

Aus dem Hygiene-Institut der Universität Freiburg i. Br.
(Direktor: Prof. Dr. med. R. HAAS)

**Speciesbedingte Unterschiede
im Ablauf der experimentellen Nephritis der Ratte
nach Injektion von Kaninchen- und Enten-Antirattennierenserum***

KUNIHIKO NAKANOIN und ARNOLD VOGT

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 1. September 1965)

Im Tierexperiment gelingt es bekanntlich durch i.v. Injektion von spezifisch gegen Niere gerichteten heterologen Antikörpern eine der menschlichen Glomerulonephritis weitgehend vergleichbare Nierenerkrankung zu erzeugen.

Die Reaktion des heterologen Antikörpers mit der glomerulären Basalmembran führt im Tierexperiment, abhängig von Versuchsbedingungen, sofort oder erst nach einer Latenzzeit unterschiedlicher Länge zu einer Nephritis. In der Regel beobachtet man z. B. bei der Ratte eine Latenzzeit, wenn ein Antirattennierenserum (ANS) von der Ente injiziert wird, während ein ANS vom Kaninchen meistens eine sofortige Nephritis auslöst (VOGT u. KOCHEM).

Das Vorhandensein solcher speciesbedingten Unterschiede im Ablauf der nephrotoxischen Nephritis wird jedoch von SEEGAL u. Mitarb. bezweifelt, da auch nach Injektion von Enten-ANS eine sofortige Nephritis beobachtet werden kann. Die Autoren glauben annehmen zu können, daß der unterschiedliche Beginn der Nephritis auf Unterschiede im Antikörpergehalt von Antinierenserum zurückzuführen ist. Ein hochtitriges ANS soll nach den Befunden von SEEGAL u. Mitarb. beim Versuchstier zu einer ohne Latenzzeit einsetzenden Nephritis führen, unabhängig davon, ob das ANS vom Kaninchen oder von der Ente stammt. Andererseits sollen schwache ANS sowohl vom Kaninchen wie auch von der Ente bei der Ratte eine Nierenerkrankung nach einer Latenzzeit von 2 Tagen bis zu 3 Wochen herbeiführen.

Diese widersprüchlichen Ansichten veranlaßten uns, das speciesbedingte Latenzzeitproblem bei der nephrotoxischen Nephritis der Ratte in einer größeren Versuchsreihe zu überprüfen.

Material und Methoden

1. Versuchstiere. Die Versuche wurden an 150—170 g schweren männlichen Wistar-Inzuchtratten (Fa. A. Krämer, Köln) durchgeführt. Die Tiere erhielten „Altromin-Rattenfutter“ ohne weitere Zusätze sowie Wasser ad libitum.

2. Proteinbestimmung im Harn. Die Gesamtproteinausscheidung im Harn wurde beim einzelnen Tier am 1., 2., 3., 5., 7., 28. und 60. Tag nach der einmaligen i.v. ANS-Injektion gemessen. Die Tiere setzten wir an den genannten Tagen für 16—24 Std in Einzelstoffwechselkäfige um den gesamten Urin aufzufangen. Während dieser Zeit erhielten die Tiere lediglich Wasser zu trinken, jedoch keine feste Nahrung. Für die erste Bestimmung kamen die Tiere unmittelbar nach der ANS-Injektion für 24 Std in die Einzelstoffwechselkäfige (dieser Tag erscheint in den Tabellen als 1. Tag). Daran schloß sich am 2. und 3. Tag mit einer 8ständigen Unterbrechung, während der den Tieren Gelegenheit zur Nahrungsaufnahme

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

geboten wurde, ein 16stündiger Aufenthalt in Einzelstoffwechselkäfigen an. Zu den späteren Zeiten wurde der Urin von mindestens 16 Std gesammelt und auf 24 Std umgerechnet. Der Proteingehalt wurde quantitativ mit der Biuretmethode bestimmt. Die Eichkurve wurde mit Humanalbumin (reinst, Behringwerke, Marburg) gewonnen.

Die Ratte weist schon normalerweise eine geringe Proteinurie auf. Bei unseren Versuchstieren lag die Proteinausscheidung im Harn vor Applikation des ANS gewöhnlich zwischen 2 und 7 mg pro 24 Std. In Einzelfällen schieden unbehandelte Ratten jedoch bis zu 15 mg Protein im 24 Std-Urin aus.

Aus diesem Grund wurde der Beginn einer Nephritis erst dann angenommen, wenn die Proteinausscheidung mindestens 15 mg pro 24 Std betrug und wenn außerdem die Proteinurie in den darauf folgenden Tagen anhielt und noch weiter anstieg. Eine vorübergehende nur wenige Tage anhaltende Proteinurie kann nämlich auch dann beobachtet werden, wenn das ANS stärker bakteriell verunreinigt ist.

3. Gewinnung von Antirattennierenserum. Kaninchen und Enten erhielten wöchentlich 2—3mal je 5 ml einer Suspension isolierter Rattenglomeruli (enthaltend ca. 2500 Glomeruli pro ml) i. p. injiziert. Die Glomeruli wurden nach der Methode von GRENSPON u. KRAKOWER isoliert. Bei den Kaninchen reichte im allgemeinen eine Immunisierungszeit von 8—10 Wochen aus, um ein wirksames ANS zu bekommen. Die Enten wurden bis zu 10 Monate immunisiert. 1—2 Wochen nach der letzten Immunisierung wurden die Tiere aus der A. carotis entblutet und das Serum von den Enten und von den Kaninchen getrennt gepoolt, inaktiviert und bei —20° C aufbewahrt. Vor Gebrauch wurden die beiden ANS mit der gleichen Menge gewaschener Rattenerthrocyten absorbiert (über Nacht bei 4° C), um die gegen Rattenerthrocyten gerichteten Antikörper zu eliminieren. Da sich in Vorversuchen das Kaninchen-ANS als wesentlich wirksamer erwiesen hatte als das Enten-ANS, wurde ersteres mit normalem Kaninchenserum (ebenfalls mit Rattenerthrocyten absorbiert) im Verhältnis 1:2 (1 Teil Kaninchen-ANS + 1 Teil Normalkaninchenserum) verdünnt.

4. Histologie. Die Nieren wurden frühestens 2 Monate nach der ANS-Injektion histologisch untersucht.

Ergebnisse

Die Versuche umfaßten Versuchsgruppen, denen geometrisch in Zweierpotenzen ansteigende ANS-Dosen injiziert wurden. Die niedrigste Dosis betrug 0,2 ml, die höchste Dosis beim Kaninchen-ANS 1,6 ml und beim Enten-ANS 3,2 und 5,0 ml. Parallel zu diesen Versuchsgruppen, die nur ANS injiziert bekamen, verabfolgten wir weiteren Versuchsgruppen zusätzlich zu dem ANS normales Kaninchen- (NKS) oder normales Entenserum (NES). Hierbei wurden die ANS-Dosen (0,2 ml bis 0,8 ml) mit Normalserum auf ein einheitliches Volumen von 1,6 ml aufgefüllt. Damit sollte die applizierte Antigenmenge berücksichtigt werden, die neben der injizierten Antikörpermengen für den Ablauf der experimentellen Nephritis von Bedeutung ist. Die einmalige Injektion einer genügend hohen Dosis von Kaninchen- oder Enten-ANS hatte bei den Ratten eine über Wochen und Monate enthaltende Proteinurie zur Folge und führte auch zu den bekannten morphologisch nachweisbaren chronischen Nierenveränderungen. Sowohl beim ANS des Kaninchens als auch beim ANS der Ente konnten wir eine deutliche Abhängigkeit zwischen der Schwere der Nephritis (Höhe der Proteinurie) und der verabfolgten ANS-Menge feststellen (Tabelle 1). Je mehr ANS injiziert worden war, desto schwerer war die verursachte Nephritis.

Die Proteinurie war im allgemeinen etwas höher, wenn zusätzlich zu dem ANS NKS bzw. NES verabfolgt worden war (Tabelle 1). Der Unterschied war jedoch nur geringfügig, so daß in der Abb. 1 und der Tabelle 2 die einzelnen Versuchsgruppen zusammen aufgeführt werden, unabhängig davon, ob das ANS allein

Tabelle 1

Durchschnittliche Proteinausscheidung pro Tier nach Injektion von Kaninchen- und Enten-ANS

Injiziertes ANS	Anzahl der Versuchstiere	Proteinausscheidung in mg/24 Std (Tage nach der ANS-Injektion)				
		1	3	7	28	60
5,0 ml E-ANS	1	10,2	92,5	105,3	164,5	278,4
3,2 ml E-ANS	8	9,0	81,4	151,2	191,1	148,3
1,6 ml E-ANS	14	8,5	54,3	63,7	110,3	104,8
1,6 ml Ka-ANS	5	153,2	297,1	251,6	293,8	181,5
0,8 ml E-ANS	13	7,8	32,8	44,6	61,2	54,8
0,8 ml Ka-ANS	10	55,0	117,8	91,4	162,0	89,4
0,8 ml E-ANS*	9	10,0	21,3	32,5	62,3	32,7
0,8 ml Ka-ANS*	12	128,8	116,1	119,6	143,2	97,1
0,4 ml E-ANS	13	6,4	9,8	10,3	36,8	47,9
0,4 ml Ka-ANS	10	13,6	29,0	17,7	19,0	18,8
0,4 ml E-ANS*	9	8,3	13,2	12,6	41,3	38,6
0,4 ml Ka-ANS*	10	11,5	37,2	37,3	38,8	27,2
0,2 ml E-ANS	4	7,3	19,0	8,8	11,9	9,2
0,2 ml Ka-ANS	10	11,0	19,2	9,7	31,2	21,2
0,2 ml E-ANS*	6	5,8	8,3	12,0	63,3	31,6
0,2 ml Ka-ANS*	10	8,4	15,0	18,6	27,0	21,6

* Die Tiere dieser Versuchsgruppe erhielten zusätzlich zu dem ANS normales Enten- oder Kaninchenserum.

oder mit Normalserum zusammen injiziert wurde. Je höher die verabfolgte ANS-Dosis, desto höher war auch der prozentuale Anteil der überhaupt erkrankten Tiere. Von einer gewissen ANS-Menge an erkrankten ausnahmslos alle Tiere. Für beide ANS lag diese Dosis bei mindestens 1,6 ml pro Tier. Beide ANS zeigten in dieser Hinsicht dieselbe

Tabelle 2. Anzahl der erkrankten Tiere nach Injektion von Enten- und Kaninchen-ANS

ANS in ml	erkrankt/insgesamt	
	E-ANS	Ka-ANS
≥3,2	9/ 9	—
1,6	14/14	5/ 5
0,8	16/22	20/22
0,4	8/22	12/20
0,2	1/10	6/20

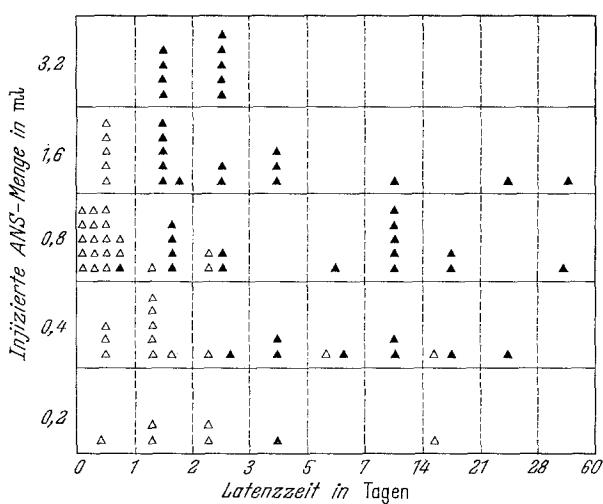


Abb. 1. Länge der Latenzzeit nach Injektion ansteigender Dosen von Kaninchen- und Enten-ANS. △ Nach Injektion von Ka-ANS, nach ▲ Injektion von E-ANS

in-vivo-Wirksamkeit. Sie führten aber zu einem ganz unterschiedlichen Krankheitsverlauf, wie aus der Abb. 1 und Tabelle 2 hervorgeht. Mit zunehmender ANS-Menge nahm neben dem Anteil der überhaupt erkrankten Tiere auch der

Anteil der sofort erkrankten Tiere zu, wenn das ANS vom Kaninchen stammte. Von einer bestimmten ANS-Menge an erkrankten in dieser Versuchsgruppe alle Tiere ausnahmslos ohne Latenzzeit. Dagegen führte die Injektion von Enten-ANS regelmäßig erst nach einer unterschiedlich langen Latenzzeit zu einer Nephritis, selbst dann, wenn hohe Dosen des Enten-ANS verabfolgt wurden.

Diskussion

Mit beiden Antinierenserien beobachteten wir sowohl eine sofort wie auch eine nach einer unterschiedlich langen Latenzzeit einsetzenden Nephritis, wobei die ohne Latenzzeit beginnende Nephritis nach Injektion von Enten-ANS jedoch die Ausnahme war.

Für das Kaninchen-ANS konnten wir insofern die Befunde von SEEGAL u. Mitarb. bestätigen, als wir eine sofort einsetzende Proteinurie nur nach Injektion hoher Dosen erhielten. Kleine Dosen des Kaninchen-ANS führten in einem gewissen Prozentsatz erst nach einer Latenzzeit zu einer Nephritis. Die Latenzzeit betrug in diesen Fällen meistens aber nur wenige Tage und die Proteinurie normalisierte sich in der Regel bereits innerhalb von einigen Wochen.

Im Gegensatz zu den Angaben von SEEGAL u. Mitarb. lässt sich aber eine sofortige Nephritis durch Enten-ANS nicht mit der gleichen Regelmäßigkeit wie mit Kaninchen-ANS auslösen. Nach Injektion von Enten-ANS setzte die Proteinurie in fast allen Fällen erst nach einer Latenzzeit ein. Eine Dosisabhängigkeit ist für das Enten-ANS nur in soweit festzustellen, als mit Injektion zunehmender Mengen sich die Latenzzeit verkürzt. Die Proteinurie setzte aber selbst nach Injektion sehr hoher Dosen frühestens am 2. oder 3. Tag ein. Eine von einer gewissen Dosishöhe an ausnahmslos ohne Latenzzeit beginnende Nephritis wie nach Injektion von Kaninchen-ANS haben wir jedenfalls beim Enten-ANS nicht beobachten können.

Dieser hier aufgezeigte Unterschied kann nicht, wie man zunächst anzunehmen geneigt ist, mit einem im Vergleich zum Kaninchen-ANS geringeren Antikörpergehalt unseres Enten-ANS erklärt werden.

Eine quantitative Antikörperbestimmung von Antinierenserien ist im Augenblick noch nicht möglich, da das spezifische Antigen der glomerulären Basalmembran noch nicht in reiner und löslicher Form zur Verfügung steht. Jedoch scheint es wohl erlaubt anzunehmen, daß die in-vivo-Wirksamkeit eines ANS direkt von dem Antikörpergehalt abhängt.

Vergleicht man nun aber einmal die in-vivo-Wirksamkeit der von uns verwendeten Antinierenserien vom Kaninchen und von der Ente miteinander, indem man den Anteil der erkrankten Tiere nach Injektion einer bestimmten ANS-Menge zugrunde legt, so scheinen beide ANS etwa gleich viel Antikörper enthalten zu haben. Läßt man den Zeitpunkt des Krankheitsbeginn unberücksichtigt, so hatte eine Menge von 1,6 ml ANS oder mehr sowohl beim Kaninchen- als auch beim Enten-ANS ausnahmslos eine Nephritis zur Folge. Nach Injektion von 0,8 ml Enten-ANS erkrankten noch über 70% der Versuchstiere. Wurden 0,8 ml Kaninchen-ANS verabfolgt, so belief sich der Anteil der Tiere, die in dieser Gruppe eine Nephritis entwickelten auf 90%. In den Versuchsgruppen mit

je 0,4 ml injiziertem ANS lagen die Erkrankungsziffern für das Enten-ANS bei über 30% und für das Kaninchen ANS bei 60%.

Berücksichtigt man noch, daß die Tendenz zur Spontanheilung bei den Tieren größer war, die Kaninchen-ANS erhalten hatten, so war das Kaninchen-ANS sicher weniger als doppelt so wirksam wie das Enten-ANS.

Mit 1,6 ml Kaninchen-ANS lösten wir aber ausnahmslos eine sofortige Nephritis aus, wo hingegen die Injektion von selbst 3,2 ml Enten-ANS in keinem Fall zu einer ohne Latenzzeit einsetzenden Nephritis führte.

Setzt man nun in den einzelnen Versuchsgruppen die Erkrankungsziffer in Relation zu den beobachteten Latenzzeiten, so wird der unterschiedliche Ablauf der Masugi-Nephritis nach Injektion von Kaninchen-ANS und Enten-ANS offensichtlich.

Bei einer Dosis von 1,6 ml — bei der alle Tiere erkrankten — setzte die Nephritis ausnahmslos ohne Latenzzeit ein, wenn das ANS vom Kaninchen stammte. Nach Injektion von 0,8 ml Kaninchen-ANS erkrankten 90% der Tiere, davon 10% nach einer Latenzzeit. Wurden 0,8 ml Enten-ANS verabfolgt, so kam es bei etwa 70% zu einer Nephritis. Alle Tiere mit einer Ausnahme erkrankten nach einer Latenzzeit. Die doppelte Menge von 1,6 ml hatte wie beim Kaninchen-ANS bei allen Tieren eine Nephritis zur Folge. Alle Tiere erkrankten nach einer Latenzzeit. Auch eine weitere Erhöhung der injizierten ANS-Menge von der Ente auf 3,2 und 5,0 ml hatte ausnahmslos eine Nephritis erst nach einer Latenzzeit zur Folge. Obwohl also mit einer bestimmten ANS-Menge von der Ente (0,8 ml) bei einer von 16 erkrankten Ratten eine sofortige Nephritis ausgelöst werden konnte, gelang es im Gegensatz zum Kaninchen-ANS nicht, durch Erhöhung der injizierten Antikörpermengen eine stets ohne Latenzzeit einsetzende Nephritis zu erzeugen bzw. den Anteil der sofort beginnenden Erkrankung zu erhöhen.

Unsere Befunde stehen in Übereinstimmung mit den meisten Befunden aus der Literatur. Alle Untersucher, die den Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns erwähnen, haben bei Anwendung von Kaninchen-ANS eine sofortige Nephritis beschrieben. Nur wenige Autoren haben außerdem in einigen Fällen eine nach einer Latenzzeit einsetzende Nephritis beobachtet (Lit. s. VOGT).

Das ist nach unseren Befunden auch erklärlich, wenn man bedenkt, daß im allgemeinen bei Untersuchungen mit dem Modell der Masugi-Nephritis eine Erkrankung aller Tiere angestrebt wird. Die Verwendung solch hoher Dosen von Kaninchen-ANS — nach denen alle Tiere erkranken — haben aber, wie oben ausgeführt, auch ausnahmslos eine Nephritis ohne Latenzzeit zur Folge. Nach Injektion von Enten-ANS ist bisher nur von wenigen Untersuchern eine Nephritis ohne Latenzzeit beobachtet worden (Lit. s. VOGT). STAVITSKY u. Mitarb. berichteten, daß nach einer einmaligen Injektion von Enten-ANS 10—20% ihrer Ratten sofort erkrankten. Gegen die Befunde der Arbeitsgruppe um SEEGAL haben dagegen schon LANGE, WENK u. Mitarb. mit Recht eingewandt, daß diese Autoren das Enten-ANS in mehreren Dosen an aufeinanderfolgenden Tagen verabfolgt haben und die angeblich am 1. Tag nach der Enten-ANS-Injektion beobachtete Proteinurie in Wirklichkeit erst am 3. oder 4. Tag auftrat, wenn man den Tag der letzten Injektion nicht als 1. Tag ansieht.

Nach Abschluß unserer Experimente veröffentlichten UNANUE u. DIXON (2) Befunde, die im Gegensatz zu unseren Ergebnissen stehen. Die Autoren konnten mit großen Dosen von Enten-ANS regelmäßig eine sofort einsetzende und anhaltende Proteinurie verursachen. Injizierten sie Ratten jedoch nur die halbe Dosis, so beobachteten sie zwar auch eine massive sofort beginnende Proteinurie. Die Proteinausscheidung war jedoch in diesen Fällen bereits am 3. Tag nach der Injektion völlig normal, selbst wenn die Tiere am 1. Tag über 150 mg Protein ausgeschieden hatten. Eine vorübergehende, jedoch nur 2—3 Tage anhaltende Proteinurie, die sofort nach der ANS-Injektion einsetzte haben wir nie beobachtet, es sei denn das injizierte ANS war stärker bakteriell verunreinigt.

Daß ein wesentlicher Unterschied im Ablauf der durch Vögel- und Säuger-Antikörper verursachten Nephritis besteht, geht auch aus Befunden mit einem anderen Nephritis-Modell, der passiven nephrotoxischen Nephritis hervor (VOGT, REICH u. NAKANOIN). — Antikörper von Vögeln (Ente, Huhn) unterscheiden sich von Antikörpern des Säugetieres (Kaninchen, Ratte, Meerschweinchen) durch ihre mangelnde Fähigkeit, bei Anwesenheit des korrespondierenden Antigens Säugerkomplement zu binden. Das trifft auch für die nephrotoxische Nephritis der Ratte zu. Nach Injektion von Kaninchen-ANS kommt es unmittelbar nach der Injektion zu einer nachweisbaren Komplementbindung in der Niere, während nach Injektion von Enten-ANS fluoreszenzserologisch erst 3—5 Tage nach der Injektion am Reaktionsort in der Niere eine Komplementbindung nachzuweisen ist [VOGT u. KOCHEM; UNANUE u. DIXON (1)].

Daß die gleichzeitige Komplementbeteiligung bei der Reaktion des Kaninchen-ANS mit der glomerulären Basalmembran für das Zustandekommen der Nephritis von Bedeutung ist, haben verschiedene Untersucher wahrscheinlich machen können [KURTZ u. DONNEL; BAXTER u. SMALL; TARANTA u. Mitarb.; HAMMER u. DIXON; FUJIMOTO u. Mitarb.; UNANUE u. DIXON (1)]. Ob darüber hinaus noch andere Unterschiede als das unterschiedliche Komplementbindungsvermögen zwischen dem Antikörper von der Ente und vom Kaninchen bestehen, ist bisher nicht bekannt.

Zusammenfassung

Ratten verschiedener Versuchsgruppen (insgesamt 144 Tiere) wurde Kaninchen-Antinierenserum (ANS) und Enten-ANS in verschiedener Dosierung i.v. einmalig appliziert. Beginn und Verlauf der Nephritis ergab sich aus der Höhe der Proteinurie.

Wenn Kaninchen-ANS in Dosen injiziert wurde, die bei allen Versuchstieren der Gruppe eine Nephritis verursachten, setzte die Proteinurie ausnahmslos ohne Latenzzeit ein. Charakteristisch für die durch Enten-ANS verursachte Nephritis war dagegen eine nach einer Latenzzeit von einigen Tagen bis zu mehreren Wochen einsetzende Proteinurie, wenn Dosen injiziert wurden, die bei allen Tieren der Versuchsgruppe eine Nephritis bewirkten.

Dieser Unterschied im Verlauf der nephrotoxischen Nephritis nach Applikation von Kaninchen- und Enten-ANS kann nicht auf einen geringeren Antikörergehalt des Enten-ANS zurückgeführt werden. Er scheint vielmehr in unterschiedlichen Eigenschaften des Kaninchen- und Enten-Antikörpers be-

gründet zu sein. Am ehesten wird der unterschiedliche Ablauf der nephrotoxischen Nephritis mit der Unfähigkeit des Enten-Antikörpers, Säugerkomplement zu binden, erklärt werden können.

Species Differences in the Course of Nephrotoxic Nephritis of the Rat Following Injection of Rabbit Antirat Kidney Serum and Duck Antirat Kidney Serum

Summary

Single injections of variable amounts of antirat kidney serum from the rabbit (RKS) and from the duck (DKS) were made intravenously into 144 rats. The onset and course of nephritis in the individual rat was determined by the onset and severity of proteinuria. If quantities of RKS were injected sufficient to cause nephritis in all animals of the test-group, the proteinuria appeared without a latent period. In contrast, if quantities of duck antisera (DKS) were used which caused nephritis in all of the animals of the test-group, then the proteinuria did not appear until after a latent period of a few days to several weeks. The difference in the response to RKS and DKS apparently was not related to a difference in content of antibody of the sera employed. It may be attributed to the different qualities of the two species of antibody. The difference in the progress of the nephrotoxic nephritis may be best explained by the inability of duck antibody to fix mammalian complement.

Literatur

- BAXTER, J. H., and P. A. SMALL jr.: Antibody to rat kidney: In vivo effects of univalent and divalent fragments. *Science* **140**, 1406—1407 (1963).
- FUJIMOTO, T., M. OKADA, Y. KONDO, and T. TADA: The nature of Masugi-nephritis. Histological and immunopathological studies. *Acta path. jap.* **14**, 275—310 (1964).
- GREENSPON, S. A., and C. A. KRAKOWER: Direct evidence for the antigenicity of the glomeruli in the production of nephrotoxic serums. *Arch. Path.* **49**, 291—297 (1950).
- HAMMER, D. K., and F. J. DIXON: Experimental glomerulonephritis II. Immunologic events in the pathogenesis of nephrotoxic serum nephritis in the rat. *J. exp. Med.* **117**, 1019—1043 (1963).
- KURTZ, H. M., and G. N. DONNEL: The effect of depression of plasma complement on nephrotoxic renal disease in rats. *Bact. Proc.* **1962**, 87.
- LANGE, K., E. J. WENK, M. WACHSTEIN, and J. NOBEL: The mechanism of experimental glomerulonephritis produced in rabbits by avian antikidney sera. *Amer. J. med. Sci.* **236**, 767—778 (1958).
- SEEGAL, B. C., K. C. HSU, and G. A. ANDRES: Specific nephrotoxic nephritis: Old facts and present concepts. In: *Immunopathology, III rd Internat. Symposium 1963*, p. 208—219. Basel: Benno Schwabe & Co. 1963.
- STAVITSKY, A. B., W. HEYMANN, and D. B. HACKEL: Relation of complement fixation to renal disease in rats injected with duck antikidney serum. *J. Lab. clin. Med.* **47**, 349—356 (1956).
- TARANTA, A., G. BADALAMENTI, and N. S. COOPER: Role of complement in nephrotoxic nephritis. *Nature (Lond.)* **200**, 373—375 (1963).
- UNANUE, E., and F. J. DIXON: (1) Experimental glomerulonephritis. IV. Participation of complement in nephrotoxic nephritis. *J. exp. Med.* **119**, 965—982 (1964).
— — (2) Experimental glomerulonephritis V. Studies on the interaction of nephrotoxic antibodies with tissues of the rat. *J. exp. Med.* **121**, 697—714 (1965).

184 K. NAKANOIN und ARNOLD VOGT: Ablauf der experimentellen Nephritis der Ratte

VOGT, A.: Ein Beitrag zur Immunologie der Masugi-Nephritis. Habil.-Schr. Universität Freiburg i. Br. 1965.

—, and H. G. KOCHEM: Immediate and delayed nephrotoxic nephritis in rats. The role of complement fixation, Amer. J. Path. 39, 379—392 (1961).

— L. REICH u. K. NAKANOIN: Unveröffentlicht.

Doz. Dr. K. NAKANOIN
Dept. Pathol., Publ. Health Inst.
of Kobe City, Japan

Dr. A. VOGT
Hygiene-Institut der Universität
Freiburg, Hermann-Herder-Str. 11