

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Erlangen  
(Direktor: Prof. E. MÜLLER).

## Beitrag zur Frage organspezifischer Antikörper.

Von

**HERBERT OTTO.**

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. Oktober 1953.)

### Einleitung.

#### 1. Besprechung der *Masugi-Nephritis*.

Die mannigfaltigen Versuche, tierexperimentell eine Nephritis zu erzeugen, haben durch die Arbeiten von MASUGI vor fast 2 Jahrzehnten grundlegend eine neue Richtung bekommen. Während die älteren Versuche in der Regel darauf ausgingen, die Niere und speziell den glomerulären Apparat sei es durch anorganisches Material, sei es durch Bakterien oder deren toxische Produkte zu schädigen, führten MASUGI Gedankengänge aus der Allergielehre zu seiner Versuchsanordnung: er immunisierte Enten mit Kaninchennierenbrei und spritzte dann Kaninchen das Entenserum mit den mehr oder weniger spezifischen Kaninchennieren-Antikörpern ein. Die histologischen, wie auch die klinischen Befunde an MASUGIS Kaninchen zeigen eine sehr beachtliche Ähnlichkeit mit denen bei der menschlichen Glomerulonephritis. Die Masugi-Nephritis ist inzwischen von vielen Nachuntersuchern bestätigt und fast schon Lehrbuchbestandteil geworden.

Zweifellos lag zunächst dieser Versuchsanordnung die gedankliche Konzeption zugrunde, mit den entsprechenden Antikörpern primär cellulär anzugreifen, wenn es erwartungsgemäß zur Reaktion des zugeführten Antikörpers mit dem spezifischen Antigen „Niere“ kommt. Kennzeichnend dafür ist der Begriff „Nephrotoxin“ für das antikörperhaltige Serum. Inzwischen hat sich ergeben, daß sich nicht alle experimentellen Ergebnisse und Konsequenzen mit dieser relativ einfachen Formulierung erklären lassen. Trotzdem ist man heute geneigt, von der Masugi-Nephritis mancherlei Parallelen zur menschlichen Glomerulonephritis zu ziehen. Darüber hinaus werden Antikörper gegen andere körpereigene Organgewebe diskutiert.

#### 2. Eigenes Versuchsziel.

Es war für uns naheliegend, zunächst nur aus denselben Überlegungen heraus MASUGIS Versuchsanordnung mit der Lunge als Antigen und Erfolgsorgan anzuwenden. Klinische und morphologische Bilder bei

der croupösen Pneumonie haben vielfach an die Manifestation eines allergischen Geschehens denken lassen (LAUCHE, LOESCHKE u. a.). War doch die anaphylaktische Reaktionsbereitschaft der Meerschweinchenlunge die Voraussetzung für eines der eindrucksvollsten Experimente auf diesem Gebiet (THEOBALD SMITH, 1902). Versuche, darüber hinaus eine allergische Pneumonie zu erzielen, sind keineswegs neu (FRIEDBERGER 1911, ISHIOKA 1912, FRIED 1933, KAMPMANN 1934, dortselbst weitere Literatur) aber, wenn man ein Fazit daraus zu ziehen versucht, wenig ermutigend. Die Versuche liefern in der Regel darauf hinaus, Versuchstiere gegen bestimmtes Eiweiß im üblichen Sinne zu sensibilisieren und die Erfolgsinjektion dann intratracheal durch Spray oder auch direkt in das Lungenparenchym zu applizieren. Abgesehen von anderen beachtenswerten Lungenveränderungen, die einzelne Beobachter dabei gesehen haben, ist festzuhalten, daß es auf keine Weise gelungen ist, das typische Bild der lobären Pneumonie zu erzeugen. Nun muß man zwar auch daran denken — wie KAMPMANN schon bemerkt — daß noch kein Fall spontaner lobärer Pneumonie beim Kaninchen (und wir möchten hinzufügen ebensowenig bei der Ratte!) beobachtet worden ist. Fernerhin ist die Ratte ein Tier, bei der die Relation Parenchym-Bindegewebe und Einzelheiten der Architektonik in der Lunge durchaus anders sind, als beim Menschen.

Dessenungeachtet erschien uns unsere Versuchsanordnung geeignet, auch in anderer Richtung hin Aufschluß zu geben, und zwar zu der allgemeineren Formulierung: gibt es Antikörper gegen Organgewebe? Die theoretischen Erklärungsmöglichkeiten für das Zustandekommen der Masugi-Nephritis sind außerordentlich unbefriedigend und nicht ohne Widersprüche. Man hat zunächst — wie erwähnt — an eine direkte „actio“ zwischen dem Substrat „Niere“ und dem darauf abgestimmten Antikörper gedacht. Neuere amerikanische Arbeiten haben sogar den Antigenkomplex „Niere“ aufzugliedern vermocht und insbesondere Anteile des glomerulären Apparates als wirksamste Antigene ermittelt.

### *3. Zur Bedeutung und Problematik von Antikörpern gegen Zellen im Organverband.*

Von der Seite der Immunbiologie bestehen sicher keine grundsätzlichen Bedenken gegen die Annahme cellulär gerichteter Antikörper. Ganz abgesehen von den vielen bakterienspezifischen Antikörpern, kann der wohl als gesichert geltende Nachweis von Antikörpern gegen Protozoen, Erythrocyten, Leukocyten, Spermatozoen u. a. geradezu dazu verleiten, cytotoxische Antikörper in jeder Form als Gegebenheit hinzunehmen. Gegen eine Erklärung der Masugi-Nephritis in dieser Richtung wenden sich aber doch etliche recht schwerwiegende Bedenken, von denen nur einige angedeutet seien.

Auch wenn man vor der Aufarbeitung der Niere zum Antigen das Organ nach der Methode von PEARCE durchspült, ist es doch zweifellos eine reiche Vielfalt von Eiweißstoffen, die mit dem Nierenbrei dem Antikörperbildner eingespritzt werden und die — in dieser Vorstellung weitergedacht — eine nicht minder reiche Vielfalt von Antikörpern hervorrufen. Man muß zugeben, daß über die serologische Frage, wie verschiedene Antigene oder Antikörper in Konkurrenz untereinander sich verhalten, nur sehr wenig und kaum sicheres bekannt ist.

R. DOERR bemerkt zur Frage der Existenz von Antikörpern gegen Zellen im Organverband, daß einer kritischen Nachprüfung nur die Literatur über „Nephrotoxine“ und „Hepatotoxine“ standhält, mit anderen Worten, die von MASUGI inaugurierten Arbeiten. Aber schon MASUGI beobachtete — und wer mit diesen antikörperhaltigen Seren experimentiert, kann sich immer wieder davon überzeugen, — daß man von den Nephrotoxinen sehr oft gleichzeitig Leberschädigungen sieht und umgekehrt. Wiewohl die sehr sorgfältige serologische Fundamentierung der Arbeiten von MASUGI und insbesondere seine Absättigungsversuche keineswegs übersehen werden können, so gibt doch andererseits zu denken, daß die durch Serumbehandlung in Mitleidenschaft gezogenen Organe am Eiweißstoffwechselgeschehen wesentlich beteiligt sind. Es ist der wissenschaftlichen Beweiskraft nicht Genüge getan, wenn man mit antikörperreichen Seren nur Läsionen an Organen erzielen kann, die unmittelbar am Eiweißstoffwechsel oder an der Ausscheidung beteiligt sind. Um eine organotrope Antikörperwirkung sichern zu können, bedürfte es unseres Erachtens noch des Nachweises an anderen Organen als an Leber und Niere.

KAY hat eingewandt, daß es ganz unverständlich sei, warum für das Erscheinen von klinischen und morphologischen Veränderungen nach der Antikörperinjektion immer erst mehrere Tage vergehen — gerade das spräche gegen eine direkte Antikörperwirkung. Er konnte ferner zeigen, daß sich durch vorherige Röntgenbestrahlung der Versuchstiere die Masugi-Nephritis trotz Antikörperinjektion ganz vermeiden ließ.

Im Zusammenhang mit der Aufarbeitung des Organs zum Antigenextrakt sind fernerhin die Arbeiten von W. HENLE, G. HENLE und CHAMBERS (zit. nach DOERR) über Kopf- und Schwanzantigene von Stierspermien bedeutsam. Sie konnten durch eine Behandlung der Spermien mit Ultraschall den Kopf- vom Schwanzteil trennen und nachweisen, daß durch diese Fraktionierung der Zellen in Einzelbestandteile neue antigene Eigenschaften auftreten, die die unzerstörten Zellen nicht besessen hatten.

Sehr gering eingeschätzt wird oft die Tatsache, daß schon die Applikation von Serum in Mengen von wenigen Kubikzentimetern für

die üblichen kleinen Laboratoriumstiere eine nicht zu unterschätzende Belastung darstellt: spritzt man durchschnittlich 1,8—2,0 cm<sup>3</sup>, was etwa der Versuchsanordnung von MASUGI entspricht je 100 g Körpergewicht, so wäre das umgerechnet auf einen Menschen von 60 kg Gewicht mit rund 1 $\frac{1}{4}$  Liter Serum gleichzusetzen! Es ist noch fraglich — und wir glauben, daß unsere Experimente dafür einen Beitrag liefern — wie weit man eine solche Belastung durch (dazu noch tierfremdes) Serum vernachlässigen darf zugunsten der Annahme spezifischer Antikörperwirkung, wobei grundsätzlich hiermit allein die Bedeutung der letzteren keineswegs bezweifelt werden soll. Es ist auch gar nicht die Absicht der vorliegenden Arbeit nach neuen Erklärungsmöglichkeiten für die Masugi-Nephritis zu suchen, denn schon MASUGI konnte in späteren Arbeiten zeigen, daß es auch ohne die spezifischen Nierenantikörper zu der typischen Nierenveränderung kommt. Die Frage, die uns wesentlicher erscheint, ist die, ob man cytotoxische Antikörperwirkung — die gegen isolierte Zellen als gesichert gelten kann — auch gegen Zellen im Organverband im Organismus als bewiesen ansehen kann.

Man findet oft genug in der neueren Literatur und in Diskussionen die Existenz von solchen Antikörpern — sei es als Hetero- oder Autoantikörper — als gegeben vorausgesetzt. Zum wesentlichen Teil sind diese Vorstellungen aufgekommen auf Grund relativ neuer Versuchsergebnisse. Die grundsätzliche Frage der Existenz von Antikörpern gegen Organgewebe erscheint uns aber zu bedeutungsvoll, als daß man sich darüber mit unsicheren Feststellungen begnügen könnte. Es wurde schon erwähnt, daß MASUGI selbst in späteren Arbeiten die strenge Formulierung von der Auslösung der nephritischen Veränderungen durch spezifisch „nephrotoxisches“ Serum fallen ließ.

Es gilt als Erfahrungsgrundsatz, daß bei Immunisierungsversuchen grundsätzlich keine Antikörper gegen arteigenes Eiweiß gebildet werden — die arteigenen Proteine haben keine antigenen Eigenschaften. Wenn es trotzdem hin und wieder beschrieben wurde, so lag es (DOERR) daran, daß das Immunisierungsmaterial durch Aufarbeitung, Lagerung oder konservierende Zusätze verändert wurde. P. EHRLICH hat den „horror autotoxicus“ als erfahrungsgemäß unbegründet abgelehnt.

ÖBERMEIER und PICK (zit. nach DOERR) konnten arteigenen Proteinen dadurch antigenen Charakter verleihen, daß sie natürliches Eiweiß (Blutserum) mit Nitro- oder Diazogruppen koppelten. Wurden Kaninchen mit solcherart verändertem arteigenen Serum behandelt, so reagierten die erhaltenen Antikörper nur mit dem nitrierten oder diazotierten Serum — nicht aber mit dem natürlichen Kaninchenserum. Der Möglichkeit der Veränderung des Immunisierungsmaterials durch den Prozeß der Aufarbeitung muß man wohl stets Rechnung tragen. Das bedeutet aber eine Verschiebung der Spezifität der Reaktion in eine

neue, ungewollte Richtung, die, notabene, „Spezifität“ vortäuscht, wenn man das gleichsinnig aufgearbeitete Antigen zum Test auf den durch die Immunisierung erhaltenen Antikörper verwendet — eine Fehlerquelle, die praktisch kaum auszuschließen ist.

Eine ganze Reihe neuerer Arbeiten hat sich damit befaßt, arteigenem Gewebe durch Zusatz von Bakterien oder deren Kulturfiltraten antigene Eigenschaften zu verleihen. BURKY konnte Kaninchen gegen gewöhnliche Kaninchenlinsensubstanz sensibilisieren, indem er ihnen Kulturfiltrate von *Staph. aureus* einspritzte, die auf einem Nährboden aus Linseneiweiß gewachsen waren. Die erfolgte Sensibilisierung wurde mit einer Hautreaktion nachgewiesen. Andere nahmen Haut und Niere als Ausgangssubstanz und erhielten bei entsprechender Versuchsanordnung gleichlautende Ergebnisse. Sehr eingehend hat sich CAVELTI in einer Reihe von Arbeiten mit dieser Versuchsanordnung befaßt. CAVELTI nahm Niere, Skelettmuskulatur, Bindegewebe oder Herzmuskel als Immunisierungsmaterial, dem er dadurch antigene Eigenschaften verlieh, daß er den zur Immunisierung verwendeten Emulsionen abgetötete Streptokokken oder deren Toxine in mannigfaltigen Kombinationen und Variationen zusetzte. Mit Hilfe der Kollodium-Präzipitinreaktion wies er bei den mit diesem Organextrakt/Bakterienextrakt immunisierten Tieren (Ratten, Kaninchen) Antikörper nach, die nunmehr auch mit dem Organextrakt ohne Bakterienzusatz reagierten — eine Feststellung, die einstweilen noch mit bisherigen serologischen Erfahrungsgrundsätzen in offenem Widerspruch steht. CAVELTI beschrieb darüber hinaus beachtenswerte histologische Veränderungen an den Organen der auf diese Weise immunisierten Tiere: Glomerulonephritis nach Immunisierung mit Nierenbrei plus Streptokokken; interstitielle Zellanhäufungen im Myocard bei Immunisierung mit Herzmuskel/Bindegewebe plus Streptokokken. Die Diskussion um die CAVELTISchen Arbeiten erscheint uns noch nicht abgeschlossen, insbesondere, was diese letzteren Versuche betrifft, in denen CAVELTI den Modellversuch zum Rheumatismus sah. Einige Nachuntersucher konnten die Ergebnisse der CAVELTISchen Arbeiten bestätigen, andere kamen zu gegenteiligen Ergebnissen (MCKEE und SWINEFORD u. a.).

Die serologische Fundamentierung solcher experimenteller Arbeiten ist mit mancherlei nicht auszuschließender Problematik behaftet. Die Sicherheit und damit der Wert der seit langem üblichen Präzipitin-Ringreaktion ist auch durch die Entwicklung neuerer Methoden nicht geschmälert worden. Für umfangreiche Absättigungsversuche reicht jedoch meist die zur Verfügung stehende Serummenge nicht aus. Subtilere Methoden haben den Nachteil der größeren Unspezifität. Immunisiert man mit Eiweißgemischen, so kommt hinzu, daß sich in der Konkurrenz der Antigene einzelne als mehr, andere als weniger aktiv

auswirken können. Immunisiert man nicht lange genug, so ist der Titer an Antikörpern zu gering — andererseits nimmt mit der Dauer der Immunisierung die Spezifität der Antikörper sicher ab und es treten zunehmend gekreuzte Reaktionen auf. Es werden kaum einmal von den Untersuchern alle diese Imponderabilien zuverlässig ausgeschaltet gewesen sein.

Trotz der Schwierigkeit der experimentellen Begründung spielt heute der Begriff des Antikörpers eine zunehmend größere Rolle. Inwieweit er jedoch als gerichtet gegen Organgewebe im Körperverband vorausgesetzt werden kann, mit der Konsequenz einer schädigenden Wirkung, ist unseres Erachtens eine keineswegs sicher geklärte Frage. Es gibt dagegen sowohl von theoretischer wie von methodisch-experimenteller Seite berechtigte Einwände. Wir hofften, auch in dieser Frage einen Beitrag zur Diskussion zu liefern.

#### Versuchsanordnung.

Wie eingangs schon erwähnt, war zunächst Versuchsziel der vorliegenden Arbeit, Antikörper gegen Rattenlungengewebe herzustellen. Als Antikörperbildner wurden Kaninchen gewählt. Durch die Verwendung dieser beiden Tierarten glauben wir uns gegen störende Überschneidungen durch das heterogenetische Antigen von FORSSMAN gesichert.

Zur Antigenherstellung wurden die Ratten durch Nackenschlag und sofortige Dekapitation getötet. Die steril entnommene Lunge kam in eine Gewebequetsche, aus der der zunächst ablaufende, blutige Gewebsaft verworfen wurde. Wir haben die Methode vorgezogen, weil sich bei ihr nicht mehr und nicht weniger Erythrocyten später im Gewebe fanden, als nach dem wesentlich unständlicheren Durchspülungsverfahren von PEARCE, das speziell für die Lunge weniger geeignet scheint.

In der Gewebequetsche wird noch mehrfach mit physiologischer Kochsalzlösung gespült, bis die ablaufende Flüssigkeit klar und sicher nicht mehr rot gefärbt ist. Aus der Quetsche kommen die fast trockenen Gewebepartikel in einen geeigneten Mörser und werden nach Zusatz von gewaschenem und geblühtem Seesand und einigen Tropfen physiologischer Kochsalzlösung zu einem homogenen, grauen Brei verrieben. Das erhaltene Material wird dann mit etwa 15 cm<sup>3</sup> physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und bei mittlerer Tourenzahl sedimentiert. Von dem Bodensatz wird der leicht trübe Gewebeextrakt abpipettiert und entweder sofort zur Immunisierung verwandt oder in Ampullen eingeschmolzen. Ist die Sterilität gesichert, so behält er seine antigenen Eigenschaften im Eisschrank über Wochen. Wir haben den Gewebeextrakt einer gesamten Rattenlunge in der Regel so verdünnt, daß er Material für 3 Immunisierungen zu je 6 cm<sup>3</sup> abgab.

Die Immunisierung der Kaninchen mit dem Rattenlungengenextrakt wurde in der gewohnten Weise intraperitoneal in Abständen von 6 Tagen vorgenommen. Unerlässlich schien uns die Kontrolle des Antikörpertiters zunächst nach der 3., späterhin eventuell nach jeder 2. Immunisierung.

Zu dem Zwecke haben wir den Kaninchen etwa 2 cm<sup>3</sup> Blut aus der Ohrrandvene entnommen, sedimentiert und das klare Serum in einem kleinen Röhrchen mit dem verdünnten und klar filtrierten Lungenextrakt überschichtet. Daneben

wurden Kontrollen mit Kochsalz und Normalserum angesetzt. Als verwertbar haben wir einen Titer erst dann angesehen, wenn spätestens nach 10 min an der Berührungsstelle eine eindeutige Ringbildung auftrat; das war frühestens nach 4 Immunisierungen, spätestens nach 12 Immunisierungen der Fall. Der spezifische Titer der antikörperhaltigen Sera war stets größer als 1:1000.

Den ausreichend immunisierten Kaninchen wurde in Äthernarkose unter Wahrung der Sterilität der Thorax in der rechten Mamillarlinie rasch eröffnet und mit einem Scherenschlag der Lungenhilus oder die V. cava inf. abgetrennt. Die Tiere verbluten sich dabei fast restlos in den Thorax hinein, vielfach besser, als lediglich durch Eröffnung einer Karotis, wobei der Kreislauf oft vorzeitig erlahmt. Der Hämоторax wird digital ausgeräumt und abpipettiert. Braucht man weniger Serum, oder will aus anderen Gründen das Leben der Tiere erhalten, so kann man 25—30 cm<sup>3</sup> Blut aus der Ohrrandvene ablassen; das ausgewachsene Kaninchen verträgt bei guter Wartung einen solchen Aderlaß ohne weiteres. Nach vollständiger Gerinnung, die man durch Brutschrankaufenthalt beschleunigen kann, wird das Serum abgegossen und sedimentiert. Nur völlig klares Serum wurde verwendet und in Ampullen eingeschmolzen. Stabilisierende Zusätze wurden vermieden, die Sterilität vielmehr laufend überprüft.

Das antikörperhaltige Serum wurde in der Regel in einer Dosis von 2,0 cm<sup>3</sup> gesunden Albinoratten entweder intravenös oder subcutan injiziert. Nur in Ausnahmefällen wurde die Dosis vermindert oder in Abständen von 24 Std erneut gegeben. Die Tiere wurden dann in Intervallen von 24 Std bis 14 Tage nach der letzten Injektion durch Nackenschlag oder Äthernarkose getötet. Insgesamt standen rund 50 Versuchstiere zur Verfügung.

In der Absicht, als Kontrolle ein indifferentes, aber gleichfalls antikörperhaltiges Serum zu verwenden, bekam eine Anzahl Ratten (6) entsprechend dosierte Injektionen von „Behring“-Diphtherieserum. Einigen anderen Ratten haben wir — um lediglich eine kolloidale, relativ grobmolekulare stoffwechselindifferente Lösung zu applizieren — 1%ige physiologische Lösungen von Kongorot in gleicher Menge gespritzt. Die Teilchengröße von Kongorot liegt nach Auskunft der „Bayer“-Werke bei etwa  $1,0 \times 10^{-7}$ .

Zur histologischen Auswertung wurden Schnitte von Lunge, Leber Nieren, Milz und oft auch — soweit auffindbar — von der Injektionsstelle angefertigt. Im folgenden soll darüber zusammengefaßt berichtet werden.

### Histologie.

*Lunge.* Bei den mit Anti-Lungenserum behandelten Ratten findet man nach 24 Std fast regelmäßig ein bemerkenswertes Ödem der Lunge. Neben kleineren völlig, oder fast völlig unveränderten Lungenabschnitten sind größere Bezirke zu sehen, in denen die Septen zwischen den einzelnen Alveolen stark verbreitert und ödematos aufgelockert sind; mitunter ist das Ödem so erheblich, daß die Lungenstruktur kaum mehr erkennbar ist. Die Alveolarepithelien sind etwas geschwollen und vereinzelt in die Lichtung abgestoßen. Eine Beziehung dieses vorwiegend interstitiellen Ödems zu den Lappengrenzen besteht sicher nicht — mancher Schnitt läßt eher an eine Gefäßbezogenheit denken. Gelegentlich grenzen die Ödembezirke an Abschnitte mit deutlichem Emphysem. Nur selten findet sich ein Ödem in den Alveolen; wenn, dann ist es nur

auf relativ kleine, umschriebene Abschnitte beschränkt. Vereinzelt in der Lichtung der Alveolen und der Bronchien zu sehende Erythrocyten sind mit Wahrscheinlichkeit aspiriert.

Eine besondere Beachtung verdienen die Veränderungen an den Lungengefäßen, die 24 Std nach Gaben von Anti-Lungenserum zu beobachten sind. Die sonst schmalen und kaum sichtbaren perivasculären Bindegewebsabschnitte vorwiegend der mittleren und größeren Lungengefäße sind stark verbreitert, die kollagenen Fasern des Bindegewebsnetzes in der ganzen Zirkumferenz auf das Vielfache ihrer ursprünglichen Dicke verquollen. Verquellungen und Ödem der Media der Gefäße finden sich weniger häufig, bzw. nicht stark ausgeprägt. Darüber hinaus ist aber meist reichlich freie, schwach eosinanfärbbare homogene Ödemflüssigkeit in dem lockeren Maschenwerk des perivasculären Bindegewebes und in den perivasculären Lymphbahnen nachweisbar; oft soviel, daß der Gefäßquerschnitt förmlich zentral in einem Ödemsee schwimmt. Den Übergang zum Lungenparenchym bildet eine mehr oder weniger intensive celluläre Reaktion, vorwiegend von mononukleären, lymphoiden und eosinophilen Elementen, an denen die Rattenlunge schon normalerweise reich ist. Nicht immer lassen alle durch den Schnitt getroffenen Gefäße einen gleichen Grad von perivasculärem Ödem und Verquellung erkennen, vielmehr sind deutliche graduelle Unterschiede die Regel.

Wir haben den Eindruck, daß die Art der beschriebenen perivasculären Ödembildung abhängig ist in ihrer unterschiedlichen Ausbildung von der Art, wie das Serum gegeben wird. Während wir bei subcutaner Applikation meist neben einem geringeren Auftreten freier Ödemflüssigkeit eine eindrucksvolle Verquellung des perivasculären lockeren Bindegewebes sehen, findet sich bei intravenöser Serumgabe meist vorwiegend freies Ödem in den Lymphspalten mit Verdrängung des Bindegewebes gegen den Rand des Ödemsees hin. Die Verquellung des Bindegewebes tritt hier erst nach mehreren Tagen in Erscheinung. Wir halten es für möglich, daß die Schnelligkeit, mit der die Flüssigkeit in den Kreislauf gelangt, den Unterschied in der Auswirkung bedingt.

In den Präparaten der Tiere, die 8, 9, 10 und 14 Tage nach der Behandlung mit Anti-Lungenserum getötet wurden, findet man fast stets noch eine deutliche Verbreiterung und Verquellung des lockeren perivasculären Bindegewebes, aber kein interstitielles Ödem. Dagegen stößt man zusätzlich oft auf größere, meist hilusnahe gelegene Atelektasebezieke mit reichlich zugrunde gehenden großen, wie blasig aufgetriebenen Alveolarepithelien.

Die Bewertung solcher Atelektasen ist erschwert durch die Tatsache, daß sie sich häufig auch in unbehandelten Rattenlungen finden. Außerdem ist zu berücksichtigen, daß sie artefiziell bedingt sein könnten.

Nach unseren Erfahrungen genügt es z. B. schon, bei der Herausnahme der Lungen die Oberfläche mit der Pinzette leicht zu berühren. Es bleibt dann an dieser Stelle eine mit dem bloßen Auge erkennbare Delle bestehen, die sich bei der histologischen Untersuchung als umschriebene Atelektase erweist. Trotzdem glauben wir, diese nach Serumbehandlung beobachteten größeren Atelektasebezirke aus dem Kreis der häufigeren kleinen „Spontanatelektasen“ herausnehmen zu können.

*Kontrollversuche.* Zur wesentlichen Frage der Spezifität des Behandlungseffektes waren hier die Kontrollversuche mit Applikation von „Behring“-Diphtherieserum und 1%iger physiologischer Kongorotlösung von ganz besonderer Bedeutung. Sie lassen keinen Zweifel darüber, daß sich die gleichen eindrucksvollen Veränderungen, insbesondere gleiche Grade von perivaskulärem und interstitiellem Ödem, wie bei den mit Anti-Lungenserum behandelten Ratten beschrieben, durch gleichdosierte Gaben sowohl von Diphtherieserum als auch von Kongorot hervorrufen lassen; eine eingehende Beschreibung erübrigt sich deshalb.

*Leber.* Eine entsprechende Gefäßreaktion, wie in der Lunge beschrieben, findet sich in der Leber nicht, oder nur kaum angedeutet. Gelegentlich — aber inkonstant — lassen sich nach Gabe von Anti-Lungenserum morphologische Zeichen einer mehr oder weniger schweren Leberschädigung nachweisen, die sich zunächst nach 24 Std in Form wolkig-fleckiger Cytoplasmazusammenballungen der Leberzellen in meist diffuser, unscharf begrenzter Ausbreitung zeigt. Schreitet dieser Prozeß fort, so sind die Leberzellen nach 8—10 Tagen eigentlich verändert: sie sind deutlich aufgetrieben und nicht mehr homogen von Zellcytoplasma ausgefüllt. Das Cytoplasma ist verdichtet zu flockig-wolkigen Massen und größtenteils randständig an die Zellgrenzen auseinander gewichen. Dadurch treten perinuklear nur von Cytoplasmaresten erfüllte, breite helle Höfe auf und die Zellen erhalten ein Aussehen, das an Pflanzenzellen erinnert. Meist findet man auch noch um den Zellkern herum einen Saum verdichteten Cytoplasmas, von dem fädige Brücken und Zipfel zu dem randständigen Plasma reichen. Der Zellkern selber ist etwas verwaschen strukturiert und unscharf begrenzt. Durch Gegebenheiten der histologischen Schnitttechnik fällt der Kern aus solcherart veränderten Zellen gelegentlich heraus: die Zellen erscheinen dann, bis auf einige klumpige, fädige Cytoplasmareste optisch leer. Die Sternzellen sind geschwollen, aber nicht vermehrt.

Als Ausnahme kommt es auch — schon nach 3—4 Tagen — zu ausgedehnten, regellos über die Schnittfläche verteilten Nekrosen. Den Rand dieser polycyclisch geformten, scharf begrenzten Nekrosebezirke bildet durchweg ein schmaler Saum mittel- bis grobtropfig verfetteter Leberzellen. Klein- bis mitteltropfige Verfettung in geringer Ausdehnung tritt öfter auf, auch bei den mit normalem Kaninchenserum

gespritzten Tieren. Eine Gesetzmäßigkeit für die Leberveränderungen ergibt sich lediglich insofern, als die schwereren Grade der Leberschädigung ausschließlich bei den mit Anti-Lungenserum intravenös von der Schwanzvene her gespritzten Tieren auftreten, bei subcutaner Applikation finden sich keine Nekrosen und auch keine schweren Grade von Protoplasmaentmischungen. Leichtere Grade von Entmischungen in kleineren Bezirken, mit Andeutung randständiger Zusammenballung beobachteten wir auch nach Gabe von „Behring“-Diphtherieserum und nach Kongorot, ebenfalls nur bei intravenöser Injektion allerdings unphysiologisch großer Mengen (3 cm<sup>3</sup> intravenös). Selbst dann finden sich diese Veränderungen nur in relativ geringer Ausdehnung, ohne Nekrosen.

*Niere.* Bei den 24 Std nach Anti-Lungenserumbehandlung getöteten Tieren sind die morphologischen Veränderungen wenig eindrucksvoll. Die meisten Glomeruli sind unverändert. Nur gelegentlich sind leicht geschwollene Glomerulusschlingen zu beobachten, die aber immer einen deutlichen Kapselraum freilassen. Die Schlingen enthalten wenig Erythrocyten. Im Kapselraum findet sich hin und wieder etwas fädiggeronnen aussehendes Eiweiß. Die distalen Tubulusabschnitte zeigen durchweg eine deutlich ausgeprägte trübe Schwellung mit reichlich Eiweiß in der Lichtung von fadenförmigem oder klumpigem Aussehen.

8—10 Tage nach der Behandlung hat sich das histologische Bild deutlich gewandelt. Im Vordergrund stehen jetzt — wiewohl nicht ohne Ausnahmen — Veränderungen im Bereich der Glomeruli. Die Endothelien der BOWMANNSchen Kapsel sind deutlich geschwollen und vermehrt; dadurch erscheint die ganze Kapsel verdickt, gelegentlich bis zu angedeuteter Halbmondbildung. Oft findet sich Eiweiß im Kapselraum, und zwar in der Regel mehr, als bei den nach 24 Std getöteten Tieren. Die Glomerulusschlingen selbst sind stellenweise hyalinisiert, stellenweise stark gebläht und an der Kapsel adhärent. Vereinzelt stößt man auf keilförmige Nekrosen von Glomerulusschlingen (s. Abb. 1), wie sie als typisch für die LÖHLEINSche Herdnephritis beschrieben worden sind. In den abführenden Harnwegen lassen sich granulierte Zylinder nachweisen. Die histologischen Veränderungen gleichen den Bildern, wie sie zuerst MASUGI bei seinen Versuchen mit nierenantikörperhaltigen Seren beschrieben hat. Daneben lassen sich in unseren Präparaten stets auch — wie für die beginnende Masugi-Nephritis als typisch beschrieben — reichlich völlig intakte Glomeruli nachweisen.

*Kontrollversuche.* Nach Gaben von „Behring“-Diphtherieserum finden sich 24 Std nach der Behandlung die gleichen Anfangsveränderungen, wie sie nach Gaben des Anti-Lungenserums beschrieben wurden. Es bildet sich also gleichfalls eine Schwellung und Blähung der Glomerulusschlingen aus, bei mäßigem Gehalt der Schlingen an Erythrocyten, gelegentlich ist Eiweiß im Kapselraum und eine deutliche trübe Schwell-

lung der Tubuli contorti mit Eiweiß in der Lichtung zu sehen. Die exzessiven Grade trüber Schwellung mit Farbstoffspeicherung in den Tubulusepithelien nach Applikation von Kongorot gehören nicht in den Rahmen dieser Untersuchungen hinein, sie seien deshalb lediglich am Rande vermerkt.

Dagegen unterscheiden sich die histologischen Veränderungen 8 bis 10 Tage nach der Behandlung mit „Behring“-Diphtherieserum deut-

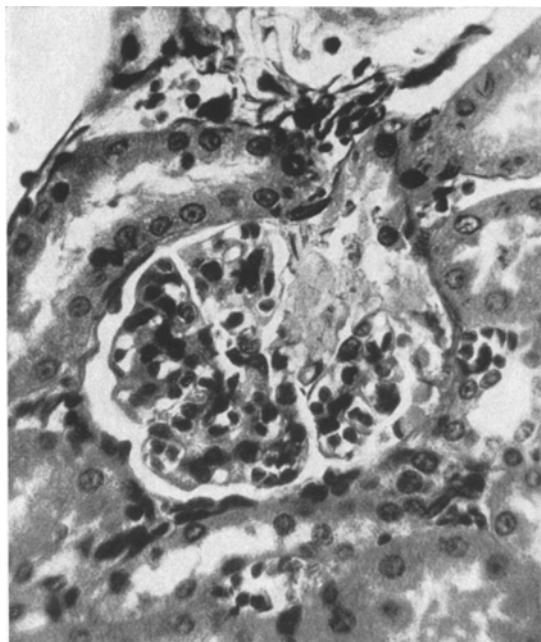


Abb. 1. R 12. 2 × 2,0 Anti-Lungenserum (24 Std Intervall). Nach 14 Tagen getötet. Van Gieson, Vergr. etwa 900fach. Keilförmige Schlingennekrose wie bei LÖHLEINScher Herdnephritis.

lich von denen, die als Folge der Behandlung mit Anti-Lungenserum angesehen wurden. Zwar finden sich auch in diesen Fällen noch Zeichen einer erhöhten Eiweißpermeabilität. Immer aber fehlen Schlingennekrosen sowie Proliferationsvorgänge im Bereich der BOWMANSchen Kapsel. Das Bild von Eiweißthromben in den Glomerulusschlingen, wie wir es bei den mit Behring-Serum behandelten Tieren hin und wieder fanden, lässt sich unschwer abgrenzen gegenüber den Schlingennekrosen bei den mit Anti-Lungenserum gespritzten Tieren.

Entsprechende oder ähnliche Veränderungen an den Gefäßen der Niere, wie wir sie in den Lungen der behandelten Tiere gefunden haben, ließen sich weder bei den mit Anti-Lungenserum, noch bei den mit „Behring“-Serum behandelten Ratten nachweisen.

### Besprechung der Ergebnisse.

In einer Kritik zu unseren Befunden wollen wir uns zunächst den in der Lunge beschriebenen Veränderungen zuwenden. Eindrucksvoll und unseres Erachtens bedeutungsvoll war insbesondere das perivasculäre Ödem 24 Std nach Seruminkjection, verbunden mit einem mehr oder weniger ausgeprägten interstitiellen Ödem. Es war ein ausnahmslos anzutreffender Befund, der auch in der Intensität nur gering schwankte. Wir hatten den Eindruck, daß die perivasculären Räume der Lungen förmlich als eine Art Überlauf dienten bei plötzlicher Serum-Flüssigkeitsvermehrung. Mitunter waren auch deutliche Auflockerung und Verquellung der eigentlichen Gefäßwände nachweisbar. Noch 8 Tage nach der Behandlung ließen sich Verquellung und Hyalinisierung des perivasculären Bindegewebes nachweisen.

In der Intensität des perivasculären Ödems fanden sich keinerlei Unterschiede zwischen den mit Anti-Lungenserum gespritzten Tieren und den mit gleichen Dosen „Behring“-Diphtherieserum behandelten; es ließ sich gleichermaßen eindrucksvoll auch mit 1%iger physiologischer Kongorotlösung erzeugen. Man kann deshalb unmöglich im Zusammenhang mit unseren Befunden eine etwaige „endotheliotrope“ Antikörperwirkung diskutieren. Offenbar handelt es sich vielmehr um eine Permeabilitätsstörung, die ihre primäre Ursache in einer Veränderung der Menge und Zusammensetzung des Blutserums hat. Diese Veränderung des Eiweißbildes darf man zweifellos bei Injektion von 2 cm<sup>3</sup> Fremdserum bei Ratten nicht nur als gegeben, sondern darüber hinaus als erheblich anschen. Inwieweit, abgesehen von der durch die Injektion bedingten rein quantitativen Vermehrung der zirkulierenden Flüssigkeit, im einzelnen Verschiebungen möglicherweise zur grob-dispersen Phase hin mit einer relativen Albuminverminderung bedeutsam sind, wurde in den vorliegenden Versuchen nicht untersucht.

An den Gefäßen der übrigen untersuchten Organe (Leber, Niere, Milz, Herz) haben wir entsprechende oder ähnliche Veränderungen vergeblich gesucht. Ob nur die Lungengefäße zu diesem Flüssigkeitsdurchtritt durch die Besonderheit ihres Wandaufbaus disponieren, läßt sich schwer entscheiden. Mitunter hatten wir den Eindruck, daß das perivasculäre, freie Ödem sich innerhalb der einzelnen Gefäßwandsektoren in Richtung des geringsten Widerstandes entwickelte, also wenn etwa ein Gefäß unmittelbar an einem Bronchus oder Lymphknoten lag (s. Abb. 2). Inwieweit über diese rein mechanische Erklärung hinaus die Befunde einen Hinweis geben für eine Funktion der Lunge neben ihrer Rolle im Gas austausch, soll hier nicht näher erörtert werden, sondern Gegenstand einer eigenen Untersuchung sein.

Bei der histologischen Beurteilung der Rattenlungen haben wir uns der Feststellungen von JAFFÉ, KRAUSFE, KAMPMANN u. a. über

die Reaktionsbereitschaft der Nagerlungen erinnert und diese immer wieder bestätigt gefunden: kleinere, umschriebene Verquellungsbezirke und Atelektasen findet man auch bei normalen Rattenlungen relativ häufig. Trotzdem glauben wir, daß die ausgedehnten hilusnahen Atelektasen bei den nach 8—10 Tagen getöteten Tieren als eine Folge eines interstitiellen Ödems aufzufassen sind.

Entzündliche Veränderungen in den Lungen wurden in jedem Falle vermißt. Das ursprüngliche Versuchsziel, in Parallele zur Masugi-Nephritis mit entsprechendem Anti-Lungenserum Veränderungen serum-

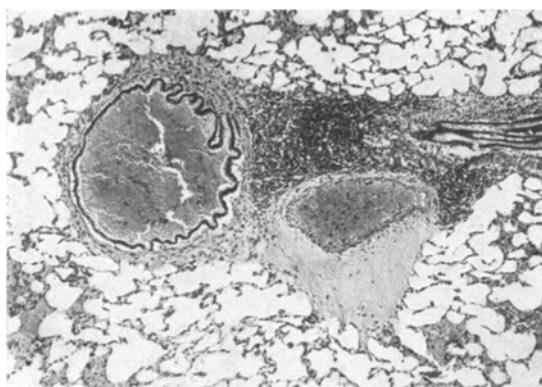


Abb. 2. R 249. 2,0 cm<sup>3</sup> Anti-Lungenserum intravenös. Nach 24 Std getötet. H.-E.-Färbung, Vergr. etwa 100fach. Perivaskulärer Ödemsee, in Richtung des geringsten Widerstandes.

spezifischer Art in den Lungen zu erzielen, ließ sich also nicht erreichen. Dieses negative Ergebnis steht insofern in Einklang mit den weiter eingangs schon erwähnten Versuchen über allergische Pneumonie, als sich dort zwar lokale, entzündliche Veränderungen fanden, die als durch die Gegebenheiten der Versuchsanordnung bedingt aufzufassen sind, es aber auf keine Weise gelungen ist, morphologisch vergleichbare Bilder zur lobären Pneumonie zu erzeugen.

Den Leberveränderungen haben wir insofern Beachtung geschenkt, als sie schon von MASUGI ähnlich beschrieben worden sind, gedeutet als eine Überlappung der Antikörperwirkung. Im Zuge dieser Vorstellung ist es nicht überraschend, daß unsere durch Immunisierung mit Lunge gewonnenen Antikörper genau so überlappende Reaktionen zeigen, wie jene antikörperhaltigen Seren, die MASUGI durch Immunisierung mit Niere gewann. Ähnliche Beobachtungen in vivo wie in vitro haben fast alle Nachuntersucher der Masugi-Nephritis gemacht. Im übrigen stellen die Leberveränderungen unseres Erachtens noch weniger, wie die weiter unten noch zu besprechenden Nierenveränderungen, einen Beweis für eine organotrop gerichtete Antikörperwirkung

dar. Sie dürften ein morphologischer Ausdruck dessen sein, daß in der Leber die stoffwechselmäßige Auseinandersetzung mit den zugeführten, reaktionsbereiten Antikörpern stattfindet.

Die beschriebenen Nierenveränderungen entsprechen in ihrem zeitlichen Einsetzen nach der Seruminkjektion und in ihrem histologischen Bild leichten Formen der Masugi-Nephritis. Bemerkenswerterweise fanden sich diese Veränderungen nicht bei den mit „Behring“-Diphtherieserum behandelten Tieren. Es ist also offenbar die im Organismus ablaufende Antigen-Antikörper-Reaktion eine der wesentlichen Voraussetzungen für das Zustandekommen dieser experimentellen Glomerulonephritis. In welcher Weise es jedoch dabei zu der Nierenerkrankung kommt, ist durch die zunehmende Zahl theoretischer und experimenteller Arbeiten über die Masugi-Nephritis eher problematischer, als klarer geworden. Die ursprüngliche Vorstellung von der „spezifischen Nephrotoxinwirkung“ wird sicher einer sehr wesentlichen Richtung der Versuchsergebnisse nicht mehr gerecht. Es kann wohl kein Zweifel bestehen, daß die typischen Veränderungen der Masugi-Nephritis sich auch durch andere antikörperhaltige Serumgaben auslösen lassen, und zwar Antikörper, die im Empfänger ein Antigen vorfinden. MASUGI selber konnte durch Injektion von Eiereiweiß in die Nierenarterie nach vorausgegangener Sensibilisierung ebenfalls ähnliche morphologische Veränderungen hervorrufen.

STREHLER erzielte nach Injektion von Immunserum gegen Aorta bei Kaninchen (Antikörperbildner: Meerschweinchen) eine akute Glomerulonephritis, in einigen Fällen bekamen die Tiere außerdem eine Endokarditis. MORE und WAUGH konnten eine diffuse Glomerulonephritis erzeugen lediglich durch Injektion von artfremden  $\gamma$ -Globulinen, bei zweimaliger Injektion in 10tägigem Intervall. Ebenfalls mit Plazentaautolysat ließ sich der „Antiniereneffekt“ erzeugen, auch dabei ergab sich, daß die Wirkung nicht auf die Niere beschränkt ist (SEEGAL und LOEB).

Es nehmen diese Versuchsergebnisse der Vorstellung von dem streng spezifischen „Nierenantikörper“ irgendwie an Beweiskraft. Es ist schließlich auch klinisch doch nicht sehr wahrscheinlich, daß das Heer der belebten Krankheitserreger, bei denen es im Verlaufe eines Infektes zur Glomerulonephritis als Parallel- oder Nacherkrankung kommt, stets denselben spezifischen „Antinierenfaktor“ in seinem Wirt induziert. Darüber hinaus sei an die in der letzten Zeit mehrfach mitgeteilten Fälle von Glomerulonephritis nach Sulfonamidallergie erinnert.

Diesem ganzen klinischen und experimentellen Erfahrungsgut wird man zunächst nur mit der viel allgemeineren Formulierung gerecht, daß offenbar eine Voraussetzung für das Zustandekommen einer Glomerulonephritis der Ablauf irgendeiner Antigen-Antikörper-Reaktion ist, wobei wahrscheinlich ist, daß die rein quantitative Massivität dieser Reaktion eine bedeutsame Rolle spielt. Im übrigen ist es eine keineswegs geklärte Frage, inwieweit die experimentelle Masugi-Nephritis mit der menschlichen Glomerulonephritis gleichzusetzen ist.

Für die Masugi-Nephritis ist wahrscheinlich gemacht worden, daß das Einsetzen einer Phase allergischer Reaktionsbereitschaft nach der antikörperhaltigen Seruminkjektion bedeutungsvoll sei. Vor allem das zeitliche Intervall von der Injektion bis zum Manifestwerden histologischer Veränderungen spricht dafür. Wogegen sich jedoch diese Allergie der Versuchstiere richten soll, ist unseres Wissens noch nicht eingehender untersucht worden. Sicherlich bedingt die Allergielage alleine noch keine Glomerulonephritis, denn nach den mannigfaltigen und umfangreichen anaphylaktischen Experimenten ist nie von einer Glomerulonephritis berichtet worden.

Wohl unter diesen Gesichtspunkten hat ANDRINI bei einschlägigen Fällen eine prophylaktische Behandlung mit Antihistaminstoffen empfohlen. Er berichtet von 6 eigenen klinischen Beobachtungen. Sein Vorschlag ist mit den hier diskutierten experimentellen Ergebnissen theoretisch begründet. Im Tierversuch läßt sich jedoch — eigentlich wider Erwarten —, wie die Versuche von HEINTZ und LOSSE und von HALPERN, TROLLIET und MARTIN gezeigt haben, mit Antihistaminika die Masugi-Nephritis nicht immer verhindern.

Es ist die Frage, ob nicht bei der experimentellen Nephritis — neben der offenbar notwendigen ablaufenden Antigen-Antikörper-Reaktion und dem Einsetzen einer Phase allergischer Reaktionsbereitschaft — noch andere, bislang weniger diskutierte Momente eine Rolle spielen. Wir denken insbesondere an die schon hervorgehobene Ausscheidungsbelastung und vielleicht auch an die offenbar als gegeben anzusehende Verschiebung im Eiweißbild des Serums, die wir für die in unseren Versuchen erzielten Veränderungen an den Lungengefäßen verantwortlich gemacht haben.

Am Beispiel der sog. „traumatischen Glomerulonephritis“ ist allein die Bedeutung der toxischen Eiweißbelastung als auslösendes Moment für eine Glomerulonephritis in Betracht gezogen worden. Voraussetzung dafür sind (KIRCH) schwere Traumen mit erheblicher Gewebszertrümmerung, von wo eine übermäßige Resorption giftiger Eiweißzerfallsprodukte angenommen wird. Beachtlich ist, daß bei den wenigen beobachteten Fällen die Nierenveränderungen schon wenige Tage nach dem Trauma nachgewiesen wurden.

ZOLLINGER, ENDERLIN und SPÜHLER konnten von Cortison nachweisen, daß es die Masugi-Nephritis in geeigneter Versuchsanordnung verhindert. ZOLLINGER konnte ferner zeigen, daß die Antikörperbildung der Kaninchen (also der „Nephrotoxinempfänger“) gegen das Entenserum — also gegen die „Eiweißhypothek“ des Masugi-Serums — fast vollkommen unter Cortison ausblieb. Allerdings ist dieser Umstand in früheren Arbeiten kaum kontrolliert worden, so daß der Vergleich fehlt. ZOLLINGER sieht darin, und nicht in der antiproliferativen Wirkung des Cortison, den Haupteffekt des Einflusses.

Andere wie KNOWLTON, STOERK, LOEB und SEEGAL sahen im Gegensatz zu den Befunden ZOLLINGERS keinen Einfluß von Cortison

auf die Masugi-Nephritis — der Unterschied in der Versuchsanordnung bestand unter anderem darin, daß die letzteren Ratten, ZOLLINGER dagegen Kaninchen, als Versuchstiere verwendeten.

Bei ZOLLINGERS Arbeitshypothese zur Masugi-Nephritis, die hier nicht weiter ausgeführt werden soll und die zweifellos vor allem didaktisch die Möglichkeit der Erklärung eines großen Teils der oft sehr widersprechend erscheinenden Versuchsergebnisse gibt, bleibt auch noch die Frage offen, wieso es nach Behandlung mit nichtnieren spezifischen Antikörpern ebenfalls zu den der Masugi-Nephritis unbedingt ähnlichen Veränderungen kommt (MASUGI, STREHLER, SEEGAL und LOEB, MORE und WAUGH). Im Gegensatz zu manchen als eindeutig imponierenden Erklärungen möchten wir uns der Auffassung ZOLLINGERS anschließen, daß das Problem der Pathogenese der Masugi-Nephritis von seiner Lösung noch weit entfernt ist.

Wenn wir über diesen Rahmen hinaus noch eine allgemeine Betrachtung zu der viel diskutierten Frage organotroper Antikörperwirkung anfügen, so sollen damit nicht alle Einzelheiten des einleitend bereits Gesagten noch einmal wiederholt werden. Es wurde schon betont, daß morphologische Veränderungen an Organen, wie Leber und Niere, durch entsprechende antikörperhaltige Seren nicht unbedingt die Verallgemeinerungen zulassen, die vielfach daraus gezogen werden. Wir haben bei unseren Versuchen für die Existenz eines spezifischen Lungen- oder endotheliotropen Antikörpers aus morphologischen Betrachtungen heraus keinen Anhaltspunkt gefunden. Die beschriebenen Veränderungen in den Lungen ließen sich ausnahmslos auch mit unspezifischen Mitteln erreichen. Dabei dürfen wir voraussetzen, daß unsere Seren einen hinreichenden Antikörpertiter hatten, den wir durch die Präzipitinreaktion nach der klassischen Methode von UHLENHUTH und WEIDANZ laufend kontrolliert haben. Es ist nicht ohne weiteres einzusehen, warum die Lunge als Organ in dieser Versuchsanordnung etwa ungeeignet sei. Die Problematik von der Vorstellung und experimentellen Begründung eines spezifischen Antikörpers gegen Gewebe im Organverband haben wir in der Einleitung schon näher berührt.

An einer Reaktion des zugeführten Antikörpers im Organismus kann und soll gar nicht gezweifelt werden. Aber solange nicht einmal sicher bekannt ist, ob diese Reaktion intra- oder extracellulär stattfindet und bei Berücksichtigung der Tatsache, daß man vom Chemismus und der Physik der Antigen-Antikörper-Reaktion nur unzureichende Fragmente weiß, sprechen die bisherigen Versuche zur Frage organotroper Antikörper mit der notwendigen Sicherheit nur eines aus: daß diese Reaktion oder ihre Produkte an Organen, die am Stoffwechsel oder an der Ausscheidung beteiligt sind, morphologische Veränderungen hinterlassen. Daraus auf eine organotrope Spezifität zu schließen, ist unseres Erachtens noch eine unbegründete Verallgemeinerung.

### Zusammenfassung.

1. In Analogie zur Versuchsanordnung bei der Masugi-Nephritis wurden Kaninchen mit Rattenlungenextrakten immunisiert. Das erhaltene antikörperhaltige Serum („Anti-Lungenserum“) wurde Ratten intravenös oder subcutan eingespritzt und die Tiere nach Intervallen von 24 Std bis 14 Tage nach der Injektion getötet. Zur Kontrolle wurden Ratten entsprechende Mengen von Diphtherieserum oder 1%iger physiologischer Kongorotlösung eingespritzt.
2. Die durch die Anti-Lungenserumbehandlung erzielten Veränderungen in der Lunge (interstitielles Ödem, perivasculäres Ödem) ließen sich in gleicher Art auch mit Diphtherieserum und Kongorot erzielen. Dagegen traten nach Anti-Lungenserum in den Nieren Veränderungen auf, die als leichte Formen der Masugi-Nephritis gedeutet werden. Sie fanden sich bei den Kontrolltieren nicht.
3. Die erzielten Befunde werden im Zusammenhang mit dem Begriff des „organotropen Antikörpers“ diskutiert, für dessen Annahme sich nicht unbedingt zwingend ein Beweis ergibt.

### Literatur.

- ANDRINI, F.: Paris. méd. **1951**, 142. — BURKY, E. L.: J. Allergy **5**, 466 (1934). — CAVELTI, P. A.: Arch. of Path. **44**, 1, 13, 119 (1947). — CAVELTI, P. A., and E. S. CAVELTI: Arch. Path. **39**, 148 (1945); **40**, 158, 163 (1945). — DOERR, R.: Sammlung „Die Immunitätsforschung“, Bd. 1—4. 1947—1949. — FRIED, B. M.: J. of Exper. Med. **57**, 1 (1933). — FRIEDBERGER, E.: Z. Immun.forsch. **8**, 239 (1911). — GREENSPON, S., and C. KRAKOWER: Arch. of Path. **49**, 291 (1950). — HALPERN, N., TROLLIET u. MARTIN: Acta allergol. (København.) **2**, 150, 191 (1949). — HEINTZ, R., u. H. LOSSE: Z. exper. Med. **115**, 597 (1950). — HUMPHREY, J. H.: J. of Path. **60**, 211 (1948). — ISHIOKA: Dtsch. Arch. klin. Med. **107**, 500 (1912). — KAMPMANN, W.: Beitr. path. Anat. **93**, 11 (1934). — KAY, C. F.: J. of Exper. Med. **72**, 559 (1940). — Amer. J. Med. Sci. **204**, 483 (1942). — KIRCH, E.: Zbl. Path. **85**, 266 (1949). — KRAKOWER, C., and S. GREENSPON: Arch. of Path. **51**, 629 (1951). — KRAUSPE, C., u. J. THIESS: Beitr. path. Anat. **91**, 276 (1933). — LAUCHE, A.: Klin. Wschr. **1928 II**, 2421. — LOEB, KNOWLTON, STOERK and SEEGAL: J. of Exper. Med. **89**, 287 (1949). — LOESCHKE, H.: Beitr. path. Anat. **86**, 201 (1931). — MASUGI, M.: Beitr. path. Anat. **91**, 82 (1933); **92**, 429 (1934). — MASUGI, M., u. T. ISIBASI: Beitr. path. Anat. **96**, 391 (1936). — MASUGI, M., u. Y. SATO: Virchows Arch. **293**, 615 (1934). — MCKEE, K. and O. SWINEFORD jr.: Ann. Rheumat. Dis. **10**, 116 (1951). — MORE, R., and S. KOBERNICK: Arch. of Path. **51**, 361 (1951). — MORE, R., and D. WAUGH: J. of Exper. Med. **89**, 541 (1949). — RIGDON, SIDDON and FLETCHER: Amer. J. Med. **6**, 177 (1949). — STREHLER, E.: Schweiz. med. Wschr. **1951**, 104. — WISSLER, SMULL and LESH: J. of Exper. Med. **90**, 577 (1949). — ZOLLINGER, H. U., M. ENDERLIN u. O. SPÜHLER: Bull. schweiz. Akad. Med. Wiss. **8**, 162 (1952).

Dr. HERBERT OTTO, Pathologisch-Anatomisches Institut  
der Universität Erlangen.