Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 8 (1952)

Heft: 1-2: Symposium über die Beeinflussung des reaktiven Geschehens durch Hypophyse und Nebennierenrinde = Symposium on the influence of the hypophysis and the adrenal cortex on biological reactions = Symposium sur l'influence de l'hypophyse et de la corticsurrénale dans les réactions biologiques

Artikel: Der Antigen-Antikörper-Mechanismus der Masugi-Nephritis unter Cortison

Autor: Zollinger, H.U. / Enderlin, M. / Spühler, O.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307073

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 13.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

D. K. 616.61.002:615.361.45:576.809

Pathologisches Institut und medizinische Poliklinik der Universität Zürich

Der Antigen-Antikörper-Mechanismus der Masugi-Nephritis unter Cortison

Von **H. U. Zollinger, M. Enderlin** und **O. Spühler**

Soweit wir die Literatur überblicken, besteht unter den Autoren Einigkeit darüber, daß der Masugi-Nephritis ein allergischer Vorgang zugrunde liegt. Früher wurde angenommen, die von der Ente gegen die injizierte Kaninchenniere gebildeten Antikörper würden nach Injektion des sog. nephrotoxischen Serums in das Kaninchen mit dem Antigen (Kaninchenniere) direkt reagieren und auf diese Weise die allergische Glomerulonephritis auslösen. Für diese Annahme würde die Tatsache sprechen, daß die Abklemmung einer Nierenarterie während und 20 Minuten nach der Injektion des Serums das entsprechende Organ vor der Erkrankung schützt (*Sarre* und *Wirtz*). Diese Feststellung konnten wir auch nach doppelseitiger Abklemmung bestätigen. – Anderseits zeigte jedoch *Kay*, daß eine aktive Antikörperbildung durch das Kaninchen bei der Masuginephritis mitspielen muß, denn nach vorheriger Röntgentotalbestrahlung der Kaninchen bleiben sowohl die Bildung von Entenserum-Antikörpern (ES-AK) als auch die Nephritis aus. Eine lokale Proliferationshemmung in den Nieren durch die Röntgeneinwirkung kann ausgeschlossen werden, denn in eigenen Versuchen entwickelte sich eine typische Nephritis, auch wenn die Nieren vor der Seruminjektion lokal stark bestrahlt worden waren. – Die Masugi-Nephritis beruht darnach zum mindesten auf 2 Faktoren: 1. einem fast momentan nach Injektion des Serums in der Niere fixierten Prinzip und 2. der Antikörperbildung des Kaninchens gegen das injizierte Entenserum.

Histologisch entwickelt sich die Masugi-Nephritis bezüglich des zeitlichen Ablaufes der Einzelsymptome ziemlich gesetzmäßig (siehe Abb. 10 in Helv. med. Acta 18, 269 (1951): Die Hyperämie tritt zwischen 3. und 4., die Leukocytenauswanderung zwischen 4. und 6. Tag in Erscheinung. Die ersten proliferativen Veränderungen (Vermehrung der Schlingenendothelien) sind am 4.–6. Tag feststellbar, und nach total 11

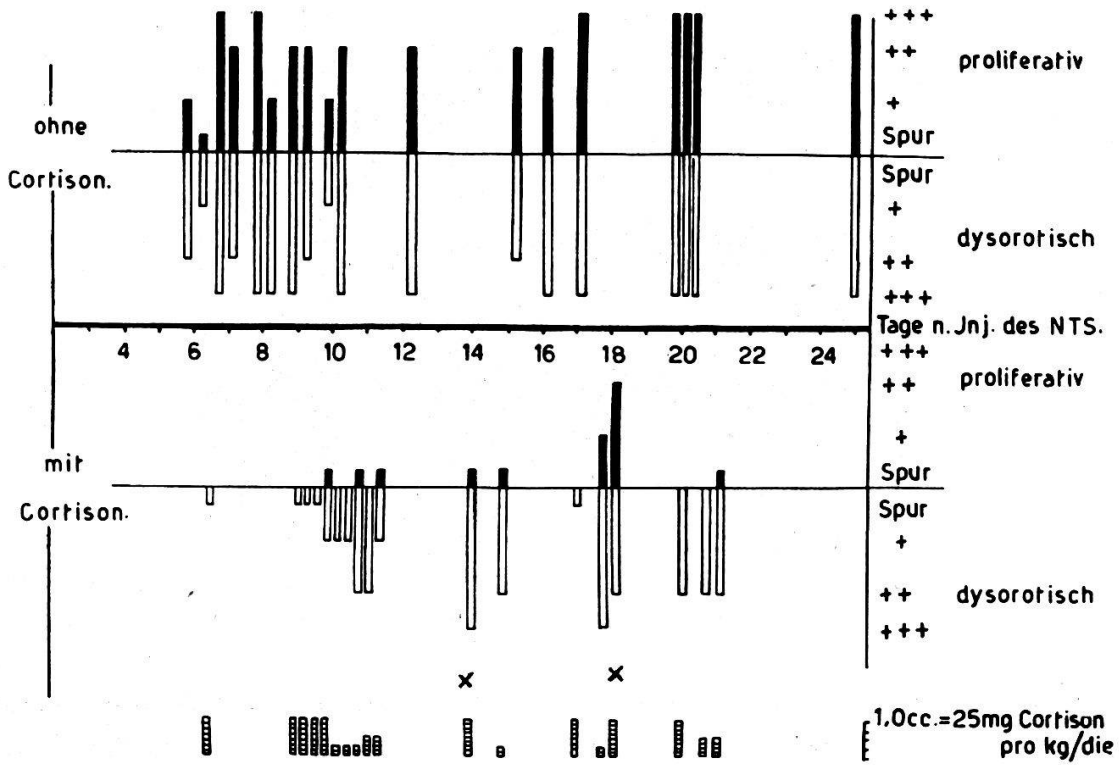

Abb. 1. Graphische Darstellung der histologischen Veränderungen bei Masugi-Nephritis ohne (obere Reihe) und mit Cortisonbehandlung (untere Reihe). Jede Säule stelle ein Tier dar; dunkler Säulenteil = Quantität der proliferativen Veränderungen, heller Teil = dysorotische Veränderungen. Die Entfernung der Säulen vom linken Bildrand entspricht der Zeitspanne zwischen Injektion des nephrotoxischen Serums und Materialentnahme. Die unterste Säulenreihe läßt die angewendete Cortisonmenge pro die erkennen. Bei den zwei mit × bezeichneten Tieren wurde die Cortisonbehandlung am 6. Tag nach Seruminjektion abgebrochen.

bis 13 Tagen ist das Vollbild der Glomerulonephritis mit Kapselepithelwucherung erreicht. Ferner spielen die sog. dysorotischen Veränderungen eine wichtige Rolle. Wir verstehen darunter die Verdickung und Permeabilitätsstörung der Schlingenbasalmembranen und das Austreten von Serumweißkörpern in das Glomerulumfiltrat. Während diese Dysorose bei den Nephrosen die grundlegende Veränderung in morphologischer Hinsicht darstellt, scheint sie bei der Glomerulonephritis weitgehend sekundärer Natur zu sein, d. h. in erster Linie auf der Entzündung der Kapillaren zu beruhen.

Die entzündlichen Veränderungen, also die aktive Hyperämie, der Leukocytenaustritt und die Proliferation der ortsständigen Elemente lassen sich nun durch tägliche i.m. Injektion von 25 mg/kg Cortison (Ciba) verhindern, vorausgesetzt, daß die Behandlung 1–2 Tage vor Injektion des Masugi-Serums beginnt. Selbst bis 3 Wochen nach der Seruminjektion konnten wir diese Unterdrückung der Entzündung verfolgen (Abb. 1). Im Gegensatz zu den entzündlichen Veränderungen

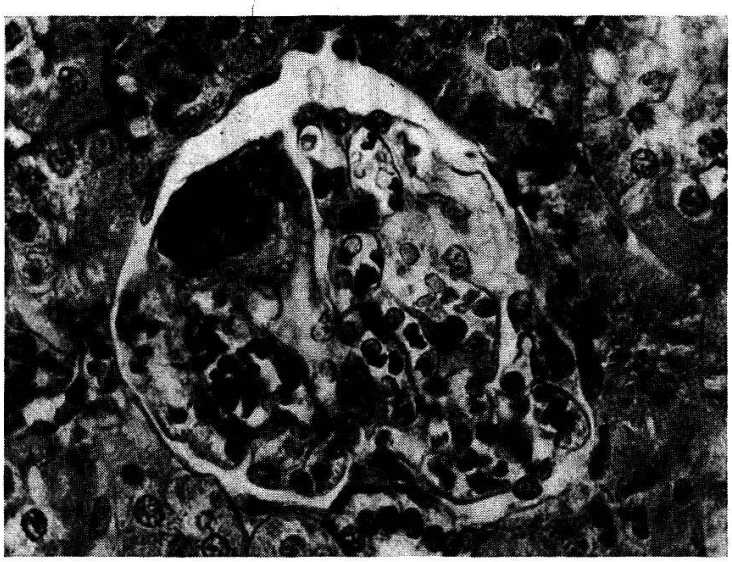

Abb. 2. Kontrolltier, welches nur mit Cortison (25 mg/kg/die) behandelt worden war: Schwere Schlingenschädigung eines Glomerulum mit Schlingenthrombose.

entwickeln sich die dysorotischen trotz Behandlung, allerdings in geringerem Maße und verzögert. Wir führen sie einerseits auf die direkte Wirkung des Fremdserums und anderseits auf die Cortisonwirkung zurück (Abb. 2).

Die Werte der ES-AK im Kaninchenserum mit und ohne Cortison sind in Abb. 3 wiedergegeben: unter Cortison fehlen die AK entweder oder dann sind sie gegenüber den Kontrollen quantitativ hochgradig reduziert. Das zirkulierende Entenserum dagegen erfährt durch die Cortisonbehandlung keine faßbaren Veränderungen quantitativer Art (Abb. 4).

Aus Abb. 1 geht ferner hervor, daß 12,5 mg/kg täglich die untere Grenze der Schutzdosis beträgt; mit 6 mg/kg werden die entzündlichen Veränderungen nur bei einem Teil der Tiere unterdrückt, bei den restlichen erscheinen sie deutlich gedämpft.

Diese Versuche bestätigen somit die von *Kay* auf anderer Basis erhobenen Befunde insofern, als die bekannte Ausschaltung der Antikörperbildung beim Kaninchen durch massive Cortisonbehandlung (*Bjørneboe* u. Mitarb., *Germuth* u. Mitarb., *White*, *Shwartzman* u. Mitarb.) auch die Entwicklung der Glomerulonephritis praktisch ausschließt. Interessant ist die Beobachtung, daß die Cortisonbehandlung nur einen aufschiebenden Effekt hat. Wird nämlich die Cortisonmedikation am 6. Tag nach Injektion des Masugi-Serums abgebrochen, so entwickelt sich eine typische Masugi-Nephritis, die jedoch in ihrem Ablauf gegenüber den Kontrollen um 7–8 Tage verzögert und auch weniger massiv ist (Abb. 1, mit * bezeichnete Tiere).

Neben der serologisch sichergestellten Unterdrückung der Antikörper-

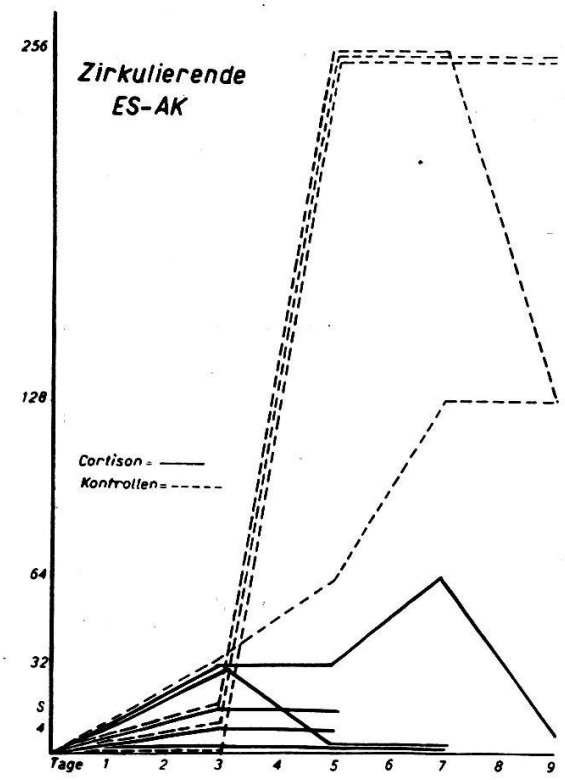

Abb. 3.

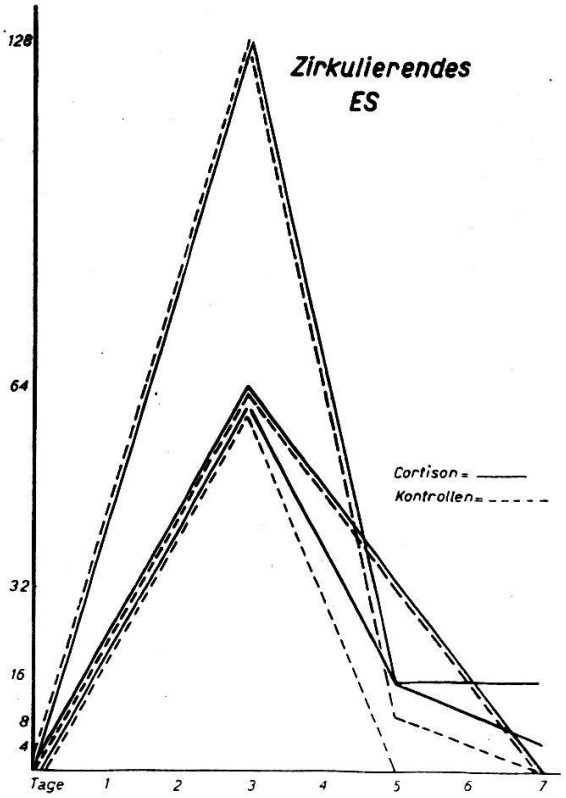

Abb. 4.

Abb. 3. Titer der Entenserum-Antikörper, welcher nach Injektion von Masugi-Serum beim Kaninchen nachgewiesen werden kann. Die Cortisontiere (ausgezogene Linien) zeigen hochgradig gedämpften oder völlig fehlenden Titer.

Abb. 4. Titer des beim Kaninchen kreisenden Entenserums in Abhängigkeit von der Zeit nach Injektion des Masugi-Serums. Kein Unterschied zwischen Kontrollen und Cortisontieren feststellbar.

bildung ist als weitere Möglichkeit der von *Bangham*, *Jones* und *Meyer*, *Selye*, *Thorn* u. Mitarb., *Dougherty* und *Schneebeli*, *Studer*, *Meier* u. Mitarb., *Mach* und *Ducommun* experimentell festgestellte antiproliferative Einfluß des Cortisons als Grund für das Ausbleiben der Nephritis ins Auge zu fassen. Wir haben zur Abklärung dieser Frage eine Gruppe von Kaninchen erst vom 6. Tag an nach der Seruminjektion mit Cortison behandelt. Tatsächlich blieben nun die proliferativen Veränderungen weitgehend aus, es entwickelte sich nur eine herdförmige Thrombokapillaritis mit ganz geringfügiger Kapselepithelwucherung. Im Vergleich zu den Kontrolltieren war jedoch die Glomerulonephritis bei den Cortisontieren nur quantitativ gedämpft. – Diese Beobachtung erhellt zugleich die große Bedeutung der zeitlichen Verhältnisse bezüglich des Cortisoneinflusses (s. auch *Tillotson*) und erklärt – ganz abgesehen von unserer hohen Dosierung – die den unsrigen widersprechenden Resultate einiger anderer Autoren (*Hackel* u. Mitarb., *Seifter* u. Mitarb., *Knowlton* u. Mitarbeit.).

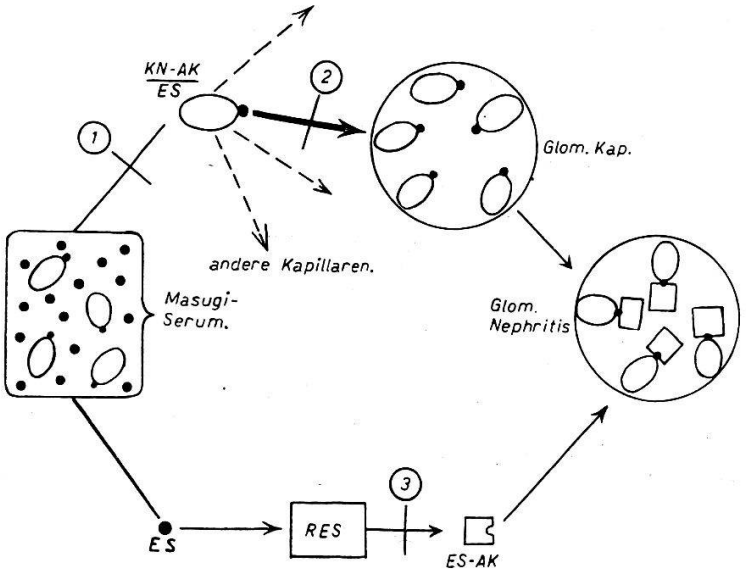

Abb. 5. Arbeitshypothese über den Wirkungsmechanismus des Masugi-Serums beim Kaninchen. Erklärung im Text.

Das Problem der Pathogenese der Masugi-Nephritis ist zwar noch weit von seiner Klärung entfernt; trotzdem dürfte die Wiedergabe einer *Arbeitshypothese*, wie sie sich der Vortragende aufgestellt hat, ihre Rechtfertigung haben (Abb. 5): Das Masugi-Serum muß man sich nach dem bisher Bekannten als eine Mischung von Entenserumpartikeln (schwarze Punkte) mit KN-AK vorstellen. (Nach neuesten Untersuchungen von *Krakower* und *Greenspon* scheinen die Basalmembranen als Antigen die Bildung der KN-AK bei der Ente hervorzurufen.) Es scheint uns nun wahrscheinlich, daß diese KN-AK an ES-Partikel gekoppelt sind (ovale Ringe mit schwarzem Punkt). Diese gekoppelten Komplexe werden sogleich nach Injektion des Masugi-Serums an die Basalmembranen gebunden (Beweis: Versuch von *Sarre* und *Wirtz*). Die überwiegende Bindung an die Basalmembranen der Glomerulumschlingen ist durch den unverhältnismäßig großen Flüssigkeitsdurchtritt durch diese Kapillaren im Vergleich zu denjenigen des übrigen Körpers erklärt. Die nicht-gekoppelten ES-Partikel geben Anlaß zur Bildung der ES-AK im RES. Der dritte und entscheidende Vorgang besteht in der Antigen-Antikörper-Reaktion zwischen den ES-AK und dem ES. Dabei scheinen praktisch nur die durch Koppelung an die KN-AK in den Glomerulumkapillaren lokalisierten ES-Partikel als Antigene zu wirken. – Die Masugi-Nephritis als morphologisches Anzeichen für diese AAK bleibt unter folgenden Umständen aus (s. entsprechende Ziffern in Abb. 5): 1. wenn das injizierte Serum keine KN-AK mehr enthält (Vermischung des Masugi-Serums mit KN-Brei, *Smadel* und *Swift*), 2. wenn die an KN-AK gekoppelten ES-Partikel die Nieren nicht erreichen und sich ubiquitär,

also in großer Verdünnung, im übrigen Kapillarsystem ablagern (*Sarre* und *Wirtz*), und 3. wenn die Bildung von ES-AK unterdrückt wird (*Kay*, eigene Versuche mit Cortison). – Wir haben den im Masugi-Serum enthaltenen KN-AK als «lokalisierenden Faktor» bezeichnet, denn bei seinem Vorhandensein genügen relativ sehr geringe Mengen ES zur Auslösung der allergischen Entzündung, welche nur in der Niere lokalisiert ist, während bei Fehlen dieses lokalisierenden Prinzips nur mit sehr großen Serummengen und nur unsicher eine allergische Entzündung erzeugt werden kann, doch ist dieselbe dann praktisch ubiquitär.

Im ganzen betrachtet, untermauern die erhaltenen Resultate unserer Versuche nicht nur die These von *Kay* von der grundsätzlichen Bedeutung der Sensibilisierung der Kaninchen gegen Entenserum im Masugi-Versuch, sondern sie weisen auch einen neuen Weg zur Analysierung derartiger komplizierter Vorgänge durch Ausschaltung von Einzelfaktoren mittels Cortison.

Zusammenfassung

Unter intensiver Cortisonbehandlung erzeugt hochwirksames Masugi-Serum beim Kaninchen *keine* Nephritis. Parallel dazu bleibt auch die Antikörperbildung des Kaninchens gegen das injizierte Entenserum fast vollkommen aus, obschon die Menge des zirkulierenden Entenserums nicht reduziert ist. Neben dieser Hemmung der Antikörperbildung scheint der antiproliferative Einfluß nur eine untergeordnete Rolle zu spielen. – Diese Befunde und diejenigen anderer Autoren werden zu einer neuartigen Erklärung des Antigen-Antikörper-Mechanismus der Masugi-Nephritis herangezogen.

Summary

During intensive cortisone treatment, highly active Masugi serum causes no nephritis in rabbits. Parallel to this, the antibody formation by the rabbit in response to duck serum injected was almost completely lacking, although the amount of circulating duck's serum was not reduced. In comparison with this inhibition of the formation of antibodies, the anti-proliferative influence seems to play a subordinate role. These findings, with those of other authors, are used to formulate a new explanation of the antigen-antibody mechanism of Masugi nephritis.

Bangham, A. D.: Brit. J. exper. Path. **32,** 77 (1951). – *Bjørneboe, M., Fischel, E. E., Stoerk, H. C.:* J. exper. Med. (Am.) **93,** 37 (1951). – *Dougherty, T. F., Schneebeli, G. L.:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **75,** 854 (1950). – *Germuth, F. G., Oyama, J., Ottinger, B.:* J. exper. Med. (Am.) **94,** 139 (1951). – *Hackel, D. B., Portfolio, A. G. Kinney, T. D.:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **74,** 4580 (1950). – *Jones, I. S., Meyer, K.:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **74,** 102 (1950). – *Kay, C. F.:* Amer. J. med. Sci. **204,**

483 (1942). – *Knowlton, A. I., Loeb, E. N., Stoerk. H. C., Seegal, B. C.:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **72,** 722 (1949). – *Krakower, C. A., Greenspon, S. A.:* Arch. Path. (Am.) **51,** 629 (1951). – *Mach, R. J., Ducommun, P.:* Hôp. Par. **26,** 3170 (1950). – *Meier, R., Schuler, W., Desaulles, P.:* Experientia **6,** 469 (1950). – *Sarre, H., Wirtz, H.:* Arch. klin. Med. **189,** 1 (1942). – *Seifter, J., Ehrlich, W. E., Begany, A. J., Warren, G. H.:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **75,** 377 (1950). – *Selye, H.:* Stress. Acta, Montreal 1950. – *Shwartzman, G., Schneierson, S. S., Soffer, L. J.:* Proc. Soc. exper. **75,** 175 (1950). – *Smadel, J. E.,* und *Swift:* J. exper. Med. (Am.) **65,** 557 (1937). – *Shwartzman, G., Schneierson, S. S., Soffer, L. J.:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **75,** 175 (1950). – *Smadel J. E.,* und *Swift:* J. exper. Med. (Am.) **65,** 557 (1937). – *Spühler, O., Zollinger, H. U., Enderlin, M.:* Experientia **7,** 186 (1951); Schweiz. med. Wschr. **38,** 904 (1951). – *Studer, A.:* Z. Rheumaforsch. **10,** 65 (1951). – *Thorn, G. W.,* u. Mitarb.: New Engld J. Med. **242,** 783 (1950). – *Tillotson, F. W.:* Arch. Path. (Am.) **52,** 119 (1951). – *White, A.:* Bull. N.Y. Acad. Med. **24,** 26 (1948).

Diskussion:

E. F. Pfeiffer (Frankfurt a. M.): Die beim Kaninchen mit Cortison erzielten Ergebnisse von *Zollinger, Enderlin* und *Spühler* stehen im Gegensatz zu den Beobachtungen von *Knowlton, Stoerk, Loeb* und *Seegall* bei der Ratte. Diese Autoren sahen *kein* Fehlen proliferativer Entzündungserscheinungen an den Nieren nach Cortison-Behandlung vor oder nach Injektion des nephrotoxischen Serums. Es scheint also doch die Verschiedenheit der Tierspecies von erheblicher Bedeutung zu sein, und es ist daran zu erinnen, daß bei der Ratte die Masugi-Nephritis erheblich schneller als beim Kaninchen abläuft und die Auffassung von *Kay* auch nur für das Kaninchen durch die Untersuchungen von *Schwab, Moll* und Mitarbeitern am Beispiel der γ-Globulin-Nephritis bisher eine Stütze erfahren hat.

Das schöne Schema von Dr. *Zollinger* möchten wir noch an Stufe I, die die Neutralisierung der Anti-Nieren-Antikörper durch den mitinjizierten Nierenbrei (*Smadel* und *Swift*) zeigt, vervollständigen. In gemeinsamer Arbeit mit *J. Mœller* gelang uns vor 2 Jahren die Neutralisierung des nephrotoxischen Serums bei der Ratte durch Verwendung des homologen Renins (gewonnen nach der Methode von *Dexter, Haynes* und *Bridges*), wodurch also erstmalig eine Adsorption der Anti-Nieren-Antikörper durch eine zellfreie, aus Nierengewebe hergestellte Eiweißlösung bewirkt werden konnte (Publikation erfolgte in Z. klin. Med. [D.] **147,** 101 [1950]). Die neuesten Untersuchungen von *Krakower* und *Greenspon* bilden die Brücke zu diesen Ergebnissen.