

Aus der Medizinischen Klinik (Chefarzt Prof. Dr. Kühn) des Städt.
Krankenhauses Süd in Lübeck, Deutschland.

NEPHRITIS BEI NIERENALLERGIE

Von

P. LÜBBERS & G. SUDECK

Im März 1958 wurde der 20jährige Student Zw. zur diagnostischen Abklärung einer Hämaturie von der Augenklinik in die Medizinische Klinik verlegt. Er war drei Wochen zuvor wegen Sehstörungen dort eingewiesen worden, die durch eine generalisierte Uveitis mit Chorioretinitis des rechten Auges bedingt waren.

Der Patient hatte im 6. Lebensjahre einen Scharlach, im 8. eine Ruhr und mit 14 Jahren eine Nasenscheidewandoperation durchgemacht. Die *klinische Untersuchung* ergab den Befund einer chronischen Tonsillitis mit indolenter Schwellung einzelner Kieferwinkeldrüsen; an den inneren Organen nichts Besonderes. Keine Ödeme; Blutdruck stets normal; kein Fieber. *Laborbefunde*: Rotes und weisses Blutbild normal; Eosinophile zwischen 5 und 8 % (bis 640/cmm); serologische Luesreaktionen negativ. Blutkörperchensenkung 3/7 mm. Serumprotein 7 g%; Papierelektrophorese: Albumine 60,9 %; Alpha-1-Globuline 3,7 %; Alpha-2-Globuline 7,6 %; Beta-Globuline 7,6 %; Gamma-Globuline 20,2 %. Mancke-Sommer: Grenzkonzentration 100 mg%; Thymol-Flockungsreaktion negativ; Serum-Kalzium 10 bzw. 11 mg%. Magensaft superazid. – In der Augenklinik war im Urin ein geringer Eiweissgehalt (um 0,5 p.m. nach *Esbach*) nachweisbar gewesen; im Sediment mässig viel Erythrozyten. Die Albuminurie schwand nach etwa 4 Wochen ganz, auch die Hämaturie ging zurück; doch fanden sich während des 6wöchigen Aufenthaltes in der Medizinischen Klinik immer wieder wenige Erythrozyten, einige Leukozyten und auch wenige hyaline und granulierte Zylinder. Kulturell wurden lediglich Sarzine gezüchtet; Kulturen auf Tuberkelbakterien blieben steril. – Wasser-Ein- und Ausfuhr waren ausgeglichen; höchstes spezifisches Gewicht des Urins 1023 (im Konzentrationsversuch wurde sogar nur 1020 erreicht). – Phenolrotprobe: am 17.3.: 17 %, am 24.3.: 16,5 % und am 23.4. (am Ende der stationären Behandlung) 20,5 %. – Zystoskopie und retrograde Pyelographie ergaben normale Verhältnisse. – Rest-N 28 mg%; Harnsäure 4,4 mg%; Xanthroprotein 19 E. – Wir liessen gegen Ende des Krankenhausaufenthaltes die Tonsillektomie durchführen; der Eingriff wurde komplikationslos vertragen. Die Uveitis klang gut ab.

Es handelte sich also um eine Uveitis und eine „blande“ Nephritis bei einem sonst gesunden jungen Mann. Die Art der Nephritis ist nicht genauer zu analysieren; früher wäre sie wohl noch als Herdnephritis aufgefasst worden, vielleicht im Zusammenhang mit der bestehenden chronischen Mandelentzündung.

Nun gab uns der Patient noch Folgendes an: Sein Onkel leide an Bronchialasthma; ein Bruder habe auf Sulfonamide mit allergischen Hauterscheinungen reagiert; er *selbst* sei während der letzten drei Jahre 3mal an einer Urtikaria erkrankt; dem Ausbruch sei jeweils eine asthmatische Schweratmigkeit vorausgegangen und einmal (Aussage des Vaters) eine etwa einen Tag währende Oligurie gefolgt. Ausgelöst seien diese Zustände jedesmal durch den Genuss von *Schweinenieren*. Letzter Anfall im Herbst 1956.

TABELLE 1

Ergebnis der intrakutanen Antigenanalyse mit Standard-Extrakt-Spektrum.

Antigen	Extraktverdünnung		
	1:100	1:1000	1:10000
I. Pflanzliche Antigene			
1. Obste	Ø		
2. Hülsenfrüchte		Ø	
4. Mehle	Ø		
3. Gemüse	Ø		
5. Weizenkleie	Ø		
6. Roggenkleie	+++		
7. Haferkleie	Ø		
8. Gerstenkleie	Ø		
9. Wolle/Baumwolle	Ø		
10. Hanf	+		
11. Kapok	++		
12. Gräserpollen	Ø		
13. Lindenpollen	Ø		
14. Hausschimmelsporen	Ø		
15. Andere Schimmelsporen	Ø		
16. Zwiebel	Ø		

TABELLE 1 (Forts.)

Antigen	Extraktverdünnung		
	1:100	1:1000	1:10000
II. Tierische Antigene			
A. Nichtsäugetier-Eiweiss			
17. Fische	Ø		
18. Federn	Ø		
19. Hühnerei-Eiweiss	Ø		
20. Hühnereigelb	Ø		
21. Ascaris			Ø
B. Säugtier-Eiweiss			
22. Kaninchenhaare	+		
23. Katzenhaare	Ø		
24. Pferdehaare	Ø		
25. Hundehaare	Ø		
26. Schafhaare	+		
(Wolle/Baumwolle s. oben) .	Ø		
27. Rinderhaare	+		
28. Ziegenhaare	++		
29. Schweineborsten	++		
30. Schweinefleisch	++		Ø
31. Rindfleisch	+		Ø
32. Hammelfleisch	+++		Ø
33. Pferdefleisch	+++		
34. Milch, roh	+++		
35. Milch, gekocht	+++		
36. Pferdeschuppen		+	
37. Pferdeserum	+++		
38. Rinderserum	+++		
NaCl (physiolog.)	Ø		
Histamin			+++

Das Zeichen Ø bedeutet: Keine Reaktion.

Das Ergebnis der nun durchgeführten intrakutanen Antigenanalyse mit unseren Standard-Extrakten bringt die Tabelle 1. Während von den geprüften pflanzlichen Antigenen nur Roggenkleie, Hanf und Kapok positive Reaktionen erbrachten, reagierte der Patient auf fast alle Antigene, die Säugtier-Eiweiss enthalten, nicht aber auf tierische Eiweisse anderer Herkunft (Fisch, Vogel, Wurm).

TABELLE 2

*Ergebnis der intrakutanen Antigenanalyse mit Spezialextrakten und Präparaten der pharmazeutischen Industrie im Oktober 1958 und im * April/Mai 1959.*

Antigen	Extraktverdünnung			
	1:10	1:100	1:1000	1:10000
I. Säuger-Organ				
1. Hammelleber				++ (Ø)
2. Hammelleber, fetal				++ (Ø)
(Siccazell)				
3. Hammelnieren		+++	+++	++ (Ø)
4. Hammelnieren, fetal				++ (Ø)
(Siccazell)				
5. Kaninchenleber				Ø (Ø)
6. Kaninchennieren				++ (Ø)
7. Schweinenieren*		+++	+++	++
8. Rindernieren*		+++	+++	++
9. Menschennieren A*	Ø	Ø		
10. Menschennieren B*	+++	+++	+++	++
11. Hydronephrosesack		±		Ø
(parenchymfrei), Mensch				
12. Mäusenieren		+++		±
13. Hühnerleber		Ø	Ø	Ø (Ø)
14. Hühnernieren		Ø	Ø	Ø (Ø)
15. Menschenserum Q	Ø	Ø		
16. Menschenserum B	Ø	Ø		
17. Eigenserum	Ø	Ø		
II. Arzneimittel (Organpräparate)				
18. Altinsulin (Pankreas)	+			
19. Carnigen		++ (Ø)		
20. Clauden (Lunge)		+++ (Ø)		
21. Robadin (Magen)		+++ (+)	+++ (Ø)	
22. Robadin (Dünndarm) ...		+++ (+)	+++ (Ø)	
23. Prohepar (Leber)		++ (Ø)		Ø (Ø)
24. Campolon (Leber)		++ (Ø)		Ø (Ø)
25. Hepatrat (Leber)		+++ (Ø)		++ (Ø)
26. Acethropan (Hypophyse)	++ (++)		Ø (Ø)	
27. Anteron (Pferdeserum)...	+++ (Ø)			+
28. Tetanol*	+++	++		
NaCl (physiolog.) Ø(Ø)				
Histamin				+++ (+++)

Die in Klammern gesetzten Werte geben die Reaktionen einer Kontrollperson. Die Menschennieren-Extrakte wurden aus den unveränderten Teilen operativ gewonnener Organe hergestellt.

Da wir die Extrakte für die weitere Analyse erst bereiten mussten und der Patient uns zu weiteren Untersuchungen nur während seiner Semesterferien zur Verfügung stand, wurden diese Untersuchungen erst im Herbst 1958 bzw. im Frühjahr und Herbst 1959 fortgeführt. Dem Patienten ging es seit seiner Entlassung sehr gut. Eine kurzfristige stationäre Nachuntersuchung im Oktober 1958 ergab, dass die Augenveränderungen unter Hinterlassung einiger chorioiditischer Narben abgeheilt waren. Der Urin war frei von Eiweiss, im Sediment fanden sich bei mehrfachen Kontrollen einzelne Leuko- und Erythrozyten. Konzentration bis 1027; Phenolrotprobe 30 %. Blutbild, Blutkörperchensenkung, Serumelektrophorese und Blutdruck waren normal. – In der Ernährung meidet der Patient lediglich den Genuss von Nieren, isst aber Fleisch.

In der Tabelle 2 sind unsere weiteren intrakutanen Testergebnisse mit Organextrakten, die wir zur Antigenanalyse hergestellt hatten, und mit handelsüblichen Organpräparaten der pharmazeutischen Industrie zusammengefasst, und zwar die Untersuchungsergebnisse vom Oktober 1958 und vom April/Mai 1959. Der Proband gab kräftige Reaktionen mit allen geprüften Säuger-Nierenextrakten (zumeist in sehr hoher Verdünnung), auch mit Mäusenierenextrakt und vor allem auch mit einem von zwei verwendeten *Menschennierenextrakten*. Die Reaktion auf *Hammelleber* war in Verdünnung 1:10000 noch sehr deutlich, während *Kaninchenleber* in dieser Verdünnung keine Reaktion erbrachte. Auf *Hühnerniere* und *-leber* trat auch in Verdünnung 1:100 keine Reaktion auf, ebenso reagierte der Proband nicht auf Menschenfremd- und auf *Eigenserum* in hoher Konzentration. – Gegen die meisten der geprüften Organpräparate der pharmazeutischen Industrie, auch in stärkerer Verdünnung, war die Haut des Probanden spezifisch empfindlich.

Die passive Antikörperübertragung nach *Prausnitz-Küstner*, ausgelöst mit Rinder-, Hammel-, Schweine-, Mäuse- und *Menschennierenextrakt*, gelang bei allen Versuchen (an insgesamt 8 Probanden)¹. Damit war der Nachweis zirkulierender

¹ Die Antikörper gegen Roggenkleie waren nicht passiv übertragbar.

Antikörper, und zwar auch zirkulierender Anti-Menschennieren-Antikörper erbracht (Tabelle 3). Der Frage, ob es sich dabei nur um *einen* gegen einen den verschiedenen Organen und Spezies *gemeinsamen* Antigenkern gerichteten Antikörper handelt, suchten wir durch Absorption in vitro näher zu kommen.

TABELLE 3

Passive Übertragung der Antikörper nach Prausnitz-Küstner. Serum entnommen im Oktober 1958, bei ¹ im November 1959.

Antigen	Proband	Extraktverdünnung		
		1:100	1:1000	1:10000
Schweineniere	A	+++ (Ø)		++
	B	+++ (Ø)		++
	C	+++ (Ø)		+
	F	+++ (Ø)		++
	G ¹	+++ (Ø)		+
Rinderniere	A	+++ (Ø)		+
	B	+++ (Ø)		+
	C	+++ (Ø)		++
Hammelnier e	D	+++ (Ø)	+++	++
	E	+++ (Ø)	++	++
	F	+++ (Ø)		++
	G ¹	+++ (Ø)		+
Mäuseniere	A	+++ (Ø)		
	B	+++ (Ø)		Ø
	C	+++ (Ø)		Ø
	D	++ (Ø)	+	±
Menschenniere	E	+++ (Ø)	++	+
	F	++ (Ø)		+
	G ¹	+(Ø)	±	±
	H ¹	++ (Ø)	Ø	
NaCl (physiolog.)	A—H: Ø			
Histamin	A—H			+++

Die eingeklammerten Werte geben die Reaktionen der *unpräparierten* Haut der 8 Probanden.

Das Serum wurde 1 Stunde bei 37° mit Hammelleber (Siccazell) bzw. homogenisierter frischer Hammelniere inkubiert, durch ein bakteriendichtes Filter gegeben und dann zur Präparation der Haut nach *Prausnitz-Küstner* verwandt.

Die Absorption sowohl mit Hammelleber als auch -niere unterdrückte die Potenz des Serum, Reaktionen mit *Hammel-, Schweine- und Menschenniere* (weitere Organe wurden nicht geprüft) zu erbringen (Tabelle 4).

TABELLE 4
Passiver Übertragung nach Prausnitz-Küstner nach Absorption des Serum mit fetaler Hammelleber (Siccazell) bzw. mit frischer Hammelniere.

Antigen	Proband	Präparation der Haut mit		
		Serum, absorbiert mit Hammelleber (Siccazell)	Serum, absorbiert mit frischer Hammelniere	Serum, nicht absorbiert
Hammelniere	1: 100 X	±		+++
	1: 100 Y		Ø	+++
	1: 100 Z	Ø		++
	1: 1000 Z	Ø		++
Schweineniere	1: 100 X	±		+++
	1: 100 Y		Ø	+++
Menschenniere	1: 100 X	±		++
	1: 100 Y		Ø	+++

Eine Übersicht über die vorgenommenen serologischen Untersuchungen gibt die Tabelle 5¹. Das im April 1958 entnommene Serum ergab im *Agar-Gel-Diffusions-Test* Präzipitation mit *menschlichem Nieren- und Herzextrakt*, nicht aber mit Nierenextrakten von Ratte, Kaninchen und Schwein. Das

¹ Die mit * gekennzeichneten Untersuchungen verdanken wir Herrn Prof. Dr. *Vorländer*, Medizinische Universitätsklinik, Bonn; die mit ° gekennzeichneten Reaktionen führte Herr Oberarzt Dr. *Berndt*, Hygienisches Institut, Lübeck (Direktor: Prof. Dr. *Preuner*) aus. Die Affennieren-Zellkulturen wurden uns vom Forschungsinstitut Borstel (Direktor: Prof. Dr. *Freerksen*) zur Verfügung gestellt, wo auch die Zytoagglutinationsprobe durchgeführt wurde. Wir danken sehr für alle freundliche Unterstützung.

Serum von Oktober 1958 gab eindeutige, wenn auch geringfügige Hämagglutination im *Boyden*-Test mit Extrakten von *menschlicher Niere*, *menschlichem Glomerulum* und von *Schweineniere* und eine positive *Komplement-Ablenkung* mit *Schweinenierenextrakt*. Das im Mai 1959 gewonnene Serum erbrachte keine positiven Reaktionen. Der Anti-O-Streptolysin-Titer war nie signifikant erhöht.

TABELLE 5
Darstellung der durchgeführten serologischen Untersuchungen.

Reaktion	Antigen	Serum vom		
	Extrakt	April 1958	Oktober 1958	Maj 1959
*Passive Hämagglutination (<i>Boyden</i>)	Niere 1 (Mensch) 1:2		(+)	Ø
	Niere 2 (Mensch) konz.	Ø	(+)	Ø
	Glomerulum (Mensch) 1:2		(+)	Ø
	Niere (Schwein) 1:4		(+)	Ø
*Latex-Reaktion	Niere (Mensch)	Ø		
	Gamma-Globulin (Mensch)	Ø	Ø	Ø
°Komplement-Ablenkung	Niere (Schwein)		+	
°Präzipitation nach <i>Uhlenhut</i>	Niere (Schwein)		Ø	
*Agar-Gel-Diffusion (<i>Ouchterlony</i>)	Niere (Mensch)	Präzip.+	Ø	Ø
	Herz (Mensch)	Präzip.+	Ø	Ø
	Niere (verschiedene Säugerspezies)	Ø	Ø	Ø
Direkte Zytoagglutination	Zellkultur Affenniere		Ø	
°Coombs-Test	Zellkultur Affenniere		Ø	
°Anti-O-Streptolysin 1:100		166+	166+	125+
*C-reaktives Protein		Ø	Ø	Ø
*Waller-Rose-Test		Ø		
*Immun-Elektrophorese		verändertes β_2 - und γ -Globulin	α_2 -Lipoprotein vermehrt	α_2 -Lipoprotein vermehrt

Der Versuch, beim Kaninchen mit dem Patientenserum eine Nephritis zu erzeugen, gelang nicht.

Es wurden 6 Kaninchen eines Wurfs verwandt. 2 Tiere erhielten im Alter von 4 Wochen (Gewicht etwa 400 g) mit 2 im Abstand von 7 Tagen gegebenen Injektionen insgesamt je 2,5 ml Serum des Patienten (entnommen im Oktober 1958) intravenös. Ein weiteres Tier erhielt in entsprechender Dosierung und Verabfolgung antikörperhaltiges Serum eines Fisch-Allergikers; das vierte Tier blieb unbehandelt. Tötung der Tiere am 17. Tag nach der 1. Injektion durch Luftinjektion. – Die beiden letzten Tiere erhielten im Alter von 9 Wochen (Gewicht etwa 1100 g) innerhalb von 7 Tagen mit 5 intravenösen Injektionen insgesamt je 16 ml Serum unseres Patienten und wurden 10 Tage nach der letzten Injektion getötet. Die Nieren von 2 Tieren zeigten Coccidien-Befall. Sonst waren die Nieren makroskopisch und mikroskopisch normal¹.

BESPRECHUNG

Unser 20jähriger Patient stammt aus einer allergiebelasteten Familie und zeigte bei mehrfacher Exposition jeweils typische allergische Erscheinungen nach Genuss von Schweinenieren. Die Antigenanalyse mit klassischer Methodik (Intrakutanproben; passive Übertragung) wies neben Antikörpern gegen einzelne pflanzliche Antigene ein breites Antikörperspektrum gegen Säugetiereiweiss nach, breit sowohl was die geprüften *Organe* und *Gewebe* als auch was die geprüften *Säugerspezies* betrifft. Diese Antikörper sind gewebs- und serumständig. Die Breite des Antikörperspektrum ist sicher *nicht* die Folge einer fortschreitenden Sensibilisierung nach anfangs monovalenter Allergie, sondern Ausdruck einer Sensibilisierung gegen einen den verschiedenen Säuger-Eiweissen gemeinsamen Antigenkern: so kann ein früherer Kontakt des Patienten mit *Mäuse-nieren*-Antigen jedenfalls als ausgeschlossen gelten; auch das Ergebnis des Absorptionsversuchs weist auf den gemeinsamen Antigenkern hin.

Um das bekannteste solcher spezies-unspezifischen, heterogenetischen Antigene, das *Forssmann*-Antigen, handelt es sich dabei nicht, weil dieses beim Rind, Kaninchen und in den Organen des *Schweins* fehlt, die ja hier gerade das klinisch wirk-

¹ Wir danken Herrn Prof. Dr. *Jeckeln* für die Beurteilung der histologischen Präparate.

same Prinzip darstellen. Analogien lassen sich aufzeigen zu dem bei zahlreichen Säugetierarten nachweisbaren *Simonschen* Serumantigenen.

Schwarz hatte 1951 (in Untersuchungen an der hiesigen *Hansenschen* Klinik) gezeigt, dass auch der Mensch als Träger dieses Antigens in Frage kommt, und wahrscheinlich gemacht, dass die menschliche Serumkrankheit durch eine Sensibilisierung gegen das *Simonsche* Antigen und nachfolgende Reaktion des Antikörpers mit dem eigenen menschlichen Serumantigen hervorgerufen wird. Er fand stark positive Kutireaktionen mit *Eigenserum* (Verdünnung 1 : 1000) ; der Antikörper war während der ersten drei Wochen nach Ausbruch der Serumkrankheit passiv übertragbar.

Das Antigen unseres Falles verhält sich insofern anders als das *Simon-Schwarzsche* Antigen, als es im *Menschen Serum* (und damit im Serum des Patienten) fehlt, aber in *Säugorganen* enthalten ist. Das *Gemeinsame* in der allergischen Pathogenese der Serumkrankheit und in der Pathogenese der allergischen Erscheinungen unseres Falles besteht darin, dass dort wie hier der pathogene Antigenkern (der dort parenteral, hier enteral einverleibt wird) schon im Organismus des Sensibilisierten vorgebildet ist und dass damit die *Möglichkeit* der Reaktion des Antikörpers mit dem körpereigenen Gruppenantigen grundsätzlich gegeben ist. Dass diese Möglichkeit bei der Serumkrankheit realisiert wird, nehmen wir mit *Schwarz* an; ob sie auch in unserem Fall realisiert wurde, ist das *Problem*.

Zur Pathogenese der Uveitis können wir keine Stellung nehmen, da wir keine menschlichen Uvea-Extrakte herstellen konnten.

Auf eine grundsätzliche Schwierigkeit muss hier hingewiesen werden: während *Schwarz* durch Kutireaktion mit *Eigenserum* den Nachweis eines gegen körpereigene Stoffe gerichteten (oder doch mit ihnen reagierenden) Antikörpers erbringen konnte (Typ des Hetero-Auto-Antikörpers), konnten wir aus verständlichen Gründen nur Antikörper gegen Säugetier- und *Menschen*niere (Typ des Hetero-Iso-Antikörpers), nicht aber

Antikörper gegen die *eigene* Niere (Typ des Auto-Antikörpers) nachweisen. Beim Menschen lassen sich praktisch nur gegen *Blutbestandteile* gerichtete *Auto-Antikörper* methodisch nachweisen. Hinsichtlich der inneren Organe ist man meist¹ auf die (nicht ganz zulässige) Gleichsetzung von Iso- und Auto-Antikörpern angewiesen.

Während die serumständigen Antikörper gegen das Serumkrankheitsantigen nach wenigen Wochen verschwinden, konnten wir bei unserem Patienten das serumständige Anti-Menschennieren-Reagin während der ganzen Beobachtungszeit (19 Monate) nachweisen. *Was bedeuten diese gewebs- und serumständigen Menschennieren-Antikörper (jedenfalls auch mit Menschenniere reagierenden Antikörper) nun für die Nephritispathogenese* unseres Patienten? Grundsätzlich sind folgende Möglichkeiten zu erwägen:

1) Die Sensibilisierung gegen Schweinenieren (exogenes Antigen) hat zur Antikörperbildung gegen ein auch in Menschennieren enthaltenes Säugereiwiss-Gruppenantigen geführt; die Reaktion dieses Antikörpers mit dem in der Patientenniere bereiten Gruppenantigen verursacht die Nephritis.

2) Die Menschennieren-Antikörper sind ohne Bedeutung für die Nephritis; diese ist indes Folge einer *exogenen* Antigen-Antikörperreaktion. Die Tatsache, dass Schweinenieren das Antigen dieser allergischen Grundreaktion darstellen, ist unerheblich.

3) Die Menschennieren-Antikörper haben keine *direkte* pathogenetische Bedeutung für die Nephritis, wirken aber *organlokalisierend* für Schädigungen anderer, etwa infektionstoxischer Art.

4) Eine Nephritis allfälliger Pathogenese hat zur Bildung von Auto-Nierenantikörpern geführt, die gegen ein Säugereiwiss-Gruppenantigen gerichtet sind und die nun, mit den enteral zugeführten Schweinenieren reagierend, zu allergischen Schockfragmenten führen.

¹ Kürzlich wurden Autoantikörper gegen körpereigenes Schilddrüsengewebe beim Menschen nachgewiesen.

5) Die Antikörper (und zwar sowohl die pathogenen *Schweinenieren-* als auch die *Menschennieren-Antikörper*) haben *keine* Bedeutung für die Nephritis. Das gleichzeitige Vorkommen von Reaginen und Nephritis ist zufällig. Die Nephritis ist allfälliger Pathogenese (etwa bei chronischer Tonsillitis).

Eine Abwägung dieser gedanklichen Möglichkeiten gegeneinander muss hypothetisch bleiben. Die so eindrucksvolle Konstellation der Befunde macht es schwer, in dem gleichzeitigen Vorkommen von Anti-Menschennieren-Reaginen und Nephritis ein nur zufälliges Zusammentreffen zu erblicken; einen *Beweis* für das Bestehen eines Kausalzusammenhanges bedeutet sie nicht. – Ärztliche Gründe verbieten es, die Beweisführung durch eine erneute Belastung des Patienten mit Schweinenieren zu versuchen: ein Aufleben des Nierenprozesses nach Exposition wäre beweisend für die nephritisserzeugende Bedeutung der Reagine (oder des Antigen-Antikörper-Komplexes).

Zuerst ist noch die Frage zu erörtern, *welche Art von Antikörpern* in unserem Fall mit den verschiedenen Methoden erfasst wurden. Die *Prausnitz-Küstnersche* Reaktion weist die *allergischen Reagine* nach, die bei der Reaktion mit ihrem Antigen (Schweineniere) die allergischen Erscheinungen verursachen. In vitro geben jedoch menschliche Reagine mit ihrem Allergen keine Präzipitation, auch lassen sie sich nicht durch passive Hämagglutination nachweisen; ob in vitro eine Bindung von Reagin und Allergen unter Komplementbindung stattfinden kann, ist noch ungewiss (Lit. bei *H. Schmidt*). So darf man die in vitro positiven Reaktionen nicht auf die Reagine selbst beziehen: es sind entweder Reaktionen der Antigene mit *Begleitantikörpern* (die also demselben Sensibilisierungsprozess entstammen wie die Reagine) oder mit *Antikörpern* ganz anderen Ursprungs (und anderer Natur?).

Es ist bekannt, dass sich mit der Methode der passiven Hämagglutination bei einem Teil der Fälle von akuter, vor allem aber von subakuter und chronischer Nephritis beim Menschen Nieren-Isoantikörper (üblich als Autoantikörper

aufgefasst) nachweisen lassen. Die Bedeutung dieser Antikörper in der Pathogenese der Nephritis ist noch problematisch: eine primäre Pathogenität derart, dass die Nephritis durch die Nieren-Antikörper verursacht werde (und somit von vornherein zum Formenkreis der Autoaggressionskrankheiten gehöre), ist nicht genügend begründet und wird im deutschen Schrifttum nicht vertreten. Die Antikörper sind vielmehr als Folgeerscheinung der Nephritis anzusehen; manche Autoren messen ihnen nun eine massgebliche Bedeutung für den Übergang der Erkrankung in das chronische Stadium, also doch eine pathogene Bedeutung bei (*Pfeiffer & Bruch*), andere (*Sarre & Rother*) sehen in ihrem Auftreten nur eine bedeutungslose Begleiterscheinung der Nephritis. Eine weitere, tierexperimentell gestützte Theorie (*Kallós; Vorlaender*) erwägt eine organlokalisierende Potenz der Antikörper derart, dass sie die Wirkung erneuter bakterieller (z. B. Streptokokken-) Infekte immer wieder auf die Nieren lenken.

Nun liessen sich in unserem Fall mittels serologischer Methoden Reaktionen sowohl mit Antigen vom Mensch als auch vom Schwein nachweisen, d. h. es wurden ebenso wie mittels der Kutireaktionen *Iso-* und *Heteroantikörper* aufgezeigt; und ebenso wie in den Hautproben war bei der passiven Hämagglutination die Reaktion mit dem Antigen vom Schwein stärker als die mit dem menschlichen Antigen. Dies spricht dafür, dass mit den serologischen Methoden Antikörper erfasst wurden, die dem gleichen Sensibilisierungsprozess entstammen wie die hautwirksamen Reagine; damit ist es unwahrscheinlich, dass hier *in vitro nephritisbedingte Iso(Auto)-Antikörper* dargestellt wurden. Die geringere Breite des serologisch erfassten Antikörperspektrum lässt sich ebenso wie seine kürzere Nachweisdauer zwanglos durch die im Vergleich mit den Kutireaktionen geringere Empfindlichkeit der Seroreaktionen, also durch quantitative Faktoren erklären.

Die oben aufgeführten 5 Thesen über die möglichen Beziehungen zwischen den Nierenantikörpern und der Nephritis sollen nun kurz erörtert werden:

These 1: Nephritis Folge der Reaktion der durch Sensibilisierung gegen Schweineniere erworbenen Antikörper mit dem auch in der Menschenniere enthaltenen Säugereiweiss-Gruppenantigen.

Solch einem pathogenetischen Mechanismus entspräche in der menschlichen Pathophysiologie die Pathogenese der Serumkrankheit nach der Deutung von *Schwarz*. Auch die Aktivierung einer autoantikörperbedingten hämolytischen Anämie durch Bluttransfusionen bietet Analogien (jedoch mit der Einschränkung, dass dabei die Sensibilisierung nur verstärkt, nicht aber erst erworben wird und dass spezieiseigene, nicht aber heterogenetische Antigene wirksam werden). Ein weiterer vergleichbarer Vorgang wäre die Bildung pathogener Anti-Menschenhirn-Antikörper bei Menschen, die mit Lyssa-Impfstoff (Kaninchenhirn) behandelt wurden (Lit. bei *Pfeiffer & Bruch*).

Während *Schwarz* im Tierversuch die „serotoxische“ Qualität des Serumkrankheits-Serum demonstrieren konnte, gelang es uns in Versuchen am Kaninchen *nicht*, entsprechend eine „nephrotoxische“ Qualität des Serum unseres Patienten aufzuzeigen. Ob dieses negative Ergebnis als Beweis gegen die These einer „Säuger-Nephrotoxie“ des Serum zu werten ist oder ob hier quantitative Faktoren massgeblich stören, muss offen bleiben.

Schwarz konnte durch intravenöse Injektion von 5 ml Serum eines Serumkrankheits-Rekonvaleszenten beim *nicht*sensibilisierten Kaninchen einen tödlichen invers-anaphylaktischen Schock auslösen (Reaktion der injizierten Anti-Säugerserumeiweiss-Antikörper mit dem Kaninchen-Serumeiweiss in der Blutbahn).

Tierexperimentell ist es bisher nicht gelungen, *pathogene* homologe Anti-Nierenserum zu bereiten. *Simonsen* stellte bei der Herstellung von Anti-Hundenieren-Serum vom Kaninchen fest, dass die gewonnenen Kaninchenserum auch (komplement-bindende) Antikörper gegen (homologe) Kaninchenniere enthielten; er konnte jedoch mit diesen Seren beim *Kaninchen*

keine Nephritis erzeugen. Diese experimentellen Ergebnisse zeigen im *Serologischen* gewiss eine Parallele zu unserem Fall: *dort* Sensibilisierung von Kaninchen durch Hundeniere, parenteral, mit Auftreten von Antikörpern gegen Hunde- und *Kaninchenniere*; *hier* Sensibilisierung vom Menschen durch Schweineniere, enteral, mit Auftreten von Antikörpern gegen Schweine- und *Menschenniere*. – Analog den Ergebnissen *Simonsens* gelang es auch andern Untersuchern nicht (*Bohle* und Mitarb.; *Vorlaender*), durch Nieren-Isoantikörper (erzeugt durch homologes Nierengewebe unter Zugabe von Adjuvantien und übertragen auf Tiere der gleichen Spezies) beim gesunden Tier eine Nephritis hervorzurufen.

In unserem Fall klappt ein Zeitraum von etwa *anderthalb Jahren* zwischen der letzten grossen Schweinenieren-Exposition mit ihren allgemeinen allergischen Folgeerscheinungen und der Feststellung der Nephritis. Es kann als ausgeschlossen gelten, dass *diese* Antigenexposition erst anderthalb Jahre *später* zu einer Nierenreaktion führte. Soll die Nephritis auf eine direkte pathogene Wirkung der Nierenantikörper bezogen werden, so muss man entweder annehmen, dass sie bereits anderthalb Jahre schwelte und im Stadium des spontanen Ausklingens (die Erscheinungen waren schon vor der Tonsillektomie rückläufig) erst anlässlich der klinischen Untersuchung zufällig entdeckt wurde, oder *Hilfshypothesen* aufstellen; etwa: Aktivierung der Bildung des Gruppenantikörpers in diesem Intervall durch Genuss von Fleisch oder Leber oder gar durch ungewusste geringe Zufuhr von Schweinenieren (dass Nieren in Schweineleberwurst verarbeitet werden, wurde uns von fachkundiger Seite bestätigt). – Keine dieser Hypothesen kann wirklich befriedigen.

Halten wir die Indizien nicht für hinreichend gewichtig, die Nephritis auf die direkte Wirkung der durch exogene Sensibilisierung erzeugten Nierenantikörper zurückführen zu müssen, so *fehlt* andererseits auch ein gewichtiges Indiz für die Annahme der *gewöhnlichen* Pathogenese der Nephritis, der Reaktion auf eine Streptokokkeninfektion (Hinweis: chronische Tonsillitis und Uveitis): *der Anti-O-Streptolysintiter war*

nie signifikant erhöht. Nach grösseren Statistiken (zit. nach *Vorlaender*) ist in 94 Prozent der Fälle von akuter oder subakuter Nephritis dieser Titer beweisend erhöht und damit dann für die pathogene Bedeutung einer Streptokokken-Infektion verwertbar. Es liegt nahe, unter den restlichen 6 Prozent die Fälle zu suchen, für die ätiologisch eine Infektion mit anderen Bakterien *oder eine nichtbakterielle Pathogenese* anzuschuldigen ist. – Die Annahme einer aszendierten Pyelonephritis ist in unserem Fall durch nichts gestützt.

Zusammenfassung: Ein Zusammenhang im Sinne der These 1 ist nicht beweisbar, aber möglich.

These 2: Nephritis Folge der exogenen Antigen-Antikörper-Reaktion (Schweineniere/Antikörper gegen Schweineniere).

Dieser pathogenetische Mechanismus ist für die menschliche Nephritis grundsätzlich anerkannt (Nephritis bei Serumkrankheit; Hämaturie oder Nephritis durch Arzneimittel- oder Nahrungsmittelallergie). Dabei werden verschiedene Theorien zur Deutung herangezogen: 1. Reaktion des anflutenden Antikörpers mit dem in der Niere haftenden Antigen. 2. Reaktion des anflutenden Antigens mit gewebständigen Antikörpern der Niere. 3. Pathogene Wirkung des anflutenden Antigen-Antikörper-Komplexes.

Für unseren Fall gelten hinsichtlich dieser Konzeption die gleichen Einschränkungen wie für die These 1: auch hier klafft die Lücke von anderthalb Jahren zwischen der letzten allergischen Allgemeinreaktion und der Erkennung der Nephritis, die nur durch Hilfsvorstellungen geschlossen werden kann (entweder eines Schwelens der Nephritis seit anderthalb Jahren oder einer ungewussten, sonst klinisch unschwelligen Antigenzufuhr in diesem Zeitraum). Ein Zusammenhang im Sinne der These 2 ist nicht beweisbar, aber nicht unmöglich.

These 3: Die Menschennieren-Antikörper lenkten die Auswirkung eines banalen potentiellen Schädigungsfaktors (chronische Tonsillitis) auf die Nieren.

Diese These, die in ihrer Grundvorstellung *Autoantikörpern* eine *mittelbare* Rolle beim Übergang einer Nephritis in das chronische Stadium zuweist, findet in unserem Fall *keinen* Ansatz. Wäre die Nephritis allfälliger Pathogenese, d. h. hier Folge der chronischen Streptokokkeninfektion der Tonsillen (aber hier fehlt wieder eine signifikante Erhöhung des Anti-O-Streptolysin-Titers), so bedürfte es nach allgemeiner Erfahrung eines speziellen organlokalisierenden Faktors nicht; eine *chronische* Nephritis liegt ja nicht vor.

These 4: Im Gefolge einer Nephritis gebildete Nieren-Autoantikörper sind reaktionsfähig mit einem Säugereiweiß-Gruppenantigen; bei Zufuhr von Schweineniere erfolgt allergische Allgemeinreaktion.

Dass Autoantikörper auch mit Heteroallergenen reagieren können, ist aus Erfahrungen bei hämatologischen Krankheitsbildern zu vermuten: so vermag in geeigneten Fällen menschliches Serum von Kranken mit autoantikörperbedingter Leuko- oder Thrombozytopenie nach intravenöser Gabe beim Versuchstier eine Leuko- bzw. Thrombozytopenie hervorzurufen. *Klinisch* sind allergische Erscheinungen durch Reaktion von Autoantikörpern mit exogenen Antigenen unbekannt. — Für unseren Fall bleibt diese rein gedankliche Konstruktion *ohne jede Fundierung*: sie setzte voraus, dass die Nephritis schon vor der ersten allergischen Reaktion auf Schweinenieren, also schon 3 Jahre vor ihrer Erkennung bestanden habe.

These 5: Die Nephritis ist allfälliger Pathogenese, das gleichzeitige Vorkommen von Nierenantikörpern und Nephritis ist zufällig und beziehungslos.

Das Fehlen einer signifikanten Erhöhung des Anti-Streptolysintiters spricht gegen die ätiologische Bedeutung eines Streptokokkeninfektes (chronische Tonsillitis), wie oben bereits

erörtert. Dieses Argument hat jedoch kein solches Gewicht, deshalb eine Beziehungslosigkeit von Nierenantikörpern und Nephritis ablehnen zu müssen: ein zufälliges Nebeneinander beider Phänomene ist möglich.

Wir haben diesen Fall trotz seiner letztlich ungelösten Problematik ausführlich dargestellt, weil er uns geeignet schien, an ihm wie an einem Modell verschiedene pathogenetische Deutungsmöglichkeiten zu erörtern, und weil wir glauben, dass das Problem einer exogenen Sensibilisierung gegen ein speziesunspezifisches Gruppenantigen mit nachfolgender Reaktion des Antikörpers nach Art eines Autoantikörpers, wie es erstmals in der Deutung der Pathogenese der Serumkrankheit durch Schwarz angeschnitten wurde, einer weiteren Beachtung wert ist. Weitere Parallelen zu unserem Fall sind uns aus der Literatur nicht bekannt; auch ist es uns bisher in Stichproben bei andern Fällen verschiedener Nierenkrankheiten nicht sicher gelungen, durch intrakutane Proben eine Allergie gegen Menschen- oder Tierniere aufzuzeigen.

Bei einer 30jährigen Patienten mit allergischem Ekzem, die während der beiden letzten Schwangerschaften an schwerer Nephropathie erkrankt war, trat kürzlich nach Genuss von Nierenragout eine heftige Urtikaria auf. Bei der direkten Intrakutantestung zeigte sie *geringe* Reaktionen auf Hammel-, Schweine- und Menschennierenextrakt in Verdünnung 1:100. Eine passive Übertragung von Antikörpern gelang nicht.

Schliesslich soll unser Fall Anlass sein darauf hinzuweisen, dass auch durch nutritive Sensibilisierung die Gefahr eines allergischen Schocks bei *erstmaliger* parenteraler Behandlung mit Organpräparaten oder Frisch- bzw. Trockenzellen heraufbeschworen werden kann.

ZUSAMMENFASSUNG

Ein junger Mann mit (anlässlich der Behandlung wegen einer Uveitis entdeckter) oligosymptomatischer, während der Behandlung abklingender Nephritis hatte früher mehrfach

(zuletzt vor 1 1/2 Jahren) allergische Allgemeinerscheinungen nach dem Genuss von Schweinenieren gezeigt. Eine eingehende Antigenanalyse mittels Intrakutantestung erbrachte eine starke Allergie gegen ein breites Spektrum von Säugetiereiweiss; u. a. waren die Kutireaktionen auf Säugetiernieren-Extrakte verschiedener Spezies und auf Menschennieren-Extrakt direkt und bei passiver Übertragung noch in starker Verdünnung positiv. Antikörper gegen Schweine- und Menschennieren waren auch mit serologischen Methoden nachweisbar. Der Anti-O-Streptolysin-Titer war nie signifikant erhöht. – Die Bedeutung der Nierenantikörper für die bestehende Nephritis wird diskutiert, ohne dass in diesem Fall eine endgültige Klärung möglich ist. – Starke Hautreaktionen waren auch bei der Testung mit zahlreichen Organpräparaten der pharmazeutischen Industrie auszulösen.

L I T E R A T U R

- Bohle, A., Kreche, H. J., Kleinmaier, H. & Goergen, K.: *Kreislauff.*, 21, 245, 1954 (zit. nach H. Sarre & K. Rother).
- Kallós, P.: *Studia tbc. Prag*, 3, 173, 1938 (zit. nach K. O. Vorlaender).
- Pfeiffer, E. F. & Bruch, H. E.: *Erg. Inn. Med.*, N. F. 4, 670, 1953.
- Sarre, H. & Rother, K.: in „Die Immunopathologie in Klinik und Forschung“. Herausg. P. Miescher und K. O. Vorlaender. G. Thieme Verlag. Stuttgart 1957.
- Sarre, H. & Rother, K.: in „Allergie“. Herausg. K. Hansen. G. Thieme Verlag. Stuttgart 1957.
- Schmidt, H.: *Fortschritte der Serologie*. Verlag D. Steinkopf. Darmstadt 1955.
- Schmidt, H.: in „Allergie“. Herausg. K. Hansen. G. Thieme Verlag. Stuttgart 1957.
- Schwarz, G.: *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 198, 160, 1951.
- Simon, A.: *J. Allergy*, 6, 1, 1934 (zit. nach G. Schwarz).
- Simonsen, M.: *Acta path. scand. (København)* 32, 85, 1953 (zit. nach H. Sarre & K. Rother).
- Vorlaender, K. O.: in „Die Immunopathologie in Klinik und Forschung. Herausg. P. Miescher und K. O. Vorlaender. G. Thieme Verlag. Stuttgart 1957.

This document is a scanned copy of a printed document. No warranty is given about the accuracy of the copy. Users should refer to the original published version of the material.