

## Review-Artikel

*Aus dem Institut für Pathologie  
Direktor: Prof. Dr. DDr. h. c. L. Cl. Schulz  
Abteilung für Immunpathologie  
Leiter: Prof. Dr. G. Trautwein  
der Tierärztlichen Hochschule Hannover*

### Immunkomplex-Krankheiten bei Mensch und Tieren

Von

G. TRAUTWEIN

*Mit 4 Abbildungen und 4 Tabellen*

Bei der immunologischen Auseinandersetzung des Organismus mit exogenen Antigenen entstehen häufig Antigen-Antikörper-Komplexe. Die Bildung derartiger Immunkomplexe stellt als solche einen physiologischen Vorgang dar, welcher dazu dient, körperfremdes Material zu neutralisieren und zu eliminieren. In den letzten Jahren mehren sich Befunde, wonach im Organismus unter bestimmten Bedingungen Immunkomplexe entstehen, die krankmachende Wirkung haben.

Bei einem Zweitkontakt mit homologem Antigen kann der sensibilisierte Organismus in verschiedener Weise immunologisch reagieren; grundsätzlich werden vier Reaktionstypen unterschieden (GELL und Mitarb., 1974). Bei dem *ersten Typ* der sogenannten *Überempfindlichkeitsreaktionen* reagieren Antigene mit IgE-Antikörpern (Reagine) auf sensibilisierten Mastzellen bzw. Blutbasophilen. Die Antigen-Antikörper-Reaktion löst eine Degranulierung dieser Zellen und die Freisetzung vasoaktiver Substanzen aus. Bei *Typ II* der Überempfindlichkeitsreaktionen richtet sich die Aktivität eines Antikörpers gegen Antigene auf bestimmten Zielzellen. Letztere werden auf direktem Wege zerstört, für die nachfolgende Phagozytose durch Makrophagen vorbereitet, oder es werden sogenannte Killer-Lymphozyten angelockt. *Typ IV* der Überempfindlichkeitsreaktionen betrifft die allergischen Reaktionen vom verzögerten Typ, an der im wesentlichen thymusabhängige Lymphozyten (T-Zellen) beteiligt sind.

Schließlich werden die Überempfindlichkeitsreaktionen vom *Typ III* durch Antigen-Antikörper-Komplexe ausgelöst. Immunkomplexe können sich

entweder, wie bei dem Arthusphänomen, lokal im Gewebe bilden; oder es entstehen, wie bei der Serumkrankheit, im Blut zirkulierende Immunkomplexe, die sich in bestimmten „Zielorganen“ niederschlagen und über die Aktivierung des Komplementsystemes sowie des Gerinnungssystemes eine pathogene Wirkung entfalten.

Eine weitere Erkenntnis der letzten Jahre ist, daß bei bestimmten Infektionskrankheiten des Menschen und der Tiere die klinischen Erscheinungen und pathologischen Organveränderungen nicht auf die direkte Wirkung des Infektionserregers zurückzuführen sind. Vielmehr entwickeln sich unter der Wirkung pathogener Immunkomplexe in bestimmten Organen Entzündungsprozesse. Im folgenden sollen 1. die Bedingungen dargestellt werden, unter denen Immunkomplexe eine pathogene Wirkung aufweisen können; 2. weiterhin ist die Beeinflussung der Immunantwort durch Immunkomplexe zu untersuchen; 3. schließlich werden die bislang bekannt gewordenen Immunkomplex-Krankheiten bei Mensch und Tieren dargestellt und von Krankheiten abgegrenzt, in deren Pathogenese die Rolle von Immunkomplexen zu vermuten, aber bislang noch unklar ist.

*Tabelle 1*  
Parameter der Pathogenität zirkulierender Immunkomplexe

---

I. Antigen
Größe des Antigens
Valenz des Antigens
Chemische Zusammensetzung des Antigens
Menge des Antigens und Bildungsrate
II. <i>Antikörper</i>
Immunglobulinklasse bzw. -subklasse
Antikörpervalenz
Antikörpermenge
Antikörper-Affinität
III. <i>Molares Verhältnis von Antigen zu Antikörper</i>
V. <i>Reaktivität des Komplementsystems</i>
IV. <i>Reaktivität des Monozyten-Makrophagensystems</i>

---

Nach THEOFILOPOULOS und DIXON (1979)

### Parameter der Pathogenität von Immunkomplexen

Es stellt sich zunächst die Frage, welche Eigenschaften Immunkomplexe (IK) haben müssen, um unter Umständen eine pathogene Wirkung zu entfalten (Tab. 1). Entstehung von IK, biologische Wirkungen und entzündungsauslösende Eigenschaften hängen offenbar von der Natur des Antigens und des Antikörpers sowie dem molaren Verhältnis der beiden Immunreaktanten ab (THEOFILOPOULOS u. DIXON, 1979, 1980). Auf der Seite des *Antigens* sind die Parameter Größe, Valenz und chemische Zusammensetzung wichtige Faktoren bei der Bildung von Immunkomplexen. Monovalente Antigene bilden mit ihren Antikörpern sehr kleine Komplexe; diese verbleiben lange in der Zirkulation, ohne sich in Geweben niederzuschlagen. Demgegenüber neigen multivalente Antigene mit zahlreichen Antigen determinanten dazu, mit den Antikörpern Komplexe mit hohem Vernetzungsgrad zu bilden. Die entstehenden IK sind entsprechend dem molaren Verhältnis von Antigen und Antikörper von sehr unterschiedlicher Zusammensetzung, wie auch ihre biologischen Wirkungen sehr variabel sind.

Auf der Seite des *Antikörpers* sind die für die mögliche Pathogenität von IK entscheidenden Faktoren die Immunglobulinklasse bzw. -subklasse und die

damit verbundene Antikörpervalenz sowie die Affinität des Antikörpers zu dem jeweiligen Antigen.

Allen Vorstellungen über die Pathogenese der Immunkomplex-Krankheiten liegen Befunde bei *in vitro*-Versuchen mit präzipitierenden Antikörpern zugrunde (CAMBIASO u. Mitarb., 1974; KABAT u. MAYER, 1967). Im Modell der *Immunpräzipitation* bildet sich nach Zugabe von Antigen zum homologen Antikörper ein Präzipitat (Abb. 1). Die Menge dieses Präzipitates steht in engem Zusammenhang mit den relativen Mengenverhältnissen von Antigen und Antikörper. Gibt man gleichbleibenden Antikörpermengen steigende Mengen des Antigens zu, so wird der anfängliche Bereich eines *Antikörperüberschusses* allmählich einen Punkt erreichen, an welchem ein optimales Antigen-Antikörper-Verhältnis herrscht und sich die größte Menge an unlöslichem Immunpräzipitat entwickelt (*Äquivalenzpunkt*). Setzt man die Zugabe von Antigen weiter fort, so wird das System in einen Bereich des *Antigenüberschusses* überführt, und die Präzipitatemenge nimmt fast linear wieder ab. In diesem Bereich des Antigenüberschusses nimmt die Größe der Komplexe immer weiter ab, während der Anteil löslicher Immunkomplexe zunimmt.

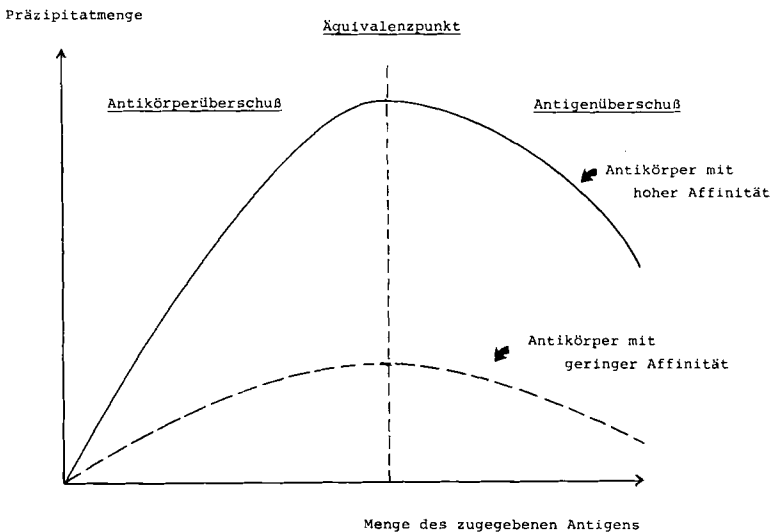


Abb. 1. Präzipitationskurven von Antikörpern mit hoher und geringer Affinität zum Antigen

Wie im Schema veranschaulicht, hängt die erhaltene Präzipitatemenge von der *Affinität* des jeweiligen Antikörpers ab. Präzipitierende Antikörper mit hoher Affinität bilden Komplexe mit hohem Vernetzungsgrad; d. h. die entstehende Präzipitatemenge ist größer als bei Antikörpern mit geringer Affinität.

Diesen *in vitro*-Befunden entsprechen analoge Beobachtungen in Tierversuchen (THEOFILOPOULOS u. DIXON, 1979). Es hat sich gezeigt, daß nicht den präzipitierenden Antikörpern mit sehr hoher bzw. sehr geringer Affinität die größte pathogene Wirkung zukommt. Vielmehr zeigen bei experimenteller Serumkrankheit Kaninchen mit Produktion von Antikörpern einer mittleren Affinität die ausgeprägtesten Krankheitserscheinungen und Läsionen in den Zielorganen.

Das *molare Verhältnis* von Antigen zu Antikörper bestimmt entscheidend die Wirkung von Immunkomplexen *in vivo*. Besitzt der Organismus eines hyperimmunisierten Tieres bereits präzipitierende Antikörper im Überschuß

und wird dann das Antigen an einer Körperstelle injiziert, so entwickelt sich ein lokales Immunpräzipitat. Diese Situation liegt bei dem klassischen *Arthus-Phänomen* vor (COCHRANE u. KOFFLER, 1973).

Umgekehrt sind die Verhältnisse bei der *akuten Serumkrankheit*, dem anderen *in vivo*-Modell einer Immunkomplex-Krankheit (Abb. 2). Bezüglich

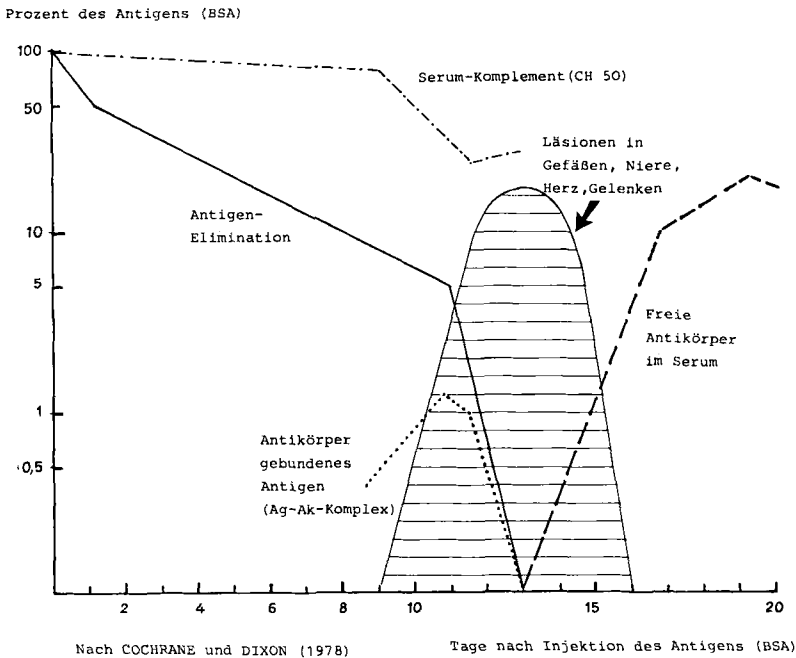


Abb. 2. Immunphänomene bei akuter Serumkrankheit

der Pathogenese der Serumkrankheit verfügen wir heute über sehr genaue Vorstellungen, die auf den grundlegenden Untersuchungen von DIXON und Mitarbeitern basieren (DIXON u. Mitarb., 1961; DIXON, 1963; COCHRANE u. KOFFLER, 1973). Die akute Serumkrankheit wird durch eine einmalige Injektion einer großen Menge eines heterologen Proteins (z. B. bovines Serumalbumin, BSA) in ein Kaninchen induziert (COCHRANE u. DIXON, 1978). In der Frühphase, wenn der Organismus mit der Antikörperbildung beginnt, besteht zunächst eine Situation des extremen Antigenüberschusses. Das Antigen wird innerhalb von zwei Tagen rasch, danach relativ langsam aus der Zirkulation eliminiert, und es wird ein Gleichgewichtszustand zwischen intra- und extravaskulärem Antigen erreicht. In dem Maße wie Antikörper gebildet wird, bindet sich dieser an das im Blut zirkulierende Antigen. Die frühen Immunkomplexe mit starkem Antigenüberschuß sind klein, fixieren wenig Komplement und sind noch wenig entzündungserregend. Erst die IK mit leichtem Antigenüberschuß scheinen pathogene Wirkung nach Ablagerung in den Zielorganen zu haben. Werden die Versuchstiere zwischen dem 9. und 14. Tag nach Erstinjektion getötet, so lassen sich entzündliche Prozesse in den Nierenglomerula, Gefäßwänden, Synovialmembranen und im Plexus chorioideus des Gehirns nachweisen. In dieser Phase sind im Blut weder freies Antigen, noch Antikörper, andererseits aber lösliche IK vorhanden. Vorübergehend kommt es zu einem Abfall des Komplementspiegels. Die Ablagerung verschiedener Komponenten der IK wie Immunglobuline, Komplementfaktoren und Antigen kann

mit Hilfe der Immunfluoreszenz- bzw. Immunperoxydase-Technik sichtbar gemacht werden. In der letzten Phase steigt ab dem 14. Tag freier Antikörper im Blut kontinuierlich an, und die entzündlichen Organläsionen klingen bis zum 28. Tag wieder ab. Insgesamt hat sich in zahlreichen Versuchen am Modell der Serumkrankheit gezeigt, daß den Immunkomplexen die größte pathogene Wirkung zukommt, die sich bei geringem Antigenüberschuß bilden. Derartige IK sind von mittlerer Größe, zirkulieren in löslicher Form, fixieren Komplement und können somit in verschiedenen Organen eine pathogene Wirkung entfalten. Demgegenüber werden die im Äquivalenzbereich entstehenden großen IK durch das RES eliminiert und sind somit von geringer Pathogenität (THEOFILOPOULOS u. DIXON, 1980).

### Biologische Wirkungen von Immunkomplexen

#### Aktivierung des Komplementsystems

Eine fundamentale Wirkung von Immunkomplexen liegt in der Aktivierung des Komplementsystems (Abb. 3). Als entzündungsauslösendem Faktor kommt dem Komplementfaktor C 3 eine besondere Bedeutung zu (MÜLLER-EBERHARD, 1975). Der Faktor C 3 kann über den *klassischen* oder den *alternativen Weg* (Properdin-System) aktiviert werden (GÖTZE u. MÜLLER-EBERHARD, 1976). Wesentlich ist, daß hierbei das C 3-Molekül in Fragmente mit unterschiedlicher biologischer Wirkung gespalten wird: C 3 b löst die Aktivierung weiterer Faktoren der Komplement-Sequenz, nämlich C 5, C 6 und C 7 aus; C 3 a wirkt chemotaktisch auf Granulozyten, und C 3 e bewirkt eine Rekrutierung von Granulozyten aus dem Knochenmark.

#### Klassischer Weg

Immunkomplexe  
(IgG, IgM)

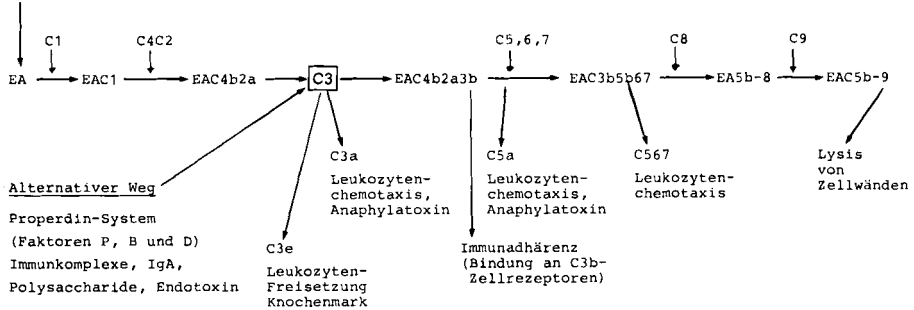


Abb. 3. Klassischer und alternativer Weg der Komplementaktivierung

Wird C 3 b als Bestandteil eines IK über Zellrezeptoren an die Membran von Makrophagen gebunden (Immunadhärenz), so wird die Endozytose von IK durch Makrophagen induziert. Da B-Lymphozyten gleichfalls über Rezeptoren für C 3 b — C 4 b, C 1 q und außerdem für Immunglobulin-Fc (IgG, M, A, E) verfügen, können Immunkomplexe an B-Lymphozyten gebunden werden. Dies ergibt die Möglichkeit, daß Immunkomplexe die Immunantwort regulieren (SEDLACEK, 1980; THEOFILOPOULOS u. DIXON, 1980). T-Lymphozyten können IK über IgM Fc (T $\mu$ )- bzw. IgG Fc (T $\gamma$ )-Rezeptoren binden.

Die kleineren Spaltprodukte der Faktoren C 3 bzw. C 5, C 3 a und C 5 a, sind durch die Fähigkeit gekennzeichnet, neutrophile Granulozyten chemotaktisch anzulocken (Leukotaxin) und somit eine örtliche Entzündung sowie über lysosomale Enzyme eine Gewebsschädigung auszulösen. Außerdem bewirken

sie als Anaphylatoxine eine Degranulation von Mastzellen, was zur Freisetzung von Histamin und anderer vasoaktiver Stoffe aus diesen Zellen führt.

Beim Menschen könnte die Lokalisation zirkulierender IK in den Nierenglomerula durch einen C 3 b-Rezeptor, der in mesangialen und epithelialen Zellen der Glomerula lokalisiert ist, gefördert werden (GELFAND u. Mitarb., 1975; SEDLACEK, 1980).

Die pathogene Bedeutung des Komplementsystemes erhellt auch aus experimentellen Untersuchungen am Modell der Serumkrankheit: Nach Dekomplementierung eines Kaninchens mit Cobra-Schlangengift kommt es nicht zur Manifestation der Krankheit in den Nieren und kleinen Gefäßen (COCHRANE u. KOFFLER, 1973).

#### *Wirkung auf das Blutgerinnungssystem*

Komplementbindende Immunkomplexe können mit anderen Plasmaproteinsystemen wie dem *Blutgerinnungssystem*, dem *fibrinolytischen* sowie dem *Kallikrein-Kininsystem* in Reaktion treten (COCHRANE u. WUEPPER, 1971). Die Einwirkung auf das Blutgerinnungssystem läuft über den Hageman-Faktor (Faktor XII), wobei dieser über intermediäre Faktoren, die bisher noch nicht eindeutig identifiziert werden konnten, aktiviert wird. Nur lösliche, monovalente IK vermögen den Hageman-Faktor direkt zu aktivieren (SEDLACEK, 1980). Eine weitere interessante Beziehung zum Blutgerinnungssystem ist in der Aggregation von Blutplättchen (Thrombozyten) durch IK zu sehen. Nach Bindung von IK an Thrombozyten wird der Plättchenfaktor 3 (PF<sub>3</sub>) freigesetzt. Die Wechselwirkung zwischen dem fibrinolytischen und dem Komplementsystem besteht darin, daß Plasmin neben seiner fibrinolytischen Wirkung auch die Fähigkeit besitzt, die Komplementfaktoren C 1 und C 3 zu aktivieren (SEDLACEK, 1980).

#### *Wechselwirkung mit Zellen*

Immunkomplexe können durch Interaktion mit Oberflächenrezeptoren eine Reihe von Zellen aktivieren. So besitzen *Makrophagen* auf ihrer Oberfläche neben Rezeptoren für C 3 b auch solche für das Fc-Fragment des Immunglobulins IgG (IgG Fc); sie vermögen daher IK an die Zellmembran zu binden (HAY u. Mitarb., 1972). Auf diese Weise wird die Endozytose von IK durch Makrophagen und damit deren Elimination aus der Zirkulation eingeleitet. Außerdem löst die Phagozytose von IK durch Makrophagen die Freisetzung hydrolytischer, gewebezerstörender Enzyme aus. Makrophagen binden und phagozytieren optimal solche IK, die einen hohen Vernetzungsgrad aufweisen (Äquivalenzzone); während die Phagozytose von IK mit Antigenüberschuß bedeutend geringer ist (SEDLACEK, 1980). Interessanterweise kommt es im Gefolge einer IK-Phagozytose zur Aktivierung von Makrophagen, d. h. einer Steigerung ihrer Syntheseleistungen. Sie produzieren und sezernieren dann vermehrt Komplementprotein (C 3), Interferon und Pyrogen (UNANUE, 1976).

Ähnlich wie Makrophagen verfügen auch *neutrophile Granulozyten* über Rezeptoren für Immunglobuline (IgG Fc) sowie Komplementfaktoren (C 3 b, C 4 b, C 3 a, C 5 a); sind also in der Lage, IK an die Zelloberfläche zu binden und somit die Phagozytose einzuleiten (THEOFILOPOULOS u. DIXON, 1980).

Bedeutsam für das Verständnis der Pathogenese von Immunkomplexkrankheiten sind schließlich Befunde, wonach bei den Spezies Mensch, Rind, Schaf, Ziege und Schwein IK über IgG Fc-Rezeptoren an *Thrombozyten* binden können. Bei anderen Tierarten wie Pferd, Hund, Katze, Kaninchen, Ratte, Maus erfolgt diese Bindung über C 3 b-Rezeptoren. Die unmittelbare Folge ist

eine Aggregation der Blutplättchen und die Freisetzung von Nukleotiden und vasoaktiven Aminen wie Serotonin und Histamin (SEDLACEK, 1980; THEOFILOPOULOS u. DIXON, 1980).

### Immunkomplexe und Immunantwort

Immunkomplexe können die humorale und zelluläre Immunantwort in vielfältiger Weise beeinflussen. Die Wechselwirkung zwischen IK und Immunreaktionen erscheint paradox, da es Befunde gibt, wonach IK die Immunantwort hemmen können; während sie in anderen Systemen verstärkt wird (THEOFILOPOULOS u. DIXON, 1979; WHO, 1977). Die Beeinflussung der Immunantwort basiert auf der Interaktion von IK mit B- und T-Zellen, die Fc-, C- bzw. Antigen-Rezeptoren besitzen sowie auf der Adhärenz von IK an dendritische Makrophagen in lymphatischen Organen. Bei der *Suppression* der Immunantwort kommt zunächst in Betracht eine Interaktion von IK mit Antigen- und Fc-Rezeptoren auf B-Zellen, die antigen-spezifisch oder antigen-unspezifisch sein kann. Weitere Möglichkeiten sind die unspezifische Freisetzung von Suppressorfaktoren durch B-Zellen, die Hemmung der Antikörpersekretion in Plasmazellen, die Aktivierung von Suppressor-T-Zellen, die Blockade von Antigenrezeptoren auf T-Zellen, die Hemmung von T- und B-Zellinteraktionen sowie die Freisetzung von Faktoren aus Makrophagen, welche B- und T-Zellen supprimieren.

Die *Verstärkung* der Immunreaktion könnte darauf beruhen, daß sich zirkulierende Immunkomplexe rascher in Lymphfollikeln lymphatischer Organe lokalisieren und damit Antigene verstärkt zur Wirkung kommen. Auch erfolgt die Bindung von in IK enthaltenen Antigenen an Antigen-Rezeptor-haltige Zellen intensiver als bei freiem Antigen. Schließlich ist die intrazelluläre Verarbeitung von Antigenen in IK durch Makrophagen wirkungsvoller. Erwiesen ist auch eine Stimulation von T-Helferzellen durch IK.

### Pathogenese der Immunkomplex-Krankheiten

In der *Pathogenese* der Immunkomplex-Krankheiten kommen grundsätzlich drei Pathomechanismen in Betracht. Der Antikörper kann mit Strukturantigenen auf der Oberfläche interzellulärer Substanzen reagieren. Ist der Antikörper beispielsweise gegen Basalmembranen gerichtet, entwickeln sich die *Anti-Basalmembran-Antikörper-induzierten Krankheiten*, deren bekannteste Beispiele die durch anti-glomeruläre Basalmembran-Antikörper ausgelöste Glomerulonephritis oder Masugi-Nephritis sowie das Goodpasture-Syndrom des Menschen mit Glomerulonephritis, tubulo-interstitieller Nephritis und Lungenblutung darstellen (THEOFILOPOULOS u. DIXON, 1979).

Bei einer zweiten Reaktionsart reagiert der im Blut zirkulierende Antikörper mit einem in die interstitielle Flüssigkeit abgegebenen oder injizierten Antigen. Der Prototyp dieser Reaktion ist das *Arthus-Phänomen*.

Schließlich kann Antikörper mit löslichen Antigenen in der Zirkulation reagieren (Abb. 4). Die im Blut sich bildenden *zirkulierenden Immunkomplexe* werden entweder von Phagozyten des Blutes und der Gewebe beseitigt, oder werden in bestimmten Gefäßstrukturen und Organen mit Ausscheidungs- und Filterfunktionen niedergeschlagen und induzieren in der Folge eine *Immunkomplex-Krankheit* (COCHRANE u. DIXON, 1978). Die Ablagerung zirkulierender IK hängt offenbar vom Bauprinzip des jeweiligen Zielorganes ab. Es ist auffällig, daß Immunkomplexe insbesondere in solchen Organen angetroffen werden, die eine hohe Durchflußrate des Blutes pro Einheit der Gewebemasse aufweisen: Nierenglomerula, Plexus chorioideus im ZNS, Synovialis, Haut und Uvea. Aus anatomischen Gründen verfangen sich zirkulierende IK beson-

ders leicht in diesen Lokalisationen; diese Organe stellen demnach „Risikoorgane“ bei Immunkomplex-bedingten Krankheiten dar (COCHRANE u. KOFFLER, 1973).

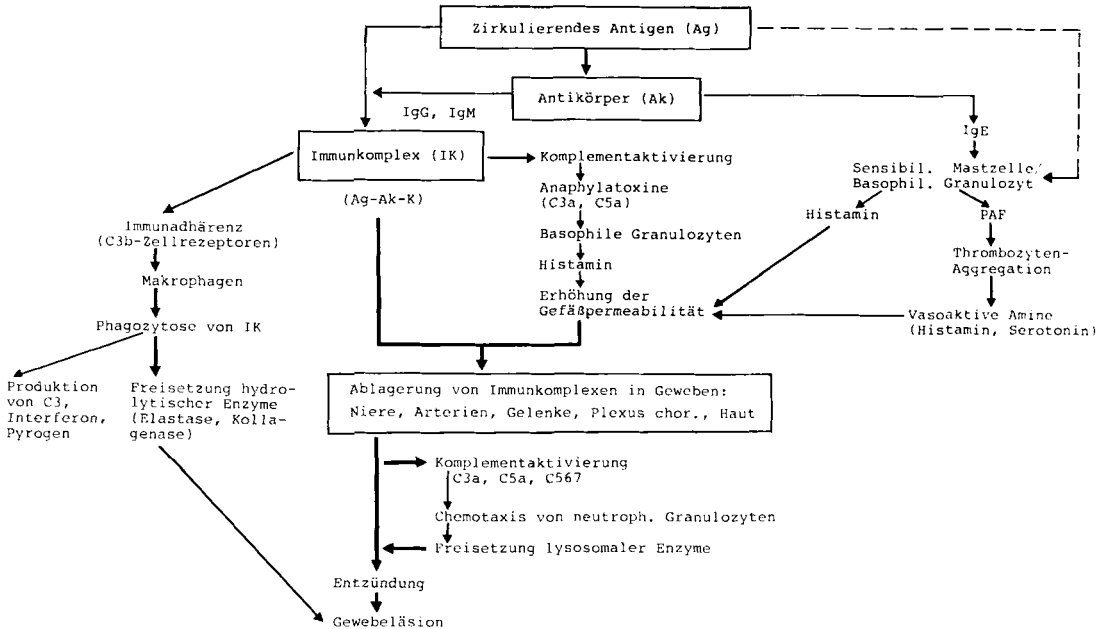


Abb. 4. Pathogenese der Immunkomplex-Krankheit

Im Blut zirkulierende IK wirken als solche noch nicht pathogen; sie werden erst nach Eindringen in das Gewebe und Aktivierung humoraler und zellulärer Mediatoren wirksam. Die Durchdringung von Gefäßwänden stellt nun nicht einen einfachen Diffusionsvorgang dar, sondern es bedarf zunächst einer Erhöhung der Gefäßpermeabilität. Entsprechend einer Hypothese von COCHRANE und KOFFLER (1973) werden bei einer Immunantwort nicht nur Immunglobuline der Klassen IgG und IgM, sondern auch IgE-Antikörper gebildet. Letztere binden sich an Rezeptoren von Mastzellen bzw. Blutbasophilen und „sensibilisieren“ diese Zellen. Bei erneutem Antigen-Kontakt setzen die IgE-beladenen Zellen einen plättchenaktivierenden Faktor (PAF) frei, welcher Thrombozyten aggregiert und die Freisetzung vasoaktiver Substanzen, insbesondere von Histamin induziert. Unter der Wirkung von Histamin erweitern sich Spalten zwischen den Endothelzellen, was den Austritt größerer Molekülkomplexe aus dem Gefäß ermöglicht. Auf diese Weise läßt sich die initiale subendotheliale Ablagerung von IK entlang den Basalmembranen der kleinen Gefäße erklären. Der Mechanismus der Histamin-Freisetzung aus Thrombozyten ist komplementabhängig; denn bei Kaninchen mit genetisch determiniertem C 6-Mangel läßt sich die Reaktion nicht auslösen.

Die bei der Komplementaktivierung entstehenden Anaphylatoxine C 3 a und C 5 a vermögen gleichfalls die Gefäßpermeabilität am Reaktionsort zu erhöhen. Schließlich induziert auch die direkte Bindung von IK an Thrombozyten über die Fc- bzw. C-Rezeptoren eine Freisetzung vasoaktiver Amine.

Die in der Zirkulation eingeleitete Komplementaktivierung führt zur Bildung von chemotaktisch wirksamen Spaltprodukten (C 3 a, C 5 a) sowie des Komplexes C 5 6 7 mit Anlockung von neutrophilen Granulozyten. Unter der Wirkung der von diesen Zellen freigesetzten lysosomalen Enzyme entwickelt



sich schließlich die örtliche Entzündung und Gewebeläsion. Letztere wird zusätzlich intensiviert durch die Wirkung hydrolytischer Enzyme, die aus Makrophagen freigesetzt werden.

### Ursachen der Persistenz zirkulierender Immunkomplexe

Das Beispiel der Pathogenese der akuten Serumkrankheit zeigt, daß nach vollständiger Elimination des auslösenden Antigens die im Gefolge von Immunkomplex-Ablagerungen entstandenen entzündlichen Organveränderungen wieder abklingen. Es erhebt sich die Frage, welche Faktoren möglicherweise für die Persistenz von IK bei den bekannten spontanen Immunkomplex-Krankheiten bestimmend sind.

Zunächst könnte eine *mangelhafte Elimination* von IK aus dem Blut durch das Monozyten-Makrophagen-System in Betracht kommen; d. h. eine Blockade des RES durch Überlastung, etwa durch Bakterien, Viren, denaturierte Proteine, würde die clearance der IK verlangsamen. Eine Dämpfung der Makrophagenaktivität nach Medikation mit Glukokortikosteroiden begünstigt gleichfalls die Persistenz der Komplexe in der Zirkulation und disponiert für die Entstehung einer Immunkomplex-Krankheit (ATKINSON u. FRANK, 1974; HAAKENSTAD u. Mitarb., 1975).

Im Mechanismus der Phagozytose von IK spielt das Komplementsystem eine wichtige Rolle. Ein *Mangel* an bestimmten *Komplementfaktoren*, wie bei Patienten mit kongenitaler Defizienz der Komponenten C 1 oder C 2, wird daher die Eliminationsrate der IK herabsetzen. Dies könnte die Häufung von Krankheiten mit Auftreten von IK (Dermatomyositis, hämolytische Anämie, Lupus erythematodes) erklären (LEDDY u. Mitarb., 1975).

Ein „ungünstiges“ *Antigen-Antikörper-Verhältnis* beeinflusst gleichfalls die Eliminationsrate der IK, da für die Phagozytose der IK durch Makrophagen eine bestimmte kritische Mindestgröße erforderlich ist. Zunächst kann eine Situation des Antigen-Überschusses wie bei Immunmangelkrankheiten vorliegen. Die in der Zirkulation sich bildenden IK bleiben klein und entgehen dadurch einer vollständigen clearance. Weitere Beispiele sind persistierende Virusinfektionen wie Virushepatitis des Menschen oder Aleutenkrankheit der Nerze. Bei diesen Infektionen gelingt es dem Organismus offenbar nicht, das Virus zu eliminieren. Über einen langen Zeitraum bilden sich Virus-Virusantikörperkomplexe, die laufend in den Zielorganen abgelagert werden und somit die Immunkomplex-Krankheit perpetuieren. Eine analoge Situation liegt dann vor, wenn im Organismus laufend autoantigenes Material anfällt, welches die Bildung zirkulierender Immunkomplexe ermöglicht.

Eine weitere Möglichkeit könnte sein, daß das *Antigen* nur wenige *Determinanten* trägt, was die Entstehung eines größeren Netzwerkes zwischen den Immunreaktanten erschwert. In diesem Fall würden die entstehenden IK klein bleiben, lange im Blut zirkulieren und einer Elimination durch das RES entgehen. Eine derartige Pathogenese wird bei den im Gefolge einer Sensibilisierung gegen bestimmte Arzneimittel (Haptene) entstehenden Immunkomplex-Krankheiten erwogen (THEOFILOPOULOS u. DIXON, 1979).

Schließlich scheint die *Affinität des Antikörpers* eine Rolle in der Pathogenese zu spielen (SOOTHILL u. STEWARD, 1971). Eine hohe Produktion von Antikörper mit niederer Affinität, d. h. schwacher Bindung an das Antigen ist möglicherweise der häufigste Grund für das Auftreten von Immunkomplex-Krankheiten. In diesem Fall wird das Netzwerk in den IK klein und wenig stabil sein. Es bilden sich laufend IK mit Antigenüberschuß, was als Ursache einer mangelhaften Immunelimination des Antigens angesehen wird (STEWARD, 1979). Bei experimenteller neonataler Lymphochoriomeningitis (LCM)

wurde gefunden, daß nur die Mäusestämme, die Antikörper niederer Affinität produzierten, eine Immunkomplex-Glomerulonephritis entwickelten (OLDSTONE u. DIXON, 1969; SOOTHILL u. STEWARD, 1971). Analoge Befunde wurden bei Mäusen mit murinem Lupus erythematodes erhoben. Demgegenüber vermögen Antikörper mit hoher Affinität Antigene offenbar rascher und wirkungsvoller aus der Zirkulation zu eliminieren. Aus diesen Beobachtungen ergibt sich die interessante Hypothese, daß das Auftreten einer Immunkomplex-Krankheit mit einer *genetischen Disposition* für die Produktion von Antikörpern mit niederer Affinität assoziiert sein könnte. Da es derartigen Antikörpern nicht gelingt, Antigene wirkungsvoll aus der Zirkulation zu entfernen, kommt es zur Persistenz von Antigenen im Blut und zur perpetuierenden Bildung von pathogenen IK mit Antigenüberschuß.

### Diagnose von Immunkomplex-Krankheiten

Der Nachweis von Immunkomplexen in biologischen Flüssigkeiten impliziert noch nicht, daß diese in der Pathogenese einer bestimmten Krankheit eine Rolle spielen. Bei der Diagnose einer Immunkomplex-Krankheit kommt daher häufig der *immunhistologischen Untersuchung* entscheidende Bedeutung zu. Der immunhistologische Nachweis von Immunkomplex-Ablagerungen in den Zielorganen wie Niere, Arterien, Gelenke, Plexus chorioideus, Auge, Haut u. a. wird mittels Immunfluoreszenz- oder Immunperoxydase-Technik geführt. Hiermit lassen sich in den jeweiligen Organläsionen Immunglobuline und Komplementfaktoren, bei einzelnen Krankheiten auch Antigene identifizieren. In der Niere weist ein charakteristisches granulär-scholliges Ablagerungsmuster in den Glomerula auf eine Glomerulopathie vom Immunkomplex-Typ hin (THEOFILOPOULOS u. DIXON, 1979, 1980). Darüber hinaus läßt sich aus isolierten Glomerula Immunglobulin mit Puffer im sauren pH-Bereich eluieren und anschließend der Versuch machen, die Antikörperspezifität zu bestimmen (WOODROFFE u. WILSON, 1977).

In den letzten Jahren sind eine Reihe von Methoden entwickelt worden, die es ermöglichen, IK direkt in Körperflüssigkeiten nachzuweisen (Tab. 2). Diese Methoden lassen sich in zwei Gruppen unterteilen: die *antigen-spezifischen* und die *antigen-unspezifischen Nachweismethoden* (JONES u. ORLANS, 1981; WHO, 1977; SCHUR, 1978; THEOFILOPOULOS u. DIXON, 1979, 1980; ZUBLER u. LAMBERT, 1977). Während die erste Gruppe im wesentlichen nur bei einzelnen Krankheiten zum Erfolg führte, hat die zweite Gruppe breite klinische Anwendung gefunden.

*Antigen-spezifische Nachweismethoden.* Bei virushaltigen IK ließ sich mit der Methode der Immunpräzipitation mit Antiseren gegen IgG, IgM bzw. C der Virustiter im Serum signifikant senken (THEOFILOPOULOS u. DIXON, 1979). Beispielsweise sinkt die Infektiosität des Serums von Mäusen, die mit dem Laktat-Dehydrogenase-Virus infiziert sind, nach Herauspräzipitieren der Immunglobuline deutlich ab (NOTKINS u. Mitarb., 1966). Bei einer anderen Methode wird die Bindung von Virus (z. B. Hepatitis-Virus, Polyoma-Virus) an Ig bzw. C durch die elektronenmikroskopische Untersuchung von Ultrazentrifugen-Sedimenten sichtbar gemacht (THEOFILOPOULOS u. DIXON, 1979). Schließlich können Antigene als Bestandteile von IK nachgewiesen werden, wenn man zunächst die IK an Zellen mit Fc- bzw. C-Rezeptoren binden läßt und in einem zweiten Schritt nach Elution das Antigen mit einem markierten Antiserum nachweist. Das Prinzip weiterer Methoden liegt darin, in Immunkomplexen Antigen von Antikörper zu dissoziieren und danach beide Reaktanten zu identifizieren und quantitativ zu bestimmen. So gelang es beispielsweise in Seren von Ratten mit Gross-Virus-induzierter Leukose IK nachzu-

Tabelle 2

Methoden zum Nachweis von Immunkomplexen

- 
- A. *Physikochemische Methoden*  
 Analytische Ultrazentrifugation  
 Dichtegradienten-Ultrazentrifugation  
 Gelfiltration  
 Polyäthylenglykol-Präzipitation (PEG)  
 Präzipitation in der Kälte (Kryoglobuline)  
 Nephelometrischer Nachweis
- B. *Biologische Methoden*  
 a) *Reaktion mit Komplementfaktoren*  
 C 1 q-Immundiffusion in Agarose  
 C 1 q-Radioimmunoassay  
 C 1 q-PEG-Test  
 Nachweis von C 3- und C 1-Spaltprodukten  
 Konglutinin-Radioimmunoassay  
 b) *Reaktion mit Fc-Rezeptoren auf Zellen*  
 Thrombozyten-Aggregationstest  
 c) *Reaktion mit C-Rezeptoren auf Zellen*  
 Raji-Zell-Test (C 1 q, C 3 b-Rezeptoren)  
 d) *Reaktion mit Rheumafaktor*  
 Rheumafaktor-Test  
 e) *Nachweis von IK in neutrophilen Granulozyten*
- 

weisen, die aus gp 70-Antigen der Virushülle und gp 70-Antikörper bestanden (TUCKER u. Mitarb., 1978).

*Antigen-nichtspezifische Nachweismethoden.* Unter diesen Methoden sind es zunächst *physikochemische Verfahren*, mit welchen zirkulierende IK nachgewiesen werden können. Zu diesen rechnen die Präzipitation von Kryoglobulinen in der Kälte, die Präzipitation von IK durch Polyäthylenglycol, die Ultrazentrifugen-Analyse, die Gelfiltration sowie der nephelometrische Nachweis (THEOFILOPOULOS u. DIXON, 1979, 1980).

Breite Anwendung haben einige *biologische Methoden* gefunden, die auf der Reaktion der Immunkomplexe mit Komplementfaktoren, Komplement- bzw. Fc-Rezeptoren auf Zellen sowie mit Rheumafaktor beruhen. Die erste Gruppe von Methoden benutzt die biologische Eigenschaft von IK mit dem Komplementsystem zu reagieren. Methoden mit Verwendung bestimmter Zellen basieren auf dem Prinzip, daß IK mit Fc- bzw. C-Rezeptoren auf der Zelloberfläche in Reaktion treten, und daß sich nach der Bindung von IK bestimmte Eigenschaften dieser Zellen ändern.

### Antigene Bestandteile zirkulierender Immunkomplexe

Bei den verschiedenen Immunkomplexkrankheiten der Menschen und der Tiere kommen *körperfremde* oder *exogene* sowie *körpereigene* oder *Autoantigene* als antigene Bestandteile von IK in Betracht (Tab. 3, 4). Dies ergibt sich aus der Bestimmung der Spezifität der in Immunkomplexen enthaltenen Antikörper bzw. der direkten Identifizierung des betreffenden Antigens. Allerdings hat sich bislang nur bei einem kleinen Teil der Immunkomplex-Krankheiten die Natur des jeweiligen Antigens aufklären lassen (THEOFILOPOULOS u. DIXON, 1979, 1980; McCLUSKEY u. Mitarb., 1978).

### Antigene bei Infektionskrankheiten

Einzelne Infektionskrankheiten des Menschen sind durch das Auftreten zirkulierender IK im Blut und die Manifestation einer Immunkomplex-Krankheit charakterisiert.

*Bakterielle Infektionen.* Es gilt als gesichert, daß die Poststreptokokken- Glomerulonephritis als Folge einer Ablagerung von IK entsteht. Bei über 90 % der Patienten mit bakterieller Endokarditis lassen sich zirkulierende IK nachweisen. Als Komplikation der Meningokokken-Infektion wurde eine durch Ablagerung von IK ausgelöste Arthritis und Vaskulitis erkannt (THEOFILOPOULOS u. DIXON, 1979, 1980). Zu den lokalen, durch IK ausgelösten Immunreaktionen vom Typ des Arthus-Phänomens ist die allergische Pneumonitis (Alveolitis) bei Rindern, die gegen Aktinomyzeten der Gattung *Micropoly-spora faeni* sensibilisiert sind, zu rechnen (WILKIE, 1976).

*Tabelle 3*  
Immunkomplex-Krankheiten des Menschen

---

A. <i>Exogene Antigene</i>
I. <i>Infektionserreger</i>
1. Bakterien:
Poststreptokokken-Glomerulonephritis
Bakterielle Endokarditis
Meningokokken-Arthritis und -Vaskulitis
2. Virusarten:
Dengue-Fieber
Cytomegalie
Hepatitis, Typ B
3. Protozoen:
Malaria
Trypanosomiasis
Toxoplasmose
4. Helminthen:
Schistosomiasis
II. <i>Arzneimittel und Vakzinen</i>
B. <i>Endogene Antigene</i>
1. Immunglobulin-Antigene:
Rheumatoide Arthritis
Cryoglobulinämie
2. Nukleäre Antigene:
Lupus erythematodes disseminatus
Andere Autoimmunkrankheiten
3. Tumor-Antigene:
Leukämie, Lymphosarkom, Melanom,
Karzinom
C. <i>Unbekannte Antigene bei Krankheiten mit Immunkomplexen</i>
1. Kutane Vaskulitis; Periarteriitis nodosa
2. Chronische Glomerulonephritis
3. Idiopathische Thrombozytopenische Purpura
4. Primäre biliäre Zirrhose
5. Pemphigus

---

*Virusinfektionen.* Virusinfektionen sind relativ häufig mit der Entstehung von IK bzw. einer Immunkomplex-Krankheit verbunden; dies trifft insbesondere für die persistierenden Virusinfektionen zu. Hierbei reagiert im Blut Virus oder Virusantigen mit Virusantikörper unter Bildung von Immunkomplexen, die unter bestimmten Bedingungen in Geweben abgelagert werden und Entzündung auslösen (OLDSTONE, 1975). Beispiele beim *Menschen* sind das Dengue-Fieber, bei welchem zirkulierende IK und Ablagerungen von IK auf Blutlymphozyten und im Gewebe nachgewiesen wurden (THEOFILOPOULOS u. DIXON, 1979, 1980). Bei kongenitalen Infektionen mit dem Cytomegalievirus

sind gleichfalls zirkulierende IK aufgetreten, und in den Nierenglomerula ließen sich Ig und C als Immunkomplex-Komponenten erkennen. In neueren Untersuchungen gelang es, interessante immunpathologische Zusammenhänge bei der Hepatitis, Typ B, aufzuklären (THEOFILOPOULOS u. DIXON, 1979). Zunächst ließen sich in Patientenserum IK nachweisen, welche HBs bzw. HBe als Antigene enthielten. Immunhistologisch fanden sich HBs-Antigen-haltige Immunkomplexe in entzündlich veränderten Arterienwänden und HBs- oder HBe-Antigen-haltige Immunkomplexe in Nierenglomerula, so daß die bei bestimmten Verlaufsformen der Typ B-Hepatitis auftretenden extrahepatischen Komplikationen wie Arteriitis und Glomerulonephritis als Folge einer Immunkomplex-Ablagerung interpretiert werden können (ITO u. Mitarb., 1981). Eine analoge Pathogenese von Glomerulopathien ist bei einer Reihe von Virusinfektionen wie Mumps, Infektiöse Mononukleose, Subakute Sklerosierende Panencephalitis und Coxsackie B-Infektion zu vermuten, aber bislang noch nicht gesichert.

*Tabelle 4*  
Immunkomplex-Krankheiten der Tiere

- 
- A. *Exogene Antigene*
- I. *Infektionserreger*
1. Bakterien und Pilze:  
Pneumonitis des Rindes (*Micropolyspora faeni*)
  2. Virusarten:  
Murines Leukose-Virus (MLV)  
Felines Leukose-Virus (FeLV)  
Lymphozytäre Choriomeningitis der Maus (LCM)  
Lactat-Dehydrogenase-Virus der Maus  
Aleutenkrankheit der Nerze (Parvovirus)  
Infektiöse Anämie des Pferdes (Onkornavirus)  
Bovine Virusdiarrhoe-Mucosal Disease des Rindes (Togavirus)  
Europäische Schweinepest (Togavirus)  
Afrikanische Schweinepest  
Kanines Adenovirus, Typ I (CAV-1)  
Feline Infektiöse Peritonitis (FIP, Corona-Virus)
- B. *Endogene Antigene*
1. Immunglobulin-Antigene:  
Rotlauf-Polyarthritits
  2. Nukleäre Antigene:  
Lupus erythematodes disseminatus der Maus  
Lupus erythematodes disseminatus des Hundes  
Autoimmune Thyreoiditis des Huhnes (Obese strain)
- C. *Unbekannte Antigene bei Krankheiten mit Immunkomplexen*
1. Periarteriitis nodosa
  2. Chronische Glomerulonephritis
  3. Pemphigus des Hundes
- 

Die bei *Inzuchtmäusen* der Stämme NZB bzw. NZB/NZW auftretenden Immunkomplex-Ablagerungen in den Nierenglomerula setzen sich aus DNS, IgG und C 3 zusammen. Außerdem erweist sich der aus Nieren von NZB-Mäusen mit Immunkomplex-Glomerulopathie eluierte Antikörper als DNS-Antikörper (COCHRANE u. KOFFLER, 1973). Da sich immunhistologisch mit Antiserum gegen murines Leukose-Virus (MLV) dieses Virusantigen in Nierenglomerula lokalisieren ließ, war es naheliegend, auch Antigene des murinen Leukosevirus als Reaktanten in den IK zu vermuten. Vor kurzem gelang es, aus dem Serum von Mäusen mit spontanem murinem Lupus erythematodes

IK zu isolieren, die Gp 70 eines Leukosevirus als Antigen und anti-Gp 70 als Antikörper enthielten (IZUI u. Mitarb., 1979, 1981). Alle bisher gewonnenen Befunde sprechen dafür, daß, ähnlich wie bei NZB-Mäusen, auch bei mit Leukosevirus infizierten Mäusen (AKR, SL/Ni u. a.) die Glomerulopathie und Arteriitis einer analogen Immunkomplex-Pathogenese folgt (COCHRANE u. KOFFLER, 1973; YOSHIKI u. Mitarb., 1979). So ließ sich bei AKR-Mäusen mit einer durch das Gross-Leukosevirus (MuLV) induzierten Leukose zu 90 % Immunkomplex-Glomerulonephritis nachweisen (OLDSTONE u. Mitarb., 1976). Der aus den Glomerula eluierte Antikörper reagierte mit den Antigenen Gp 70, Gp 45 und p 30 des murinen Leukosevirus. Bei der durch das Gross-Leukosevirus induzierten Ratten-Leukose gelang es durch eine Kombination verschiedener Methoden aus den Seren IK zu isolieren, die aus Gp 70-Antigen und Gp 70-Antikörper zusammengesetzt waren (TUCKER u. Mitarb., 1978).

Eine neuere Studie zeigte das Vorkommen zirkulierender Immunkomplexe bei Katzen, deren Blutleukozyten immunfluoreszenzmikroskopisch für das Feline Leukosevirus (FeLV) positiv waren, bzw. bei Katzen, die bereits eine Leukose entwickelt hatten. Zirkulierende IK waren mit einer deutlichen Hypokomplementämie korreliert (DAY u. Mitarb., 1980). Diese Befunde bieten eine mögliche Erklärung für die Immunpathogenese der bei Katzen auftretenden membranösen Glomerulonephritis (ANDERSON u. JARRETT, 1971).

Auch bei bestimmten Formen der *Lymphozytären Choriomeningitis der Mäuse* konnte eine Immunkomplex-Pathogenese aufgezeigt werden. Diesbezügliche Befunde sind der immunhistologische Nachweis von typischen IK-Ablagerungen in der Niere und komplementbindenden Antikörpern gegen LCM-Virus in Niereneluatensowie das Vorkommen von Komplexen aus infektiösem Virus, IgG und C 3 im Serum. Ein weiteres Beispiel einer Immunkomplex-Krankheit bei Mäusen ist die persistierende Infektion mit *Lactat-Dehydrogenase-Virus* (COCHRANE u. KOFFLER, 1973).

Die durch Plasmozytose, Glomerulopathie und Arteriitis charakterisierte *Aleutenkrankheit der Nerze* gilt neben den Mäusemodellen als Prototyp einer virusbedingten Immunkomplex-Krankheit. Die im Serum nachweisbaren Virus-Virusantikörper-Komplexe sind mit Immunkomplex-Ablagerungen in den Nierenglomerula sowie in Gefäßwänden korreliert (TRAUTWEIN u. MÜLLER-PEDDINGHAUS, 1981).

Bei der *Infektiösen Anämie der Pferde*, einer persistierenden Virusinfektion, lassen sich im Serum infektiöse Virus-Virusantikörper-Komplexe nachweisen, von denen ein Teil in den Nierenglomerula abgelagert wird, worauf immunhistologische Befunde und Elutionsversuche an isolierten Glomerula hinweisen (BANKS u. Mitarb., 1972; MCGUIRE u. Mitarb., 1972).

Bei persistierender *Boviner Virusdiarrhoe-Mucosal Disease* spricht der Befund einer Immunkomplex-Ablagerung (BVD-Virusantigen, IgG und Komplement) in Nierenglomerula gleichfalls für das Vorliegen einer Immunkomplex-Krankheit. Eine derartige Immunpathogenese wäre noch durch den Nachweis zirkulierender Virus-Virusantikörper-Komplexe zu sichern (PRAGER u. LIESS, 1976; CUTLIP u. Mitarb., 1980).

Bei chronischer Europäischer und Afrikanischer Schweinepest weisen Immunkomplex-Ablagerungen in der Niere, persistierende Virämie, hohe Titer des Virusantikörpers sowie Abfall des Serumkomplementes deutlich auf eine Immunkomplex-Krankheit hin (CHEVILLE u. Mitarb., 1970; SLAUSON u. SANCHEZ-VIZCAINO, 1981). Eine lokale Immunkomplex-Krankheit des Auges („Blue eye“) ist bei *Hunden* erkannt worden, die mit dem Virus der *H. c. c.* infiziert oder vakziniert worden waren. Im Gefolge einer örtlichen Bildung oder Ablagerung von Virus-Virusantikörper-Komplexen in der Uvea entwick-

kelt sich eine Iridozyklitis mit Trübung der Kornea (CARMICHAEL, 1965). Durch Injektion präformierter Komplexe aus kaninem Adenovirus Typ 1 (CAV-1) und Virusantikörper in die vordere Augenkammer ließ sich das gleiche Krankheitsbild auslösen (CARMICHAEL u. Mitarb., 1975). Bei anderen Versuchen mit dem kaninen Adenovirus Typ 1 traten zehn Tage nach experimenteller Infektion im Serum Virus-Virusantikörper-Komplexe auf, die in Nierenglomerula abgelagert wurden und eine nicht-progrediente Glomerulonephritis hervorriefen (MORRISON u. WRIGHT, 1976; WRIGHT u. Mitarb., 1981).

In einer kürzlich formulierten Hypothese ist für die *Feline Infektiöse Peritonitis* (FIP) eine Immunkomplex-Pathogenese postuliert worden (HORZINEK u. OSTERHAUS, 1979; JACOBSE-GEELS u. Mitarb., 1980). In diese Richtung weisen Befunde wie eine relativ lange Persistenz des die FIP verursachenden Coronavirus, hohe Virusantikörpertiter bei kranken Tieren, Abnahme der gesamthämolytischen Aktivität im Blut sowie Nachweis von IgG- und C 3-Ablagerungen in der Niere im Zusammenhang mit Proteinurie.

Schließlich sprechen auch die immunhistologischen Befunde bei Glomerulopathien verschiedener Tierarten mit Nachweis von glomerulären Immunkomplex-Ablagerungen für eine Immunpathogenese (TRAUTWEIN u. MÜLLER-PEDDINGHAUS, 1979). In zukünftigen Untersuchungen wird zu klären sein, ob die renalen IK-Ablagerungen mit zirkulierenden IK korreliert sind und welcher Art die Antigene in den IK sind.

*Parasitäre Krankheiten.* Die klinische Beobachtung eines nephrotischen Syndroms bei Patienten mit *Malaria* hat die Aufmerksamkeit auf eine mögliche Immunpathogenese bei dieser Krankheit gelenkt (THEOFILOPOULOS u. DIXON, 1979, 1980). Niedere Komplementspiegel und zirkulierende IK korrelierten mit der Ablagerung von IK in den Nierenglomerula. Bestandteile der IK waren Antigene von *Plasmodium falciparum* bzw. *malariae*, Immunglobuline sowie Komplement (C 3). Bei einzelnen Patienten fanden sich IK der gleichen Art auch auf den Erythrozytenmembranen. Auch bei der Infektion des Menschen mit *Schistosoma mansoni* erklärt sich die Nierenbeteiligung (Glomerulopathie) aus der Ablagerung nephritogener IK. Schließlich kann die im Zusammenhang mit kongenitaler *Toxoplasmose* auftretende Glomerulonephritis auf die Ablagerung zirkulierender, *Toxoplasma*-Antigen enthaltender IK zurückgeführt werden.

Bei mit *Plasmodium berghei* infizierten Mäusen treten 6—9 Tage post infect. zirkulierende IK auf, und es kommt zum Abfall der C 3-Konzentration im Serum. Ablagerungen von IK finden sich im Plexus chorioideus und in der Niere (CONTRERAS u. Mitarb., 1980; MAKEY u. Mitarb., 1980).

Interessante Zusammenhänge zwischen einer parasitären Infektion und dem Auftreten einer Glomerulopathie wurden in Untersuchungen am Modell der experimentellen Infektion von Hunden mit *Dirofilaria immitis* aufgedeckt. Innerhalb von 14—25 Monaten post infect. entwickelte sich eine Immunkomplex-Glomerulonephritis, bei welcher der aus der Niere eluierte Antikörper eine Spezifität gegen *Filaria*-Antigene aufwies (ABRAMOWSKY u. Mitarb., 1981; AIKAWA u. Mitarb., 1981).

### Arzneimittel und Vakzinen

Beim Menschen kommen bestimmte Arzneimittel als antigene Bestandteile zirkulierender Immunkomplexe in Betracht. Die „toxische“ Wirkung beruht in diesen Fällen nicht auf dem Medikament selbst, sondern auf der Ablagerung von IK auf Zellen und in Gewebsstrukturen. So sind durch Pharmaka ausgelöste Krankheitsbilder bekannt, die ein dem Lupus erythematodes ähnliches

klinisches Bild bieten. In anderen Fällen ist das klinische Bild vorwiegend durch Thrombozytopenie geprägt. Die Liste der als Antigene (Haptene) in Frage kommenden Medikamente umfaßt beispielsweise Chinin, Paraaminosalizylsäure, Phenacetin, Sulfonamide wie auch Insektizide (chlorierte Kohlenwasserstoffe) (GARRATTY u. PETZ, 1975).

### Endogene Antigene

**Rheumafaktor (RF).** Bei einigen Krankheiten des rheumatischen Formkreises des Menschen und der Tiere treten im Blut und in der Gelenksynovia Immunkomplexe auf, die den sog. *Rheumafaktor (RF)* enthalten. Bei letzterem handelt es sich um einen Autoantikörper der Klasse IgM bzw. IgG, der gegen körpereigenes Immunglobulin (IgG) des Patienten gerichtet ist, aber auch mit IgG anderer Spezies reagiert. Im Tierversuch kann die Produktion dieses Antiglobulins durch Injektion von körpereigenem, jedoch hitze-aggregiertem IgG sowie durch Antigen-Antikörper-Komplexe verschiedener Zusammensetzung induziert werden (MILGROM u. WITEBSKY, 1960). Für die Pathogenese der chronischen Polyarthritides des Menschen wird daher angenommen, daß bei bestimmten bakteriellen bzw. viralen Infektionskrankheiten die Verbindung von mikrobiellem Antigen und Antikörper eine „Alteration“ am Immunglobulinmolekül bedingt. Das alterierte IgG wird als körperfremd empfunden, und der Organismus reagiert mit der Bildung von RF. Die Assoziation von RF mit Antigen-Antikörper-Komplexen führt zur Bildung großer und stabiler Immunkomplexe (POPE u. Mitarb., 1975). Letztere werden im wesentlichen in den Gelenken als Zielorganen abgelagert, wo sie nach Aktivierung des Komplementsystemes über den klassischen bzw. alternativen Weg Arthritis hervorrufen und perpetuierend die Produktion von neuem RF stimulieren. Damit schließt sich ein *circulus vitiosus* und die Polyarthritides bleibt auch in Abwesenheit des primären infektiösen Agens bestehen (THEOFILOPOULOS u. DIXON, 1979, 1980).

**Nukleäre Antigene.** Bei Autoimmunkrankheiten des Menschen und der Tiere läßt sich in den zirkulierenden Immunkomplexen häufig DNS bzw. RNS nachweisen. Typische Beispiele sind der Lupus erythematodes des Menschen und Hundes sowie der murine Lupus bei NZB- und MRL-Mäusen (WINFIELD u. Mitarb., 1975; DIXON u. Mitarb., 1978). Bei Lupus erythematodes, dem Prototyp einer Immunkomplex-Krankheit des Menschen, treten im Blut zirkulierende IK aus DNS und DNS-Antikörper auf. Aus isolierten Nierenglomerula lassen sich Antikörper eluieren, deren Spezifität gegen native und einsträngige DNS, Desoxyribonukleohiston, Ribonukleoprotein-Antigen (RNP) und extrahierbare nukleäre Antigene gerichtet ist. Auch ließ sich immunhistologisch in den Nierenglomerula DNS-Antigen im gleichen Ablagerungsmuster wie die anderen Immunreaktanten (IgG, C 3) nachweisen. Pathogenetisch bedeutsam ist, daß die gleichen Immunkomplexe auch in der Wand kleiner Arterien mit Panarteriitis in Haut, Milz, Gelenken, Plexus chorioideus und anderen Organen auftreten und auch entlang der epidermalen Basalmembran der Haut gefunden werden (THEOFILOPOULOS u. DIXON, 1979).

Bei menschlichem Lupus erythematodes bliebe zu klären, ob die in IK enthaltenen Autoantikörper eine Spezifität gegen Virus-Antigene besitzen. Demgegenüber konnte im Tiermodell des spontanen murinen Lupus (Inzuchtstämme NZB, NZB/NZW, MRL) gezeigt werden, daß in den IK die größere Menge des Antikörpers gegen Glykoprotein-Antigene (Gp 70) eines Retrovirus gerichtet ist; und daß daneben Antikörper gegen DNS und RNS vorkommen (ANDREWS u. Mitarb., 1978; DIXON u. Mitarb., 1978; EISENBERG u. Mitarb., 1978; IZUI u. Mitarb., 1979, 1981; THEOFILOPOULOS u. DIXON, 1979).



*Tumor-Antigene.* Bei verschiedenen Tumoren (Melanom, Karzinom), insbesondere solchen der blutbildenden Organe (Leukämie, Lymphosarkom, Burkittsches Lymphom) ließen sich im Blut der Patienten IK aus Tumorzellantigenen und Antikörper nachweisen (THEOFILOPOULOS u. DIXON, 1977). In wenigen Fällen kam es zur klinischen Manifestation mit Immunkomplex-Glomerulonephritis und nephrotischem Syndrom (KAPLAN u. Mitarb., 1976).

Auch bei Tieren, insbesondere Mäusen und Ratten, sind in den letzten Jahren Tumorerkrankungen genauer untersucht worden, und es ließ sich sowohl bei der Analyse der zirkulierenden IK als auch bei der immunhistologischen Untersuchung der Gewebe und Organe die Natur der beteiligten Antigene bestimmen (OLDSTONE, 1975; OLDSTONE u. Mitarb., 1976). Bei Mäusen mit Mammatumoren ließen sich in den IK-Ablagerungen in Nierenglomerula Tumorzellantigene nachweisen (PASCAL u. Mitarb., 1975). Zirkulierende IK und Tumorantigen enthaltende IK-Ablagerungen in der Niere wurden auch bei Melanom der Mäuse gefunden (POSKITT u. Mitarb., 1974).

### Zusammenfassung

1. Bei bestimmten Infektionskrankheiten sind die klinischen Symptome und Organveränderungen nicht auf die direkte Wirkung des Infektionserregers zurückzuführen. Vielmehr entwickeln sich nach Ablagerung oder örtlicher Bildung von pathogenen Immunkomplexen in einer Reihe von Zielorganen charakteristische Entzündungsprozesse; es entsteht die Immunkomplexkrankheit.

2. In zahlreichen Beobachtungen an Spontankrankheiten sowie in tierexperimentellen Untersuchungen konnte geklärt werden, welche Faktoren für die Entstehung, biologische Wirkung, Elimination und Lokalisation von Immunkomplexen im Gewebe maßgebend sind. Die wichtigsten, die Pathogenität von Immunkomplexen bestimmenden Faktoren sind die Art des Antigens, Klasse und Subklasse des Immunglobulins, das molare Verhältnis zwischen Antigen und Antikörper, die Produktionsrate und Verfügbarkeit der beiden Immunreaktanten sowie der Funktionszustand des RES. Weiterhin könnten genetische Faktoren bedeutsam sein, da sie die Menge des produzierten Antikörpers sowie dessen Affinität zum Antigen determinieren.

3. Die pathogene, insbesondere entzündungserregende Wirkung von Immunkomplexen beruht auf ihrer Fähigkeit, das Komplementsystem zu aktivieren, d. h. der Bildung von biologisch aktiven Komplementspaltprodukten; mit Fc-Rezeptoren auf Thrombozyten, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten und Makrophagen zu reagieren; sowie Mediatoren des Kinin-Systems zu aktivieren.

4. Die Lokalisation zirkulierender Immunkomplexe im Gewebe wird entscheidend bestimmt durch die Größe der Immunkomplexe, das molare Verhältnis von Antigen zu Antikörper, die hämodynamischen Verhältnisse am Ablagerungsort, die örtliche Erhöhung der Gefäßpermeabilität durch vasoaktive Mediatoren und für die Niere das Vorhandensein von C 3 b-Rezeptoren in den Glomerula. Immunkomplexen kommt eine gewisse Bedeutung als Regulatoren der zellvermittelten und humoralen Immunantwort zu, da sie mit Zellen, die Fc- und C-Rezeptoren tragen, in Reaktion treten können und die Immunantwort teils verstärken, teils supprimieren.

5. Zirkulierende Immunkomplexe wirken pathogen nach Ablagerung in bestimmten Zielorganen wie Nierenglomerula, Gefäßwänden, Plexus chorioideus, Synovialis und Haut, und nach Aktivierung humoraler und zellulärer Mediatoren. Als Ursachen einer langen Persistenz von Immunkomplexen in der Zirkulation werden eine mangelhafte Elimination durch das Monozyten-Makrophagen-System, Mangel an bestimmten Komplementfaktoren, ein für

die Phagozytose ungünstiges Antigen-Antikörper-Verhältnis sowie der Grad der Antikörper-Affinität diskutiert.

6. Die Entwicklung neuer Methoden zum Nachweis von Immunkomplexen in biologischen Flüssigkeiten und im Gewebe hat zur Klärung der primären Bedeutung von Immunkomplexen bei der Entstehung von Krankheiten bei Mensch und Tieren geführt. Bei einzelnen Krankheiten konnte nach Identifizierung von Antigenen in isolierten Immunkomplexen auch die Ätiologie weiter aufgeklärt werden.

### Summary

#### Immune-complex diseases in man and animals

1. In certain infectious diseases the clinical signs and changes in organs are not due to the direct effects of the infectious agent. After deposition or local formation of pathogenic immune complexes there develop in a series of target organs characteristic inflammatory processes; an immune complex disease develops.

2. From numerous observations of spontaneous diseases as well as experimental studies it is possible to explain which factors are responsible for the development, biological effects, elimination and localization of immune complexes in the tissues. The most important factors responsible for determining the pathogenicity of immune complexes are the nature of the antigen, class and sub-class of immunoglobulin, molar relationship between antigen and antibody, rate of production and availability of both immune reactants, and the functional state of the reticulo-endothelial system. In addition, genetic factors may be important since they determine the amount of antibody produced as well as its affinity for the antigen.

3. The pathogenic, especially the inflammation-stimulating action, of immune complexes rests on their ability to activate the complement system i. e. the formation of biologically active complement breakdown products; to react with Fc-receptors on thrombocytes, neutrophil and eosinophil granulocytes and macrophages; and also to activate mediators of the kinin system.

4. The localization of circulating immune complexes in tissues is determined by the size of the immune complex, the molar relations between antigen and antibody, the haemodynamic relationships in the area of deposition, the local increase in vascular permeability caused by vaso-active mediators, and, in the case of the kidney, by the presence of C 3 b-receptors in the glomeruli. Immune complexes have some significance as regulators of cell-mediated and humoral responses since they can react with cells which carry Fc and C receptors and can sometimes increase and at other times reduce the immune response.

5. Circulating immune complexes have a pathogenic effect after deposition in certain target organs such as renal glomeruli, vessel walls, choroid plexus, synovial membranes and skin, as well as after activation of humoral and cellular mediators. The reasons for the continuing persistence of immune complexes in the circulation are deficient elimination by the monocyte-macrophage system, lack of certain complement factors, an antigen-antibody relationship unfavourable for phagocytosis, and the degree of antibody affinity; these various reasons are discussed.

6. The development of new methods to detect immune complexes in biological fluids and in tissues has resulted in explaining the primary importance of immune complexes in the development of diseases in man and animals. In some diseases the aetiology can be further explained after identifying the antigens in isolated immune complexes.

## Literaturverzeichnis

- ABRAMOWSKY, C. R., K. G. POWERS, M. AIKAWA, and G. SWINEHART, 1981: *Dirofilaria immitis*. 5. Immunopathology of filarial nephropathy in dogs. *Amer. J. Path.* 104, 1—12.
- AIKAWA, M., C. R. ABRAMOWSKY, K. POWERS, and R. FURROW, 1981: *Dirofilaria immitis*. 4. Glomerulonephropathy induced by *Dirofilaria immitis* infection. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 30, 84—91.
- ANDERSON, L. J., and W. F. H. JARRETT, 1971: Membranous glomerulonephritis associated with leukemia in cats. *Res. Vet. Sci.* 12, 179—180.
- ANDREWS, B. S., R. A. EISENBERG, A. N. THEOFILOPOULOS, S. IZUI, C. B. WILSON, P. MCCONAHEY, E. D. MURPHY, J. B. ROTH, and F. J. DIXON, 1978: Spontaneous murine lupus-like syndromes: Clinical and immunopathological manifestations in several strains. *J. exp. Med.* 148, 1198—1215.
- ATKINSON, J. P., and M. M. FRANK, 1974: Complement-independent clearance of IgG-sensitized erythrocytes: inhibition by cortisone. *Blood* 44, 629—637.
- BANKS, K. L., J. B. HENSON, and T. C. MCGUIRE, 1972: Immunologically mediated glomerulonephritis of horses. I. Pathogenesis in persistent infection by EIA virus. *Lab. Invest.* 26, 701—707.
- CARMICHAEL, L. E., 1965: The pathogenesis of ocular lesions of infectious canine hepatitis. II. Experimental ocular hypersensitivity produced by the virus. *Path. Vet.* 2, 344—359.
- CARMICHAEL, L. E., B. L. S. MEDIC, S. I. BISTNER, and G. D. AGUIRRE, 1975: Viral antibody complexes in canine adenovirus type 1 (CAV-1) ocular lesions: leukocyte chemotaxis and enzyme release. *Cornell Vet.* 65, 331—351.
- CAMBIASO, C. L., P. L. MASSON, J. P. VAERMAN, and J. F. HEREMANS, 1974: Automated nephelometric immunoassay (ANIA). I. Importance of antibody affinity. *J. Immunol. Meth.* 5, 153—163.
- CHEVILLE, N. F., W. L. MENGELING, and M. R. SINOBER, 1970: Ultrastructural and immunofluorescent studies of glomerulonephritis in chronic hog cholera. *Lab. Invest.* 22, 458—467.
- COCHRANE, C. G., and F. J. DIXON, 1978: Immune complex injury. In: M. SAMTER (Ed.) *Immunological Diseases*. Vol. 1, pp. 210—229. Little, Brown Publishers, Boston, USA.
- COCHRANE, C. G., and D. KOFFLER, 1973: Immune complex disease in experimental animals and man. *Adv. Immunology* 16, 186—264.
- COCHRANE, C. G., and K. D. WUEPPER, 1971: The first component of the kinin-forming system in human and rabbit plasma. Its relationship to clotting factor XII (Hageman factor). *J. exp. Med.* 134, 986—1004.
- CONTRERAS, C., J. H. JUNE, L. H. PERRIN, and P. H. LAMBERT, 1980: Immunopathological aspects of *Plasmodium berghei* infection in 5 strains of mice. 1. Immune complexes and other serological features during the infection. *Clin. exp. Immun.* 42, 403—411.
- CUTLIP, R. C., A. W. McCLURKIN, and M. F. CORIA, 1980: Lesions in clinically healthy cattle persistently infected with the virus of bovine viral diarrhea — Glomerulonephritis and encephalitis. *Amer. J. Vet. Res.* 41, 1938—1941.
- DAY, N. K., C. O'REILLY-FELICE, W. D. HARDY Jr., R. A. GOOD, and S. S. WITKIN, 1980: Circulating immune complexes associated with naturally occurring lymphosarcoma in pet cats. *J. Immunol.* 125, 2363—2366.
- DIXON, F. J., 1963: The role of antigen-antibody complexes in disease. *Harvey Lect.* 58, 21—52.
- DIXON, F. J., J. D. FELDMAN, and J. J. VAZQUEZ, 1961: Experimental glomerulonephritis: The pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis. *J. exp. Med.* 113, 899—919.
- DIXON, F. J., B. S. ANDREWS, R. A. EISENBERG, P. J. MCCONAHEY, A. N. THEOFILOPOULOS, and C. B. WILSON, 1978: Etiology and pathogenesis of a spontaneous lupus-like syndrome of mice. *Arthr. Rheum.* 21, (Suppl.), S. 64—67.
- EISENBERG, R. A., E. M. TAN, and F. J. DIXON, 1978: Presence of anti-Sm reactivity in autoimmune mouse strains. *J. exp. Med.* 147, 582—587.
- GARRATTY, G., and L. D. PETZ, 1975: Drug-induced immune hemolytic anemia. *Amer. J. Med.* 58, 398—407.
- GELFAND, M. C., M. M. FRANK, and I. GREEN, 1975: A receptor for the third component of complement in the human renal glomerulus. *J. exp. Med.* 142, 1029—1034.
- GELL, P. G. H., R. A. COOMBS, and P. J. LACHMANN, 1974: Clinical aspects of immunology. Section IV. Blackwell Publishers, Oxford, England.
- GÖTZE, O., and H. J. MÜLLER-EBERHARD, 1976: The alternative pathway of complement activation. *Adv. Immunol.* 24, 1—37.
- HAAKENSTAD, A. O., J. B. CASE, and M. MANNIK, 1975: Effects of cortisone on the disappearance kinetics and tissue localization of soluble immune complexes. *J. Immunol.* 114, 1153—1160.

- HAY, F. C., G. TORRIGIANI, and I. M. ROITT, 1972: The binding of human IgG subclasses to human monocytes. *Europ. J. Immunol.* 2, 257—261.
- HORZINEK, M. C., and A. D. M. E. OSTERHAUS, 1979: The virology and pathogenesis of infectious peritonitis. *Brief review. Arch. Virol.* 59, 1—15.
- ITO, H., S. HATTORI, I. MATUSDA, S. AMAMIYA, H. HAJKANO, H. YOSHIZAWA, Y. MIYAKAWA, and M. MAYUMI, 1981: Hepatitis Be antigen-mediated membranous glomerulonephritis: Correlation of ultrastructural changes with HBe Ag in the serum and glomeruli. *Lab. Invest.* 44, 214—220.
- IZUI, S., P. MCCONAHEY, A. N. THEOFILOPOULOS, and F. J. DIXON, 1979: Association of circulating retroviral gp 70-anti-gp 70 immune complexes with murine systemic lupus erythematosus. *J. exp. Med.* 149, 1099—1116.
- IZUI, S., P. J. MCCONAHEY, J. P. CLARK, L. M. HANG, I. HARA, and F. J. DIXON, 1981: Retroviral gp 70 immune complexes in NZB × NZW F<sub>2</sub> mice with murine lupus nephritis. *J. exp. Med.* 154, 517—528.
- JACOBSE-GEELS, H. E. L., M. R. DAHA, and M. C. HORZINEK, 1980: Isolation and characterization of feline C3 and evidence for the immune complex pathogenesis of feline infectious peritonitis. *J. Immunol.* 125, 1606—1610.
- JONES, V. E., and E. ORLANS, 1981: Isolation of immune complexes and characterization of their constituent antigens and antibodies in some human diseases: a review. *J. Immunol. Meth.* 44, 249—270.
- KABAT, E. A., and M. M. MAYER, 1967: *Experimental Immunochimistry*. 2. Ed. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, USA.
- KAPLAN, B. S., J. KLASSEN, and M. H. GAULT, 1976: Glomerular injury in patients with neoplasia. *Ann. Rev. Med.* 27, 117—125.
- LEDDY, J. P., R. C. GRIGGS, M. R. KLEMPERER, and M. M. FRANK, 1975: Hereditary complement (C2) deficiency with dermatomyositis. *Amer. J. Med.* 58, 83—91.
- MCCCLUSKEY, R. T., C. L. HALL, and R. B. COLVIN, 1978: Immune complex mediated diseases. *Human Path.* 9, 71—84.
- MCGUIRE, T. C., T. CRAWFORD, and J. B. HENSON, 1972: Equine infectious anemia: detection of infectious virus complexes in the serum. *Immunol. Commun.* 1, 545—551.
- MAKEY, L. J., A. HOCHMANN, C. H. JUNE, C. E. CONTRERAS, and P.-H. LAMBERT, 1980: Immunopathological aspects of *Plasmodium berghei* infection in five strains of mice. II. Immunopathology of cerebral and other tissue lesions during the infection. *Clin. exp. Immunol.* 42, 412—420.
- MILGROM, F., and E. WITEBSKY, 1960: Studies on the rheumatoid and related serum factors. I. Autoimmunization of rabbits with gamma globulin. *J. Amer. Med. Ass.* 174, 56—63.
- MORRISON, W. I., and N. G. WRIGHT, 1976: Detection of immune complexes in the serum of dogs infected with canine adenovirus. *Res. Vet. Sci.* 21, 119—121.
- MÜLLER-EBERHARD, H. J., 1975: Complement. *Ann. Rev. Biochem.* 44, 697—724.
- NOTKINS, A., S. MAHAR, C. SCHEELE, and J. GOFFMAN, 1966: Infectious virus-antibody complex in the blood of chronically infected mice. *J. exp. Med.* 124, 81—97.
- OLDSTONE, M. B. A., 1975: Virus neutralization and virus-induced immune complex disease. *Progr. med. Virol.* 19, 84—119.
- OLDSTONE, M. B. A., and F. J. DIXON, 1969: Pathogenesis of chronic disease associated with persistent lymphocytic choriomeningitis viral infection. I. Relationship of antibody production to disease in neonatally infected mice. *J. exp. Med.* 129, 483—505.
- OLDSTONE, M. B., B. C. DEL VILLANO, and F. J. DIXON, 1976: Autologous immune responses to the major oncornavirus polypeptides in unmanipulated AKR/J mice. *J. Virol.* 18, 176—181.
- PASCAL, R. R., F. M. ROLLWAGEN, T. A. HARDING, and W. A. SCHIAVONE, 1975: Glomerular immune complex deposits associated with mouse mammary tumor. *Cancer Res.* 35, 302—304.
- POPE, R. M., D. C. TELLER, and M. MANNIK, 1975: The molecular basis of self-association of IgG-rheumatoid factors. *J. Immunol.* 115, 365—373.
- POSKITT, P. K. F., T. R. POSKITT, and J. H. WALLACE, 1974: Renal deposition of soluble immune complexes in mice bearing B-16 melanoma. Characterisation of complexes and relationship to tumor progress. *J. exp. Med.* 140, 410—425.
- PRAGER, D., und B. LIESS, 1976: Nachweis von Immunkomplex-Komponenten in Nierenglomerula bei der Bovinen Virusdiarrhoe-Mucosal Disease. *Zbl. Vet. Med. B*, 23, 458—469.
- SCHUR, P. H., 1978: Immune complex assays: The state of the art. *New England J. Med.* 298, 161—162.
- SEDLACEK, H. H., 1980: Pathophysiological aspects of immune complex diseases. Part I. Interaction with plasma enzyme systems, cell membranes and the immune response. *Klin. Wschr.* 58, 543—550.
- SEDLACEK, H. H., 1980: Pathophysiological aspects of immune complex diseases. Part II. Phagocytosis, exocytosis, and pathogenic depositions. *Klin. Wschr.* 58, 593—605.

- SLAUSON, D. O., and J. M. SANCHEZ-VIZCAINO, 1981: Leukocyte-dependent platelet vasoactive amine release and immune-complex deposition in African swine fever. *Vet. Pathol.* 18, 813—826.
- SOOTHILL, J. F., and M. W. STEWARD, 1971: The immunopathological significance of the heterogeneity of antibody affinity. *Clin. exp. Immunol.* 9, 193—199.
- STEWART, M. W., 1979: Chronic immune complex disease in mice: The role of antibody affinity. *Clin. exp. Immunol.* 38, 414—423.
- THEOFILOPOULOS, A. N., and F. J. DIXON, 1979: The biology and detection of immune complexes. *Adv. Immunol.* 28, 89—220.
- THEOFILOPOULOS, A. N., and F. J. DIXON, 1980: Immune complexes in human diseases. *Amer. J. Path.* 100, 529—591.
- THEOFILOPOULOS, A. N., B. S. ANDREWS, M. M. URIST, D. L. MORTON, and F. J. DIXON, 1977: The nature of immune complexes in human cancer sera. *J. Immunol.* 119, 657—663.
- TRAUTWEIN, G., und R. MÜLLER-PEDDINGHAUS, 1978: Klassifikation and Pathogenese von Glomerulopathien der Tiere. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 85, 205—212.
- TRAUTWEIN, G., and R. MÜLLER-PEDDINGHAUS, 1981: Aleutian disease of mink: A systemic immune complex vascular disease of viral origin. p. p. 96—105. In: H. DEICHER and L. CL. SCHULZ (Ed.), *Arthritis, Models and Mechanisms*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
- TUCKER, D. F., R. H. J. BEGENT, and N. M. HOGG, 1978: Characterization of immune complexes in serum of rats bearing a Gross virus-induced lymphoma. *J. Immunol.* 121, 1644—1651.
- UNANUE, E. R., 1976: Secretory function of mononuclear phagocytes: A review. *Amer. J. Path.* 83, 396—417.
- WHO Scientific Group Report. The role of immune complexes in disease. WHO Technical Report Series Nr. 606, 1977.
- WILKIE, B. N., 1976: Experimental hypersensitivity pneumonitis. Humoral and cell-mediated immune response of cattle to *Micropolyspora faeni* and clinical response to aerosol challenge. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 50, 359—373.
- WINFIELD, J. B., D. KOFFLER, and H. G. KUNKEL, 1975: Role of DNA-anti-DNA complexes in the immunopathogenesis of tissue injury in systemic lupus erythematosus. *Scand. J. Rheumat. (Suppl.)* 11, 59—64.
- WOODROFFE, A. J., and C. B. WILSON, 1977: An evaluation of elution techniques in the study of immune complex glomerulonephritis. *J. Immunol.* 118, 1788—1794.
- WRIGHT, N. G., A. S. NASH, and H. J. CORNWELL, 1981: Experimental canine adenovirus glomerulonephritis: persistence of glomerular lesions after oral challenge. *Brit. J. Exp. Pathol.* 62, 183—189.
- YOSHIKI, T., T. HAYASAKA, R. FUKATSU, T. SHIRAI, T. ITOH, H. IKEDA, and M. KATAGIRI, 1975: The structural proteins of murine leukemia virus and the pathogenesis of necrotizing arteritis and glomerulonephritis in SL/Ni mice. *J. Immunol.* 122, 1812—1820.
- ZUBLER, R. H., and P. H. LAMBERT, 1977: Immune complexes in clinical investigation. Pg. 125—147. In: R. A. THOMPSON (Ed.). *Recent Advances in Clinical Immunology*. Churchill Livingstone Publishers Edinburgh, London, New York.

Adresse des Autors: Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Pathologie, Bischofsholer Damm 15, D-3000 Hannover.