

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

Autor(en): **Zollinger, H.U. / Enderlin, M. / Spühler, O.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **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 corticossurrénale dans les réactions biologiques**

PDF erstellt am: **11.08.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307073>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

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. – Andererseits 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 Röntgenwirkung 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

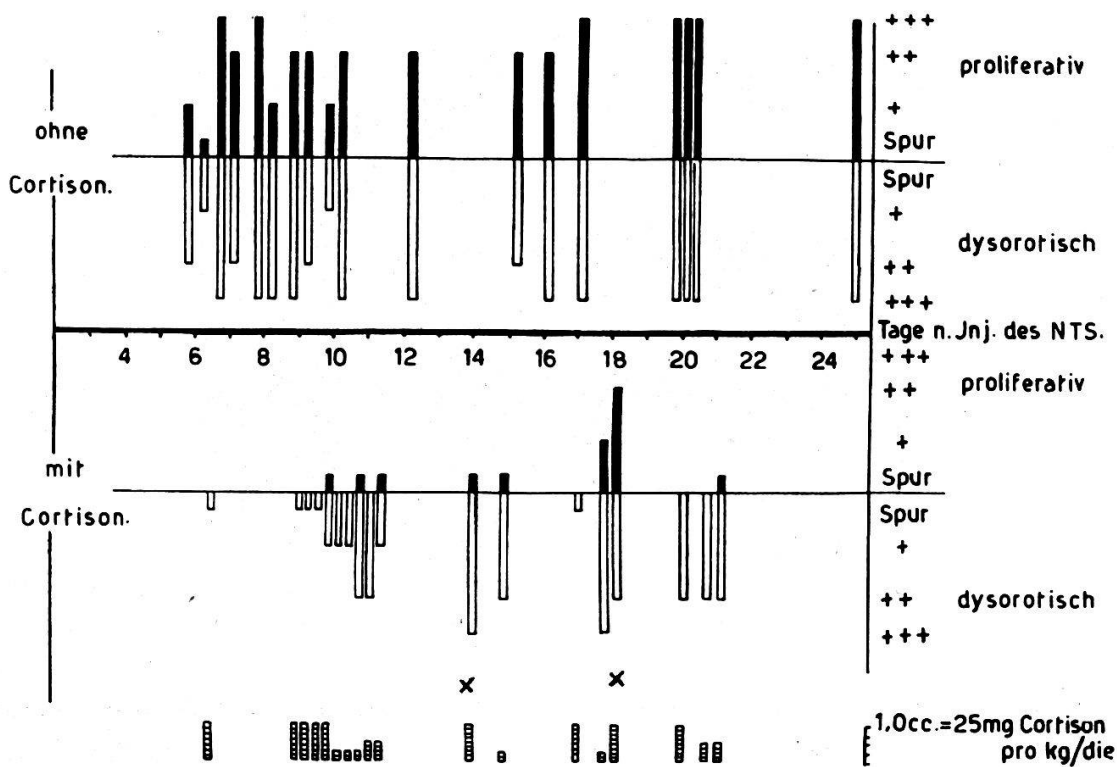


Abb. 1. Graphische Darstellung der histologischen Veränderungen bei Masugi-Nephritis ohne (obere Reihe) und mit Cortisonbehandlung (untere Reihe). Jede Säule stelle ein Tier dar; dunkler Säulenteil = Quantität der proliferativen Veränderungen, heller Teil = dysorotische Veränderungen. Die Entfernung 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 \times 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 ortständigen 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

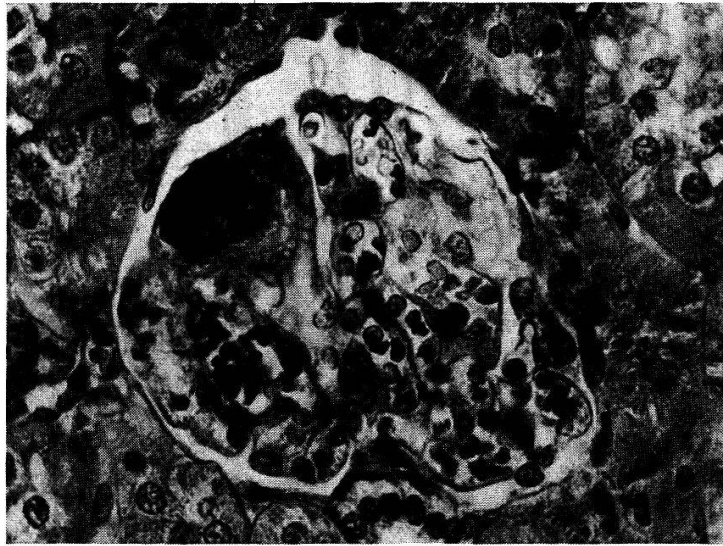


Abb. 2. Kontrolltier, welches nur mit Cortison (25 mg/kg/die) behandelt worden war: Schwere Schlingenschädigung eines Glomerulum mit Schlingenthrombose.

entwickeln sich die dysorotischen trotz Behandlung, allerdings in geringerem Maße und verzögert. Wir führen sie einerseits auf die direkte Wirkung des Fremdserums und andererseits 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-

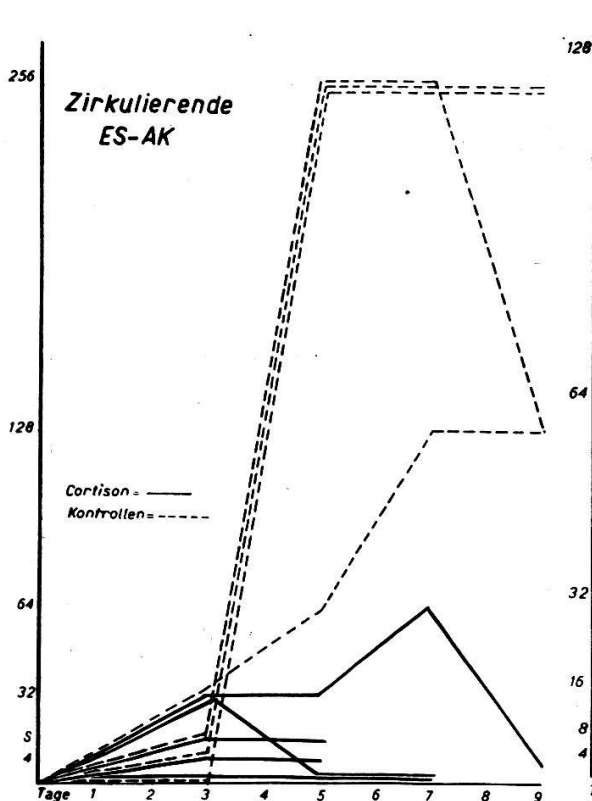


Abb. 3.

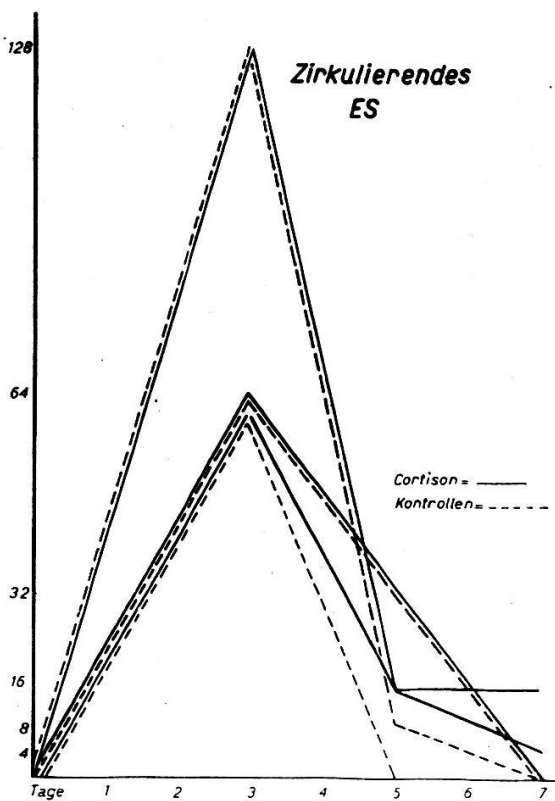


Abb. 4.

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 Thrombo- kapillaritis 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.).

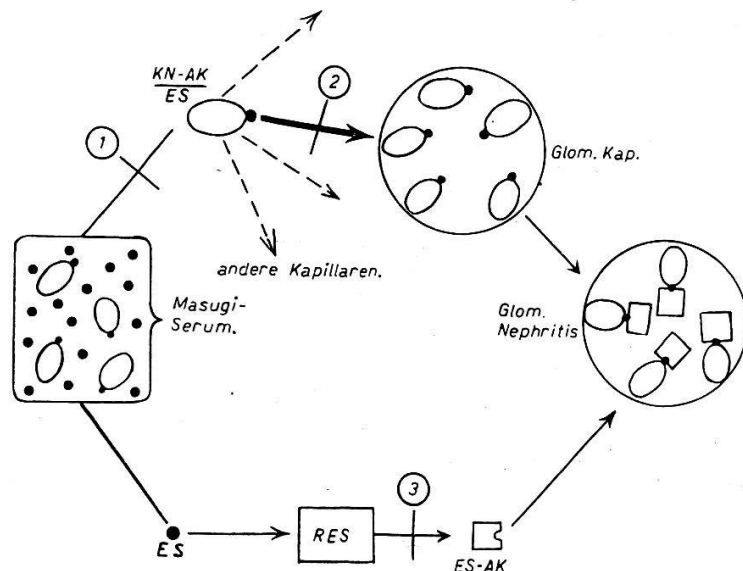


Abb. 5. Arbeitshypothese über den Wirkungsmechanismus des Masugi-Serums beim Kaninchen. Erklärung im Text.

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. – Schwartzman, 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). – Schwartzman, 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 Engl 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 Seegal 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 erinnern, 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. Møller 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.