histamin nicht mehr nachweisen.

Die Lokalisation der AAR in den Glomeruli läßt sich auch mit *fluoreszenzoptischer* Methode demonstrieren: das Antiglomerulusserum ist bei Ratten in der Basalmembran der Glomeruli und in geringerer Konzentration in der Basalmembran der Tubuli gelagert (72). Mittels entsprechender Technik gelang der Nachweis auch des zweiten gegen artfremdes Eiweiß gebildeten autogenen Antikörpers (124). Dadurch ist eine wesentliche Bedingung der KAYSchen Zweiphasentheorie auch in der Pathogenese der experimentellen Rattennephritis erfüllt. Die nach i. v. Einspritzung des Gammaglobulins entstehenden Antikörper sind, nachdem sich die Glomerulonephritis von



*Abb. 13.* Speicherversuch am Kaninchen im akuten Stadium der nephrotoxischen Nephritis mit i. v. Einspritzung von 1%iger gelatinöser Tusche. Links die Niere, Mitte der Magen, rechts der Hoden. (Nach HÁMORI und TOMPA, 1955)



*Abb. 14.* Die auf der vorhergehenden Abbildung dargestellte Niere (schwarz, links oben) und die simultane Kontrolle (braun, rechts oben) — Unten die Querschnitte (Nach HÁMORI und TOMPA, 1955)

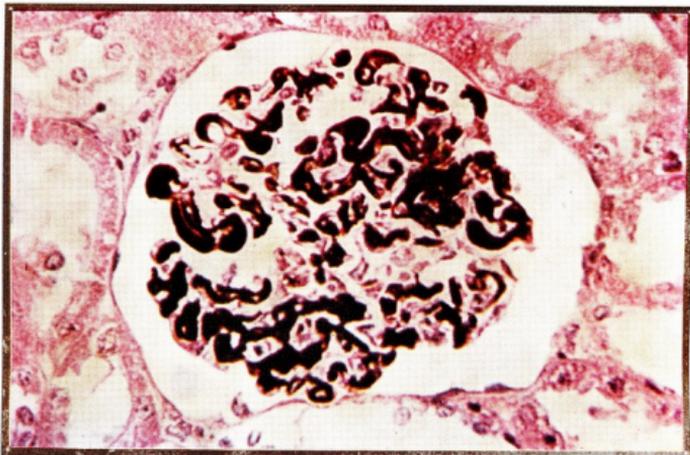


Abb. 15. Tuschespeicherung im Glomerulusendothel in den ersten Stunden nach Einspritzung des Nephrotoxins als Zeichen der AAR folgenden Histaminliberation.  $\times 400$  (Nach HÁMORI und TOMPA, 1955)

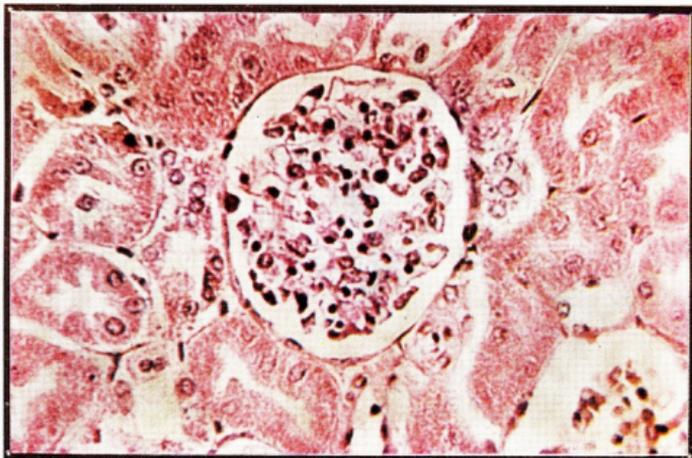


Abb. 16. Glomerulus eines simultanen Kontrollkaninchens.  $\times 400$  (Nach HÁMORI und TOMPA, 1955)

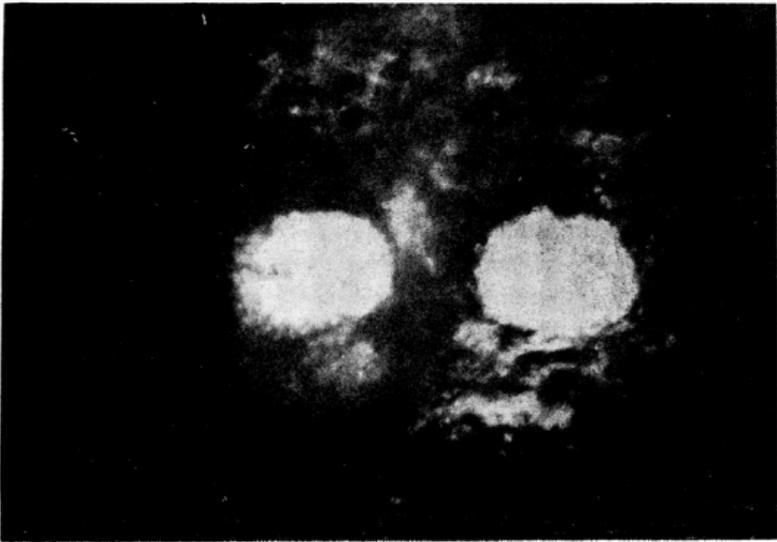


Abb. 17. Fluoreszenzoptische Darstellung der Antikörperlokalisierung in der Niere. Proliferative Glomerulitis nach Injektion von Rinder-Gammaglobulin beim Kaninchen. Die Intensität der Glomerulusfluoreszenz ist viel größer als die der Tubuli (Nach MELLORS, ARIAS-STELLA, SIEGEL and PRESSMAN: Amer. J. Path. 31, 710, 1955. Abb. 20. Mit Genehmigung des Verlags The American Association of Pathologists and Bacteriologists. University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA)

proliferativem oder exsudativem Typ entwickelt hat, eindeutig in den Glomeruli nachweisbar (114, s. Abb. 17 und 18).

Von den in der Pathogenese der experimentellen Nephritiden eine Rolle spielenden *ch mischen Mediatoren* wissen wir nicht viel. DIECKHOFF (33) stellte bei MASUGI-Nephritis von Kaninchen fest, daß der Histamingehalt in gleicher Weise im Blute und im Harn ansteigt. Der Histaminspiegel des venösen Blutes der Niere beträgt während der Nephrotoxininjektion und kurz nachher sogar das 3—4fache des Normalwertes. Dementsprechend nimmt der Blutdruck in dieser Phase für etwa eine Viertelstunde ab. Später kehrt der Histamingehalt im Blute der Nierenvene auf den Normalspiegel zurück und im Glomerulus beginnen die histologischen Veränderungen, die klinische Nephritis meldet sich jedoch erst 8—12 Tage später. Prophylaktisch angewandtes Antistin oder Thiantan (Phenothiazinderivat) wehren die MASUGI-Nephritis ab.

Nach neueren Angaben steigt die Ausscheidung von freiem Histamin im Harn in zwei Zeitpunkten an: 1. Unmittelbar nach Einspritzung des Nephrotoxins, 2. gleichzeitig mit dem Ausbruch der Nephritis. In der dazwischen verstreichenden Latenzperiode sind die Histaminwerte normal. Diese Befunde bestätigen die KAYSche Hypothese (34). Der freie Histamingehalt des Nierenparenchyms ist im ersten Zeitpunkt stark vermindert, im zweiten stark erhöht (35).

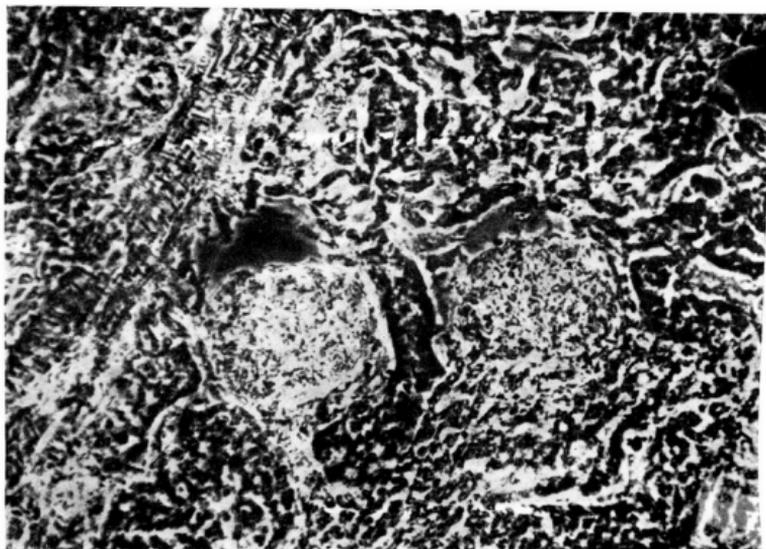


Abb. 18. Phasenkontrastaufnahme von dem auf der vorhergehenden Abbildung sichtbaren Feld.  $\times 200$  (Nach MELLORS, ARIAS-STELLA, SIEGEL und PRESSMAN: Ibid. Abb. 21. Genehmigung des Verlags wie bei Abb. 17)

## 2. Auf die menschliche Glomerulonephritis bezügliche ätiopathogenetische Angaben

Glomerulonephritis ist stets eine »zweite« Krankheit. Die »erste« Erkrankung ist irgendeine Strepto-, Staphylo- oder Pneumokokkeninfektion, nach der sich nach einem gewissen Intervall das klinische Bild der Nephritis entfaltet. Die vorherrschende Bedeutung der Streptokokken ist unbestreitbar. Die Natur der »ersten« Krankheit und ihre prozentuelle Verteilung ist nach ADDIS (1) folgende: Tonsillitis 39%, Scharlach 16%, Operationsinfektion 8%, Infektion der kutanen und subkutanen Gewebe 7%, Sinusitis 12%, Mittelohrentzündung 11%, nicht diagnostiziertes Fieber 3%, Infektion unbekanntem Ursprungs 3%.

Der charakteristische Zug des Krankheitsprozesses und der wichtigste klinische Beweis der allergischen Theorie ist das *Zeitintervall*, das zwischen dem Beginn der vorangehenden Infektion und der klinischen Manifestation der Glomerulonephritis besteht. Die Glomerulonephritis entsteht nicht am Höhepunkt der akuten Tonsillitis oder des Scharlachs, sondern kommt in der Heilungsphase der Infektionskrankheit in einem Zeitpunkt zustande, in dem Antikörper gegen die Streptokokken schon reichlich zugegen sind und der Kranke verhältnismäßig als immun anzusehen ist. Am besten ist die Inkubationszeit der Scharlachnephritis bekannt: zu frühest tritt sie am 12., am häufigsten am 19—22. Tage und spätestens in der 6. Woche in Erscheinung (50). Laut der klassischen Theorie (Abb. 19) bleibt der Krank-

heiterreger des Scharlachs nach dem Abklingen der akuten Erscheinungen in latenter Form im Körper zurück und gewinnt neue pathogene Eigenschaften, wenn er mit spezifischen Antikörpern reagiert (SCHICK, 161, v. PIRQUET, 131, ESCHERICH und SCHICK, 40).

Nach RAMMELKAMP und WEAVER (139) hebt sich der Streptokokkus Typ 12 der Gruppe A mit solcher »nephritogener« Eigenschaft hervor, daß er viel häufiger als ein Streptokokkus anderen Typs akute Nephritis verursacht. Er hält sich vor allem in den oberen Luftwegen auf. Die Verbreitung dieses Stammes kann zur Anhäufung der Fälle führen, das familiäre Vorkommen der Nephritis begünstigen auch gewisse hereditäre, näher nicht bestimmbare prädisponierende Faktoren. Diese Theorie bekräftigen auch bakteriologische Befunde, die aus geographisch voneinander fernliegenden Gebieten stammen (194, 144, 195, 148, 171). Auf Grund neuerer Angaben

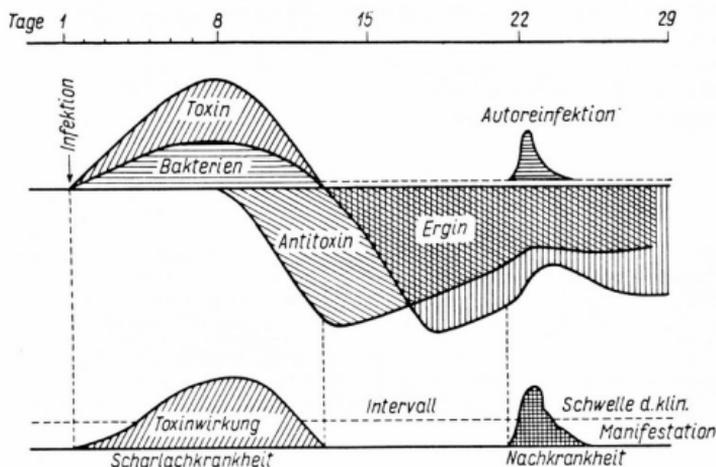


Abb. 19. Pathogenese der Nachkrankheiten des Scharlachs nach der Theorie von SCHICK (Nach v. PIRQUET: Ergebn. inn. Med. 5, 538, 1910. Abb. 28. Mit Genehmigung des Verlags Springer, Berlin)

wird als Tatsache angenommen, daß nur einige Stämme der Streptokokken der Gruppe A Nephritis hervorzurufen imstande sind. Diese sind: Typ 12, 4, 25 und Red Lake (138). Die Erkennung der besonderen »nephritogenen« Fähigkeit des Streptokokkus Typ 12 ergänzt die allergische Theorie über die Entstehung der Nierenentzündung, obzwar die Versuche, die mit Anwendung von Streptokokkus von Typ 12 an Affen (139), Kaninchen (145, 146) und Mäusen (89) auf das Hervorrufen einer Glomerulonephritis gerichtet waren, mit Mißerfolg endeten. Beim Kaninchen entwickelte sich eine Nephrose des distalen Tubulus (»lower nephron nephrosis«), bei der Maus eine Nekrose des proximalen Tubulus und eine minimale Proliferation der Glomeruluschlingen-Zellen.

Nachweis der Streptokokkenallergie mittels Hautproben bei der akuten Glomerulonephritis ist noch mangelhaft. In einem Falle von allergischer,

hämorrhagischer Nephritis löste i. e. eingespritztes Streptokokkenfiltrat eine starke und allgemeine Reaktion aus (183).

*Antikörper gegen Streptokokkentoxine sind im Serum von Patienten mit Glomerulonephritis leicht nachzuweisen.* Der auf den Menschen pathogene  $\beta$ -hämolytische Streptokokkus der Gruppe A bildet mindestens 8 verschiedene Antigenstoffe (8), von denen 3 (Hämolysin oder Streptolysin, Fibrinolysin oder Streptokinase und Hyaluronidase) regelrecht die Bildung von Antikörpern im Organismus des Kranken in Gang setzen. Die Antikörper: Antistreptolysin. Antistreptokokkenhyaluronidase und Antistreptokinase zeigen sich vor allem in rheumatischem Fieber und in der Glomerulonephritis, doch wissen wir nicht, welches Streptokokkenantigen für den allergischen Mechanismus verantwortlich sei. Zumeist wird die Antistreptolysin-O-Reaktion zur serologischen Diagnose der Streptokokkeninfektionen und ihrer Nachkrankheiten benutzt. Auch im Serum normaler Personen lassen sich Antikörper mit niedrigerem Titer nachweisen, sicherlich als Folge abgeklungener Streptokokkeninfektionen, aber auch im Serum der an akuter Nierenentzündung leidenden Kranken ist der Antistreptolysin-O-Titer meist hoch (167, 106, 107, 2, 15, 98, 160, 141, 6, 27, 76); einzelne Forscher fanden auch in der chronischen Nephritis gemäßig erhöhte Werte vor (2).

Andere sind wiederum der Meinung, daß in chronischer Nephritis die Antistreptolysinwerte innerhalb der normalen Grenzen verbleiben (6) bzw. die hohen Werte viel seltener sind als im akuten Stadium des Krankheitsprozesses (27, 76). Die Höhe des Antistreptolysintiters steht nicht im Verhältnis zu der Zerstörung des Nierenparenchyms, hingegen läßt sich eine gewisse Korrelation mit der Schwere der Streptokokkeninfektion bzw. den akuten Schüben der chronischen Nephritis feststellen (107, 15). Im nephrotischen Syndrom ist der Antistreptolysin-O-Titer der Regel nach niedrig (6, 141). Neben der Antistreptolysin-O-Reaktion wird auch die Antistreptokinasereaktion empfohlen (27) bzw. werden die Vorteile der gemeinsamen Anwendung der Antistreptolysin-O- und Antistreptokokkus-Hyaluronidase-Reaktion hervorgehoben (65, 141, 41). Die eindeutigen serologischen Angaben lassen keinen Zweifel darüber aufkommen, daß die  $\beta$ -hämolytischen Streptokokken mit der akuten Glomerulonephritis in enger Beziehung stehen.

*Autoantikörper gegen Nierengewebe kann im Serum von Patienten mit Glomerulonephritis gleichfalls vorgefunden werden.* Konstante Ergebnisse werden durch zwei Methoden erreicht: 1. Colloidon-Partikelmethode nach CANNON und MARSHALL (20). 2. Agglutination beladener Erythrozyten nach MIDDLEBROOK und DUBOS (116), sowie nach BOYDEN in modifizierter Form (14).

Nach LANGE und Mitarbeitern (99) läßt sich das Vorkommen von Antikörpern gegen normale Niere in jedem Stadium der Nephritis mit der Colloidon-Partikelmethode in hohem Prozentsatz demonstrieren. 58% der frühzeitigen Nephritisfälle, 100% der späten Nephritisfälle sind ständig positiv, während in den Kontrollfällen dies bloß 6% beträgt. Der im Serum der gesunden Personen gefundene Titer ist niedrig. Die Reaktion ist jedoch nicht genügend spezifisch (10, 11, 127), bei Schwangerschaftstoxikose, maligner Sklerose, Glomerulosklerose der Diabetiker, sowie kongenitaler Zysteniere kann der Titer ebenfalls hoch sein; ein signifikanter Anstieg läßt sich nur bei chronischen Formen der Glomerulonephritis vorfinden.

VORLAENDER (190) stellte an einem reichen klinischen Material, das die verschiedensten Nierenkrankheiten umfaßte, mit der Methode von BOYDEN fest, daß positive serologische Befunde bloß auf eine relativ kleine Gruppe der Nierenkrankheiten, vor allem auf die verschiedenen Stadien der Glomerulonephritis und auf Herdnephritis sich beschränken. Auch in

der akuten Glomerulonephritis können positive Befunde vorhanden sein, jedoch in einem Zeitpunkt, in dem sich die klinischen Zeichen schon im Zurückentwickeln befinden. Letzten Endes läßt sich zu Beginn der menschlichen Nierenentzündung mit den heutigen Methoden keine bedeutende Antikörperbildung demonstrieren. Die späte Erscheinung ist erklärlich: 1. die Ursache der Nierenentzündung besteht in der Autoimmunisation und Autoantikörper lassen sich beim Ausbruch der Nephritis deshalb nicht nachweisen, weil sie in der Niere verbraucht werden; 2. die Autoimmunisation ist bereits bloß eine Folge der entzündlichen Gewebsveränderung.

Die Nieren-Autoantikörper können als primäre Krankheitsursache wirken, insofern sie die Substanz der Niere auch unmittelbar, in Form einer direkten Präzipitinreaktion, angreifen (163, 24, 15, 99, 184 usw.). Es mag jedoch sein, daß ihnen keine pathogene Rolle zufällt, sondern ihr Auftreten bloß eine immunologische Begleiterscheinung ist (156, 190), oder aber wirken sie nur bei der Progression der Nierenentzündung mit. Die Nephritis wird durch eine sich zwischen dem Streptokokkeneiweiß und den spezifischen Antikörpern vor sich gehende Reaktion ausgelöst, die sich in prädominanter Weise auf die Niere lokalisiert. Da dieses erste Stadium der »Keimallergie« durch die Bekämpfung der Infektion abgeschlossen wird, heilt mitunter die Erkrankung den klinischen Erfahrungen entsprechend aus, es kann aber auch vorkommen, daß die Schädigung dieses Organs die Bildung der Autoantikörper gegen das Gewebe der eigenen kranken und jetzt schon als Autoantigen wirkenden Niere auslöst. So kommt das zweite, therapeutisch bereits nicht mehr beeinflussbare Stadium der »Gewebsallergisierung« zustande, wo die sich bildenden Antikörper den Übergang aus der akuten Phase in die chronische verursachen und schließlich die sekundäre Schrumpfniere hervorrufen (127).

*Komplementeschwund bei Glomerulonephritis.* Die Komplementaktivität des menschlichen Serums schwankt im allgemeinen innerhalb enger Grenzen. Wir kennen bloß einige Krankheiten, in deren Verlauf regelrecht niedrige Werte zu finden sind: Glomerulonephritis, Lupus erythematosus disseminatus, infektiöse Hepatitis und Masern. In der akuten Phase der Glomerulonephritis nimmt das Serumkomplement stark ab (58, 185, 87, 88, 181, 143, 100, 46, 73, 21, 192), am Ende der 3. Woche wird es aber in mehr als der Hälfte der Fälle wieder normal. Für die chronische Nephritis sind im allgemeinen normale oder erhöhte Werte kennzeichnend (88, 46, 21), es gibt jedoch einige Fälle, in denen sich mehrere Jahre hindurch die Komplementabnahme samt den klinischen Zeichen der Aktivität ständig nachweisen läßt (100). In nephrotischem Syndrom ist der Komplementwert meist niedrig (100, 46, 73, 192), was mit den, sich im Zustand des Kranken zeigenden Veränderungen in enger Verbindung steht. Falls die Diurese beginnt, sei es spontan oder durch medikamentöse Behandlung, z. B. auf Anwendung von ACTH oder Stickstofflost, steigt der Komplementwert schnell auf den normalen Titer an, mitunter auch noch über diesen hinaus (»rebound phenomenon«). Das Ansteigen erfolgt zu Beginn der Diurese oder geht dem um 24—48 Stunden voraus. Der sich nach unzureichender ACTH-Behandlung meldende Rückfall ist hingegen der Regel nach mit einer Komplementabnahme verbunden (100, 101, 192).

Die Komplementabnahme wird im allgemeinen durch AAR in vivo (185, 87, 100, 46 usw.) verursacht, jedoch können auch antikomplementäre Faktoren

(32), Komplementverlust durch den Urin (168) und mangelhafter oder fehlerhafter Komplementersatz (73) dabei eine Rolle spielen. Die beste Erklärung für den im Zusammenhang mit der Nephritis beobachteten Komplementeschwund ergibt sich durch die heftige und anhaltende AAR, die der Streptokokkeninfektion folgt. Das nephritische Serum besitzt keine antikomplementäre Wirkung (100). Durch die Menge der mit dem Harn ausgeschiedenen Komplementkomponenten läßt sich die Komplementaktivität des Serums kaum vermindern (102) und der Komplementersatz dürfte nicht mangelhaft sein, da sich das Komplement nach der durch die AAR vorausgesetzten Depletion schnell restauriert, wenn im nephrotischen Syndrom entweder spontan oder durch Verabreichung von Arzneimitteln die Diurese einsetzt (100, 101, 192). Auch in akuter Glomerulonephritis kehrt das Komplement schnell auf den normalen Titer zurück, falls sich der Grundkrankheit irgendein akuter Entzündungsprozeß oder Thyreotoxikose zugesellt (46).

*Gammaglobulinnachweis im Glomerulus.* MELLORS und ORTEGA (115) wiesen mittels fluoreszeinmarkierten, gegen Gammaglobulin gerichteten Antiseren des Kaninchens histologisch nach, daß sich bei verschiedenen Glomerulonephritiden, Lipoidnephrosen, Periarteriitis nodosa und sekundäres Amyloidose  $\gamma$ -Globulin im geschädigten Glomerulus lokalisiert. Diese Befunde bestärken die Annahme des allergischen Faktors, obzwar die Spezifität der Eiweißfraktion mit dem Antiserum nicht in zufriedenstellender Weise identifiziert werden konnte.

*Die Histaminausscheidung im Harn ist bei akuter Glomerulonephritis gesteigert.* Der Histamingehalt im Harn erreicht mitunter auch das dreifache des normalen Mittelwertes, zur selben Zeit bewegt sich der Histaminspiegel des Blutes an der oberen Grenze des Normalen. Bei chronischen Fällen fand man normale Histaminwerte sowohl im Blut als auch im Harn (33). Die Zunahme der histaminbedingten Kapillarpermeabilität für Plasmaeweiß ist mit dem LANDISSCHEN Verfahren und der Kantharidenblasenmethode in der akuten Phase der Glomerulonephritis in der Tat nachweisbar. In chronischer Nephritis zeigen die Permeabilitätsuntersuchungen keine oder kaum wertbare Abweichungen (157, 33). Diese Angaben stützen die Annahme, daß die der AAR folgende Histaminliberation eine der wesentlichsten Geschehnisse im Krankheitsprozeß der postinfektiösen Glomerulonephritis darstellt. Andere denken an die Bildung toxischer («wilder») Polypeptide (23).

### 3. Aktuelle Konzeption der Glomerulonephritis

Die aufgezählten experimentellen und klinischen Angaben lassen darauf schließen, daß zuweilen alle drei vorausgesetzten immunologischen Mechanismen (Streptokokkensänsibilisation, Autoimmunisation, inverse aktive Anaphylaxie analog zu der Serumkrankheit) in der Entstehung der menschlichen Erkrankung oder im bestimmten Abschnitt ihres Verlaufes (Progression, akute Exazerbation chronischer Nephritis) eine Rolle spielen. Der Beweis keines Mechanismus berechtigt uns jedoch dazu, sonstige Mechanismen in Abrede zu stellen. Es bleibt eine offene Frage, ob das klinische Bild der Glomerulonephritis die dreierlei allergischen Mechanismen gleichzeitig oder hintereinander anschließend auslösen. Auf das anschließende Aufeinanderfolgen von zweierlei allergischen Mechanismen läßt die Zweiphasentheorie

der MASUGI-Nephritis schließen, wie dies durch die Versuche von KAY, zumindest in der Kaninchen-Entenkombination, demonstriert worden ist (85, 86). Dies kann mit gewissen Einschränkungen auf die Früh- und Spätformen der MASUGI-Nephritis verallgemeinert werden (64). HÁMORI und Mitarbeiter (64) wiesen ferner nach, daß bei mit an sich unwirksamen Nephrotoxindosen sensibilisierten Kaninchen die Auslösung eines anaphylaktischen Schockes den latenten Krankheitsprozeß provoziert. Diese Versuche sind gleichfalls als Modelle des zweierlei gekoppelten allergischen Mechanismus zu werten. Nach PFEIFFER und BRUCH (127) wird die Entstehung der menschlichen Erkrankung durch die sich in der Niere zwischen den Streptokokken und ihren Antikörpern abspielende Reaktion eingeleitet und der Autoimmunisationsmechanismus schließt sich sekundär der entzündlichen Veränderung der Glomeruli an, wobei der Prozeß den nicht mehr heilbaren Zustand der chronischen Nephritis hervorruft.

Die einheitliche Erklärung von SPÜHLER (176) und SARRE (154, 156) ist mit Schwierigkeiten verbunden; unserer Meinung nach ist der immunologische Mechanismus der MASUGI-, CAVELTI-, Gammaglobulin- und Humanephritis nicht ganz der gleiche. Gemeinsam dürfte die chemische Vermittlung der sich auf die Niere auf elektive Weise oder prädominant lokalisierenden AAR sein, von der Beschaffenheit und Rolle der aus den Geweben freiwerdenden chemischen Mediatoren ist jedoch im Zusammenhang mit der Glomerulonephritis wenig bekannt. Durch ihre nähere Untersuchung können wir in der Zukunft die Grundlagen für eine vernünftige Therapie der Krankheit schaffen.

## E) Therapie

Bei der akuten Glomerulonephritis oder bei der akuten Exazerbation der chronischen Nephritis sind Bettruhe und diätetische Behandlung ausschlaggebend. In der Bewertung der Wirksamkeit der antiallergischen Mittel teilen sich die Meinungen. ACTH, Kortison und Stickstofflost beeinflussen in adäquat pharmakologischen Dosen den Krankheitsprozeß wahrscheinlich günstig, doch fehlt die statistische Auswertung der Heilwirkung (31). Hierzu sind wegen der spontanen Neigung zur Heilung der akuten Glomerulonephritis Fälle von großer Anzahl nötig. Die Wirksamkeit der Antihistamine ist auch bestritten (154). Die therapeutische Röntgenbestrahlung der Nieren ist in akuten Fällen auf die Diurese, in chronischen auf die Hypertonie günstig, bei längerer Krankheitsdauer (Vorgeschichte über 2 Jahre) ist aber nur in Ausnahmefällen eine Besserung zu erwarten (16).

Die völlige Beseitigung der residuellen Infektion mit Antibiotika ist unerläßlich. Bei hartnäckiger Hämaturie, Tonsillarabszeß oder wiederholter Angina ist Tonsillektomie angezeigt. Die Therapie der akuten und chronischen Urämie läßt sich im Rahmen dieses Werkes nicht erörtern.

## F) Prophylaxe

Die wirksame Prophylaxe der postinfektiösen Glomerulonephritis besteht in der antibakteriellen Behandlung der kokkogenen Infektion. Die frühzeitige Penizillintherapie des Scharlachs eliminiert im Kindesalter die Scharlachnephritis (90) und die frühzeitige Penizillinbehandlung der Typ 12-Träger bzw. der Streptokokkenpharyngitis, hervorgerufen durch Typ 12, hemmt die Verbreitung der Epidemienephritis (137, 178), hingegen ist die «intrainfektiöse» Behandlung mit  $\gamma$ -Globulin wertlos, sie kann sogar mitunter auch schädlich sein (178). Eine Dauerpenizillintherapie, in Analogie zu jener in der Prophylaxe nach rheumatischem Fieber, ist bei der Nephritis überflüssig, ja im Hinblick auf die Möglichkeit einer Sensibilisierung (Parallergie) mit gewissen Gefahren verbunden. Für die allgemeine Praxis ist, mit Rücksicht auf die Schwierigkeiten der Typen-

bestimmung der Streptokokken, folgendes Verfahren anzuraten: Alle Personen der Umgebung eines Nephritikers, deren Rachen- oder Nasenabstrich  $\beta$ -hämolytische Streptokokken enthält, müssen einer antibiotischen Behandlung unterzogen werden. Der an akuter Glomerulonephritis leidende Patient ist als Träger nephritogener Streptokokken zu betrachten, deshalb ist stets eine Penizillinkur von einigen Tagen einzuleiten, der Patient ist zu isolieren und ist anzubalten, eine Schutzmaske zu tragen.

#### SCHRIFTTUM

1. ADDIS, T.: Glomerular Nephritis, Diagnosis and Treatment. Macmillan. New York. 1949.
2. AMLIE, R. and OEDING, P.: Acta med. scand. 137, 288, 1948.
3. ARNOTT, W. M., KELLAR, R. J. and MATTHEW, G. D.: Edinburgh Med. J. N. S. 43, 233, 1936.
4. ARNOTT, W. M., KELLAR, R. J. and MATTHEW, G. D.: Edinburgh Med. J. N. S. 44, 205, 1937.
5. ASCHENBRENNER, R.: Klin. Wschr. 1948, 161.
6. ASIEL, M.: Acta clin. belg. 7, 262, 1952.
7. BENNHOLD, H., KYLIN, E. und RUSZNYÁK, ST.: Die Eiweißkörper des Blutplasmas. Steinkopff. Dresden und Leipzig 1938.
8. BERNHEIMER, A. W.: Rheumatic Diseases. Saunders. Philadelphia and London. 1952.
9. BEVANS, M., SEEGAL, B. C. and KAPLAN, R.: J. exp. Med. 102, 807, 1955.
10. BIALESTOCK, D.: Med. J. Austral. 1951, II, 842.
11. BIALESTOCK, D.: Med. J. Austral. 1953, I, 835.
12. BOHLE, A., KRECKE, H. J., KLEINMAIER, H. und GOERGEN, K.: Arch. Kreislauf-fschr. 21, 245, 1954.
13. BOHN, H. und FELDMANN, H.: Klin. Wschr. 1946/47, 229.
14. BOYDEN, S. V.: J. exp. Med. 93, 107, 1951.
15. BRADLEY, S. E., HEATH, K., LOEB, R. F., SEEGAL, B. and SEEGAL, D.: Amer. J. Med. 7, 382, 1949.
16. BRAUN, H. und MOELLER, J.: Strahlenther. 96, 408, 1955.
17. BROD, J.: Amer. J. Med. 7, 317, 1949.
18. BRUN, C., GORMSEN, H., HILDEN, T., IVERSEN, P. and RAASCHOU, F.: Acta med. scand. 160, 155, 1958.
19. BRUN, C., HILDEN, T. and RAASCHOU, F.: Acta med. scand. 136, Suppl. 234, 71, 1949.
20. CANNON, P. R. and MARSHALL, C. E.: J. Immunol. 38, 365, 1940.
21. CASTELLI, D.: Minerva med. 1953, II, 822.
22. CATEL, W.: Dtsch. med. Wschr. 1955, 1331.
23. CATEL, W.: Mschr. Kinderheilk. 106, 155, 1958.
24. CAVELTI, P. A.: Schweiz. med. Wschr. 1946, 1082.
25. CAVELTI, P. A.: I. Int. Allergol. Kongr. 1952, 1095.
26. CAVELTI, P. A. and CAVELTI, E. S.: Arch. Path. 39, 148, 1945.
27. CHRIST, P.: Z. Rheumaforsch. 12, 141, 1953.
28. CHWALLA, G., PILGERSTORFER, W. und PIRINGER, W.: Dtsch. Arch. klin. Med. 194, 691, 1949.
29. CZONICZER, G. und ZSÓTÉR, T.: Z. inn. Med. 10, 748, 1955.
30. DAMMIN, G. J. and BUKANTZ, S. C.: J. amer. med. Ass. 139, 358, 1949.
31. DANOWSKI, T. S. and MATEER, F. M.: J. chron. Dis. 5, 122, 1957.
32. DAVIS, B. D., KABAT, E. A., HARRIS, A. and MOORE, D. H.: J. Immunol. 49, 223, 1944.
33. DIECKHOFF, J.: Kinderärztl. Praxis, Sonderheft 1953, 141.
34. DIECKHOFF, J. und SKIBBE, H.: Ärztl. Forsch. 10, 1/386, 1956.
35. DIECKHOFF, J. und SKIBBE, I.: Ärztl. Forsch. 10, 1/392, 1956.
36. DURAND, P. e BRUNI, R.: Minerva pediatr. 4, 793, 1952.
37. EARLE, D. P. JR.: Bull. N. Y. Acad. Med. 26, 47, 1950.
38. EARLE, D. P., FARBER, S. J., ALEXANDER, J. D. and PELLEGRINO, E. D.: J. clin. Invest. 30, 421, 1951.
39. ELLIS, A.: Lancet 1942, I, 1.
40. ESCHERICH, T. und SCHICK, B.: Scharlach. Hölder. Wien und Leipzig. 1912.
41. FABER, V.: Acta med. scand. 147, 299, 1953.

42. FAHR, T.: Pathologische Anatomie des Morbus Brightii. Hb. spez. path. Anat. Hist. von HENKE—LUBARSCH, 6, I. Springer. Berlin. 1925.
43. FARBER, S. J.: J. chron. Dis. 5, 87, 1957.
44. FARQUHAR, M. G., VERNIER, R. L. and GOOD, R. A.: Schweiz. med. Wschr. 1957, 501.
45. FERNÁNDEZ-BALLAS, W. y FERNÁNDEZ, T.: Biológica 16—17, 45, 1953.
46. FISCHEL, E. E. and GAJDUSEK, D. C.: Amer. J. Med. 12, 190, 1952.
47. FITZGERALD, P. J.: Cancer 5, 166, 1952.
48. FOUTS, P. J., CORCORAN, A. C. and PAGE, I. H.: Amer. J. Med. Sci. 201, 313, 1941.
49. FRICK, E.: Z. Immun. forsch. 107, 411, 1950.
50. FRIEDEMANN, U. und DEICHER, H.: Z. klin. Med. 108, 737, 1928.
51. FRÖHLICH, E. und PRESINGER, M.: Z. Immun. forsch. 112, 232, 1955.
52. GALAN, E.: Amer. J. Dis. Childr. 77, 328, 1949.
53. GERMUTH, F. G. JR.: J. exp. Med. 97, 257, 1953.
54. GOLDECK, H.: Klin. Wschr. 1946/47, 551.
55. GOODMAN, M., GREENSPON, S. A. and KRAKOWER, C. A.: J. Immunol. 75, 96, 1955.
56. GÖMÖRI, P.: Magy. Belorv. Arch. (ung.) 1, 153, 1948.
57. GREENSPON, S. A. and KRAKOWER, C. A.: Arch. Path. 49, 291, 1950.
58. GUNN, W. C.: J. Path. Bact. 19, 155, 1914.
59. HÁMORI, A. und KORÁNYI, A.: Z. klin. Med. 133, 722, 1938.
60. HÁMORI, A. und OLÁH, F.: Orv. Hetil. 1950, 1455.
61. HÁMORI, A. und OLÁH, F.: Lancet 1951, I, 586.
62. HÁMORI, A. und TOMPA, S.: erscheint demnächst.
63. HÁMORI, A. und TOMPA, S.: erscheint demnächst.
64. HÁMORI, A., TOMPA, S. and KÁDAS, I.: Acta med. hung. 13, 111, 1959.
65. HARRIS, T. N., HARRIS, S., DANNENBERG, A. M. JR. and HOLLANDER, J. L.: Ann. intern. Med. 32, 917, 1950.
66. HAWN, C. V. Z. and JANEWAY, C. A.: J. exp. Med. 85, 571, 1947.
67. HAYASI, D.: Mitt. med. Ges. Chiba 18, dtsc. Zfssg. 1940, 39.
68. HEMPFRICH, R.: Z. exp. Med. 95, 304, 1935.
69. HENKEL, G.: Münch. med. Wschr. 1943, 392.
70. HEYMANN, W., GILKEY, C. and SALEHAR, M.: Proc. Soc. exp. Biol. N. Y. 73, 385, 1950.
71. HEYMANN, W. and LUND, H. Z.: Pediatrics 7, 691, 1951.
72. HILL, A. G. S., CRUICKSHANK, B. and CROSSLAND, A.: Brit. J. exp. Path. 34, 27, 1953.
73. HOENE, R.: Schweiz. med. Wschr. 1952, 327.
74. HUMPHREY, J. H.: J. Path. Bact. 60, 211, 1948.
75. ILLCHMANN-CHRIST, A.: Frankfurt. Z. Path. 59, 193, 1947/48.
76. INZERILLO, R., AZZENA, D. e MAZZUCCO, C.: Arch. »E. Maraglio« Pat. 11, 785, 1955.
77. IVERSEN, P. and BRUN, C.: Amer. J. Med. 11, 324, 1951.
78. JANCsó, N.: Speicherung. Akad. Verlag. Budapest. 1955.
79. JONES, D. B.: Amer. J. Path. 27, 991, 1951.
80. JONES, D. B.: Amer. J. Path. 29, 33, 1953.
81. JULESZ, M., SZATMÁRI, É., HOLLÓ, I., ROMHÁNYI, Gy. und SZUSZEKÁR, J.: Magy. Belorv. Arch. (ung.) 9, 82, 1956.
82. KAISERLING, H. und MATHIES, W.: Virchows Arch. 295, 458, 1935.
83. KARK, R. M., MUEHRCKE, R. C., POLLAK, V. E., PIRANI, C. L. and KIEFER, J. H.: Arch. intern. Med. 101, 439, 1958.
84. KASHIWABARA, M.: Mitt. Path. (Sendai) 8, 371, 1935.
85. KAY, C.: J. exp. Med. 72, 559, 1940.
86. KAY, C.: Amer. J. med. Sci. 204, 483, 1942.
87. KELLETT, C. E.: Lancet 1936, II, 1262.
88. KELLETT, C. E. and THOMSON, G.: J. Path. Bact. 48, 519, 1939.
89. KELLY, D. K. and WINN, J. F.: Science 127, 1337, 1958.
90. KERPEL-FRONIUS, Ö., KOVÁCH, I. und HORVÁTH, M.: Acta med. hung. 3, 83, 1952.
91. KLINGE and KNEPPER: Verh. dtsc. path. Ges. 1935, 181.
92. KOCH: zit. KYLIN 97.
93. KORÁNYI, A.: Orv. Lapja (ung.) 1947, 1217.
94. KORÁNYI, A. und HÁMORI, A.: Z. klin. Med. 130, 774, 1936.
95. KRAKOWER, C. A. and GREENSPON, S. A.: Arch. Path. 51, 629, 1951.
96. KRAKOWER, C. A. and GREENSPON, S. A.: Arch. Path. 58, 401, 1954.
97. KYLIN, E.: Der Blutdruck des Menschen. Steinkopff. Dresden und Leipzig. 1937.
98. LAGERCRANTZ, R.: Scand. J. clin. Lab. Invest. 2, 152, 1950.

99. LANGE, K., GOLD, M. M. A., WEINER, D. and SIMON, V. : *J. clin. Invest.* 28, 50, 1949.
100. LANGE, K., GRAIG, F., OBERMAN, J., SLOBODY, L., OOUR, G. and LoCASTO, F. : *Arch. intern. Med.* 88, 433, 1951.
101. LANGE, K., SLOBODY, L. and STRANG, R. : *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.* 82, 315, 1953.
102. LANGE, K. and WENK, E. J. : *Amer. J. med. Sci.* 228, 448, 1954.
103. LANGE, K. and WENK, E. J. : *Amer. J. med. Sci.* 228, 454, 1954.
104. LEWIS, L. A. : *Med. Clin. N. Amer.* 39, 1015, 1955.
105. LICHTWITZ, L. : *Nephritis*. Grune and Stratton, New York, 1942, zit. n. SELVE 170
106. LONGCOPE, W. T. : *J. clin. Invest.* 15, 277, 1936.
107. LYTTLE, J. D., SEEGAL, D., LOEB, E. N. and JOST, E. L. : *J. clin. Invest.* 17, 631, 1938.
108. MAEKAWA, M. : *I. Int. Allerg. Kongr.* 1952, 13.
109. MASUGI, M. : *Beitr. path. Anat.* 97, 82, 1933.
110. MASUGI, M. : *Beitr. path. Anat.* 92, 429, 1933/34.
111. MASUGI, M. und ISIBASI, T. : *Beitr. path. Anat.* 96, 391, 1935/36.
112. MASUGI, M. und SATO, Y. : *Virchows Arch.* 293, 615, 1934.
113. McLEAN, C. R., FITZGERALD, J., YOUNGHUSBAND, O. and HAMILTON, J. D. : *Amer. J. Path.* 26, 694, 1950.
114. MELLORS, R. C., ARIAS-STELLA, J., SIEGEL, M. and PRESSMAN, D. : *Amer. J. Path.* 37, 687, 1955.
115. MELLORS, R. C. and ORTEGA, L. G. : *Amer. J. Path.* 32, 455, 1956.
116. MIDDLEBROOK, G. and DUBOS, R. J. : *J. exp. Med.* 88, 521, 1948.
117. MIDDLETON, E. JR., MIDDLETON, E. B. and SEEGAL, B. C. : *Arch. Path.* 56, 125, 1953.
118. MIESCHER, P. und VORLAENDER, K. O. : *Immunpathologie in Klinik und Forschung*. Thieme, Stuttgart 1957.
119. MOENCH, A. and VOGT, A. : zit. n. SARRE 155.
120. MORE, R. H. and WAUGH, D. : *J. exp. Med.* 89, 541, 1949.
121. MÜLLER, F. : *Verh. dtsch. path. Ges.* 9, 64, 1905.
122. NISSEN, K. : *Med. Monatschr.* 2, 457, 1948.
123. OGAWA, S. und SATO, Y. : *Tr. Soc. path. jap.* 28, 212, 1938.
124. ORTEGA, L. G. and MELLORS, R. C. : *J. exp. Med.* 104, 151, 1956.
125. PARKS, A. E., ETHRIDGE, C. B. and TAUSSIG, B. L. : *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.* 35, 418, 1936/37.
126. PETRÁNYI, G. and ENDES, P. : *Acta med. hung.* 73, 231, 1959.
127. PFEIFFER, E. F. und BRUCH, H. E. : *Ergebn. inn. Med. N. F.* 4, 670, 1953.
128. PFEIFFER, E. F., SCHÖFFLING, K. und BRUCH, H. E. : *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* 1953, 453.
129. PFEIFFER, E. F., SCHÖFFLING, K., SANDRITTER, W., SCHRÖDER, J., STEIGERWALD, H. und WOLF, L. : *Z. exp. Med.* 121, 471, 1954.
130. PIEL, C. F., DONG, L., MODERN, F. W. S., GOODMAN, J. R. and MOORE, R. : *J. exp. Med.* 102, 573, 1955.
131. PIRQUET, C. v. : *Ergebn. inn. Med.* 5, 459, 1910.
132. POLI, M. : *Arch. Sci. med.* 96, 391, 1953.
133. POLLAK, V. E., KARK, R. M., PIRANI, C. L., SOOTHILL, J. F. and MUEHRCKE, R. C. : *J. chron. Dis.* 5, 67, 1957.
134. PRESSMAN, D., EISEN, H. N., SIEGEL, M., FITZGERALD, P. J., SHERMAN, B. and SILVERSTEIN, A. : *J. Immunol.* 65, 559, 1950.
135. PRESSMAN, D., HILL, R. F. and FOOTE, F. W. : *Science* 109, 65, 1949.
136. PRESSMAN, D. and KEIGHLEY, G. : *J. Immunol.* 59, 144, 1948.
137. RAMMELKAMP, C. H. JR. : *Ann. intern. Med.* 43, 511, 1955.
138. RAMMELKAMP, C. H. JR. : *J. chron. Dis.* 5, 28, 1957.
139. RAMMELKAMP, C. H. JR. and WEAVER, R. S. : *J. clin. Invest.* 32, 345, 1953.
140. RANDEATH, E. : *Dtsch. Arch. klin. Med.* 193, 119, 1948.
141. RANTZ, L. A., Di CAPRIO, J. M. and RANDALL, E. : *Amer. J. med. Sci.* 221, 194, 1952.
142. RATHE, I. : *Helvet. med. Acta, Ser. A*, 22, 133, 1955.
143. READER, R. : *Brit. J. exp. Path.* 29, 255, 1948.
144. REED, R. W. : *Canad. med. Ass. J.* 68, 448, 1953.
145. REED, R. W. and MATHESON, B. H. : *J. infect. Dis.* 95, 191, 1954.
146. REED, R. W. and MATHESON, B. H. : *J. infect. Dis.* 95, 202, 1954.
147. REUBI, F. : *Int. Arch. Allergy* 3, 149, 1952.
148. REUBI, F. und LÖFFLER, H. : *Schweiz. med. Wschr.* 1951, 1239.
149. REWERTS, G. : *Dtsch. med. Wschr.* 1950, 1389.

150. RINEHART, J. F., FARQUHAR, M. G., JUNG, H. C. and ABUL-HAJ, S. K. : Amer. J. Path. 29, 21, 1953.
151. ROTHER, K. : Arch. exp. Path. 220, 448, 1953.
152. RÖLLINGHOFF, W. : Klin. Wschr. 1948, 50.
153. SARRE, H. : Dtsch. Arch. klin. Med. 183, 515, 1939.
154. SARRE, H. : Dtsch. med. Wschr. 1952, 1158.
155. SARRE, H. : Allergie und Asthma 4, 279, 1958.
156. SARRE, H. und ROTHER, K. : Klin. Wschr. 1954, 410.
157. SARRE, H. und SOSTMANN, H. : Klin. Wschr. 1942, 8.
158. SARRE, H. und WIRTZ, H. : Klin. Wschr. 1939, 1548.
159. SARRE, H. und WIRTZ, H. : Dtsch. Arch. klin. Med. 189, 1, 1942.
160. SCHEIFFARTH, F. und LEGLER, F. : Ärztl. Wschr. 1951, 660.
161. SCHICK, B. : Jahrb. Kinderh. 65, Erg. Bd. 132, 1907.
162. SCHWAB, L., MOLL, F. C., HALL, T., BREAN, H., KIRK, M., HAWNS, C. V. Z. and JANEWAY, C. A. : J. exp. Med. 91, 505, 1950.
163. SCHWENTKER, F. F. and COMPTON, F. C. : J. exp. Med. 70, 223, 1939.
164. SEEGAL, B. C. and BEVANS, M. : J. chron. Dis. 5, 153, 1957.
165. SEEGAL, B. C., HASSON, M. W., GAYNOR, E. C. and ROTHENBERG, M. S. : J. exp. Med. 102, 789, 1955.
166. SEEGAL, B. C. and LOEB, E. N. : J. exp. Med. 84, 211, 1946.
167. SEEGAL, D. and LITTLE, J. D. : Proc. Soc. exp. Biol. N. Y. 31, 211, 1933.
168. SEIFTER, S. and ECKER, E. E. : J. clin. Invest. 25, 809, 1946.
169. SELYE, H. : J. clin. Endocr. 6, 117, 1946.
170. SELYE, H. : STUSS. Acta, Inc. Montreal. 1950.
171. SIEGEL, A. C., RAMMELKAMP, C. H. JR. and GRIFFEATH, H. I. : Pediatrics 15, 33, 1955.
172. SIMONSEN, M. : Acta path. scand. 32, 85, 1953.
173. SMADEL, J. E. : J. exp. Med. 64, 921, 1936.
174. SMADEL, J. E. and FARR, L. E. : J. exp. Med. 65, 527, 1937.
175. SOLOMON, D. H., GARDELLA, J. W., FANGER, H., DETHIER, F. M. and FERREBEE, J. W. : J. exp. Med. 90, 267, 1949.
176. SPÜHLER, O., ZOLLINGER, H. U. und ENDERLIN, M. : Schweiz. med. Wschr. 1951, 904.
177. STAVITSKY, A. B., HACKEL, D. B. and HEYMANN, W. : Proc. Soc. exp. Biol. N. Y. 85, 593, 1954.
178. STETSON, C. A., RAMMELKAMP, C. H. JR., KRAUSE, R. M., KOHEN, R. J. and PERRY, W. D. : Medicine 34, 431, 1955.
179. STREHLER, E. : Schweiz. med. Wschr. 1951, 104.
180. SWIFT, H. F. and SMADEL, J. E. : J. exp. Med. 65, 557, 1937.
181. THOMSON, S., ARNOTT, W. M. and MATTHEW, C. D. : Lancet 1939, II, 734.
182. TUSCH, E. : Wien. klin. Wschr. 1955, 961.
183. VALLERY-RADOT, P. et TZANCK, A. : Études cliniques, expérimentales et thérapeutiques sur l'allergie. Expansion Scient. Franç. Paris. 1951.
184. VANČURA, A. : Acta med. scand. 134, 378, 1949.
185. VEIL, W. H. und BUCHHOLZ, B. : Klin. Wschr. 1932, 2019.
186. VOGT, H., WÜTHRICH F. und REUBI, F. : Helvet. med. Acta, Ser. A, 19, 357, 1952.
187. VOLHARD, F. : Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. Hb. inn. Med. von BERGMANN-STÄHELIN 6. Springer. Berlin. 1931.
188. VOLHARD, F. : Nierenerkrankungen und Hochdruck. Barth. Leipzig. 1942.
189. VOLHARD, F. und FAHR, T. : Die Brightsche Nierenkrankheit. Klinik, Pathologie und Atlas. Springer. Berlin. 1914.
190. VORLAENDER, K. O. : Dtsch. Arch. klin. Med. 202, 253, 1955/56.
191. VORLAENDER, K. O. und LÜCHTRATH, H. : Klin. Wschr. 1956, 1069.
192. WEDGWOOD, R. J. P. and JANEWAY, C. A. : Pediatrics 11, 569, 1953.
193. WEISS, A. : Beitr. path. Anat. 96, 111, 1935/36.
194. WERTHEIM, A. R., LITTLE, J. D., LOEB, E. N., EARLE, D. P. JR., SEEGAL, B. C. and SEEGAL, D. : J. clin. Invest. 32, 359, 1953.
195. WILMERS, M. J., CUNLIFFE, A. C. and WILLIAMS, R. E. O. : Lancet 1954, II, 17.
196. WUHRMANN, F. und WUNDERLY, C. : Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 6, 254, 1950.
197. ZOLLINGER, H. U. : J. d'Urol. 61, 581, 1955.
198. ZOLLINGER, H. U. : Dtsch. med. Wschr. 1957, 201, 213.