

Experimenteller Beweis einer gemeinsamen Antigenizität zwischen Innenohr und Niere

W. Arnold¹, H. Weidauer und H. P. Seelig

¹ Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität Frankfurt/Main (Direktor: Prof. Dr. med. K.-H. Vosteen), Theodor-Stern-Kai 7, D-6000 Frankfurt 70

Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. H.-G. Boeninghaus) und Institut für Immunologie und Serologie der Universität Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. K. Rother)

Experimental Demonstration of an Identical Antigenicity of the Inner Ear and Kidney

Summary. An allergic glomerulonephritis was produced in rats by injection of an anti-basement-membrane-serum (IgG-fraction), taken from rabbits which were sensitized against a basement membrane fraction of rat-glomerula. Tissues from heart, liver, brain, lung and inner ear were compared with the well known alterations of the glomerula. Exclusively in stria vascularis and renal glomerula heavy changes of the basement membranes and endothelial cells could be shown by electronmicroscopic examination and by immunohistological methods.

Zahlreiche chemische Substanzen sind sowohl dem Otologen als auch dem Internisten mittlerweile wohlbekannt, welche eine direkte Einwirkung auf die Funktion der Niere und des Innenohres haben. Daneben gibt es erworbene und vererbte Erkrankungen, deren hervorstechendes Merkmal es ist, daß ohne Beteiligung anderer Organe selektiv die Nieren- und Innenohrfunktion betroffen wird.

Das Zusammentreffen von zunehmender Ertaubung und Glomerulonephritis beispielsweise beim sogenannten Alport-Syndrom ist bis heute in zahlreichen Fällen der Literatur bestätigt worden. Hognestad (1967) erwähnt eine cochleäre Ertaubung mit Vorliegen von Nierenfunktionsstörungen bei Patienten mit Diabetes mellitus. Auch über das Zusammentreffen von entwicklungsgeschichtlich bedingten Anomalien nur des Innenohres und der Niere wurde von Potter (1972) berichtet. Quick u. Mitarb. (1973) konnten nachweisen, daß ein fluoreszenzmarkiertes Antiserum gegen Innenohrgewebe einen positiven Reaktionsausfall sowohl im Bereich der Stria vascularis als auch im Bereich der Nierentubuli bewirkt.

Von physiologischer Seite ist dem Innenohr und der Niere gemeinsam, daß beide Organe ein hochspezifisches zelluläres System zum Transport von Flüssigkeit und Elektrolyten durch zelluläre Membranen besitzen. Ethacryn-Säure und Furosemide, beides saluretische Diuretika, sind wirksame Inhibitoren des Natriumtransportes im distalen Tubulus und in der Henleschen Schleife der Niere, aber gleichzeitig zeigen diese Saluretika eine ganz erhebliche Ototoxizität mit Veränderungen der Ionenzu-

sammensetzung in der Endolymphe; daneben bewirken sie eine Veränderung des DC-Potentials (Sellick u. Johnstone 1974, 1975).

Es gibt bis heute keine verständliche Erklärung dafür, warum Niere und Innenohr auf gleiche Noxen sehr ähnliche Reaktionen zeigen. Bei der Überprüfung des histologischen Schädigungsmusters bestimmter Saluretika ist bezüglich des Innenohres bekannt, daß dort zu einem sehr frühen Zeitpunkt die Stria vascularis beträchtliche Veränderungen an den Gefäßen, den Basalmembranen und den umgebenden Striazellen zeigt (Bosher et al., 1973; Quick u. Duvall, 1970; Silverstein u. Yules, 1971). Überraschend ähnliche morphologische Veränderungen konnten im Bereich der Stria vascularis licht- und elektronenmikroskopisch kürzlich bei einem Fall von Alport-Syndrom gesehen werden (Weidauer u. Arnold, 1976); es zeigte sich, daß die Basalmembranen der Striagesäße und der Nierenglomerula PAS-positiv reagierten und an den Striagesäßen erhebliche ultrastrukturelle Veränderungen vorhanden waren. Aufgrund elektronenmikroskopischer Untersuchungen an Nierenbiopsien von 3 Patienten im Alter von 8–12 Jahren aus einer Familie mit Alport-Syndrom konnten David u. Mitarb. (1966) nachweisen, daß der Grundprozeß in einer Glomerulonephritis mit Proliferation der Endothelzellen, Verdickung der Basalmembran und Verschmelzung der Epithelfüßchen liegt. Die üblicherweise an den Nierenglomerulagesäßen vorhandenen fenestrierten Kapillarendothelien verschwinden.

Diese Beobachtungen gaben zu der Überlegung Anlaß, ob nicht eine immunologische Gemeinsamkeit zwischen Nierenglomerula und Stria vascularis bestehen könnte. Ein anderes, weniger bekanntes Krankheitsbild, nämlich das sogenannte Goodpasture-Syndrom hat gezeigt, daß seine Ursache in einer antigenen Kreuzreaktion zwischen den Basalmembranen der Lungenalveolen und der Nierenglomerula liegt (De Gowin et al., 1963; Steblay u. Rudofsky, 1968; Sell, 1972). Hier kann der pathoimmunologische Kreislauf beispielsweise nur durch beidseitige Nephrektomie unterbrochen werden.

In der vorliegenden Untersuchung wurden Ratten Antikörper gegen die Basalmembran ihrer Nierenglomerula intravenös injiziert und nach Auftreten einer Proteinurie Nierengewebe und Stria vascularis licht-, elektronen- und immunfluoreszenzmikroskopisch untersucht.

Material und Methode*

Die Isolierung der glomerulären Basalmembranen von Ratten wurde nach der Vorschrift von Spiro (1967) durchgeführt. Anschließend wurden Kaninchen mit dieser Basalmembranfraktion über 8 Wochen im Abstand von jeweils 14 Tagen geimpft. 8 Tage nach der letzten Injektion wurden die Tiere entblutet und die IgG-Fraktion gewonnen (Einzelheiten siehe Seelig et al., 1975). Den zu untersuchenden Ratten wurde jeweils 20 mg dieser IgG-Fraktion intravenös injiziert und die Tiere 9 Wochen später intravital mit 6,25%igem Glutaraldehyd fixiert. Hirngewebe, Pankreas, Leber, Lungen, Herzmuskel, die Innenohren und die Nieren wurden entnommen, in eiskühlte Glutaraldehyd-Lösung für 4 Std eingelegt, in Saccharosepuffer für 24 Std ausgewaschen, in 1%igem Osmiumtetroxyd für 2 Std nachfixiert, mit Uranylazetat stückkontrastiert, mit Alkohol entwässert und in Epon eingebettet.

Zur immunhistologischen Überprüfung der Reaktion wurden in einer weiteren Serie Nierengewebe und Stria vascularis unfixiert eingefroren. 4 μ dicke Kryostatschnitte wurden in frischem Azeton bei 4° C fixiert, bei Raumtemperatur für 10 min in PBS ausgewaschen und für 30 min in dem entsprechenden Antiserum inkubiert. Die Schnitte wurden 3 \times 10 min ausgewaschen und in Glycerol eingebettet (Methode siehe Seelig et al., 1975).

* Für ausgezeichnete präparatorische Mitarbeit danken wir Frl. S. Linnenkohl, Frankfurt/M.

Befunde

1. Lichtmikroskopische Ergebnisse

Bei den immunisierten Tieren findet man lichtmikroskopisch ohne Spezialfärbung im Bereich der Nierenglomerula keine wesentlichen Veränderungen. Es fällt lediglich das Auftreten von Plasmazellen im Bereich des glomerulären Interstitium auf. Das Lumen der umgebenden Tubuli contorti ist im Gegensatz zum normalen Nierenbefund mit einem dichten, eiweißähnlichen Material ausgefüllt, das man auch im Extrazellularraum der Bowmanschen Kapsel findet (Abb. 1).

Die Stria vascularis zeigt bei den immunisierten Tieren im Vergleich zum Normaltier eine ganz erhebliche Volumenvermehrung aller Zellelemente. Insbesondere fällt eine Kernschwellung der Marginalzellen auf. Veränderungen an den Gefäßen können lichtmikroskopisch zu diesem Zeitpunkt noch nicht nachgewiesen werden, doch stellen sich die Kapillarwände bei der Mallory-Färbung als tief dunkelblaue, dichte Ringe dar (Abb. 2a, b).

Während wir an unseren Kontrollratten regelmäßig eine direkte Beziehung der Tektorialmembran zu den äußeren Haarzellen sahen, war die Tektorialmembran bei den immunisierten Tieren stets abgehoben und zeigte keinen Kontakt mehr mit den äußeren Haarzellen. Weitere lichtmikroskopische Veränderungen konnten wir in dieser experimentellen Serie nicht feststellen (Abb. 3a, b).

2. Elektronenmikroskopische Befunde

a) Niere: Das Nierenglomerulum besteht normalerweise aus einem Netzwerk von sich verzweigenden und anastomisierenden Kapillaren, das in der sogenannten Bowmanschen Kapsel liegt. Die Kapillaren sind lumenwärts von extrem flachen Endo-

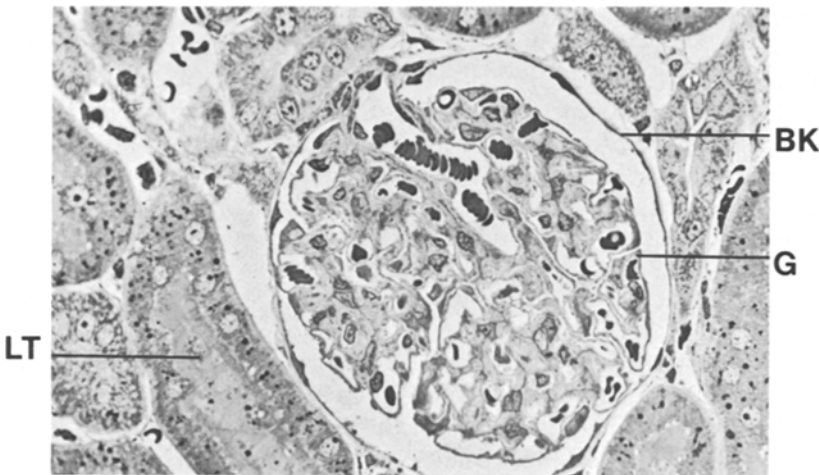


Abb. 1. 480fache Vergrößerung eines Glomerulum (G) umgeben von der Bowmanschen Kapsel (BK). Im Lichtmikroskop scheint die Struktur des Glomerulum ohne Spezialfärbung unverändert normal, die umgebenden Tubuli contorti jedoch enthalten in ihrem Lumen (LT) zelluläre Elemente und einen dichten Eiweißniederschlag

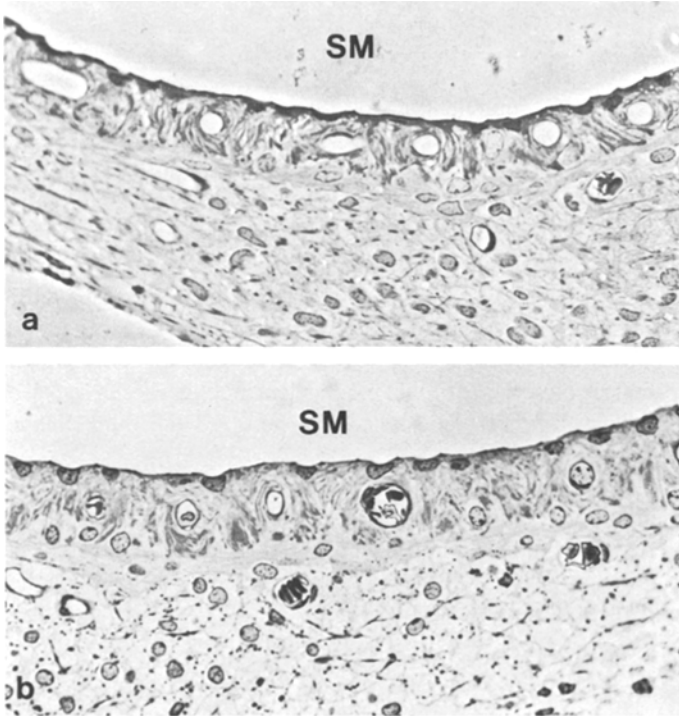


Abb. 2. *a* Normale Stria vascularis, SM Scala media. *b* Stria vascularis nach Gabe von Anti-Bm-IgG. Verbreiterung der gesamten Epithelleiste, Kernschwellung, osmiophiler Endothelring um die Kapillaren. Vergr.: (a, b) 480 ×

thelzellausläufern bedeckt, nach außen von ähnlich flachen epithelialen Zellen umschlossen. Zwischen diesen beiden Zellagen verläuft eine dünne, gleichmäßig starke Basalmembran (Abb. 4a, b). Das Cytoplasma der Endothelzellen und der Epithelzellen zeigt zahllose Löcher, sogenannte Fenestrierungen, so daß das Kapillarlumen von der Bowmanschen Kapsel durch eine siebförmig durchlöcherzte zweischichtige dünne Zellage mit dazwischenliegender Basalmembran getrennt ist. Die interkapillären Zellen, die sogenannten Mesangiumzellen, liegen zentral innerhalb der Kapillarwindungen. Eine Seite der Kapillare liegt stets einer Mesangiumzelle dicht an. Zwischen den Kapillarkonvoluten und Mesangiumzellen besteht ein schmaler freier Flüssigkeitsraum. Kollagene Fasern findet man nicht im Bereich des Glomerulums.

Bei der experimentellen Nephritis, ausgelöst durch Immunisierung mit Antikörpern gegen Glomerula-Basalmembranen kommt es zu einer beträchtlichen Veränderung der Endothelstruktur und des Basalmembrancharakters. Die Fenestrierungen des endothelialen und des bedeckenden epithelialen Cytoplasmas verschwinden. Die dazwischenliegende Basalmembran ist enorm aufgequollen und erfährt eine deutliche Zunahme ihrer Elektronendichte (Abb. 5a). Regelmäßig kommt es im Bereich der Basalmembranen zu einer Absiedelung von flockigem Material mit zunehmender Elektronendichte und dem Auftreten von kollagenähnlichen Faserstrukturen; ähnl-

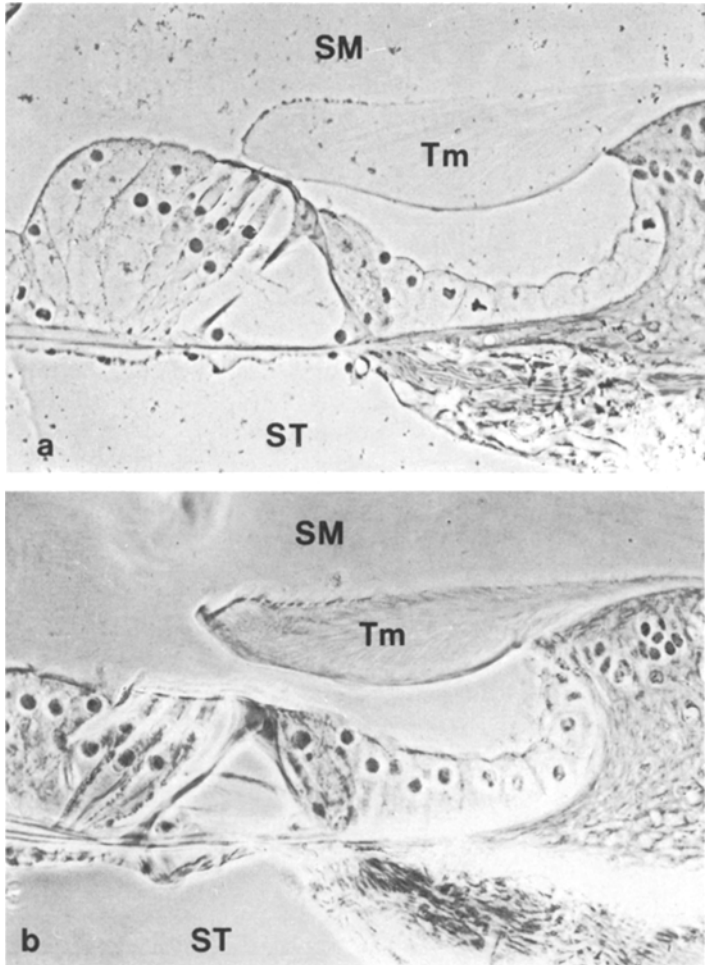


Abb. 3. *a* Cortisches Organ einer normalen Ratte, Vergr. 300 \times . Die Tektorialmembran (Tm) steht im direktem Kontakt zu den Stereocilien der äußeren Haarzellen, die innere Haarzelle hat keine Berührung mit der Tm. *b* Nach IgG-Behandlung scheint die Tm abgehoben. Vergr.: 300 \times

che Ausfällungen liegen im freien Extrazellularraum des Glomerulums, wo man zu diesem Zeitpunkt auch erstmals Plasmazellen findet. Sowohl die mesangialen Zellen als auch die epithelialen Zellen zeigen Zeichen einer Kernschwellung und Volumenzunahme ihres Cytoplasmas (Abb. 5b). Es kommt zu einer Vergrößerung des sogenannten Golgi-Komplexes und zu einer Zunahme und Erweiterung der Zisternen des endoplasmatischen Retikulums. Auch die Basalmembran der das Glomerulum umgebenden Bowmanschen Kapsel ist erheblich verbreitert und zeigt eine Ausfällung von kollagenähnlichem Material. Gelegentlich liegen im Cytoplasma des aufgequollenen Kapillarendothels Haufen von Glykogen. Die erhöhte Durchlässigkeit der pathologisch veränderten Glomerulakapillaren äußert sich im Auftreten von freien Erythrozyten im Lumen der Bowmanschen Kapsel (Abb. 6).

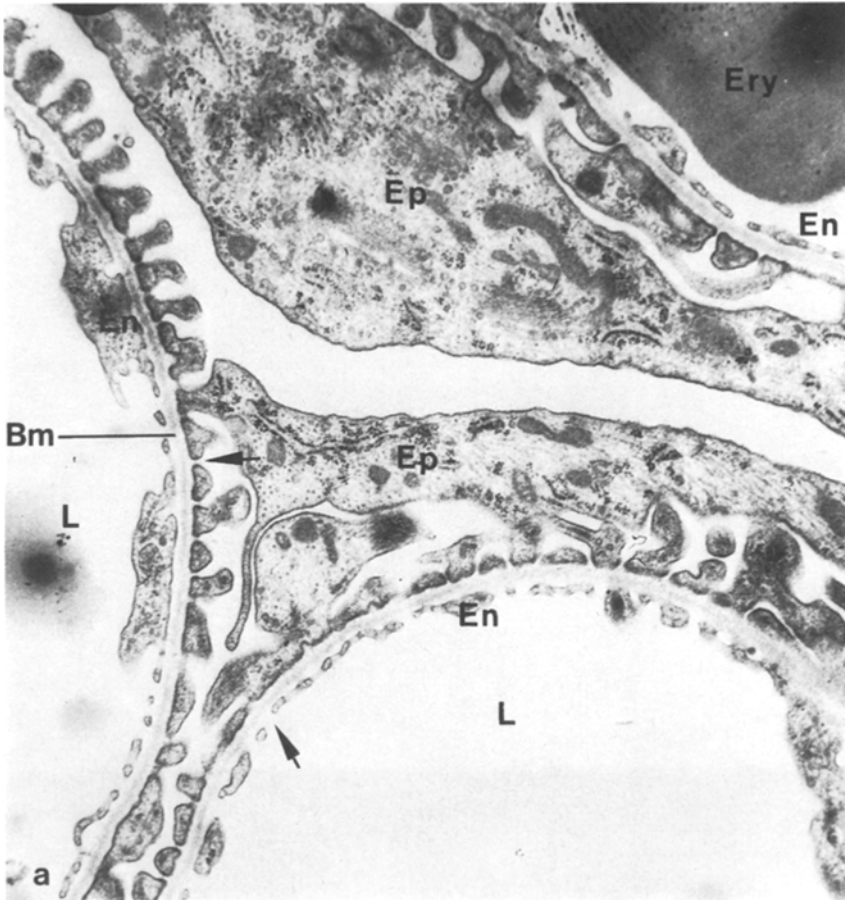


Abb. 4. *a* Ausschnitt aus drei aneinandergrenzenden Glomerulumkapillaren. Sowohl die epitheliale Zelllage (Ep) wie auch die endotheliale (En) zeigt eine deutliche Fenestrierung (?). Dazwischen verläuft eine gleichmäßig breite, zarte Basalmembran (Bm). Ery, Erythrocyt, L Lumen der Kapillaren. Vergr.: 20 000 \times . *b* Hohe Ausschnittsvergrößerung einer Kapillarwand. L Lumen des Gefäßes, (En) Endothelschicht und (Ep) Epithelschicht zeigen siebförmige Unterbrechungen. Bm Basalmembran, * Flüssigkeitsraum des Mesangiums. Vergr.: 68 750 \times

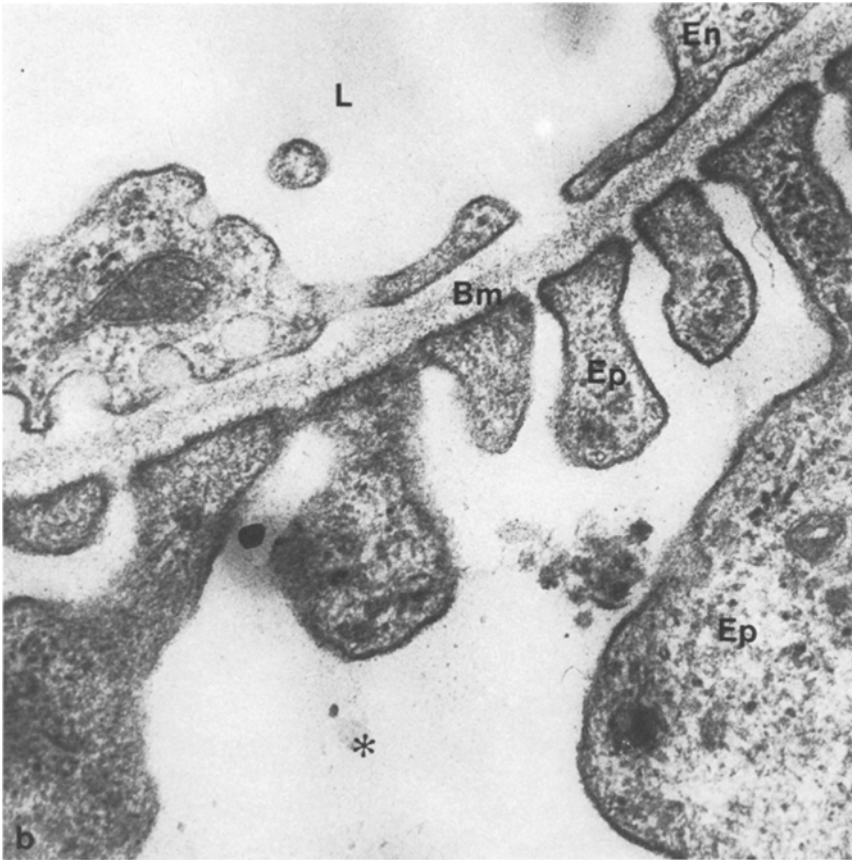


Abb. 4. b



Abb. 5. a Glomerulum nach Anti-Bm-IgG-Behandlung. Die Kapillaren sind von einem stark verbreiterten, elektronendichten Basalmembranring umgeben (*). Die Kerne der Endothelzellen (E) sind deutlich geschwollen, ebenso die Epithelzellen. M Monozyt, K Kapillarlumen, T Thrombozyt im Lumen des Bowmanschen Flüssigkeitsraumes (B). Vergr.: 5 000 × *b* Bei stärkerer Vergrößerung wird die Verschmelzung der Epithel- und Endothelfüßchen unter Verlust der Fenestrierung deutlich (*). Die Basalmembran ist erheblich verdichtet und füllt den gesamten Raum zwischen dem endothelialen und epithelialen Blatt aus. Im Lumen der Gefäße Eiweißniederschläge (*). BBm Basalmembran der Bowmanschen Kapsel mit faseriger Umwandlung. Vergr.: 12 500 ×



Abb. 5. b

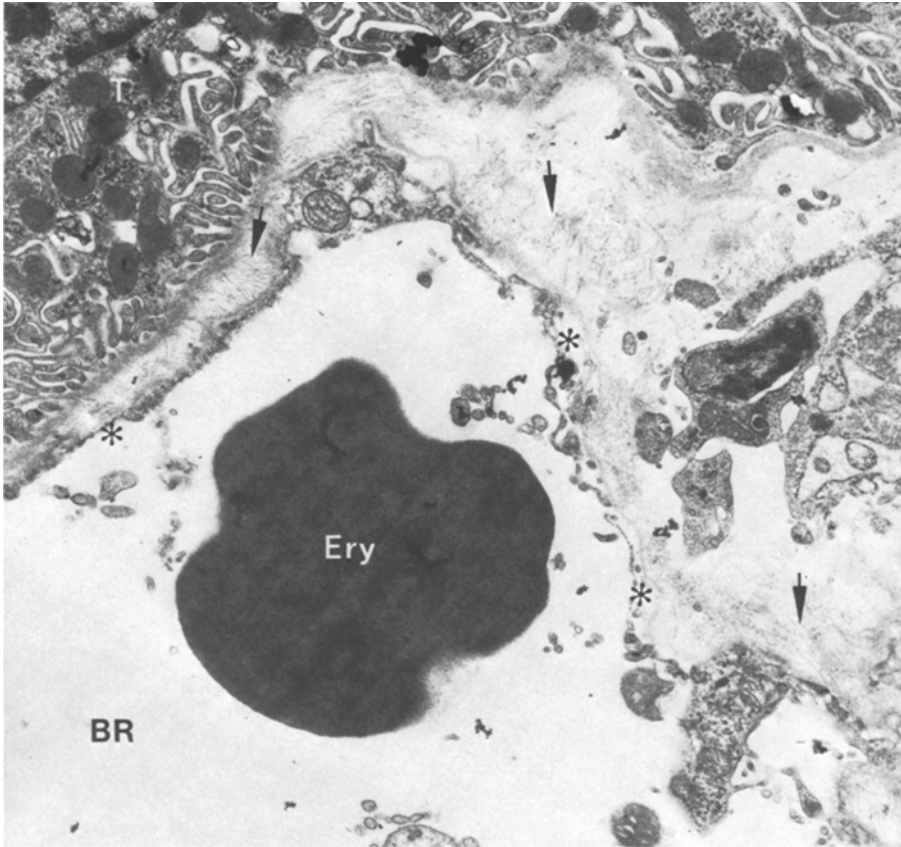


Abb. 6. Die Basalmembran der Bowmanschen Kapsel ist aufgefasert und verbreitert (↗). Zum Lumen der Bowmanschen Kapsel (BR) löst sich das bedeckende Epithel auf (*); (Ery) freier Erythrocyt, T Tubulusepithel. Vergr.: 12 500 ×

b) *Stria vascularis*: Neben einer stark verbreiterten, durch ihre Elektronendichte tief schwarz erscheinende Basalmembran kommt es hier zu einer erheblichen Kern- und Cytoplasmaschwellung der Endothelzellen der Striakapillaren (Abb. 7a, b; 8a, b). Häufig sind die Gefäßlumina trotz Perfusionsfixation mit Thrombozyten ausgefüllt. Die das Gefäß umgebenden hellen Zellen zeigen eine deutliche Auftreibung ihres Cytoplasmas; ihre Mitochondrien jedoch sind intakt. Dagegen enthalten die dunklen Marginalzellen in ihrem Cytoplasma vakuolig umgewandelte Mitochondrien, häufig kommt es zu einer Ruptur der Mitochondrienmembran, so daß das Cytoplasma zahllose leere Hohlräume aufweist. Die bereits im Lichtmikroskop beobachtete Kernschwellung der Marginalzellen bestätigt sich auch bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung. Die massiven kollagenähnlichen Ausfällungen im Bereich der Basalmembran der Striagesäße decken sich mit den gleichen pathologischen Befunden an den Nierenglomerula (Abb. 9a, b).

An anderen Gefäßen des Innenohres, insbesondere am Vas spirale und an den Gefäßen des Ligamentum spirale konnten keine entsprechenden Veränderungen im

Elektronenmikroskop nachgewiesen werden. Auch die Ultrastruktur des Sinnesepithels des Cortischen Organes ist verglichen mit den Befunden am Kontrolltier unverändert normal.

c) Bei der immunfluoreszenzmikroskopischen Kontrolle der Nierenglomerula und der Gefäße der Stria vascularis kam es nach Behandlung der Gefrierschnitte mit dem fluoreszenzmarkierten Anti-Kaninchen-IgG-Serum zu einem deutlichen Reaktionsausfall in der unmittelbaren Umgebung der Gefäße (Abb. 10a, b).

d) Zur Kontrolle wurden die Gefäße der Leber, der Lungenalveolen, des Herzmuskels, des Pankreas, des Gehirns und der Mittelohrschleimhaut elektronenmikroskopisch untersucht; entsprechende Veränderungen des Gefäßendothels und der Basalmembran, wie wir sie an den Nierenglomerula und an der Stria vascularis fanden, treten dort nicht auf.

Diskussion der Befunde

Durch die experimentelle Erzeugung einer Anti-Basalmembran-Glomerulonephritis gelingt es, gezielte Veränderungen an den Gefäßen der Stria vascularis hervorzurufen. Die durch unseren experimentellen Ansatz bedingten Veränderungen an den Nierenglomerula decken sich exakt mit den Befunden anderer Autoren (Shigematsu u. Kobayashi, 1971; Kondo u. Shigematsu, 1972; Kobayashi et al., 1973; Seelig, H. u. Seelig, R., 1974; Seelig et al., 1975). Es handelt sich also dabei um eine eindeutig definierte, experimentell reproduzierbare Erkrankung der Nierenglomerula, welche ursprünglich im Modellversuch von Masugi (1934) zum Studium bestimmter menschlicher Glomerulonephritiden eingeführt wurde. Da uns in einer vorangegangenen Untersuchung eines Falles von Alport-Syndrom (Weidauer u. Arnold, 1976) licht- und elektronenmikroskopisch sehr ähnliche Veränderungen an den Striagefäßen aufgefallen waren wie sie David et al. (1966) an den Nierenglomerula fanden, nahmen wir diese Beobachtung zum Anlaß, die Innenohrgefäße bei einer experimentellen Nephritis, hervorgerufen durch Antikörper gegen Basalmembranen der Nierenglomerula, elektronenmikroskopisch und immunfluoreszenzmikroskopisch zu untersuchen. Wir fanden dabei am Innenohr ausschließlich Veränderungen an den Striagefäßen.

Diese bestehen:

1. In einer erheblichen Dicken- und Dichtezunahme der Basalmembranen.
2. In einer Ausfällung von kollagenähnlichem Material im Bereich der Basalmembranen und im Perivaskularraum.
3. In einer Schwellung der Gefäßendothelien.
4. In einer Volumenzunahme der hellen und dunklen Zellen mit Vakuolenbildung im Bereich des Cytoplasmas der Marginalzellen (Mitochondrienschwellung).

Andere Innenohrgefäße, insbesondere das Vas spirale, zeigen keine Veränderungen. Zwar konnten wir gegenüber den Kontrolltieren bei den immunisierten Tieren eindeutig eine Abhebung der Tektorialmembran von den äußeren Haarzellen nachweisen, doch blieb dies licht- wie elektronenmikroskopisch für den Bereich des Cortischen Organes der einzige pathologische Befund.

Unsere Ergebnisse bestätigen im Sinne eines Kreuzversuches die Befunde von Quick u. Mitarb. (1973), welche nach Immunisierung von Ratten mit einem Homogenisat aus Innenohrgewebe fluoreszenzmikroskopisch eine Immunreaktion im Bereich der Stria vascularis, der Nierenglomerula und der Tubuli contorti nachwiesen.



Abb. 7. *a* Ausschnitt aus der Stria vascularis einer normalen Ratte. Sm Scala media, P Pericyt, E Endothel, dazwischen verläuft die zarte Basalmembran. Vergr.: 12 500 \times . *b* Die stärkere Vergrößerung läßt die ebene Schichtung der (E) Endothel- und Pericytenzelle (P) erkennen; dazwischen die zarte Basalmembran (Bm). Die hellen Zellen besitzen zur Basalmembran hin polsterähnliche Verdichtungen (\prime). Die Zellgrenzen sind scharf. Vergr.: 20 000 \times

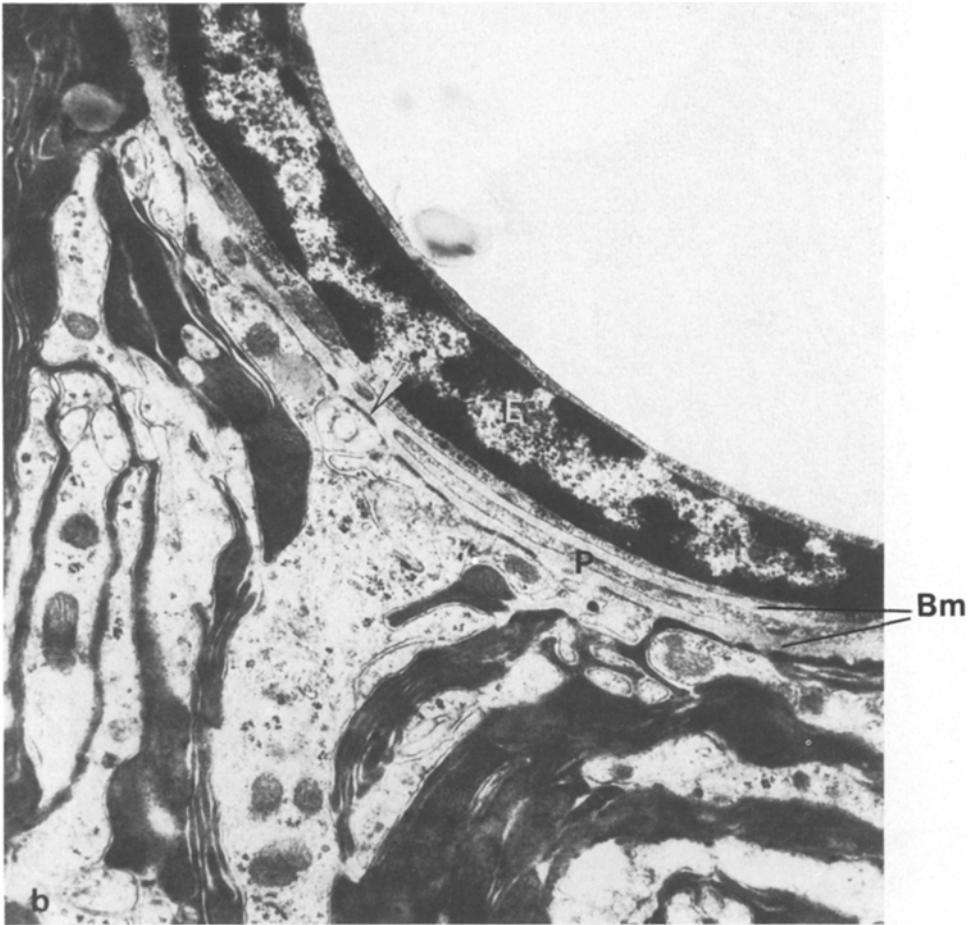


Abb. 7. b

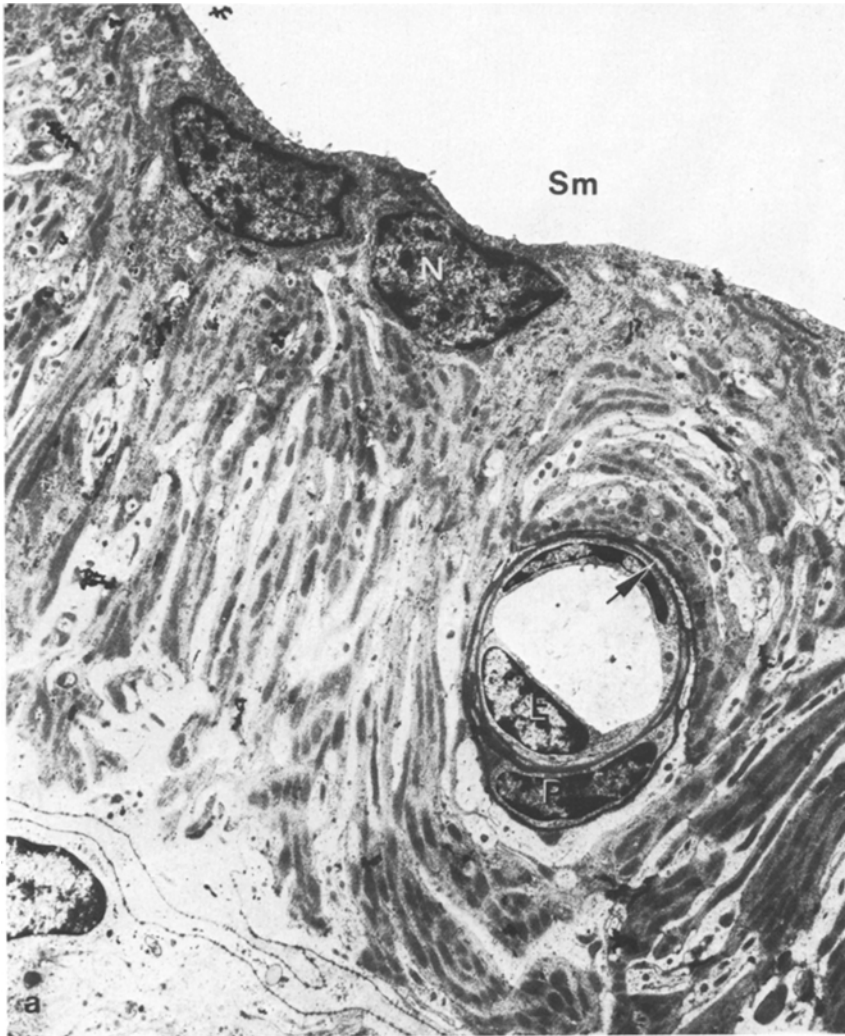


Abb. 8. *a* Striaepithel nach Anti-Bm-IgG-Behandlung, N geschwollener Zellkern, Sm Scala media. Pericyten- und Endothelschicht (E, P) der Kapillare sind von einem tief schwarzen Basalmembranring (↗) umgeben. Vergr.: 5 000 ×. *b* Ausschnittvergrößerung aus *a*, Bm Basalmembran, E Epithelzelle, P Pericyt. Die Ausläufer der hellen Zellen sind ebenso wie die Endothelzellen der Kapillare aufgequollen (Flüssigkeitsaufladung?) Vergr.: 20 000 ×

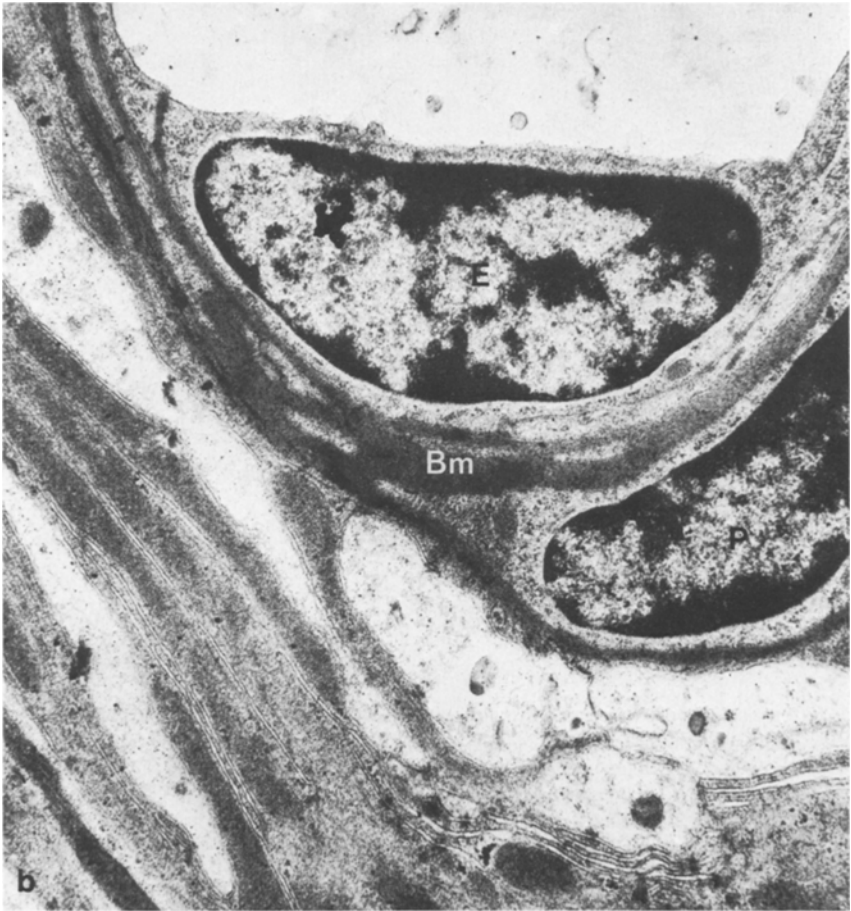


Abb. 8. *b*

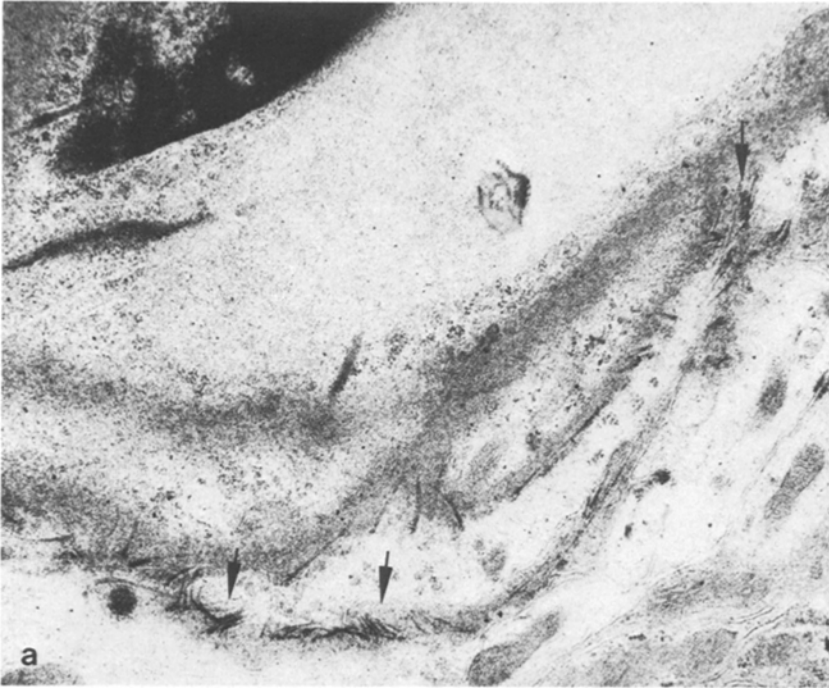


Abb. 9. *a* Im Bereich der verbreiterten und verdichteten Basalmembran kommt es zu Ausfällungen von kollagenähnlichem Material (↗). Vergr.: 24 000 ×. *b* Die Mitochondrien, vorzugsweise der dunklen Zellen zeigen Vakuolen, im Cytoplasma der das Gefäß begrenzenden Zellen treten flüssigkeitsgefüllte Bläschen auf (*); daneben kommt es zu einer Ablagerung von osmiophilen Tropfen (↗) um die Gefäße. N geschwollener Kern einer dunklen Zelle, T Thrombocyt, E Endothelzelle, (↗) kollagenähnliche Ablagerungen im Bereich der Basalmembran. Vergr.: 24 000 ×

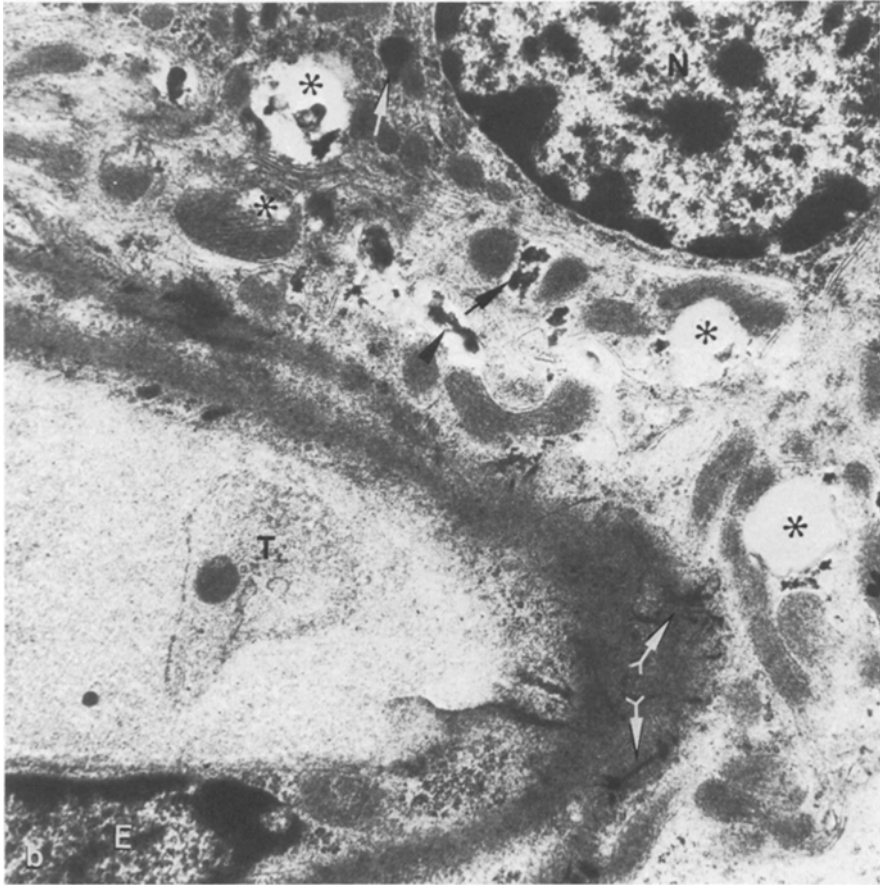


Abb. 9. b

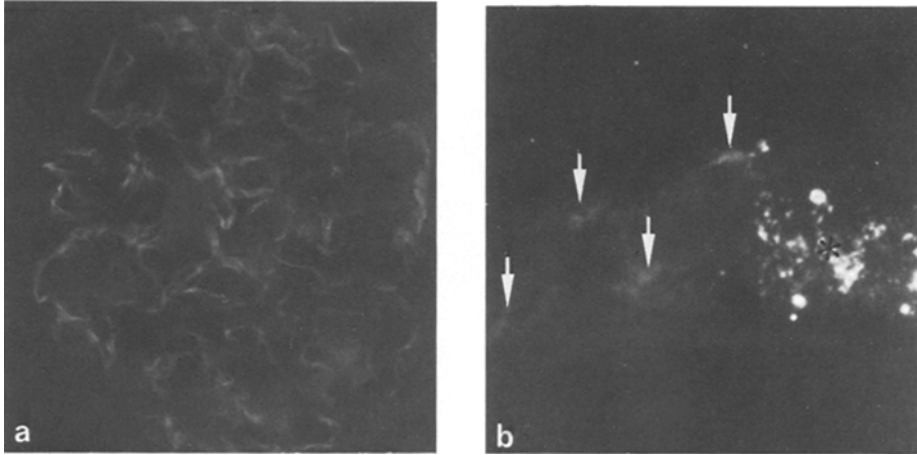


Abb. 10. Immunfluoreszenzmikroskopische Reaktion zur Darstellung der Lokalisation des Antigen-Antikörper-Komplexes am Gefrierschnitt: *a* Glomerulum: deutliche Fluoreszenz um die Kapillarschlingen. Vergr.: 560 \times . *b* Stria vascularis: die Kapillarquerschnitte (\blacktriangleleft) zeigen helles Aufleuchten, werden jedoch durch die kräftige Eigenfluoreszenz (*) des Striapigmentes überstrahlt. Vergr.: 560 \times

Unsere Versuchsanordnung unterscheidet sich jedoch in wesentlichen Punkten von der Quicks: Wir verwendeten zur Herstellung unserer IgG-Fraktion ausschließlich gereinigte Basalmembranen aus Nierenglomerula und kein Gemisch aus verschiedenen Geweben mit möglicherweise unterschiedlichem Antigenmuster. Nach Injektion der Antikörper gegen glomeruläre Basalmembranen erhielten wir eine eindeutige Reaktionsantwort im Bereich der Nierenglomerula und überraschend synchron auch im Bereich der Striageschiffe. Die Veränderungen am Striaepithel müssen ebenso wie der Befund der abgehobenen Tektorialmembran als sekundär angesehen werden, da sich immunfluoreszenzmikroskopisch an diesen Geweben kein positiver Ausfall zeigt. Dagegen werden die von uns im Elektronenmikroskop nachgewiesenen kollagenähnlichen Ausfällungen um die Stria- und Glomerulumgefäße als morphologisches Substrat der Antigen-Antikörperreaktion gedeutet (Kondo u. Shigematsu, 1972). Die genaue Lokalisation des Antigen-Antikörperkomplexes wird in einer laufenden Studie mit Hilfe von Peroxydase-markiertem IgG überprüft.

Weitere Untersuchungen mit Messung des DC-Potentials und der Elektrolytkonzentration in der Endolymphe bei Tieren mit positiver morphologischer Basalmembranveränderung der Stria vascularis sind im Gange und werden zeigen, ob die beschriebenen histologischen Veränderungen bereits funktionelle Auswirkungen auf das Innenohr haben.

Unsere Ergebnisse könnten ein Hinweis sein dafür, daß ähnliche Reaktionsmechanismen beim Alport-Syndrom, vielleicht auch im Pathomechanismus bestimmter Saluretika oder Aminoglykoside eine ursächliche Rolle spielen. Daneben sollte diese Untersuchung einen Anstoß dafür geben, bei klinisch unklaren Fällen von zunehmender Ertaubung eine mögliche zugrundeliegende Nierenerkrankung, welche klinisch noch latent wirkt, mit in die Betrachtung einzubeziehen; auch beim Alport-Syndrom wird die Hörstörung oft als erstes Merkmal erfaßt.

Daß die Veränderungen an der Stria vascularis nicht sekundär durch die Störung der Nierenfunktion (z. B. Anstieg der harnpflichtigen Substanzen) hervorgerufen sein kann, beweist einmal das gleichzeitige Auftreten der morphologischen Befunde am Glomerulum und an der Stria vascularis, zum anderen das Fehlen jeglicher pathologischer Befunde an den zur Kontrolle untersuchten Gefäßen von Gehirn, Lunge, Leber, Pankreas und Herzmuskel. Dort kommt es auch immunhistochemisch nicht zu einem positiven Reaktionsausfall.

Literatur

- Bosher, S. K., Smith, C., Warren, R. L.: The effects of ethacrynic acid upon the cochlear endolymph and the stria vascularis. A preliminary report. *Acta oto-laryng.* **75**, 184–191 (1973)
- David, H., Grossmann, P., Marx, J., Natusch, R.: Elektronenmikroskopische Befunde an der Niere beim Alport-Syndrom. *Frankfurt. Z. Path.* **76**, 12–20 (1966)
- De Gowin, R. L., Oda, Y., Evans, R. H.: Nephritis and lung hemorrhage: Goodpasture's syndrome. *Arch. intern. Med.* **111**, 62–71 (1963)
- Hognestad, S.: Hereditary nerve deafness associated with diabetes. *Acta oto-laryng.* **64**, 219–225 (1967)
- Kobayashi, Y., Shigematsu, H., Tada, T.: Nephritogenic properties of nephrotoxic guinea pig antibodies. *Virchows Arch. Abt. B* **15**, 35–44 (1973)
- Kondo, Y., Shigematsu, H.: Cellular aspects of rabbit Masugi nephritis. *Virchows Arch. Abt. B* **10**, 40–50 (1972)
- Masugi, M.: Über die experimentelle Glomerulonephritis durch das spezifische Antinierenserum. *Beitr. path. Anat.* **92**, 429 (1934)
- Potter, E. L.: Normal and abnormal development of the kidney, p. 91. Chicago: Year Book Medical Publisher 1972
- Quick, C. A., Duvall, A. J.: Early changes in the cochlear duct from ethacrynic acid: an electron-microscopic evaluation. *Laryngoscope* **80**, 954–965 (1970)
- Quick, C. A., Fish, A., Brown, C.: The relationship between cochlea and kidney. *Laryngoscope* **83**, 1469–1482 (1973)
- Seelig, H. P., Seelig, R.: Das glomeruläre Mesangium: einige immunpathologische Aspekte. *Dtsch. med. Wschr.* **99**, 1262–1267 (1974)
- Seelig, H. P., Seelig, R., Rother: Antibodies reacting with the glomerular mesangium. Isolation and immunopathology. *Virchows Arch. Abt. A* **366**, 313–330 (1975)
- Sell, S.: Immunology, immunopathology and immunity, pp. 140–146. Medical Department: Harper & Row, Publishers, Hagerstown, Maryland (New York, Evanston, San Francisco, London) 1972
- Sellick, P. M., Johnstone, B. M.: Differential effects of ouabain and ethacrynic acid on the labyrinthine potentials. *Pflügers Arch.* **352**, 339–350 (1974)
- Sellick, P. M., Johnstone, B. M.: Production and role of inner ear fluid. *Progr. Neurobiol.*, vol. 5, part 4, pp. 337–362, 1975
- Shigematsu, H., Kobayashi, Y.: The development and fate of the immune deposits in the glomerulus during the secondary phase of rat Masuginephritis. *Virchows Arch. Abt. B* **8**, 83–95 (1971)
- Silverstein, H., Yules, R. B.: The effect of diuretics on cochlear potentials and inner ear fluids. *Laryngoscope* **81**, 873–888 (1971)
- Spiro, R. G.: Studies on the renal glomerular basement membrane. Preparation and chemical composition. *J. biol. Chem.* **242**, 1915–1922 (1967)
- Stebly, R. W., Rudofsky, V.: Autoimmune glomerulonephritis induced in sheep by injection of human lung and Freund's adjuvant. *Science* **160**, 204–206 (1968)
- Weidauer, H., Arnold, W.: Strukturelle Veränderungen am Hörorgan beim Alport-Syndrom. *Z. Laryng. Rhinol.* **55**, 6–15 (1976)