

Consequently, histamine release is an important causative factor in glomerulonephritis. Endogenous histamine exerts its noxious effect in three different ways: 1. increased permeability of capillaries, 2. acceleration of blood clotting, and 3. induced storage in the capillary endothelium (pexis). The latter plays an important role in determining the sequence of the diverse allergic mechanisms.

Our findings do not support an extrarenal origin of glomerulonephritis. In the rabbit injected with nephrotoxic duck serum, it is predominantly the glomerulus where the antigen-antibody reaction takes place.

Literatur

- (1) *Cavelti, P.*: Schweiz. med. Wschr. **76**, 1082 (1946). – (2) *Czoniczzer, G.*, und *T. Zsótér*: Z. inn. Med. **10**, 748 (1955). – (3) *Dixon, F. J.*, *J. J. Vauquez*, *W. O. Weigle* und *C. G. Cochrane*: Forms and mechanisms of experimental serum sickness, in: *Grabar, P.*, und *P. Miescher*, Immunopathologie. I. Int. Symposium. Basel/Stuttgart, 1959, S. 305. – (4) *Dieckhoff, J.*: Kinderärztl. Praxis, Sonderheft 1953, 141. – (5) *Dieckhoff, J.*, und *H. Skibbe*: Ärztl. Forschg. **10**, 1/386 (1956). – (6) *Dieckhoff, J.*, und *H. Skibbe*: Ärztl. Forschg. **10**, 1/392 (1956). – (7) *Farquhar, M. G.*, und *G. E. Palade*: J. Cell. Biol. **13**, 55 (1962). – (8) *Farquhar, M. G.*, *S. L. Wissig* und *G. E. Palade*: J. exp. Med. **113**, 47 (1961). – (9) *Goodman, M.*, *S. A. Greenspon* und *C. A. Krakower*: J. Immunol. **75**, 96 (1955). – (10) *Grant, R. T.*, und *P. Rothschild*: J. Physiol. **81**, 265 (1934). – (11) *Hall, C. E.*, und *O. Hall*: Tex. Rep. Biol. Med. **20**, 185 (1962). – (12) *Hall, C. E.*, und *O. Hall*: Amer. J. Path. **40**, 167 (1962). – (13) *Hall, C. E.*, und *O. Hall*: Amer. J. Path. **41**, 247 (1962). – (14) *Hámori, A.*, und *F. Oláh*: Lancet **1**, 586 (1951). – (15) *Hámori, A.*, *S. Tompa* und *I. Kádas*: Acta med. Acad. Sci. hung. **13**, 111 (1959). – (16) *Hill, A. G. S.*, *B. Cruickshank* und *A. Crossland*: Brit. J. exp. Path. **34**, 27 (1953). – (17) *James, J. A.*, und *C. T. Ashworth*: Amer. J. Path. **38**, 515 (1961). – (18) *Jancsó, N.*: Speicherung. Budapest, 1955. – (19) *Jancsó, N.*: Persönliche Mitteilung. – (20) *Jancsó, N.*, und *K. Kovács*: Acta physiol. Acad. Sci. hung., Suppl., **20**, 40 (1962). – (21) *Kay, C. F.*: J. exp. Med. **72**, 559 (1940). – (22) *Kay, C. F.*: Amer. J. med. Sci. **204**, 483 (1942). – (23) *Kellett, C. E.*: Lancet **2**, 1262 (1936). – (24) *Krakower, C. A.*, und *S. A. Greenspon*: Arch. Path. **51**, 629 (1951). – (25) *Kylin, E.*: Der Blutdruck des Menschen. Dresden und Leipzig, 1937. – (26) *Masugi, M.*: Beitr. path. Anat. **91**, 32 (1933). – (27) *McCluskey, R. T.*, *B. Benacerraj* und *F. Miller*: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **111**, 764 (1962). – (28) *Ortega, L. G.*, und *R. C. Mellors*: J. exp. Med. **104**, 151 (1956). – (29) *Pfeiffer, E. F.*, und *H. E. Bruch*: Ergebn. inn. Med., N. F., **4**, 670 (1953). – (30) *Piel, C. F.*, *L. Dong*, *F. W. S. Modern*, *J. R. Goodman* und *R. Moore*: J. exp. Med. **102**, 573 (1955). – (31) *Pirquet, C. v.*: Ergebn. inn. Med. **5**, 459 (1910). – (32) *Pressman, D.*, *H. N. Eisen*, *M. Siegel*, *P. J. Fitzgerald*, *B. Sherman* und *A. Silverstein*: J. Immunol. **65**, 559 (1950). – (33) *Pressman, D.*, *R. F. Hill* und *F. W. Foote*: Science **109**, 65 (1949). – (34) *Sarre, H.*: Dt. med. Wschr. **77**, 1158 (1952). – (35) *Sarre, H.*, und *H. Wirtz*: Klin. Wschr. **18**, 1548 (1939). – (36) *Sarre, H.*, und *H. Wirtz*: Dt. Arch. klin. Med. **189**, 1 (1942). – (37) *Schick, B.*: Jb. Kinderh. **65**, Erg.-Bd. **132** (1907). – (38) *Schwentker, F. F.*, und *F. C. Comptoier*: J. exp. Med. **70**, 223 (1939). – (39) *Seegal, B. C.*, und *M. Bevans*: J. chron. Dis. **5**, 153 (1957). – (40) *Seegal, B. C.*, und *E. N. Loeb*: J. exp. Med. **84**, 211 (1946). – (41) *Spühler, O.*, *H. U. Zollinger* und *M. Enderlin*: Schweiz. med. Wschr. **81**, 904 (1951). – (42) *Strehler, E.*: Schweiz. med. Wschr. **81**, 104 (1951). – (43) *Tompa, S.*, und *I. Kádas*: Acta med. Acad. Sci. hung. **10**, 273 (1957).

Anschrift der Verfasser: II. Med. Univ.-Klinik, Pécs/Ungarn

Die Bestimmung und Bedeutung der zellulär fixierten (sessilen) Antikörper

Von L. KESZTYÜS, H. CSERNYÁNSZKY und M. KÁVAI

Aus dem Pathophysiologischen Institut der Medizinischen Universität Debrecen

(Direktor: Prof. Dr. L. Kesztyüs)

Mit 5 Abbildungen

Nach den bisherigen Erkenntnissen macht man nicht die im Blut frei kreisenden sog. zirkulierenden Antikörper für die allergische bzw. anaphylaktische Sensibilisierung verantwortlich, sondern die an Gewebszellen fixierten sessilen Antikörper.

L. Zamboni: Amer. Heart. J. **58**, 715 (1959). — Schayer, R. W.: Amer. J. Physiol. **186**, 199 (1955). — Sparrow, E. M., D. H. Wilhelm: J. Physiol. (London) **137**, 51 (1957). — Wiggers, C. J.: Physiology of shock. Commonwealth Found. London, 1950.

Anschrift der Verfasser: Dr. A. Benkő und Dr. M. Csanády, 1. Med. Klinik der Univ. Szeged/Ungarn.

Die induzierte Kapillarendothelaktivität bei der Masugi-Nephritis von Kaninchen

Von A. HÁMORI und S. TOMPA

Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik Pécs, Ungarn

(Direktor: Prof. Dr. A. Hámori)

Mit 6 Abbildungen

Zahlreiche experimentelle und klinische Angaben bestätigen übereinstimmend, daß die postinfektiöse Glomerulonephritis durch eine Antigen-Antikörperreaktion entsteht, welche die Freisetzung verschiedener chemischer Mediatoren, wie Histamin, Serotonin, „wilder“ Polypeptide usw., bewirkt. Über deren Rolle wissen wir verhältnismäßig wenig. Am eingehendsten wurde die Bedeutung von Histamin untersucht und hierbei festgestellt, daß bei der menschlichen und experimentellen Nephritis tatsächlich Histaminfreisetzung stattfindet (4, 5, 6).

In vorliegender Arbeit versuchten wir, den Ort der Histaminfreisetzung bei Masugi-Nephritis mit Hilfe der *Jancsó*schen gelatinösen Tuschemethode darzustellen. Nach *Jancsó*s Beobachtungen (18) bildet sich das Endothel der Kapillaren bzw. kleinen Venen unter Wirkung von exogenem oder endogenem Histamin um und nimmt an der Speicherungstätigkeit des retikuloendothelialen Systems teil. Infolge der induzierten Speicherung lagert sich die intravenös eingespritzte Tusche in den Geweben ab.

Material und Methodik

Herbeiführung der experimentellen Nephritis: Mit einer geringen Modifikation der *Masugi*schen Originalmethode stellten wir sehr wirksames nephrotoxisches Entenserum her, von dem 1 ml/kg Körpergewicht akute diffuse Glomerulonephritis bei Kaninchen auslöste (43).

Die Kaninchen wurden in Isolierkäfigen gehalten, bekamen Hafer als Futter und konnten Flüssigkeit ad libitum aufnehmen. Täglich kontrollierten wir das Körpergewicht, untersuchten den Harn und bestimmten den Blutdruck nach der Methode von *Grant* und *Rothschild* (10). Den Beginn der Nephritis rechneten wir vom Erscheinen der schweren Albuminurie. Die Latenzzeit betrug sechs bis acht Tage.

Speicherungsversuche: Die Speicherungsversuche erfolgten zu drei Zeitpunkten des Krankheitsprozesses:

1. einen bis zwei Tage nach Ausbruch der akuten Glomerulonephritis,
2. rund zwei Wochen nach Ausbruch der akuten Glomerulonephritis,
3. Fünfzig bis neunzig Minuten nach Einspritzung von Nephrotoxin.

Zubereitung von einprozentiger gelatinöser Tusche: Nach *Jancsó* (19) ist das geeignetste Ausgangsmaterial *Webersche* Tusche, doch gelang es uns, auch die ungarische Tusche zur Markierung von Histamin anwendbar zu machen. Dies war verschiedenen Umständen zu verdanken.

Die Tinten- und Farbstofffabrik in Albertfalva hatte es übernommen, unter Anpassung an den geplanten Termin unserer Versuche phenolfreie Tusche stets frisch herzustellen. Das Präparat wurde besonders sorgfältig mit Gelatine stabilisiert. Zur Filtration benutzten wir Schleicher & Schüllsches Filterpapier Nr. 595, und nach der Filtration wurde die zubereitete Lösung den Versuchstieren unverzüglich eingespritzt.

Benötigte Stoffe bzw. Lösungen: Frisch zubereitete phenolfreie Tusche, pulverisierte Gelatine (Goldgelatine), 1,8prozentige NaCl-p. a.-Lösung.

Technische Einzelheiten: Im allgemeinen wurden 400 ml gelatinöse Tusche zubereitet. Zu diesem Zweck erhitzten wir 40 ml destilliertes Wasser bis zum Kochen, dann setzten wir 4 g Gelatine zu und rührten mit dem Glasstäbchen solange um, bis die Lösung durchsichtig wurde.



Abb. 1. Charakteristisch für ein ungeeignetes Tuschepräparat ist die Tuscheablagerung in der Lunge des intakten Kaninchens.



Abb 2. Speicherungsversuch am Kaninchen im akuten Stadium der nephrotoxischen Nephritis mit i. v. Einspritzung von einprozentiger gelatinöser Tusche. Oben: der aufgeschnittene Magen; unten: links der Hoden, rechts die Niere. Außerhalb des RES lagert sich die Tusche ausschließlich in der Niere ab.

Inzwischen wurden 40 ml Fabrik tusche und 120 ml destilliertes Wasser im Wasserbad vorgewärmt. Nach Auflösung der Gelatine gossen wir den Inhalt der drei Gefäße zusammen und kochten ihn

20 Minuten im Wasserbad, wonach die Lösung mit Leitungswasser auf 38°C abgekühlt wurde. Nunmehr ergänzten wir die Tusche mit destilliertem Wasser auf 200 ml und gaben 200 ml 1,8-prozentige Kochsalzlösung dazu. Nach zweimaliger Filtration wurde das im Wasserbad von 37°C gehaltene Präparat bei Körpertemperatur sofort in die marginale Ohrenvene der Kaninchen eingespritzt. Die Injektion dauerte im allgemeinen zehn Minuten, die Dosis betrug 5–8 ml/kg Körpergewicht.

Die Kriterien des guten Tuschepräparates. Schon *Jancsó* (19) hatte festgestellt, daß schlechte Tusche Lungenembolie verursacht und im Anschluß daran unspezifische Histaminfreisetzung in der Lunge erfolgt. Seine Versuche hatte er an Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Katzen vorgenommen. Seiner Ansicht nach ist das Tuschepräparat einwandfrei, wenn die Lunge der Tiere nicht schwarz wird.

Bei Kaninchen vermochten wir die Feststellung *Jancsó*s zu bestätigen, daß die Tusche beim intakten Tier nur vom RES phagozytiert wird. Dementsprechend werden die Leber, Milz und das Knochenmark schwarz, während die anderen Organe ihre normale Färbung behalten. Schlechte Tusche führt katastrophale Veränderungen in der Lunge herbei, und das Tier geht unter tonisch-klonischen Krämpfen zugrunde. Bei der Sektion fällt die landkartenartige, schwarze Verfärbung der Lunge auf (Abb. 1).

Unlängst hat man mit elektronenmikroskopischen Untersuchungen nachgewiesen, daß auch das normale Glomerulum zur Speicherung kolloidaler Stoffe, z. B. Ferritin (7, 8) oder Dextran (17), imstande ist, wenn die durchschnittliche Größe der Partikel 150 Å nicht übersteigt. Makromoleküle dieser Größe gelangen durch die Wand der Glomerulumkapillaren und sammeln sich in den Deckzellen, insbesondere aber in den Mesoangiumzellen an. Aus diesem Grunde behauptete man, die wichtigste physiologische Funktion der Mesoangiumzellen sei die Speicherung (7). Die Ablagerung von Tusche in gesunden Nieren beobachteten wir nur dann, wenn eine sehr große Menge, z. B. 15–20 ml/kg Körpergewicht, in die Gefäßbahn eingespritzt wurde. Hierfür gibt es folgende Erklärungsmöglichkeiten:

1. Infolge des großen Angebotes kommt neben dem RES auch das schwächere Speichervermögen der Glomerula zur Geltung.

2. Von der in die Gefäßbahn eingespritzten großen exogenen Kolloidmenge wird als Histaminliberator das Glomeruloendothel aktiviert. Den endothelschädigenden Effekt der Makromoleküle

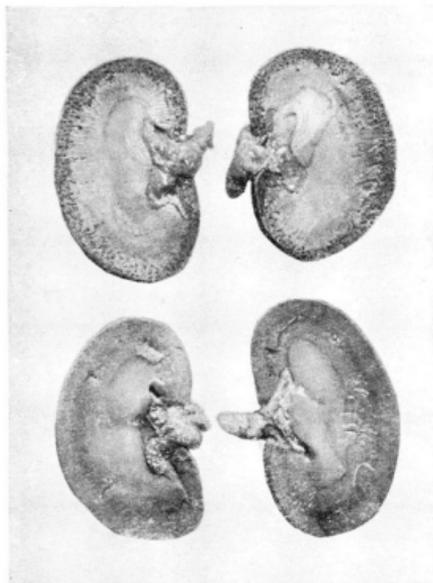


Abb. 3. Tuschespeicherung in den Glomerula bei Ausbruch der akuten nephrotoxischen Nephritis (oben). Niere des simultanen Kontrollkaninchens (unten).



Abb. 4. Tuschespeicherung in den Glomerula bei Pränephritis (oben). Niere des simultanen Kontrollkaninchens (unten).

bestätigen mehrere Versuche. Parenteral wiederholt eingesprigte Methylzellulose lagert sich in den Endothelzellen der Glomerulumschlingen ab und verursacht reaktive Entzündung in der Niere. Infolgedessen verschließen sich die Schlingen, und es entwickelt sich bei Ratten renale Hypertonie (11, 12). Ähnlich wirkt Polyvinylalkohol (13). Der in vitro hergestellte lösliche Antigen-Antikörperkomplex wird vom RES schnell phagozytiert, kann im Glomerulum nur in Spuren nachgewiesen werden, sammelt sich aber auch nach drei Injektionen an und löst bei Mäusen passiv akute Glomerulonephritis aus (27). Obwohl die Tusche bei der gewählten Dosierung von der normalen Niere nicht gespeichert wird, führten wir doch sicherheitshalber sämtliche Versuche mit einer Simultankontrolle durch.

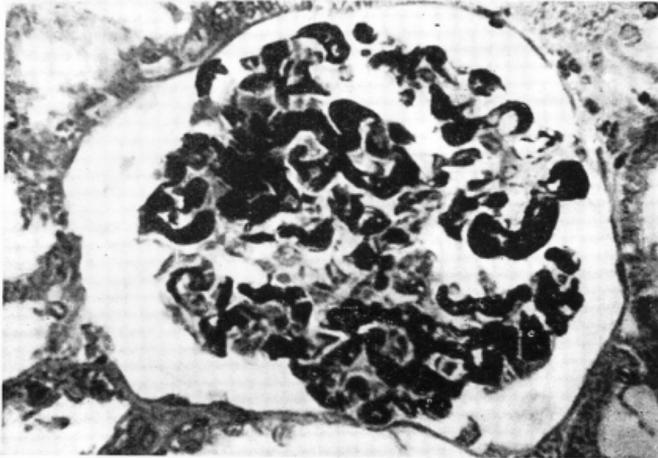


Abb. 5. Tuschefixierung an das Glomerulumentheli in den ersten Stunden nach Einspritzung von Nephrotoxin als Zeichen der auf die Antigen-Antikörperreaktion folgenden Histaminfreisetzung (Hämatoxylin Eosin 320 x).

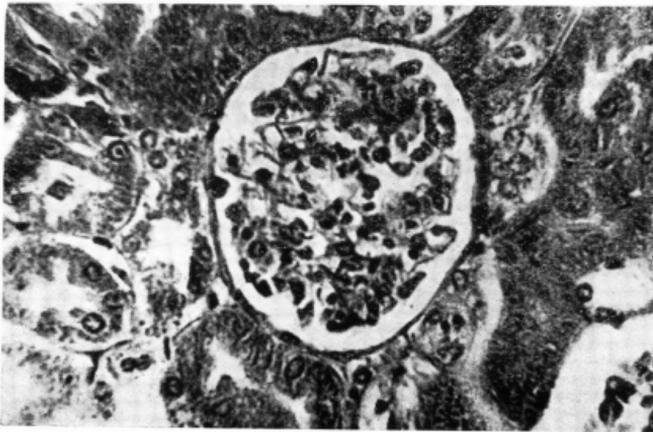


Abb. 6. Glomerulum eines Kontrolltieres (Hämatoxylin-Eosin 320 x).

Die behandelten und unbehandelten Tiere ließen wir im allgemeinen drei Stunden nach Einspritzung der Tusche aus der A. carotis verbluten, nachdem das exogene Kolloid aus dem kreisenden Blut verschwunden war. Das Verschwinden der Tusche kontrollierten wir, indem wir zeitweise

einen Einstich in die Ohrvene des Kaninchens machten und einen Tropfen Blut auf Löschpapier aufnahmen. Innerhalb weniger Minuten trocknete das Blut ein, und seine Färbung verriet die Anwesenheit der Tusche. Die Speicherung beobachteten wir auch mit dem Stereomikroskop. Endlich fixierten wir die Niere in zehnprozentiger Formalinlösung, stellten 4–8 μ dicke Schnitte her und färbten sie mit Hämatoxylin-Eosin.

Die induzierte Speicherung kann nicht nachgewiesen werden, wenn das nephrotoxische Entenserum schwach oder seine Dosis niedrig ist bzw. wenn die Tuschedosis zu niedrig festgesetzt wird.

Bei früher Nephritis führten wir fünf, bei später Nephritis drei und bei Pränephritis drei erfolgreiche Versuche durch.

Ergebnisse

Speicherungsversuch bei Ausbruch der experimentellen Nephritis: Bei dem mit nephrotoxischem Entenserum „vergifteten“ Kaninchen entwickelt sich, wie bereits erwähnt wurde, verspätete Nephritis, so daß die induzierte Kapillarendothelaktivität in verschiedenen Stadien des Krankheitsprozesses untersucht werden konnte. In der ersten Versuchsgruppe spritzten wir die Tusche einen bis zwei Tage nach Ausbruch der Nephritis in die Blutbahn. Bei der Sektion des Kaninchens sahen wir, daß die Oberfläche beider Nieren bräunlichschwarz war, während die anderen Organe, das RES ausgenommen, normale Färbung aufwiesen (Abb. 2). Am Querschnitt der Niere waren, insbesondere mit der Binokularlupe, die Glomerula in Form nadelstichgroßer schwarzer Punkte ausgezeichnet zu sehen (Abb. 3). Im Stereomikroskop zeichnete sich das feine graue Netz der Glomerulokapillaren wundervoll ab. Die Tusche sitzt in den Endothelzellen der Schlingen.

Speicherungsversuch im Spätstadium der experimentellen Nephritis: Zwei Wochen nach Ausbruch der Nephritis gelang es nicht in einem einzigen Fall, die induzierte Speicherung am Gefäßapparat zu demonstrieren.

Speicherungsversuch bei Pränephritis: Bereits in den ersten Stunden nach Einspritzung des nephrotoxischen Entenserums stellten wir fest, daß das Endothel der Glomerulokapillaren aktiv wird und an der Speicherungstätigkeit des RES teilnimmt (Abb. 4). Wie die histologische Untersuchung ergab, haftet die Tusche fast als zusammenhängender Film an der Wand der Schlingen, und auch die Endothelzellen sind prall mit Tuschegranula gefüllt (Abb. 5). Unser Material reicht zur Beurteilung der quantitativen Verhältnisse nicht aus, aber es hat den Anschein, daß die Speicherungstätigkeit der glomerulären Kapillaren unmittelbar nach Einspritzung des nephrotoxischen Entenserums am kräftigsten ist. In diesem Stadium fanden wir auch Tuschethromben in einigen Schlingen und mehreren postglomerulären Kapillaren. Die Niere des Kontrollkaninchens enthielt keine Tusche (Abb. 6).

Besprechung

Die Versuchsergebnisse bestätigten unsere Hypothese. Auf indirekte Weise ist es gelungen, den Ort der Antigen-Antikörperreaktion durch die von endogenem Histamin ausgelöste Tuschespeicherung bei den mit nephrotoxischem Entenserum behandelten Kaninchen zu demonstrieren. Nach unseren Befunden geht die Antigen-Antikörperreaktion bei Masugi-Nephritis in den Glomerulokapillaren vor sich. Im wesentlichen stimmen unsere Resultate mit den mittels Isotoptechnik (32, 33) bei Mäusen und den nach der fluoreszenzoptischen Methode (16, 28) bei Ratten gewonnenen Ergebnissen überein.

Dagegen stützen unsere experimentellen Befunde nicht die Auffassung vom extrarenalen Entstehungsmechanismus der Nierenentzündung (Capillaropathia universalis, *Kylin* [25], akute postinfektiöse Angiopathie, *Czoniczzer* und *Zsótér* [2]). Induzierte Speicherung sahen wir ausschließlich in der Niere. Nach dem heutigen Stand

unseres Wissens richtet sich zwar das nephrotoxische Serum ganz allgemein gegen die Basalmembran des Kapillarsystems (9, 14, 24, 40, 41, 42), dennoch findet die Antigen-Antikörperreaktion mit allen ihren schädlichen Folgeerscheinungen praktisch nur in der Niere statt. Infolge der mächtigen Durchströmung absorbiert die Niere innerhalb kurzer Zeit praktisch vollständig die gegen die Kapillaren gerichteten Immunstoffe aus dem Blut. Diese Deutung unserer Ergebnisse steht im Einklang mit den Versuchsergebnissen von *Sarre* und *Witz* (35, 36), nach welchen in der Mehrzahl der Fälle unilaterale Nephritis entsteht, wenn eine *A. renalis* während der Einspritzung von Nephrotoxin 15–25 Minuten abgeklemmt wird.

Bei den mit Nieren-Antiserum behandelten Ratten kann elektronenmikroskopisch schon nach sechs Stunden eine beträchtliche Verdickung der Basalmembran nachgewiesen werden (30). Im Sinne unserer Versuche bedeutet indessen nicht die Veränderung der Basalmembran, sondern die Aktivierung des Glomeruloendothels das erste Moment in der Pathogenese der experimentellen Nephritis. Bei den mit nephrotoxischem Entenserum behandelten Kaninchen vermag man die induzierte Speicherung schon nach vier Stunden zu demonstrieren. Die Histaminfreisetzung kann somit in einer sehr frühen Entstehungsphase der Nierenentzündung sichtbar gemacht werden, in der noch keine exsudativen oder proliferativen Veränderungen in der Niere zustande gekommen sind. Auf dieser Grundlage dürfen wir berechtigterweise annehmen, daß es sich bei der Histaminfreisetzung nicht um eine Nebenerscheinung handelt, sondern daß diese vielleicht eine der wesentlichsten Geschehnisse im Krankheitsprozeß der Glomerulonephritis ist. Seine schädliche Wirkung kann Histamin auf verschiedene Weise ausüben:

1. Als Kapillargift ist Histamin für die exsudativen Erscheinungen verantwortlich.
2. Es steigert die Blutgerinnbarkeit. Nach *Jancsó* (20) stellt die Blutgerinnungsstörung einen wichtigen Faktor im Zustandekommen der entzündlichen Erscheinungen dar. Tatsächlich entstehen bei menschlicher Nephritis Fibrinthromben in den Glomerulumschlingen, ja gelegentlich sogar massenhaft (*Reichelscher* Typ). Bei den mit nephrotoxischem Serum behandelten Ratten (26, 30) und Hunden (39) hat man die Fibrinthromben in den glomerulären Läsionen ebenfalls angetroffen. Die bei unseren Experimenten beobachteten Tuschethromben zeigen nach unserer Meinung indirekt die gesteigerte Blutgerinnbarkeit der Kaninchen bei *Masugi*-Nephritis an. Die Tuschefällung beruhte nicht auf einem technischen Fehler, weil sie bei den Kontrolltieren nicht vorkam.
3. Der histaminbedingten Speicherung dürfte bei der Steigerung bzw. Aufrechterhaltung der in der Niere zum Ablauf kommenden Immunreaktionen eine wichtige Rolle zufallen. Als Folge der induzierten Aktivität des Kapillarendothels können sich Antigene, Antikörper, lösliche oder präzipitierte Antigen-Antikörperkomplexe an die Niere binden, so daß die Nacheinanderschaltung verschiedener allergischer Mechanismen grundsätzlich möglich erscheint.

Nach *Kay* (21, 22) entsteht die *Masugi*-Nephritis nach einem biphasischen Mechanismus. In der ersten Phase binden sich die von der Ente produzierten Antikörper an die Kaninchenniere, während in der zweiten Phase die vom Kaninchen erzeugten Antikörper mit dem im Blut zirkulierenden und an die Niere gebundenen Entenserumeiweiß in Reaktion treten. Nach *Dixon* und Mitarb. (3) geht bei der Serumkrankheit die immunologische Antigenelimination so vor sich, daß im Blutstrom zur Zeit des Antigenüberschusses ein löslicher Antigen-Antikörperkomplex kommt. Dieser pathogene Komplex lagert sich im RES und nach einem unbekanntem Mechanismus in der Niere ab und löst die Serumnephritis aus. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die immunologische Elimination der im Blutstrom kreisenden fremden Eiweiße

auch in der Latenzzeit der *Masugi*-Nephritis vor sich geht. Nach unserer Hypothese wird durch die induzierte Aktivität der Glomerulumschlingen, die wir in der ersten Phase zu demonstrieren vermochten, die Bindung des löslichen Antigen-Antikörperkomplexes an die Niere und folglich seine schädliche Wirkung in der zweiten Phase gefördert.

In bezug auf die Entstehung der postinfektiösen Glomerulonephritis gibt es vier Theorien:

1. Streptokokken-Sensibilisierung (*Schick* [37] und *Pirquet* [31]); erstes Moment die Bindung der Antikörper an die Niere;
2. umgekehrte Anaphylaxie (*Kellett* [23], *Sarre* [34]); erstes Moment die Antigenbindung an die Niere;
3. Autoimmunisierung (*Schwentker* und *Comptoir* [38], *Cavelti* [1]);
4. schädlicher Effekt des löslichen Antigen-Antikörperkomplexes (*Dixon* [3]).

Keine dieser Theorien schließt die Möglichkeit der anderen aus. Nach der Übersicht der Literaturangaben gelangten wir zu der Schlußfolgerung, daß alle bisher angenommenen Mechanismen an der Entstehung der Nephritis oder an einzelnen Phasen ihres Verlaufes (akute Exazerbation oder langsame Progression der chronischen Nephritis) beteiligt sein können. *Pfeiffer* und *Bruch* (29) vertreten in mehrfacher Hinsicht eine ähnliche Auffassung. Es scheint, daß die vorausgesetzten verschiedenartigen Mechanismen bei der postinfektiösen Glomerulonephritis ebenso wie bei der *Masugi*-Nephritis nacheinander in Funktion treten. Auf diese Möglichkeit deuten auch die Modellversuche von *Hámori* und Mitarb. (15), die als Beispiel für zwei nacheinander geschaltete allergische Mechanismen gewertet werden können. Die Autoren sensibilisierten Kaninchen mit an und für sich wirkungslosem nephrotoxischen Entenserum und lösten nach einer gewissen Zeit einen nicht letalen anaphylaktischen Schock aus, der den bis dahin latenten Krankheitsprozeß unabhängig davon, ob die Reinjektion mit normalem oder nephrotoxischem Entenserum vorgenommen wurde, aktivierte. Bei der Nacheinanderschaltung der verschiedenen allergischen Mechanismen kommt sicherlich auch beim Menschen der durch Histaminfreisetzung induzierten Speicherung Bedeutung zu.

Zusammenfassung: Nach der *Jancsó*schen gelatinösen Tuschemethode gelang es, bei den mit nephrotoxischem Entenserum behandelten Kaninchen den Ort der Histaminfreisetzung indirekt sichtbar zu machen. Das Phänomen der Endothelaktivierung konnte in zwei Zeitpunkten des Krankheitsprozesses demonstriert werden: 1. Bei Pränephritis, vier Stunden nach Einspritzung des Nieren-Antiserums, 2. bei Erscheinen der klinischen Nephritis. Die Ablagerung der in den Blutstrom eingespritzten Tusche erfolgte ausschließlich im RES und in der Niere. Die Glomerula traten in Form nadelstichgroßer schwarzer Punkte hervor. Im Spätstadium der experimentellen Nephritis ließ sich die Speicherungstätigkeit der Schlingen nicht mehr demonstrieren.

Demgemäß ist die Histaminfreisetzung als ein wichtiger Faktor in der Pathogenese der Glomerulonephritis zu betrachten. Das endogene Histamin wirkt in dreifacher Hinsicht schädlich: 1. Als Kapillargift steigert es die Durchgängigkeit der Schlingen, 2. erhöht es die Blutgerinnbarkeit, 3. fördert es durch die Endothelaktivierung und Speicherung die Nacheinanderschaltung der verschiedenen allergischen Mechanismen.

Die Befunde stützen nicht die Auffassung vom extrarenalen Entstehungsmechanismus der Glomerulonephritis. Bei den mit nephrotoxischem Entenserum behandelten Kaninchen geht die Antigen-Antikörperreaktion prädominant im Glomerulum vor sich.

Summary: By applying *Jancsó*s Indian ink method to rabbits injected with nephrotoxin duck serum, it has proved possible indirectly to disclose to the unaided eye the place where histamine is released. Induced storage in the capillary endothelium was successfully demonstrated a) in the prenephritic state: four hours after injection of the anti-kidney antiserum, and b) at the clinical onset of nephritis. The reticuloendothelial system and the kidney were the only places where the Indian ink was found to form deposits. The glomeruli rose to view as black pin points. In the late stage of experimental nephritis, the glomerular loops no longer displayed storing activity.

Consequently, histamine release is an important causative factor in glomerulonephritis. Endogenous histamine exerts its noxious effect in three different ways: 1. increased permeability of capillaries, 2. acceleration of blood clotting, and 3. induced storage in the capillary endothelium (pexis). The latter plays an important role in determining the sequence of the diverse allergic mechanisms.

Our findings do not support an extrarenal origin of glomerulonephritis. In the rabbit injected with nephrotoxic duck serum, it is predominantly the glomerulus where the antigen-antibody reaction takes place.

Literatur

- (1) *Cavelti, P.*: Schweiz. med. Wschr. **76**, 1082 (1946). – (2) *Czoniczzer, G.*, und *T. Zsótér*: Z. inn. Med. **10**, 748 (1955). – (3) *Dixon, F. J.*, *J. J. Vauquez*, *W. O. Weigle* und *C. G. Cochrane*: Forms and mechanisms of experimental serum sickness, in: *Grabar, P.*, und *P. Miescher*, Immunopathologie. I. Int. Symposium. Basel/Stuttgart, 1959, S. 305. – (4) *Dieckhoff, J.*: Kinderärztl. Praxis, Sonderheft 1953, 141. – (5) *Dieckhoff, J.*, und *H. Skibbe*: Ärztl. Forschg. **10**, 1/386 (1956). – (6) *Dieckhoff, J.*, und *H. Skibbe*: Ärztl. Forschg. **10**, 1/392 (1956). – (7) *Farquhar, M. G.*, und *G. E. Palade*: J. Cell. Biol. **13**, 55 (1962). – (8) *Farquhar, M. G.*, *S. L. Wissig* und *G. E. Palade*: J. exp. Med. **113**, 47 (1961). – (9) *Goodman, M.*, *S. A. Greenspon* und *C. A. Krakower*: J. Immunol. **75**, 96 (1955). – (10) *Grant, R. T.*, und *P. Rothschild*: J. Physiol. **81**, 265 (1934). – (11) *Hall, C. E.*, und *O. Hall*: Tex. Rep. Biol. Med. **20**, 185 (1962). – (12) *Hall, C. E.*, und *O. Hall*: Amer. J. Path. **40**, 167 (1962). – (13) *Hall, C. E.*, und *O. Hall*: Amer. J. Path. **41**, 247 (1962). – (14) *Hámori, A.*, und *F. Oláh*: Lancet **1**, 586 (1951). – (15) *Hámori, A.*, *S. Tompa* und *I. Kádas*: Acta med. Acad. Sci. hung. **13**, 111 (1959). – (16) *Hill, A. G. S.*, *B. Cruickshank* und *A. Crossland*: Brit. J. exp. Path. **34**, 27 (1953). – (17) *James, J. A.*, und *C. T. Ashworth*: Amer. J. Path. **38**, 515 (1961). – (18) *Jancsó, N.*: Speicherung. Budapest, 1955. – (19) *Jancsó, N.*: Persönliche Mitteilung. – (20) *Jancsó, N.*, und *K. Kovács*: Acta physiol. Acad. Sci. hung., Suppl., **20**, 40 (1962). – (21) *Kay, C. F.*: J. exp. Med. **72**, 559 (1940). – (22) *Kay, C. F.*: Amer. J. med. Sci. **204**, 483 (1942). – (23) *Kellett, C. E.*: Lancet **2**, 1262 (1936). – (24) *Krakower, C. A.*, und *S. A. Greenspon*: Arch. Path. **51**, 629 (1951). – (25) *Kylin, E.*: Der Blutdruck des Menschen. Dresden und Leipzig, 1937. – (26) *Masugi, M.*: Beitr. path. Anat. **91**, 32 (1933). – (27) *McCluskey, R. T.*, *B. Benacerraf* und *F. Miller*: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **111**, 764 (1962). – (28) *Ortega, L. G.*, und *R. C. Mellors*: J. exp. Med. **104**, 151 (1956). – (29) *Pfeiffer, E. F.*, und *H. E. Bruch*: Ergebn. inn. Med., N. F., **4**, 670 (1953). – (30) *Piel, C. F.*, *L. Dong*, *F. W. S. Modern*, *J. R. Goodman* und *R. Moore*: J. exp. Med. **102**, 573 (1955). – (31) *Pirquet, C. v.*: Ergebn. inn. Med. **5**, 459 (1910). – (32) *Pressman, D.*, *H. N. Eisen*, *M. Siegel*, *P. J. Fitzgerald*, *B. Sherman* und *A. Silverstein*: J. Immunol. **65**, 559 (1950). – (33) *Pressman, D.*, *R. F. Hill* und *F. W. Foote*: Science **109**, 65 (1949). – (34) *Sarre, H.*: Dt. med. Wschr. **77**, 1158 (1952). – (35) *Sarre, H.*, und *H. Wirtz*: Klin. Wschr. **18**, 1548 (1939). – (36) *Sarre, H.*, und *H. Wirtz*: Dt. Arch. klin. Med. **189**, 1 (1942). – (37) *Schick, B.*: Jb. Kinderh. **65**, Erg.-Bd. **132** (1907). – (38) *Schwentker, F. F.*, und *F. C. Comptoir*: J. exp. Med. **70**, 223 (1939). – (39) *Seegal, B. C.*, und *M. Bevans*: J. chron. Dis. **5**, 153 (1957). – (40) *Seegal, B. C.*, und *E. N. Loeb*: J. exp. Med. **84**, 211 (1946). – (41) *Spühler, O.*, *H. U. Zollinger* und *M. Enderlin*: Schweiz. med. Wschr. **81**, 904 (1951). – (42) *Strehler, E.*: Schweiz. med. Wschr. **81**, 104 (1951). – (43) *Tompa, S.*, und *I. Kádas*: Acta med. Acad. Sci. hung. **10**, 273 (1957).

Anschrift der Verfasser: II. Med. Univ.-Klinik, Pécs/Ungarn

Die Bestimmung und Bedeutung der zellulär fixierten (sessilen) Antikörper

Von L. KESZTYÜS, H. CSERNYÁNSZKY und M. KÁVAI

Aus dem Pathophysiologischen Institut der Medizinischen Universität Debrecen
(Direktor: Prof. Dr. L. Kesztyüs)

Mit 5 Abbildungen

Nach den bisherigen Erkenntnissen macht man nicht die im Blut frei kreisenden sog. zirkulierenden Antikörper für die allergische bzw. anaphylaktische Sensibilisierung verantwortlich, sondern die an Gewebszellen fixierten sessilen Antikörper.