

ORVOSTUDOMÁNY

A Magyar Tudományos Akadémia V. Orvosi Tudományok
Osztályának Közleményei

A szerkesztő bizottság tagjai

Babics Antal, Ernst Jenő, Gegesi Kiss Pál, Gömöri Pál, Haynal Imre,
Miskolczy Dezső, Zsebők Zoltán

Főszerkesztő

Knoll József

22. kötet



AKADÉMIAI KIADÓ
Budapest, 1971

A GLOMERULONEPHRITIS KELETKEZÉSE ÉS GYÓGYÍTÁSA

HÁMORI ARTÚR, az orvostudományok kandidátusa

Közlésre érkezett: 1971. V. 1.

A magyar származású *Schick Béla* állította először, 1907-ben, hogy a scarlat-nephritis allergiás betegség. Elmélete az első világháború során feledésbe merült. A háborúban nemcsak anyagi, hanem szellemi javak is pusztulnak. *Masugi* híres állatkísérletei a 30-as évek elején megalapozták a glomerulonephritis allergiás elméletét. Ezért először a kísérleti, azután a klinikai adatokat ismertetem, majd megkísérlem a synthesist. Végül a pathogenesis alapján szeretném megvilágítani a therapiás lehetőségeket.

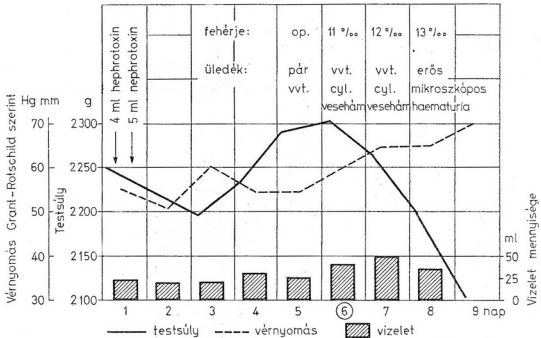
I. Pathogenesis

A) Az allergiás elmélet kísérleti megalapozása

Masugi- vagy nephrotoxikus nephritis. *Masugi*, mint tudjuk, heterolog, vese-ellenes serum befecskendezésével diffus glomerulonephritist idézett elő. Két kísérleti modellt közölt. Egyik a patkányvese — nyúlsavó (*Masugi*, 1933), a másik a nyúlvese — kacsasavó kombináció (1933/34). Mai tudásunk szerint a kétféle kombináció a *Masugi-nephritis* két típusát példázza. A patkány betegsége az azonnali típusnak, a nyúl betegsége a késlekedő típusnak felel meg. A nyúl betegsége azért késik, mert a kacsasavó rossz antiserumtermelő állat (*Hámori és mtsai*, 1958, 1959). Ma már látjuk, hogy *Masugi* a nyúlvese — kacsasavó kombinációt tévesen választotta, de éppen a hiba volt a siker záloga. Így alakult ki az a kísérleti modell, amely jellegzetes lappangási idejével az emberi nephritisre nagyon emlékeztet. Talán úgy világíthatnám meg a viszonyt, hogy az emberi nephritisről készített gyorsított filmfelvétel (*Hámori*, 1966a).

Az 1. ábrán látjuk, hogy a proteinuria a nephrotoxikus kacsasavó befecskendezése után csak a hatodik napon jelentkezett. Az eltelt idő a betegség lappangási idejének felel meg. A vörheny-nephritis lappangási ideje sokkal hosszabb, általában három hét, de lehet hat hét is.

A *Masugi-nephritis* lehetővé tette a praenephritis kutatását, amire a klinikusnak legtöbbször nincs alkalma. Többen megállapították, hogy a kór-

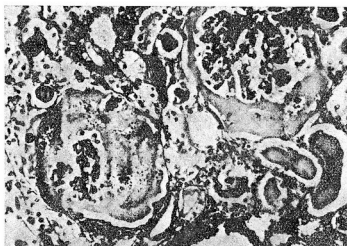


1. ábra. Masugi-nephritis kifejlődése. Nyúlvese — kacsasavó kombináció. (Hámori után, 1937)

folyamat a glomerulusokban stasisig fokozódó hyperaemiával kezdődik (Fernández Ballas és Jorge Fernández, 1953; Hemprich, 1935; Weiss, 1935/36). Elektronmikroszkóppal kimutatható, hogy a glomerulus basalis membránja a nephrotoxin befecskendezése után néhány óra múlva már megvastagodik (Bohle és mtsai, 1959; Piel és mtsai, 1955). Körülbelül ezzel egy időben a glomerulus endothelsejtjei activálódnak, és részt vesznek a reticuloendothelialis rendszer tároló funkciójában, melynek pathogeneticai jelentőségére majd még később rámutatok (Hámori, 1959a, 1966a; Hámori és Tompa, 1964). Ki szeretném emelni, hogy a vese denerválása nem akadályozza meg a vesegyulladás kitörését. Utána a kórkép tünetszegényebb lesz. Elmarad a vízvisszatartás, az oliguria, az anuria, a vérnyomás nem emelkedik olyan magasra, mint a kontrollállatokban, de fehérjevizelet és vizeletelés jelentkezik. Kórszövettani vizsgálatok szerint a denervált vesében a gyulladás összes jelei megtalálhatók (Hámori és Korányi, 1938).

A 2. ábra az előzetes denervált és nephrotoxinnal kezelt nyúl veséjét tünteti fel. Látjuk az endothel-proliferációt, a Bowman-tokban az erythrocytákat és az exsudatumot, a tubulusokban a cylindereket. Ezek alapján a vese beidegzett ereinek görce nem játszhat döntő szerepet a kórfolyamatban, mint Volhard (1931) állította. Lényegében hasonló eredményekhez jutottak kb. velünk egy időben Arnott és mtsai (1937) Angliában és Sarre (1939) Németországban.

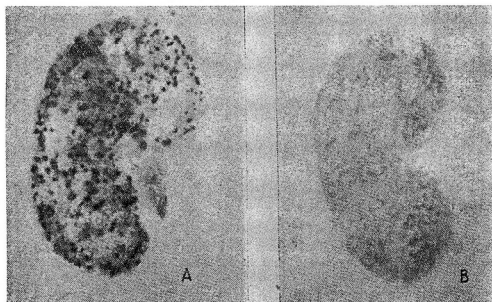
A Masugi-nephritis modelljén sikerült először a glomerulusban lejátszódó antigen-antitest reactiót demonstrálni. Pressman és mtsai (1949) izotóp mód-



2. ábra. Masugi-nephritis a vese denerválása után. Endothel-proliferatio. Fehérjeizadmány és vörösvértetek a tok üregében. Cylinderek a tubulusok lumenében. Haematoxylin-eosin. Nyúlvese – kacsasavó kombináció. (Hámori és Korányi után, 1938)

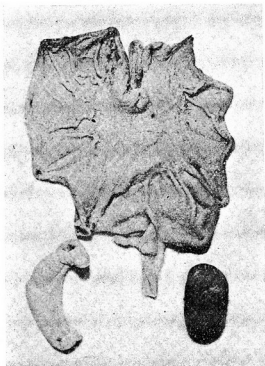
szert alkalmaztak erre a célra. J^{131} -gyel jelezték az egérvese-ellenes nephrotoxint, és a radioaktív antiserumot befecskendezték egy egérbe. A veséről radioautogrammot készítettek (3. ábra).

Még más módszerek is állnak rendelkezésünkre. Nekünk (Hámori, 1959a, 1966a; Hámori és Tompa, 1964) sikerült az indukált tárolás jelensége alapján az antigen-antitest reactiót szabad szemmel láthatóvá tenni. Abból indultunk



3. ábra. Veséről készült radioautogram. A: Az egérnek egérvese-ellenes radioantiserumot fecskendeztek be. B: Az egérnek egérplasma-ellenes radioantiserumot fecskendeztek be. (Pressman, Hill és Foote után, 1949)

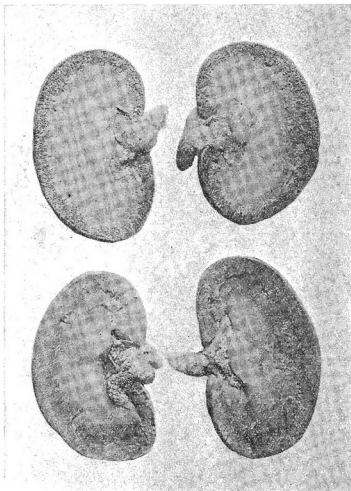
ki, hogy antigen-antitest reactio következtében histamin-felszabadulás történik, és a histamin hatására a capillaris endothel aktiválódik a Jancsó-féle (Jancsó, 1955) endothel-phaenomen értelmében. Kísérleteink praenephritisben és a nephritis korai szakában igazolták feltevéseinket. Az iv. befecskendezett tus a reticuloendothelialis rendszeren kívül kizárólag a vesében rakódott le (4. ábra). A glomerulusok túszerűsnyi fekete pontokként tűntek elő (5. ábra).



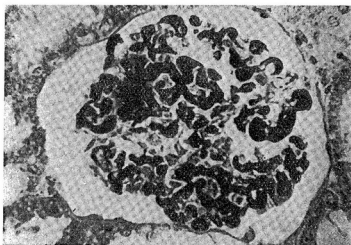
4. ábra. Tárolási kísérlet a Masugi-nephritis acut stadiumában. A serum-termelő állat: kacska. A kísérleti állat: nyúl. Az 1%-os gelatinával stabilizált tus a reticuloendothelialis rendszeren kívül kizárólag a vesében rakódik le. Fent: a felvágott gyomor; lent: balra a here, jobbra a vese. (Hámori és Tompa után, 1964)

A tus a glomerulus-endothelhez fixálódott (6. ábra). A kontroll kezeletlen nyúl glomerulusában nem rakódik le a tus (7. ábra).

A harmadik lehetőség a fluorescens technika Ortega és Mellors (1956) szerint. A kísérlet menete: patkányvese ellen nyúlban antitesteket termelnek. Nyúlserum ellen antitesteket termelnek kecskében, és ezeket az antitesteket kapcsolják fluoresceinnel. Befecskendezik a nephrotoxikus nyúlsavót a patkányba, és ezután a vesemetszeteket fluoresceinnel kapcsolt és nyúlfehérje ellen irányult kecske-antitestekkel kezelik. A fluorescens mikroszkópban látszik, mint a 8. ábra mutatja, hogy az antitestek a glomerulus basalis membránjához tapadnak. Ebből következik, hogy az antigen, amely a heterolog, nephrotoxikus antitestek termelődését megindította: a glomerulus basalis membránja.



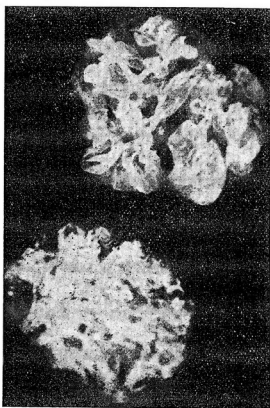
5. ábra. Tustárolás a glomerulusokban az akut nephrotoxikus nephritis kitérésekor (fent). A kontrollnyúl veséje (lent). (Hámori és Tompa után, 1964)



6. ábra. A tus fixálódása a glomerulus-endothelhez a nephrotoxin befecskendezése utáni első órákban az AAR-t követő histamin-felszabadulás jeleként. $400\times$. (Hámori és Tompa után, 1964)



7. ábra. A kontrollállat glomerulusa. 400 ×. (Hámori és Tompa után, 1964)

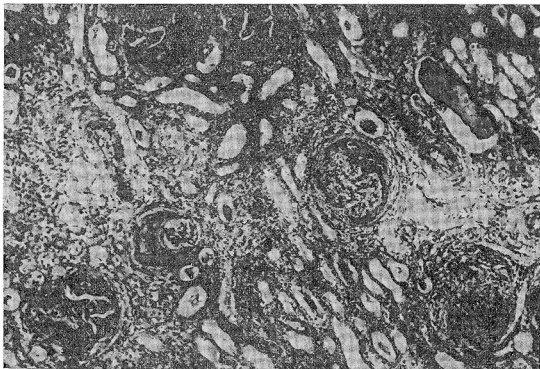


8. ábra. Nephrotoxikus nyúlserummal oltott patkány veséje. A fluoresceinnel jelzett nyúl-globulin-ellenes kecskeantitestek a glomerulus basalis membránjához tapadnak. (Ortega és Mellors után, 1956)

A legújabb haladás a glomerulus basalis membránjának kémiai elemzése. *Kawanishi* és *mtsai* (1969) megállapították, hogy a basalis membrán legfontosabb alkotórésze, a glycoprotein kóros körülmények között minőségileg megváltozik. De megváltozik azoknak az enzymeeknek a szintje is, amelyek részt

vesznek az energiát igénylő anyagcserében. Masugi-nephritisben a nagy molekulású glycopeptidek mennyisége nő, míg a kisebb molekulású glycopeptidek mennyisége csökken; a glomerulus anyagcseréje hypoxiás.

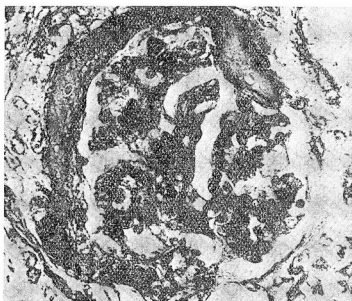
Nem várt eredmény: nemcsak a vese, hanem más szervek is olyan antitestek képződését indíthatják meg, amelyek végső fokon glomerulonephritishoz vezetnek. Így kísérleteink szerint (Hámori és Oláh, 1950, 1951) a gyomor ellen készített heterolog antiserum befecskendezése nem peptikus fekélyt okoz, mint ahogy elképzeltük, hanem meglepetésszerűen glomerulonephritist (9. és 10. ábra). Hasonló a tüdő (Triedman és mtsai, 1958), a placenta



9. ábra. Gastrotoxikus serumnephritis. Nyúlgyomor—kacsasavó kombináció. Az összes glomerulusban exsudatív és proliferatív folyamat. Haematoxylin-eosin. 110 \times . (Hámori és Oláh után, 1950)

(Seegal és Loeb, 1946) és az aorta (Strehler, 1951) antigen funkciója. Ezekből a kísérletekből világosan látszik, hogy extrarenalis antigen is létezik: ubiquitaer antigen, amely vesegyulladáshoz vezet, és ez nyilvánvalóan a capillaris rendszer basalis membránja. Ezek után nem meglepő, hogy létezik Goodpasture-syndroma: a nephritishez társuló haemorrhagia a tüdőben, és Schoenlein—Henoch-purpura nephritisszel vagy nephritis nélkül. Ezeket az állapotokat talán haematuria a tüdőben, ill. haematuria a bőrben elnevezéssel is jelölhetnénk.

A Masugi-nephritis mély betekintést enged meg az emberi nephritis keletkezésébe, de olyan mesterséges körülmények között, amely emberben nem képzelhető el.



10. ábra. Sajátságos vértelenséggel járó capillaris reactio és endothelsejtek burjánzása gastrotoxinnal mérgezett glomerulusban. Fehérje-exsudatum a tok üregében. Haematoxylin-eosin. 500 \times . (Hámori és Oláh után, 1950)

B) Emberben lehetséges immunológiai mechanizmusok

1. *Streptococcus sensibilisatio a klasszikus elmélet szerint.* Schick (1907), Pirquet (1910) és mások szerint a nephritist megelőző infectió után 2—3 hét múlva reinfectio történik, és a streptococcusok termékei ismét a véráramba kerülve reagálnak az időközben termelődött és szövetekhez kötött (sessilis) antitestekkel. A klasszikus elméletnek az a gyöngéje, hogy nem ad megnyugtató választ arra a kérdésre, hogy miért localizálódik az antigen-antitest reactio éppen a vesére.

2. *Autoimmunisatio.* A localisatio kérdését legjobban az autoimmunisatiós elmélet válaszolja meg. Az első kísérleti modell, a Cavelti-nephritis gondos utánvizsgálók egybehangzó véleménye szerint nem reprodukálható. Cavelti (1946) azt írta le, hogy homolog vesepép és megölt streptococcusokkal immunizált patkányokban típusos glomerulonephritis fejlődik ki. A tévedést minden bizonnyal az okozta, hogy olyan patkánytörzsszel dolgozott, amely genetikailag hajlamos volt nephritisre. Kétségtelen azonban, hogy Freund-adjuvans és homolog vese keverékének befecskendezésével sikerült patkányokon autoimmun vesebetegséget előidézni (Frick, 1950). Sőt, Freund-adjuvans és heterolog glomerularis basalis membran felhasználásával birkákon fulminans nephritist sikerült létrehozni (Stebly, 1962). Majmokon enyhébb a kórfolyamat (Stebly, 1963). Az autoimmun nephritis passzív átvitele is sikerült a beteg birka- (Lerner és Dixon, 1966) vagy nyúl-serum (Unanue és mtsai, 1967) antitestivel, amelyeket az egészséges homolog recipiensnek fecskendeztek be.

3. *Invers activ anaphylaxia a serumbetegség analógiájára.* Kellett (1936) szerint a glomerulonephritis úgy keletkezik, hogy a streptococcus-toxinok megtapadnak a vesében, majd a szervezet antitesteket képez, amely reakcióba lép a veséhez kötött idegenfehérjével. E felfogás szerint tehát nem az antitestek, hanem éppen fordítva, az antigen megtapadása jelzi az első mozzanatot az allergiás történelemben. Valóban, Kaplan (1958) fluorescens antitestek technikájával kimutatta, hogy a streptococcus M-fehérje a befecskendezés után már egy óra múlva kimutatható a glomerulusban. Longcope már 1913-ban állította, hogy a glomerulonephritis „idegenfehérje mérgezés” következménye. Azóta elég sokan megfigyelték, hogy idegenfehérje, különösen lósvó és marhasavó iv. befecskendezésével különböző vascularis laesiók keletkeznek, főleg periarteriitis nodosa és nephritis. Ma már tudjuk, hogy főleg a gamma-globulin teljesíti az antigen funkciót a kórfolyamatban (Hawn és Janeway, 1947). A marha-gammaglobulin befecskendezésével előidézett nephritis nyúlban szabályszerűen reprodukálható, és az előzetes féloldali nephrectomia fokozza a renalis laesiók súlyosságát (More és Waugh, 1949).

4. *Oldható antigen-antitest komplexek pathogen szerepe.* Dixon és mtsai (1958) a marha-gammaglobulin nephritis pathogenesisét izotóp technikával tanulmányozták, és arra a következtetésre jutottak, hogy az antigen-antitest komplexek, amelyek felelősek a kórfolyamatért, nem a laesio helyén, hanem a véráramban alakulnak ki. Valóban, McCluskey és Benacerraf (1959) oldható antigen-antitest komplexekkel, amelyet in vitro állított elő, és azután befecskendezett egérbe, acut glomerulonephritist, ill. serumbetegséget idézett elő. A pathogen komplexet úgy állította elő, hogy nyúlban tyúk ovalbumin-ellenes, ill. marha serumalbumin-ellenes savót termelt, és ehhez adta a megfelelő antigenet az immunológiai aequivalentia figyelembevételével. Pontosabban: mindkét rendszerben biztosította az antigentúlsúlyt. Ez azért nagyon fontos, mert különben praecipitatum keletkezik, ha antigenet adunk antiserumhoz.

C) Klinikai adatok

Rammelkamp és Weaver 1953-ban azt állította, hogy „nephritogen” streptococcus-törzsek léteznek, vagyis olyan típusú streptococcusok izolálhatók az acut nephritises beteg torkából, amelyek gyakrabban okoznak nephritist, mint mások. Legtöbbször A csoportbeli 12-es típus szerepel kórokozóként. Elméletüket a geográfiailag távol eső helyekről származó modern bakteriológiai leletek megerősítették (Alexander, 1963; Reed, 1953; Reubi és Löffler, 1954; Siegel és mtsai, 1955; Wertheim és mtsai, 1953; Wilmers és mtsai, 1954). Az utánvizsgálók közül különösen kiemelkedő eredményt ért el az angol kutatócsoport, amely megállapította, hogy Anglia és Wales kórházaiba felvett 31 klinikailag típusos acut glomerulonephritises beteg torkából vagy orrából 28 esetben (90%) kitenyésztett a 12-es típusú streptococcus (Wilmers és mtsai,

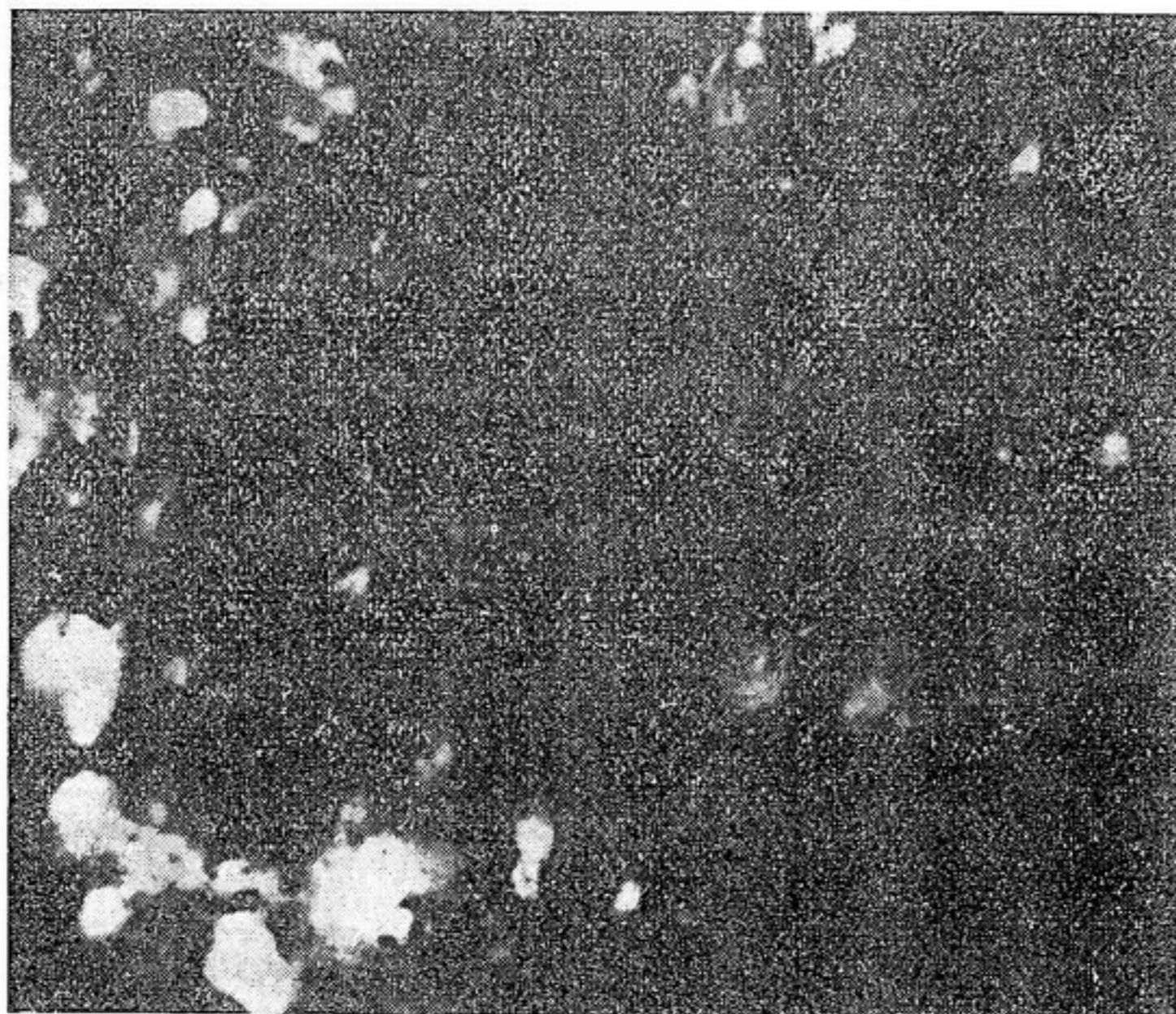
1954). Később a nephritogen streptococcusok köre némileg bővült. Ide tartozik még a 4-es, a 25-ös és a Red Lake, vagyis a Minnesota államban levő Red Lake melletti Indián Rezervációban kitört vörheny- és nephritisjárvány kórokozója, amelyet nem lehetett azonosítani az ismert típusokkal (*Rammelkamp*, 1957). Ma 49-es típusnak jelzik. Ezt a serotípust világszerte hét országban figyelték meg glomerulonephritisszel kapcsolatban. Az első betegség vagy pyoderma vagy felső léguti infectio volt (*Maxted és mtsai*, 1967). 49-es típusú streptococcus pyoderma következtében 1966 nyarán és őszén újra acut glomerulonephritis járvány tört ki a Red Lake melletti Indián Rezervációban (*Anthony és mtsai*, 1967; *Kaplan és mtsai*, 1970). Az 1-es típusú streptococcus nephritogen karakterét egy családi egységben megfigyelt nephritis kitörése valószínűsítette (*Goldsmith és mtsai*, 1958). Újabban olyan nephritis-járványt írtak le, amely bőrinfecióhoz csatlakozott, és a legtöbb izolált törzset nem lehetett azonosítani a rutin M-tipizáló serumokkal; néhány törzs 41-es típusú antiserummal reagált (*Simon és mtsai*, 1965). Bizonyos, hogy csak kevés streptococcus típus rendelkezik nephritogen kapacitással.

Régi tankönyvek leírják, hogy a glomerulonephritist streptococcus, staphylococcus, pneumococcus, sőt coli-fertőzés is okozhatja. *Rammelkamp és Weaver* (1953) kutatásai az aetiológiai tényezőket a streptococcusok aránylag kis körére szűkítette, ezért érthető, hogy más aetiológiai lehetőség szinte feledésbe merült. Kétségtelen azonban, hogy staphylococcus-nephritis létezik, amint klinikánkon több esetben megfigyelhettük. Ezekben az esetekben a streptococcus-eredetet kizárhattuk. Viszont súlyos staphylococcus-infectio szerepelt az anamnesisben, és a staphylococcus alfa-antitoxin titer jelentősen emelkedett a beteg vérében éppen úgy, mint poststreptococcus nephritisben az antistreptolysin-O titer.

Az allergiás eredet indirekt klinikai bizonyítékait nem sorolom fel. Az ASO-titer emelkedése, a serum-complement-titer csökkenése tankönyvi adat.

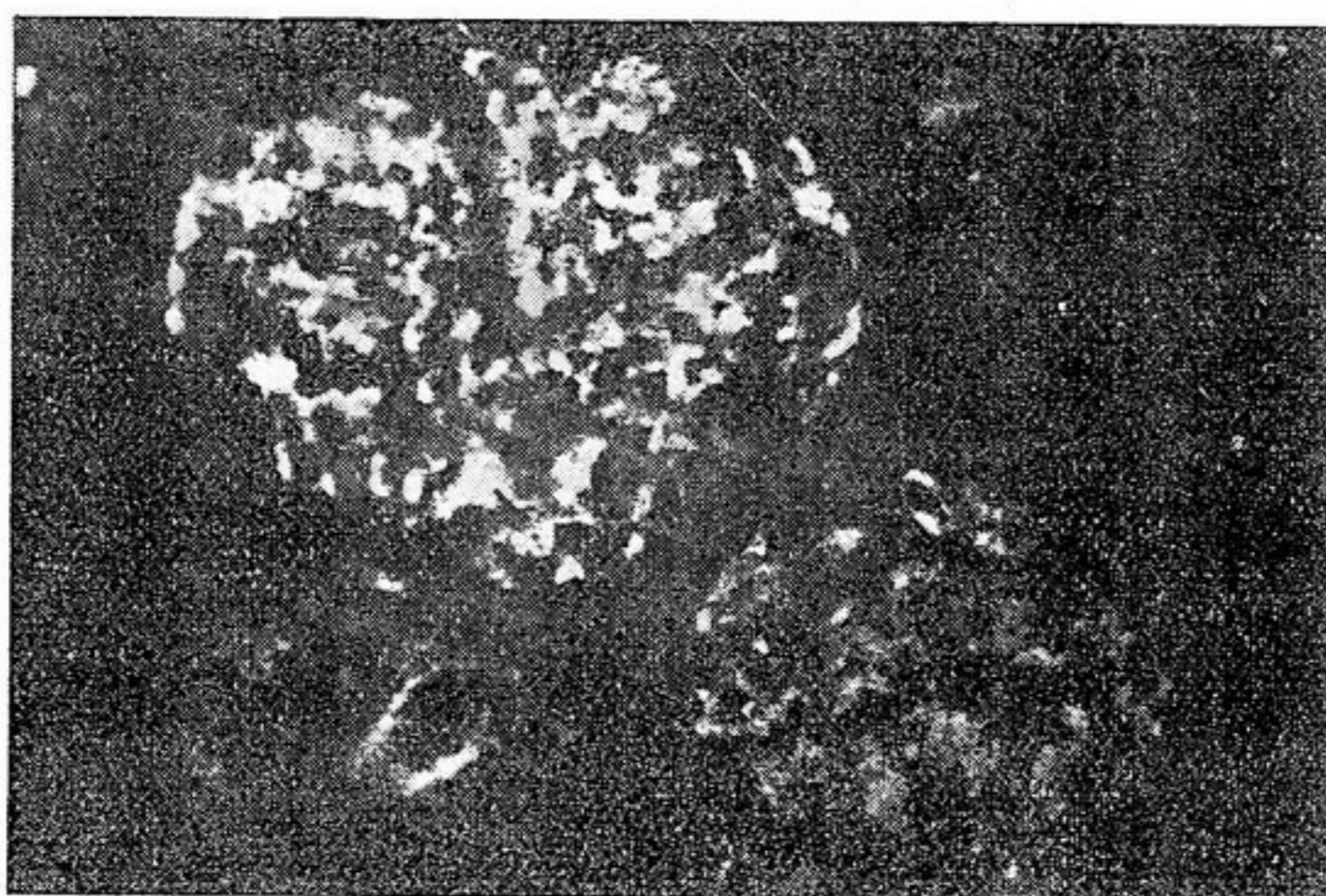
Haladást jelentett a fluoreszkáló antitestek technikájának széleskörű alkalmazása. Vesebiopsiás anyagot vizsgáltak, és különböző tényezőket demonstráltak a glomerulusban. Legfontosabbak a streptococcus-antigen, a human gamma-globulin és a human complement. Sőt, mint a IV. nephrológiai világkongresszus anyagából kiderült, ma már lehetséges az immunoglobulin lerakódások immunohistochemiai elemzése. Eddig IgG, IgA, IgM, béta-1-C-globulin (a complement harmadik componense), fibrinogen, albumin, alfa-2-macroglobulin és béta-lipoprotein kimutatására törekedtek. Így fedezték fel az intercapillarisan elhelyezkedő IgA-IgG depositumot. Az új betegség úgy látszik, a chronikus glomerulonephritis új változata, amelynek nincsen köze a streptococcus-infectióhoz.

A streptococcus-antigen kimutatása *Seegal és mtsainak* (1965) érdeme. A 11. ábrán látjuk a 12-es típusú streptococcus-ellenes antiserum fluoreszkálását a glomerulusban. A pathogenesis elmezése szempontjából figyelemre méltó,

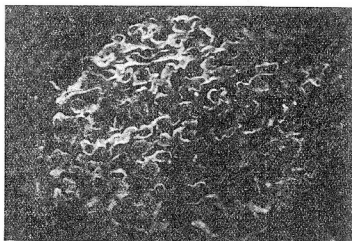


11. ábra. Vesebiopsia 20 nappal az akut glomerulonephritis kitörése után. Az anyagot fluoresceinnel jelzett 12-es típusú streptococcus-ellenes serummal festették meg. (Seegal, Andres, Hsu és Zabriskie után, 1965)

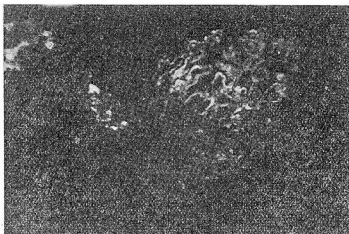
hogy míg az akut glomerulonephritisben a streptococcus demonstrálása az esetek többségében sikerül, addig subacut és chronikus glomerulonephritisben csak rendkívüli kivételként. A human gamma-globulin és a human complement lerakódását Lange és mtsainak (1965) sikerült a glomerulonephritis különböző fázisaiban demonstrálni. A 12., 13. és 14. ábra mutatja a 7S gamma-globulin lerakódását akut, subacut és chronikus glomerulonephritisben. Látjuk, hogy az immunoglobulin a glomerulushoz kötődve olyan időben is kimutatható, amikor a streptococcus-antigen jelenléte már nem bizonyítható. Nehezen képzelhető



12. ábra. Acut streptococcus eredetű glomerulonephritisben szenvedő 4 éves leány vesebiopsiás anyaga megfestve fluoresceinnel jelzett anti-human 7S gammaglobulinnal. (Lange, Treser, Ty és Wasserman után, 1965)



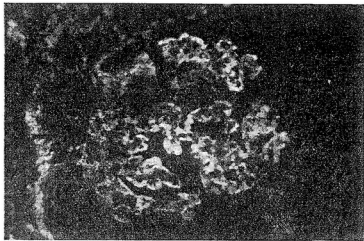
13. ábra. Subacut glomerulonephritisben szenvedő 18 éves leány vesebiopsiás anyaga megfestve fluoresceinnel jelzett anti-human 7S gammaglobulinnal. (Lange, Treser, Ty és Wasserman után, 1965)



14. ábra. 28 éves, uraemiás beteg vesebiopsiája 20 évvel az akut glomerulonephritis után. Az anyagot fluoescceinnel jelzett anti-human 7S gammaglobulinnal festették meg. (Lange, Treser, Ty és Wasserman után, 1965)

el, hogy az infectio után akár két évtized múlva még mindig megmaradjon a streptococcus-antigen a vesében. Nyilvánvaló, hogy az önmagát fenntartó, esetleg önmagát felfokozó folyamat az autoimmunisatio. A persistáló allergiás folyamat bizonyítéka a complement-lerakódás, amely megfigyelhető a glomerulonephritis acut és előrehaladottabb stadiumaiban egyaránt. A 15. ábrán látható készítmény ugyanabból az esetből származik, mint a bemutatott chronikus nephritis, azonban ezt a metszetet a complement harmadik componensére festették meg.

A 49-es streptococcus okozta epidemiás glomerulonephritisben az IgG és a complement harmadik componense a legsúlyosabb esetekben éppen úgy



15. ábra. A 14. ábrán látható anyag megfestve a complement harmadik componense-ellenes fluoreszkáló antitestekkel. (Lange, Treser, Ty és Wasserman után, 1965)

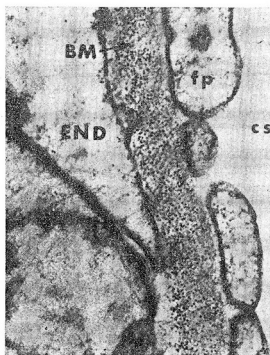
lerakódott, mint az acut nephritis endemiás vagy sporadikus formáiban (Fish és mtsai, 1970). Michael és mtsai (1966) poststreptococcusos glomerulonephritisben szenvedő gyermekeket vizsgáltak, és azt találták, hogy a gamma-globulin és a complement-depositumok eltűntek a glomerulusból a gyógyulás után.

Újabban ferritinnel kapcsolt antitestekkel elektronmikroszkóposan is tanulmányozták az antigen-antitest reactio localisatióját vesebiopsiás anyagon. Immunoferritin technikával azt találták, hogy a gamma-globulin, a complement és a streptococcus eredetű termékek azonos területen rakódnak le a proliferáló endothel- és mesangium-sejtek között, a basalis membránban, a basalis membrán endothelialis oldalán levő depositumokban és néhány göcs subepithelialis depositumban. A 16. ábrán látjuk a ferritin-granulák elhelyezkedését a basalis membránban (Seegal és mtsai, 1965).

D) Aktuális koncepció

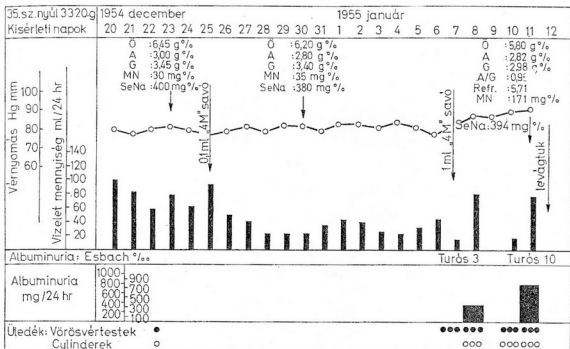
Már több mint 10 évvel ezelőtt hangsúlyoztam, hogy egyetlen elmélet igazolása sem jogosít fel arra, hogy egy másikat tagadjunk, és egyetlen elmélet sem képes megmagyarázni a glomerulonephritis keletkezésének minden részletét. A rendelkezésünkre álló kísérleti és klinikai adatokból arra a következtetésre juthatunk, hogy minden eddig feltételezett immunológiai mechanizmus résztvesz a glomerulonephritis keletkezésében vagy legalábbis a betegség lefolyásának bizonyos mozzanatában. (Chronikus glomerulonephritis lassú progressiója vagy acut exacerbatiója.) (Hámori, 1959a, 1959b, 1966b, 1967; Hámori és mtsai, 1958, 1959).

Különbéle allergiás mechanizmusok vagy egyszerre vagy egymás után kapcsolódhatnak. Az egymás utáni kapcsolódásra utal a Masugi-nephritis két-fázisú keletkezésének elmélete, amit Kay (1940, 1942) — legalábbis a nephro-

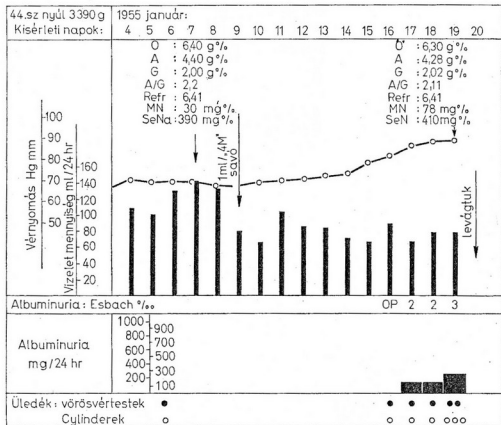


16. ábra. Az akut glomerulonephritis kitörése után 10 nap múlva történt vesebiopszia. A szövetet ferritinnel jelzett 7S gammaglobulin-ellenes antitestekkel kezelték. Az elektronmikroszkópos képen látjuk az endothelialis cytoplasma (END) egy részét, a basális membránt (BM), az epithelialis lábnyúlványokat (fp) és a toknak megfelelő rést (cs). Sok ferritin szemcse helyezkedik el a basális membránban. (Seegal, Andres, Hsu és Zabriskie után, 1965)

toxikus kacsasavóval oltott nyulak modelljén — kétségtelenül bebizonyított. Kay röntgenbesugárzással megakadályozta a nephritis kitörését, és ennek alapján úgy gondolta, hogy a kórfolyamat első fázisa a heterolog vese-ellenes antitestek megtapadása a glomerulusban, de ez nem pathogen. A második fázis a betegség lappangási időszak, amely alatt a nyúl antitesteket termel az idegenfehérje ellen, amelyek azután reagálnak a veséhez kötött kacsafehérjével. Ekkor robban ki a nephritis. Kísérleteink (Hámori és mtsai, 1958, 1959) új bizonyítékként értékelhetők kétféle allergiás mechanizmus egymás utáni kapcsolódására. Lényege: önmagában hatástalan nephrotoxinnal nyulakat sensibilizáltunk, majd nem lethális anaphylaxiás shockot idéztünk elő. Erre másnap proteinuria, haematuria, cylindruria támadt, és a vérnyomás emelkedni kezdett függetlenül attól, hogy normalis vagy nephrotoxikus kacsasavóval történt-e a reinjectio. Tehát a kétféle allergiás mechanizmus összetalálkozása a betegséget késlekedés nélkül kirobbantotta (17. ábra). A kontrollkísérletben a hatásos nephrotoxikus kacsasavó befecskendezése önmagában csak a szabályos lappangási idő elteltével okozott betegséget (18. ábra). A különféle allergiás mechanizmusok egymásutáni kapcsolódása az emberi betegségre és a Masugi-nephritisre egyaránt érvényes lehet. A Masugi-nephritis talán éppen ezért az emberi betegség legjobban reprodukálható modellja.



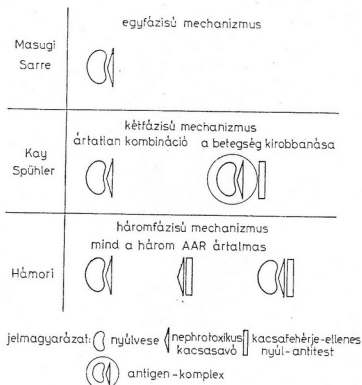
17. ábra. Magyarázat a szövegben. Rövidítések: Ö: serum-összfehérje; A: serum-albumin; G: serum-globulin; MN: maradéknitrogén; SeNa: serum-nátrium; Refr.: serum-összfehérje refraktométerrel meghatározva. (Hámori, Tompa és Kádas után, 1958)



18. ábra. Magyarázat a szövegben. Rövidítések: Ö: serum-összfehérje; A: serum-albumin; G: serum-gl globulin; MN: maradéknitrogén; SeNa: serum-nátrium; Refr.: serum-összfehérje refraktométerrel meghatározva; OP: opalescens. (Hámori, Tompa és Kádas után, 1958)

A 19. ábra azokat az elképzeléseket szemlélteti, amelyekkel a különböző szerzők a késlekedő típusú Masugi-nephritis keletkezését értelmezték.

Masugi (1933/34) és Sarre (1958) még aránylag egyszerű immunológiai mechanizmusra gondolt. A kacsában termelt antitestek reagálnak a nyúlvesével, mire megindul az allergiás kórfolyamat, amely meggyógyulhat ugyan, de kimenetele akár halálos is lehet. Kay (1942) és Spühler és mtsai (1951) a kétfázisú mechanizmus elméletét képviseli. Szerintem a kórfolyamat három-



19. ábra. A Masugi-nephritis keletkezése nephrotoxikus kacsasavóval oltott nyúlban. Késlekedő típus. (Hámori után, 1966a)

fázisú. Már az első antigen-antitest reactio is pathogen, mert a megbetegedés lappangási ideje alatt már emelkedik a vérnyomás, és kifejlődik a vízretentio, amely megfigyeléseink szerint súlyos esetben akár anuriáig is fokozódhat. Az első mozzanat fordított passiv anaphylaxiának felel meg, mert heterolog állatban termelt „kész” antitestek reagálnak a vesével. A második fázis a véráramban kialakult oldható antigen-antitest komplexek pathogen szerepe, hiszen a Masugi-nephritist joggal tekinthetjük a serumbetegség különleges alakjának. A harmadik fázis: a nyúl antitesteket képez a veséhez kötött idegenfehérje ellen. Ez a reactio fordított activ anaphylaxiának felel meg.

Masugi-nephritisben semmiféle módszerrel nem sikerült autoantitesteket kimutatni. Végeredményben a Masugi-nephritis késlekedő típusa kétszeres

fordított anaphylaxia, és a véráramban kialakult oldható antigen-antitest komplexek ártalmas hatásának a következménye.

Az emberi glomerulonephritis keletkezését hasonlóképpen többféle allergiás mechanizmus kapcsolódásával magyarázhatjuk. Az acut glomerulonephritis első mozzanata a streptococcus-sensibilisatio. Ennek következtében a nyilván oldható antige-antitest komplexek alakulnak ki a véráramban, de az antigentúlsúly csak a kórfolyamat elején biztosított. Ezért az immunocomplexek pathogen szerepe csak a kórfolyamat első láncszemét jelentheti. A vérben keringő idegenfehérje immunológiai eliminációja után az antitestek nyilván találkoznak azzal az antigennel, amely a kórfolyamat első napjaiban rakódott le a glomerulusban, vagyis érvényesül az invers activ anaphylaxia. Végül alig lehet kételkedni abban, hogy nem gyógyuló esetekben az önmagát fenntartó és önmagát felfokozó mechanizmus autoimmunisatióknak felel meg, amely chronikus nephritishez és végül is vesezsugorodáshoz vezet.

A klasszikus elmélet természetesen csak a chronikus nephritis acut exacerbatiójára lehet érvényes, de ennek legjobb magyarázata. Reinfectio esetén a véráramba ismételtén bekerülő antigen találkozik a szövetekhez korábban kötődött antitestekkel. E magyarázat szerint érthető, hogy a chronikus nephritis acut exacerbatiójának nagyon rövid a lappangási ideje. *Earle* és *Seegal* (1957) szerint pár nap. Több esetünkben megfigyeltük, hogy csak egyetlen nap, de még olyan acut exacerbatio is előfordult anyagunkban, amikor a vesetünetek súlyosbodása megelőzte a torokfájást („negatív lappangási idő”).

II. Therapia

Antibiotikumok

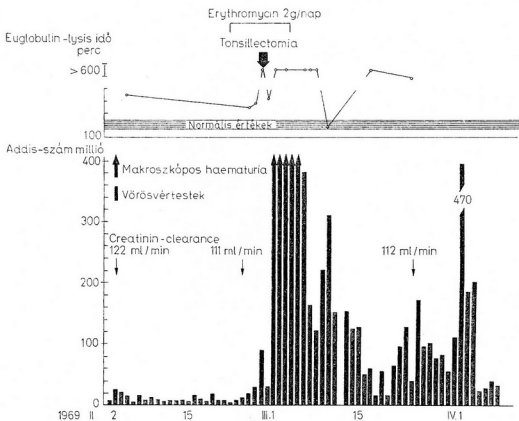
A pathogenesisre vonatkozó kutatások therapiás következményeit röviden összefoglalhatjuk. A streptococcus-allergia leghatásosabb gyógymódja a bacterialis antigen eliminációja. Ezért legjobb minden acut glomerulonephritis esetében késlekedés nélkül penicillint adni, természetesen csak akkor, ha a penicillin cutan próba negatív. Ne várjuk meg a torok bacteriológiai vizsgálatának eredményét. Egyébként is negatív bacteriológiai lelet nem bizonyító. Penicillin allergia esetén erythromycint adunk.

Tonsillectomia

Felmerül a kérdés, jogosult-e a tonsillectomia az antibiotikum érében. Az angolszász irodalom szerint nem indikált acut glomerulonephritisben vagy acut glomerulonephritist követő állapotban (*Earle*, 1967). Viszont a német iskola továbbra is fenntartja azt a nézetét, hogy csupán a tonsillectomia időpontja lehet vitás (*Reubi*, 1968; *Sarre*, 1967). A francia álláspont szerint a kér-

dés még nincs eldöntve (Royer és mtsai, 1963). A tonsillectomia indicatiója azon az elgondoláson alapul, hogy a tonsillában mint göcban bacteriumok rejtőzködhetnek, amelyeknek antigen functiója előmozdítja a chronikus nephritis kialakulását. Megfigyeléseink szerint tonsillectomia után a mikroszkópos haematuria az esetek több mint felében fokozódik, sőt minden tizedik esetben makroszkópos haematuria támad. Az acut exacerbatio oka nem világos. Bizonyos, hogy fokozott fibrinolyssissal, ami műtétek után előfordulhat, nem magyarázható.

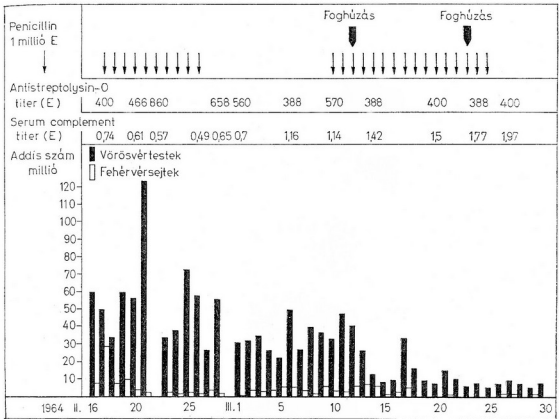
A 20. ábrán látjuk, hogy egy acut nephritises beteg mikroszkópos haematuriája persistál. Ezért tonsillectomiát indikáltunk, amelynek következtében



20. ábra. 30 éves férfi. Acut glomerulonephritis. Tonsillectomia után támadt makroszkópos haematuria és az euglobulin-lysis idő viszonya. (Hámori, Gofman, Boros, Gimes után, 1970)

öt napig makroszkópos haematuria támadt. Ugyanakkor az euglobulin-lysis idő alapján megállapítható, hogy a plasma fibrinolytikus aktivitása erősen csökkent. Érdekes, hogy a foggócok sanálása nem okoz reakciót (21. ábra).

Adataink szerint a mandulák persistáló infectiója egészen kivételes az antibioticum érában, és a nephritis gyógyulása röviddel a tonsillectomia után ritka. Ezért nehéz megítélni, hogy a műtét és a javulás között causalis összefüggés áll-e fenn, vagy csak coincidentia. A tonsillectomia rutinszerű elvégzését nem tartjuk helyesnek (Hámori és mtsai, 1971).



21. ábra. 57 éves férfi. Acut glomerulonephritis. Fog-extractio hatása a kórfolyamat aktivitására. (Hámori, Gofman, Boros, Gimes után, 1970)

Immunosuppressio

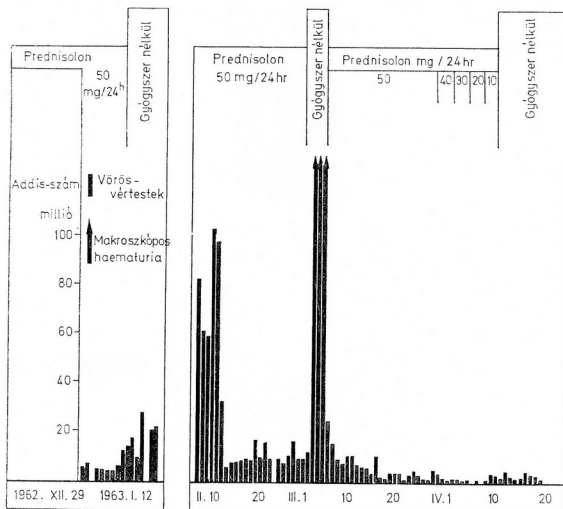
A nem gyógyuló esetekben a csíraallergiát autoimmun mechanizmus követi, amelynek a terapiája csak immunosuppressio lehet.

Corticosteroidok. Egyetértek azokkal, akik arra az álláspontra helyezkednek, hogy először steroid-terapiát kell választani.

Acut glomerulonephritisen nehéz bizonyítani a steroid-therapia hatékonyságát. Nagyon sok eset kellene ehhez, mert a nephritis lefolyása nagyon különböző a „miniatűr” nephritistől a napok alatt halálhoz vezető foudroyans formáig. Mi új szempontból közelítettük meg a kérdést. Persistáló vagy progressív jellegű acut nephritisen prednisolont alkalmaztunk, és a terapiát a betegség javulása közben hirtelen megszakítottuk. Erre a betegség fellángolt. A haematuria szabályszerűen fokozódott rövid időn belül, némelyik esetben csökkent a complement és emelkedett a maradéknitrogén („interruptiós syndroma”). A relapsus objectiv jeleit majdnem minden esetben subjectiv panaszok kísérték: gyengeség, étvágytalanság, fejfájás és szédülés. A relapsust az ismételt alkalmazott prednisolon-therapia azonnal megszüntette (Hámori 1964; Hámori és mtsai, 1964).

A 22. ábra mutatja a kétszeres therapiás interruptio következményeit. Az első alkalommal fokozódott a mikroszkópos haematúria, a második alkalommal már makroszkópos haematúria támadt. Az ábra végén láthatjuk, hogy az „interruptiósyndroma” elkerülhető, ha a steroid-therapiát fokozatosan építjük le.

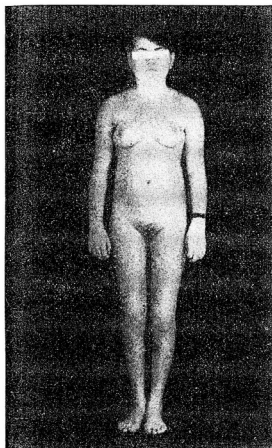
Ki kell emelnem, hogy siker sok esetben csak az intenzív és hosszú prednisolon-therapiától várható. Tapasztalataink szerint többnyire iatrogen Cushing-syndroma kifejlődésekor következik be a kedvező fordulat. Az iatrogen Cushing-syndroma reversibilis, kivéve a striákat. Megfigyelték, hogy hosszú steroid-therapia közben a gyermekek kövérek lesznek, és növekedésük erősen visszamarad (*Moncrieff és mtsai, 1969*). Ez a veszély, úgy látszik, 15 év fölött nem fenyeget: 15 éves leánybetegünk acut glomerulonephritis miatt intenzív prednisolon-therapiában részesült hét hónapon keresztül. Cushing-syndroma alakult ki, de a steroid-therapia befejezése után két év múlva végzett ellenőrző



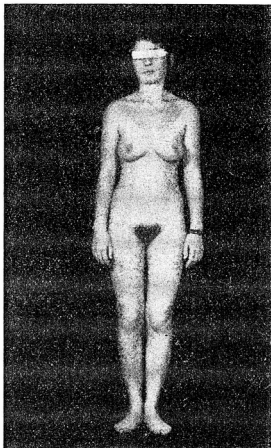
22. ábra. 20 éves nőbeteg. Acut glomerulonephritis. Ismételt therapiás interruptio következménye: makroszkópos haematúria. (Hámori, Czierner, Bibor, Gofman után, 1964)

vizsgálatkor megállapítottuk, hogy a növekedése teljesen zavartalan (23. és 24. ábra).

Cytostatikus szerek. E körbe tartozó anyagokat csak akkor alkalmazzunk, ha a steroid-therápia eredménytelen vagy kontraindikált. A cytotatikus



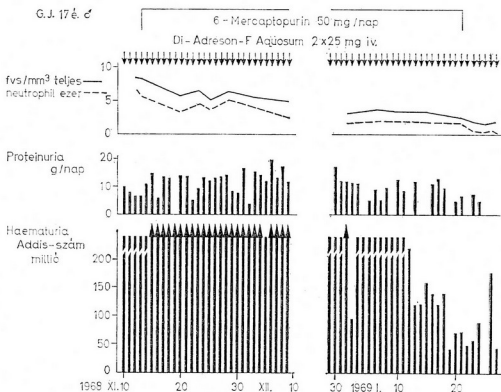
23. ábra. 15 éves leány. Prednisolon okozta Cushing-syndroma. (Hámori, Gofman, Pásztor, Romhányi után, 1971)



24. ábra. Az előző ábrán látható leány fejlődését a hosszú steroid-therápia nem zavarta. (Hámori, Gofman, Pásztor, Romhányi után, 1971)

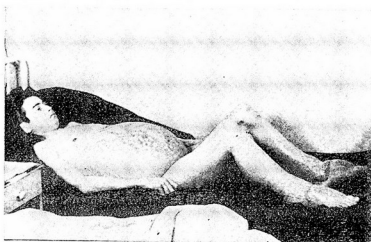
szerek therapiás és toxikus adagja nagyon közel áll egymáshoz, és különösen nagy az agranulocytosis veszélye. Még akkor is, ha kombinált kezelést alkalmazunk, vagyis cytotatikus szert és corticosteroidot.

A 25. ábrán látható esetben 6-mercaptopurint adtunk a legkisebb ajánlott adagban. Óvatosságból minden nap meghatároztuk a teljes fvs és a neutrophil granulocytá-számot. A prednisolont, amely állítólag kivédi az agranulocytosist, iv. alkalmaztuk. Kéthónapos kezelés után a betegség aktivitása csökkenni kezdett, közel ezzel egyidőben azonban a fehérvérsejtszám $2200/\text{mm}^3$ -re, a neutrophil granulocytá-szám $1500/\text{mm}^3$ -re csökkent. Ekkor a 6-mercaptopurint kihagytuk, de úgy látszik túl későn, mert agranulocytosis fejlődött ki. Bár a



25. ábra. 17 éves férfi. Kombinált kezelés hatása a subacut glomerulonephritisre a kórfolyamat előrehaladott stadiumában. A csúcsban végződő oszlopok makroszkópos haematuriót jelentenek. (Hámori, Gofman, Pásztor, Romhányi után, 1971)

halál nem septikus tünetek között következett be, tagadhatatlan, hogy a súlyos csontvelő depressio kedvezőtlenül befolyásolhatta a beteg általános állapotát. A kórfolyamat súlyosságát a 26. ábrán mutatjuk be.

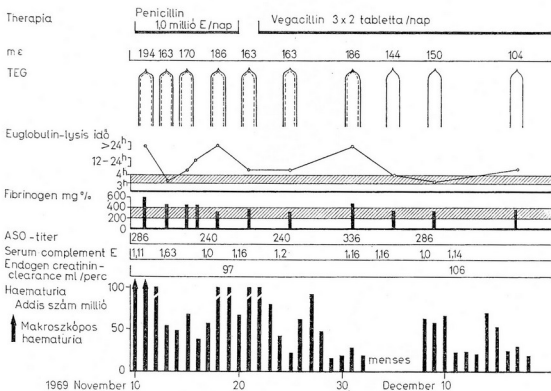


26. ábra. Rendkívül súlyos generalizált oedema az előző ábrán feltüntetett 6-mercaptopurin és Di-Adreson-F Aqüosum therapia megkezdésekor. (Hámori, Gofman, Pásztor, Romhányi után, 1971)

Anticoagulansok

Kőrböncnokok már régóta felhívták a figyelmet arra, hogy az emberi glomerulonephritisben a glomerularis kacsokban fibrin-thrombusok keletkeznek. Sőt alkalomadtán egészen tömegesen (*Reichel*-típus). Nem valószínű, hogy az összes gyulladáso jelesekért az intravasalis alvadás lenne felelős, de bizonyos therapiás lehetőségek ebben az irányban is elképzelhetők. Acut glomerulonephritisben, chronikus nephritis acut exacerbatiója idején és különösen nephrotikus syndromában hypercoagulobilitásra utalnak a laboratóriumi tesztek.

A 27. ábrán az acut glomerulonephritis lefolyásával párhuzamosan kimutatható alvadási zavarokat tüntették fel. Látjuk, hogy a magasabb fibrinogen-értékek az euglobulin-lysis idő megnyúlása és a széles thrombelastogramm, ill. a thrombus maximalis elasticitása ($m\epsilon$) egyértelműen hypercoagulobilitást jeleznek a nephritis kezdetén. Penicillin-kezelésre a beteg állapota javult, a makroszkópos haematuria megszűnt, a vörösvértest Addis-számok csökkentek és a hypercoagulobilitás mérséklődött. Végül a mikroszkópos haematuria annyira csökkent, hogy residualis haematuriának minősítettük, annál is inkább,



27. ábra. 19 éves nő acut glomerulonephritisét kísérő alvadási zavar. A szaggatott vonal a normalis, a folyamatos vonal a talált thrombelastogramot jelzi. $m\epsilon$ a thrombus maximalis elasticitása. A vonalkázott területek a normalis értékek szórásának felelnek meg. (Hámori, Boros, Gofman, Pásztorj után.)

mert az endogen creatinin-clearance normalis glomerularis functióra utalt. Ebben a stadiumban egyik vizsgálatunk alkalmával a fibrinolytikus activitást még mindig csökkentnek találtuk (residualis alvadási zavar).

Kétségtelen, hogy a hypercoagulobilitas nem az első mozzanat az allergiás történésemben, hanem az antigen-antitest reactio következménye. Úgy is mondhatnánk, hogy a kórfolyamatnak nem a lángja, hanem csak a füstje, de néha a füstbe bele lehet fulladni. *Berlyne és Mallick* (1969) arra hívja fel a figyelmet, hogy az ischaemiás szívbetegség a nephrotikus syndromának egyik szövődménye, és 85-ször gyakrabban fordul elő ebben a betegségben, mint az általános népesség azonos koresoportjában. Mi is láttunk szívinfartust idiopathiás nephrotikus syndromában. Három Schoenlein—Henoch-purpura esetünkben újj-gangraena alakult ki, mind a három beteg meghalt.

8 nephritis-, ill. nephrosis-esetben alkalmaztunk anticoagulans therapiát. Éles kedvező fordulat nem következett be, de két betegünk sorsa anticoagulans kezelésre bátorít. A szórványos irodalmi adatok (*Kincaid-Smith és mtsai*, 1968) és a mi szerény megfigyeléseink nem alkalmasak arra, hogy a therapiás problémát eldöntsék, de úgy tűnik, hogy a kombinált kezelés a jövő. Corticosteroidok vagy cytostatikus szerek és anticoagulans szerek együttes alkalmazása célszerűnek látszik.

Mindannyiunk előtt ismeretesek a vesetransplantatióval járó nehézségek, ezért azt gondolom, hogy a legkülönbözőbb therapiás lehetőségekkel behatóan kell foglalkozni a jövőben, hogy minél kevesebb ember szoruljon elpusztult veséjének pótlására.

Összefoglalás

A szerző ismerteti az allergiás elmélet kísérleti megalapozását és az emberben lehetséges immunológiai mechanizmusokat. Végül a világirodalom figyelembevételével saját kísérleti és klinikai adatai alapján megkísérli a synthesist. Arra a következtetésre jut, hogy az eddig feltételezett immunológiai mechanizmusok mind szerepet játszanak a glomerulonephritis keletkezésében vagy lefolyásában (lassú progressio, chronikus glomerulonephritis acut exacerbatiója). A különféle mechanizmusok egymás után kapcsolódnak.

Acut glomerulonephritisben először az oldható antigen-antitest complexek alakulnak ki a vérpályában. Miután az immunocomplexek eliminációja megtörtént a vérből, érvényesülhet az invers activ anaphylaxia, vagyis lehetségessé válik az antitestek találkozása azzal az antigennel, amely a glomerulusban lerakódott a kórfolyamat első napjaiban. Nem gyógyuló esetekben az önmagát fenntartó mechanizmus autoimmunisatióknak felel meg, ami chronikus nephritishez és végső fokon vesezsugorodáshoz vezet. A chronikus glomerulonephritis acut exacerbatiójának az a legjobb magyarázata, hogy reinfectio alkalmával

ismételten a véráramba kerülő streptococcus-antigen találkozik a szövetekhez kötött „kész” antitestekkel. Ennek megfelelően az acut exacerbatio lappangási ideje egészen rövid, esetleg egy nap.

A Masugi-nephritis keletkezése hasonlóképpen bonyult immunológiai történést, és a szerző felfogása szerint háromfázisú allergiás mechanizmussal értelmezhető (kétszeres invers anaphylaxia és oldható antigen-antitest komplexek pathogen szerepe).

A streptococcus-allergia leghatásosabb gyógymódja a bacterialis antigen eliminációja (penicillin, erythromycin). A tonsillectomia rutinszerű elvégzése nem indikált az antibioticum érában. Az autoimmunizáció kedvező befolyásolása az immunosuppressziótól várható. Cytostatikus szereket csak akkor alkalmazunk, ha a steroid-therápia kontraindikált vagy eredménytelen. Az anticoagulans therápia elméletileg megalapozott.

IRODALOM

- Alexander, M.: Verh. dtsch. inn. Med. 69. Kongress, (1963).
 Anthony, B. F., Kaplan, E. L., Chapman, S. S., Quie, P. G. és Wannamaker, L. W.: Lancet 2, 787 (1967).
 Arnott, W. M., Kellar, R. J. és Matthew, G. D.: Edinburgh Med. J. N. S. 44, 205 (1937).
 Beryne, G. M. és Mallick, N. P.: Lancet 2, 399 (1969).
 Bohle, A., Miller, F., Sutte, H. és Yolac, A.: In: Immunopathologie, I. Internationales Symposium, (Ed. P. Grabar, P. Miescher) Schwabe and Co., Basel/Stuttgart, p. 70 (1959).
 Cavelti, P.: Schweiz. med. Wschr. 76, 1082 (1946).
 Dixon, F. J., Vazquez, J. J., Weigle, W. O. és Cochrane, C. G.: Arch. Path. 65, 18 (1958).
 Earle, D. P.: In: Textbook of Medicine, (Ed. P. B. Beeson, W. McDermott) Saunders, Philadelphia/London, p. 788 (1967).
 Earle, D. P. és Segal, D.: J. chron. Dis. 5, 3 (1957).
 Fernández Ballas, W. és Jorge Fernández, T.: Biológica 16—17, 45 (1953).
 Fish, A. J., Herdman, R. C., Michael, A. F., Pickering, R. J. és Good, R. A.: Amer. J. Med. 48, 28 (1970).
 Frick, E.: Z. Immun.forsch. 107, 411 (1950).
 Goldsmith, H. J., Cowan, M. A. és Gooder, E.: Lancet 2, 674 (1958).
 Hámori A.: Magy. Orv. Arch. 38, 355 (1937).
 Hámori, A.: In: Allergie und allergische Erkrankungen, (Ed. E. Rajka) Akadémiai Kiadó, Budapest, 2. Band, p. 243 (1959a).
 Hámori A.: Orv. Hetil. 100, 1317 (1959b).
 Hámori A.: Orv. Hetil. 105, 114 (1964).
 Hámori, A.: In: Belgyógyászati vesebajok, (Ed. Gömöri P.) Medicina, Budapest, p. 147 (1966a).
 Hámori, A.: In: Allergia i allergicszeszkie zabolvanija, (Ed. E. Rajka) Obscsaja csaszty, Budapest, 2. tom. p. 229 (1966b).
 Hámori, A.: Current medical Digest 34, 573 (1967).
 Hámori, A., Czirner, J., Bibor, Z. és Gofman, L.: Acta med. Acad. Sci. hung. 20, 339 (1964).
 Hámori, A., Czirner, J., Bibor, Z. és Gofman, L.: Acta med. Acad. Sci. hung. 22, 225 (1966).
 Hámori A., Gofman L., Boros Gy. és Gimes E.: In: A Korányi Sándor Társaság tudományos ülései, (Ed. Magyar I.) Akadémiai Kiadó, Budapest, 10. köt. p. 84 (1970).
 Hámori, A., Gofman, L., Pásztor, I. és Romhányi, M.: Urol. Nephrol. 1, 391 (1969).
 Hámori A., Gofman L., Pásztor I. és Romhányi M.: In: Transplantációs immunológia, (Ed. Petrányi Gy., Petrányi Gy., Benczur M., Jánossy Gy.) Akadémiai Kiadó, Budapest, p. 365 (1971).
 Hámori, A. és Korányi, A.: Z. klin. Med. 133, 722 (1938).
 Hámori, A. és Oláh, F.: Orv. Hetil. 91, 1455 (1950).
 Hámori, A. és Oláh, F.: Lancet 1, 586 (1951).

- Hámori, A. és Tompa, S.: *Allergie u. Asthma* 10, 297 (1964).
- Hámori A., Tompa S. és Kádas I.: *Magy. Belorv. Arch.* 11, 173 (1958).
- Hámori, A., Tompa, S. és Kádas, I.: *Acta med. Acad. Sci. hung.* 13, 111 (1959).
- Havcn, C. V. Z., és Janeway, C. A.: *J. exp. Med.* 85, 571 (1947).
- Hemprich, R.: *Z. exp. Med.* 95, 304 (1935).
- Jancsó, N.: *Speicherung*, Akad. Verlag, Budapest (1955).
- Kaplan, M. H.: *J. exp. Med.* 107, 341 (1958).
- Kaplan, E. L., Anthony, B. F., Chapman, S. S. és Wannamaker, L. W.: *Amer. J. Med.* 48, 9 (1970).
- Kawanishi, M., Kawamura, M., Nagano, M. és Abe, M.: In: *IVth International Congress of Nephrology. Abstracts I. Free Communications*. Stockholm, p. 281 (1969)
- Kay, C.: *J. exp. Med.* 72, 559 (1940).
- Kay, C.: *Amer. J. med. Sci.* 204, 483 (1942).
- Kellett, C. E.: *Lancet* 2, 1262 (1936).
- Kincaid-Smith, P., Saker, B. M. és Fairley, K. F.: *Lancet* 2, 1360 (1968).
- Lange, K., Treser, G., Ty, A. és Wasserman, E.: *Trans. Ass. Amer. Physic.* 78, 117 (1965).
- Lerner, R. A. és Dixon, F. J.: *J. exp. Med.* 124, 431 (1966).
- Longcope, W. T.: *J. exp. Med.* 18, 678 (1913).
- McCluskey, R. és Benacerraf, B.: In *Immunopathologie, I. Internationales Symposium*, (Ed. P. Grabar, P. Miescher) Schwabe and Co. Basel/Stuttgart, p. 318 (1959).
- Masugi, M.: *Beitr. path. Anat.* 91, 82 (1933).
- Masugi, M.: *Beitr. path. Anat.* 92, 429 (1933/34).
- Maxted, W. R., Fraser, C. A. M. és Parker, M. T.: *Lancet* 1, 641, (1967).
- Michael, A. F., Drummond, K. N., Good, R. A. és Vernier, R. L.: *J. clin. Invest.* 45, 237 (1966).
- Moncrieff, M. W., White, R. H. R., Ogg, C. S. és Cameron, J. S.: *Brit. med. J.* 1, 666 (1969).
- More, R. H. és Waugh, D.: *J. exp. Med.* 89, 541 (1949).
- Ortega, L. G. és Mellors, R., C.: *J. exp. Med.* 104, 151 (1956).
- Piel, C. F., Dong, L., Modern, F. W. S., Goodman, J. R. és Moore, R.: *J. exp. med.* 102, 573 (1955).
- Pirquet, C. v.: *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* 5, 459 (1910).
- Rasmussen, D., Hill, R. F. és Foote, F. W.: *Science* 109, 65 (1949).
- Rammelkamp, C. H. Jr.: *J. chron. Dis.* 5, 28 (1957).
- Rammelkamp, C. H. Jr. és Weaver, R. S.: *J. clin. Invest.* 32, 345 (1953).
- Reed, R. W.: *Canad. med. Ass. J.* 68, 448 (1953).
- Reubi, F.: In: *Handbuch der inneren Medizin*. 8. Bd. *Nierenkrankheiten*. 2. Teil, (Ed. H. Schwiigg) Springer, Berlin/Heidelberg/New York, p. 333 (1968).
- Reubi, F. és Löffler, H.: *Schweiz. med. Wschr.* 84, 1239 (1954).
- Royer, P., Habib, R., és Mathieu, H.: *Problèmes actuels de néphrologie infantile*. Flammarion, Paris (1963).
- Sarre, H.: *Dtsch. Arch. klin. Med.* 183, 515 (1938/39).
- Sarre, H.: *Allergie u. Asthma* 4, 279 (1958).
- Sarre, H.: *Nierenkrankheiten*. Thieme, Stuttgart (1967).
- Schick, B.: *Jahrb. Kinderh.* 65, Erg. Bd. 132 (1907).
- Seegal, B. C. és Loeb, E. N.: *J. exp. Med.* 84, 211 (1946).
- Seegal, B. C., Andres, G. A., Hsu, K. C. és Zabriskie, J. B.: *Fed. Proc.* 24, 100 (1965).
- Siegel, A. C., Rammelkamp, C. H. Jr. és Griffeth, H. I.: *Pediatrics* 15, 33 (1955).
- Simon, N. S., Potter, E. V., Siegel, A. C., McAninch, J., Poon-King, T., Humair, L. és Earle, D. P.: *J. Lab. clin. Med.* 66, 1022 (1965).
- Spühler, O., Zollinger, H. U. és Enderlin, M.: *Schweiz. med. Wschr.* 81, 904 (1951).
- Stebly, R. W.: *J. exp. Med.* 116, 253 (1962).
- Stebly, R. W.: *Nature* 197, 1173 (1963).
- Strehler, E.: *Schweiz. med. Wschr.* 81, 104 (1951).
- Triedman, R. S., Metzger, H., Hsu, K. C. és Urquhart, F. E.: *Amer. J. Path.* 34, 558 (1958).
- Unanue, E. R., Dixon, F. J. és Feldman, F. J.: *J. exp. Med.* 125, 163 (1967).
- Volhard, F.: *Hb. inn. Med. von Bergmann-Staehelin* 6. Springer, Berlin (1931).
- Weiss, A.: *Beitr. path. Anat.* 96, 111 (1935/36).
- Wertheim, A. R., Lytle, J. D., Loeb, E. N., Earle, D. P. Jr., Seegal, B. C. és Seegal, D.: *J. clin. Invest.* 32, 359 (1953).
- Wilmers, M. J., Cunliffe, A. C. és Williams, R. E. O.: *Lancet* 2, 17 (1954).