

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Münster i. Westf. — Direktor:  
Prof. Dr. W. Gross.)

## Die experimentelle Glomerulonephritis.

Von

Gerhard Domagk und Carl Neuhaus.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. Dezember 1926.)

Seit der klassischen Beschreibung der Glomerulonephritis durch *Löhlein* sind wir alle mit dem anatomischen Bilde bekannt, wie es sich im allgemeinen beim Menschen darbietet. Durch die Untersuchung von *Groß* und anderen an frischen Fällen von Feldnephritis sind uns besonders auch die Frühveränderungen an den Glomeruli vertrauter geworden. Als wichtigster Befund wurden teils Endothelveränderungen, in selteneren, schweren Fällen nach *Löhlein* auch Epithelreaktion (Halbmondbildung) beobachtet. Das Glomerulusepithel reagiert im Gegensatz zum Kapselepithel wohl in allen Fällen, jedoch ist die Unterscheidung des Endothels vom Epithel oft schwer.

Die Entstehung der allerersten Veränderungen blieb jedoch unklar. Gerade in letzter Zeit prallen deshalb die Meinungen über die allerersten Veränderungen wieder hart aneinander. *Volhard*, *Kuczinsky* auf der einen Seite stehen auf der anderen Seite besonders *Fahr* u. a. gegenüber. Die Möglichkeit dauernder Meinungsverschiedenheiten ist nur so zu erklären, daß es bisher noch nie gelungen war, das typische Bild der Glomerulonephritis experimentell zu erzeugen. Zahlreiche vorliegende Untersuchungen sind für die menschliche Pathologie nur teilweise zu brauchen, weil die bekannten Nierengifte, einschließlich Uran, tubuläre Nierenerkrankungen, nicht Glomerulonephritis machen.

Von *Longcope*, *Dibbelt* u. a. sind Versuche mitgeteilt, bei denen durch wiederholte Proteineinspritzungen oder Infektion hauptsächlich tubuläre Veränderungen, daneben nur in geringem Grade Glomerulusveränderungen erzielt wurden.

Noch bestehende Lücken auszufüllen, hatten wir uns als Arbeitsziel gesetzt, als wir die im folgenden mitzuteilenden Versuche in Angriff nahmen. Wir betrachten die Aufgabe noch nicht als restlos gelöst, aber fördernde Zusammenhänge dürften in den Ergebnissen auffindbar sein.

Die frühere Beobachtung, daß wir durch Einspritzung von artfremdem Eiweiß hochgradige und sehr schnell auftretende Veränderungen an den Endothelien namentlich der Milz, Leber, aber auch anderer Organe erzeugen können, die sich äußern in Schwellung und später Wucherung dieser Zellen, veranlaßte uns, genauer auf diese Veränderungen des Endothels in den Glomeruli zu achten. In ebenfalls früheren Arbeiten hatten wir die Ansicht vertreten, daß bei Einspritzung in die Blutadern ein großer Teil des Antigens schon in den Lungen abgefangen wird und dort zu so lebhaften zelligen Reaktionen führt, daß wir sie zum Teil für das Zustandekommen des anaphylaktischen Schocks glaubten verantwortlich machen zu können. Diese Ansicht ist nicht unwidersprochen geblieben (*Aschoff*). Wir halten trotzdem daran fest, die neuen Versuche haben uns zahlreiche Bestätigungen unserer Ansicht gebracht. Bei wiederholter Einspritzung von Staphylokokken sahen wir bei Ratten deutlich anaphylaktische Zustände auftreten. Die mikroskopische Untersuchung ergab dann eine Schwellung oder zellige Wucherung der

Capillarendothelien und stärkste Phagocytose in der Lunge; bei frühzeitig nach der Reinjektion untersuchten Fällen waren die Endo-

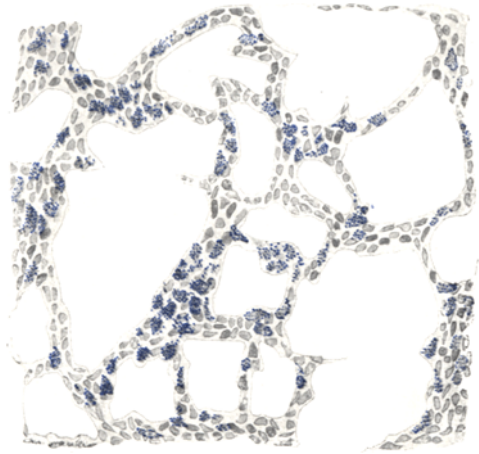


Abb. 1. Lungenpräparat. Ratte a. Gram-Färbung. Phagocytierte Staphylokokken in den Capillarendothelien (15 Min. nach intravenöser Injektion). Ölimmersion.

thelien vollgestopft mit unzähligen Gram-positiven Kokken. Schon bei Ersteinspritzungen ist die Reaktion der Capillarendothelien eine ganz außerordentlich deutliche. Wir bringen das Bild einer Lunge (Abb. 1) von einer Ratte, die i. v. den Inhalt einer 48stündigen Schrägagarkultur von *Staphylococcus aureus haemolyticus* eingespritzt erhalten hatte. Die Ratte ist 15 Min. danach getötet. Den Bakterienstamm hatten wir aus dem Herzblut eines Falles von Staphylokokkensepsis gezüchtet. Unsere Ansicht über die Bedeutung der Lungen für das Zustandekommen des anaphylaktischen Schockes begründeten wir damit, daß die Lungencapillarendothelien bei intravenöser Einspritzung mit dem Antigen besonders stark in Berührung kamen und deshalb die Reaktion der Lungencapillaren besonders stark war. Andererseits konnte erwartet werden, daß bei Einspritzung in den großen Kreislauf evtl. die Reaktion von Endothelien anderer Organe, die jetzt zuerst mit dem Antigen

in Berührung kamen, stärker sein würde, eben weil das vorgeschaltete Filter des Lungenkreislaufes wegfiel. Bei zahlreichen intravenösen Erst- und Nacheinspritzungen ließen die Glomeruli nie so erhebliche Veränderungen erkennen, daß wir hoffen durften, auch durch verschiedenartigste Variationen typische Bilder einer Glomerulonephritis zu erhalten. Zwar beobachteten wir bei intravenöser Einspritzung auch vereinzelt Schwellung und Phagocytose von Kokken in den Glomerulusendothelien, auffallenderweise verhältnismäßig häufiger bei Ersteinjektion als bei wiederholter. Wir gewannen den Eindruck, daß, je stärker die Reaktion der Lunge war, desto weniger Kokken sich in den Glomeruli fanden. Dies erscheint uns dadurch bedingt, daß in diesen Fällen die Lungen infolge stärkerer Reaktion einen größeren Teil der Kokken abfangen. Es sei noch erwähnt, daß auch die Leber bei den intravenös mit Kokken gespritzten Tieren eine sehr starke Phagocytose in den Kupfferschen Sternzellen, den besonders phagocytärtätigen Zellen des reticulo-endothelialen Systems erkennen ließ. Auch die Milz zeigte starke Phagocytose; da die Milzveränderungen in diesem Zusammenhang weniger interessieren können, sei nur kurz erwähnt, daß die stärkste Kokkenphagocytose namentlich in der peripheren Zone der Milzknötchen zu erkennen ist.

Die Vermutung war naheliegend, daß gleichwie in den Capillarendothelien der Lunge auch in den Endothelien des Glomerulus durch erhöhte Phagocytose entsprechende Veränderungen unter bestimmten Bedingungen zu finden sein würden, obwohl die Endothelien der Lungencapillaren und der Glomeruli auf Grund vitaler Färbungsergebnisse nicht zu dem reticulo-endothelialen System im ursprünglichen Sinne gerechnet werden.

Versuche, durch Einspritzung von Kokken oder Serum in den linken Ventrikel des Herzens stärkere Veränderungen besonders der Niere zu erhalten, ließen tatsächlich hochgradigere Reaktionen an den Glomerulusendothelien erkennen. Das Bild einer typischen Glomerulonephritis war jedoch auf diese Weise auch nicht zu erhalten, besonders wohl deswegen, weil die Technik umständlich, nicht sehr zuverlässig und nicht ungefährlich ist. Deshalb suchten wir mit einer abgeänderten Technik möglichst viel der Einspritzungsmasse unmittelbar in die Nierenarterie zu bekommen. Zu diesem Zwecke benutzten wir die zuerst von *Lindemann* angegebene Methode der unmittelbaren Einspritzung in die Nierenarterie. Wir legten die Arteria femoralis frei und versuchten von hier aus durch eine lange Metallsonde die Nierenarterie direkt zu füllen. Dadurch, daß wir das Antigen mittels des langen Metallkatheters unmittelbar vor den Abgang der Nierenarterie brachten, gelang es uns in ganz besonderer Weise, die Nieren stärker zu überschwemmen als die übrigen Organe des Körpers. Vorweg sei bemerkt, daß wir bei Anwendung dieser Technik selbst bei wiederholten Einspritzungen

keinerlei als typisch anaphylaktisch zu deutende Erscheinungen an den lebenden Tieren beobachtet haben im Gegensatz zu den Tieren, bei denen die Lunge bei Einspritzung in die Blutadern zuerst von dem Antigen durchströmt wurde. Kaninchen erwiesen sich für die Ausführung unserer Versuche nicht so geeignet wie Hunde, da selbst große Kaninchen ziemlich zarte Arterienwandungen besitzen und die Technik sehr viel schwieriger war als bei Hunden. Um jedoch auch den Beweis der Allgemeingültigkeit unserer Befunde zu bringen, haben wir die Versuche auch an einigen Kaninchen durchgeführt. Von den Versuchen seien einige typische angeführt.

*Hund 1.* Einspritzung lebender Kokken. 6. VII. 1926 in Äthernarkose Freilegung der rechten Arteria femoralis, Unterbindung peripherwärts, Einführung einer langen Metallkanüle durch die Femoralis in die Aorta bis zur Höhe der Nierenarterien. Kontrolle der Lage durch Laparotomie. Einspritzung von 3 Kulturen (48stündige Schrägagarkultur von *Staphylococcus aureus haemolyticus*, abgeschwemmt mit steriler physiologischer Kochsalzlösung). Injektionsdauer 5 Minuten. Herausnahme der Kanüle, Unterbindung der Femoralis. Naht und Versorgung der Wunde. 8. VII. 1926. Das Tier macht einen kranken Eindruck. 14. VII. 1926. Äthernarkose: Freilegung der linken Arteria femoralis, Einführung der Metallkanüle in gleicher Weise wie vordem rechts. Einspritzung einer Abschwemmung von 3 Kulturen Staphylokokken. Einspritzungsdauer 5 Minuten. Keinerlei Symptome. 17. VII. 1926. 8 Uhr a. m. nach Freilegung der linken Arteria femoralis werden herzwärts von der früheren Injektionsstelle in gleicher Weise mittels Metallkanüle zunächst 2 Kulturen Staphylokokken in die Aorta in Höhe der Nierenarterie eingespritzt, keine Symptome, Kanüle bleibt liegen; 9 Uhr 5 Min. a. m. Einspritzung von 2 weiteren Kulturen; 11 Uhr a. m. Einspritzung von 2 weiteren Kulturen, Herausnahme der Kanüle, Gefäßunterbindung, Naht und Versorgung der Wunde. 12 Uhr 2. VIII. 1926 in Äthernarkose Freilegung der rechten Arteria femoralis zentral von der alten Einspritzungsstelle, Eröffnung der Bauchhöhle, Einführung der Metallkanüle in der üblichen Weise. Zunächst Blutentnahme für bakteriologische Untersuchungen (Ergebnis: Nach 48stündiger Bebrütung keimfrei). Unterbindung der Hilusgefäße der linken Niere, Herausnahme der linken Niere, Einstellen der Kanülenmündung auf den Abgang der rechten Nierenarterie, Naht der Bauchwunde. 12 Uhr 50 Min. p. m. Einspritzung von 2 Kulturen Staphylokokken. Keine Symptome. Auswechseln der Kanüle wegen Verschlusses durch Thrombose, durch die neueingeführte erfolgt um 1 Uhr 10 Min. p. m. eine 2. Einspritzung von 2 Kulturen Staphylokokken, 1 Uhr 25 Min. p. m. 3. Einspritzung der gleichen Menge. Herausnahme der Kanüle, Unterbindung, Naht und Versorgung der Wunde. 3. VIII. 1926 Tötung des Tieres durch Entbluten aus den Halsgefäßen. Die Ergebnisse der Urinuntersuchung sind mit denen der anderen Tiere in Tabelle 1 übersichtlich zusammengestellt.

*Sektion.* Gewicht 10 kg, starke Abmagerung, Bauchhöhle ohne Blut und Flüssigkeit. Bauchfell glatt. *Linke Niere* (exstirpiert): Gewicht 22 g, Bindegewebskapsel ohne Substanzverlust abziehbar, Oberfläche sehr höckerig, unregelmäßig, mit narbigen Einziehungen. Nur an einigen Stellen noch die braunrote Farbe des Nierengewebes sichtbar, alle anderen Teile gelblich verfärbt, z. T. rot umrandet. Vereinzelt derb anzufühlende grauweiße, flachhöckerige Bezirke mit besonders tief eingezogenen Randteilen. Daneben noch unregelmäßig verstreut kleine stecknadelkopfgroße und etwas größere gelblich opake Herde, die aber noch in dem Niveau der Nierenoberfläche liegen. Verteilung der Veränderungen auf beiden Seiten ungleichmäßig stark. Auf der Schnittfläche in der Rinde

zahlreiche keilförmige gelbliche, z. T. auch noch rötlich gefärbte infarktartige Herde. In den Markkegeln streifenförmige Blutungen. *Rechte Niere*: Gewicht 29,4 g. Auffallend weite Kapselgefäße. Bindegewebskapsel ohne Substanzverlust abziehbar. Oberfläche zeigt unregelmäßige gelbe und dunkelrote Herde. Auf der Schnittfläche kleinere gelbe Herde, wenig Blut. Das noch erhaltene Nierengewebe auffallend blaß. *Gekröselymphknoten* bis über Bohnengröße geschwollen. *Milz*: derb, Kapsel braunrot, gekörnt, Knötchen sehr deutlich. Keine Pulpa abzustreifen. Gewicht 12,2 g. *Leber*: 240 g glatt, braunrot, Schnittfläche sehr blutarm. *Lungen*: vereinzelt kleine rote Herde (Aspirationsblutungen nach Durchtrennung der Trachea bei der Tötung), überall lufthaltig, Pleuren glatt. *Herz*: Muskulatur gleichmäßig blaßrot, Gewicht 55 g. Linker Ventrikel etwas groß, erweitert, nicht hypertrophisch, Klappen glatt. *Aorta*: Glatt, keine Verletzungen. *Nebennieren*: deutlich Rinde und Mark. *Darm*: Unbedeutende Rötungen der Schleimhaut, Blasenurin nur ganz leicht getrübt. *Oberschenkelmuskulatur*: gleichmäßig blaß, rot, keine Abscesse.

*Histologische Untersuchung. Linke Niere*: Stellenweise unter der Rinde infarktartige Einziehungen, in deren Bereich die Harnkanälchen größtenteils zugrunde gegangen sind, in den noch erkennbaren sind die Epithelien nekrotisch. Streckenweise eine deutliche hämorrhagische Randzone. Epithelien der Hauptstücke sehr groß, intertubuläres Bindegewebe in diesen Bezirken stark gewuchert, in der übrigen Niere zeigen die meisten Glomeruli eine deutliche Vergrößerung und vermehrten Zellgehalt. Sie füllen den Kapselraum aus, Capillarendothelien vielfach gewuchert. Auch Bildung von Halbmonden durch die gleichfalls gewucherten Kapsel Epithelien. An vielen Glomeruli kann man die verschiedenen Stadien des Unterganges beobachten je nach Stärke der vorhandenen Kapselwucherungen. In einem Teil der Glomeruli fast keine bluthaltigen Schlingen, in anderen nur sehr spärlich, daneben auch wieder deutlich bluthaltige. Auch innerhalb ein und desselben Glomerulus erhebliche Unterschiede in der Blutfüllung der Capillaren, im Bereich des Infarktes sind die großen Gefäße zusammengefallen, z. T. bluthaltig. Viele Glomeruli zeigen bindegewebig verdickte Kapsel, namentlich die am Rande der Infarktzone gelegenen, aber auch vereinzelt freiliegende; sowohl in gewundenen wie zahlreichen geraden Kanälchen viele hyaline Zylinder, an einigen Stellen mit beginnender Kalkeinlagerung. Herdförmige vorwiegend leukocytaire Ansammlungen im Zwischengewebe der Rinde. In einzelnen Kanälchen rote Blutkörperchen. In der Schicht der Henleschen Schleifen hyalin verändertes Bindegewebe, keine Kokken. Jedoch finden sich in einigen Kanälchenepithelien Gebilde, die als Kokkenreste gedeutet werden könnten und vielleicht einen Modus der Ausscheidung darstellen.

*Rechte Niere*: Außer denselben älteren Veränderungen wie auch in der linken Niere, einige Glomeruli mit ganz frischen Veränderungen; Endothelzellen und ihre Kerne aufs stärkste geschwollen. Im Leibe der Glomeruluszellen Kokkenreste. In einem Teil der frisch veränderten Glomeruli zahlreiche Leukocyten. Auch in den umgebenden Harnkanälchen Leukocyten und Zylinder. Einzelne Glomeruli geradezu von Leukocyten ausgestopft, die Leukocyteinsparungen bis ins angrenzende Zwischengewebe reichend. Bei einigen Glomeruli ist die Schwellung des Capillarknäuels so stark, daß der Kapselraum völlig ausgefüllt ist. Auch erreichen die Glomeruli der ersten exstirpierten Niere niemals die Größe der Glomeruli der zweiten Niere. In diesen stark vergrößerten Glomeruli die Schlingen völlig blutleer, zwischen den stark geschwollenen Endothelien zahlreichste polymorphkernige Leukocyten, auch in der Umgebung der Bowmanschen Kapsel; Plättchentromben in den Glomeruli nicht zu beobachten. Keine Kokken nachzuweisen (siehe Abb. 2 u. 3). In den übrigen Organen kein besonderer Befund,

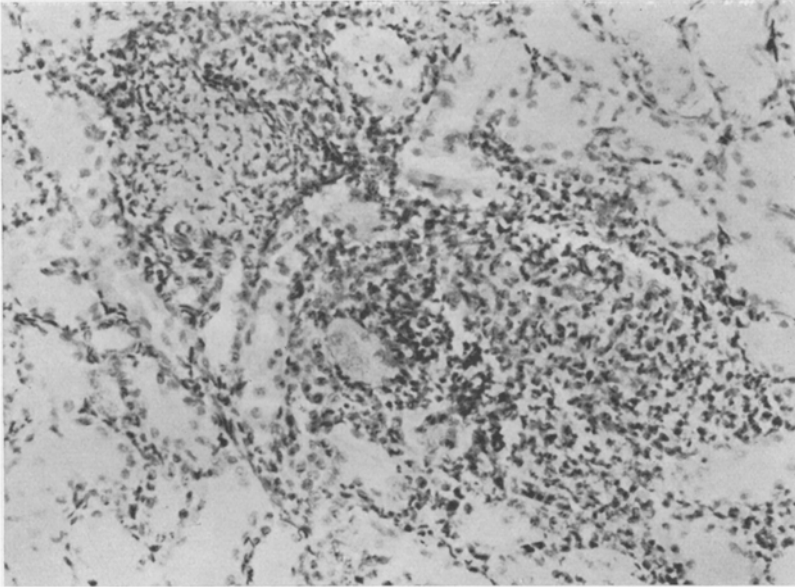


Abb. 2. Hund 1. Rechte Niere. Frische Glomerulusveränderung mit zahlreichen Leukocyten (Glomerulitis). Vergrößerung 1:225.

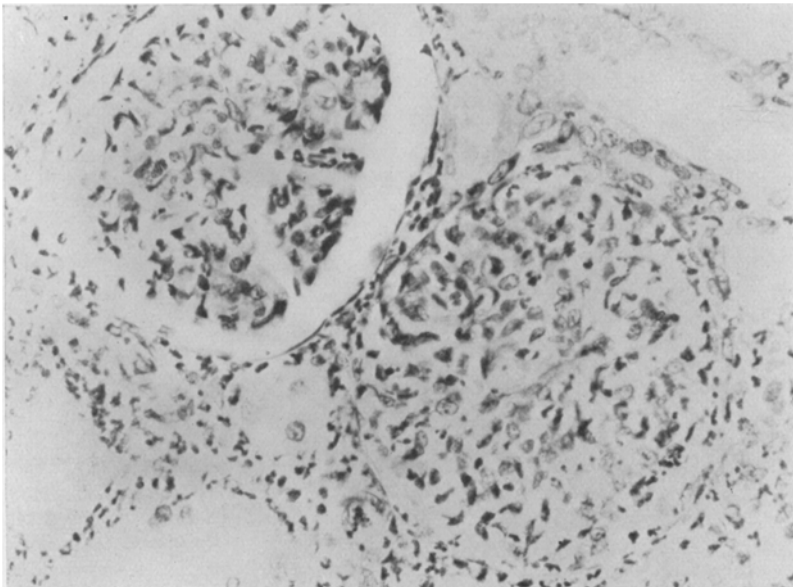


Abb. 3. Hund 1. Endothelreaktion mit dem ersten Auftreten von Leukocyten. Blutleere Capillaren. (Paraffinschnitt). Vergrößerung 1:400.

nur die Capillarwandzellen in der Submucosa und in der glatten Muskulatur des Darmes zeigen Schwellung und einige perivasculäre Leukocyte-einlagerungen. Im Herzmuskel geringe Schwellung der Capillarendothelien. Lungen mit luft-haltigen Alveolen, stellenweise zahlreiche Leukocyten in den Septen. *Milz*: Viel Hämosiderinpigment, Kokken in diesem Organ nicht nachzuweisen.

*Hund 2. Einspritzung abgetöteter und lebender Kokken.* Abtötung 1 Stunde im Wasserbad von 56°. 6. VII. 1926 wie bei Hund I Einspritzung von 3 abgetöteten Kulturen desselben Staphylokokkenstammes wie bei Hund I. Entfernung der Kanüle, Gefäßunterbindung, Naht und Versorgung der Wunde. 11. VII. 1926 Einführung der Metallkanüle durch die linke Arteria femoralis in die Aorta. Einspritzung von 4 lebenden Kulturen. Einspritzungsdauer 4 Min. Entfernung der Kanüle, Gefäßunterbindung, Naht und Versorgung der Wunde. Tier ruhig. 20. VII. 1926, 3 Uhr 54 Min. p. m., Einspritzung mittels der in die rechte Arteria femoralis bis zur Aorta eingeführten Metallkanüle von 4 lebenden Kulturen. Keine Symptome. Kanüle bleibt liegen. 5 Uhr p. m. Einspritzung von 3 lebenden Kulturen. 6 Uhr p. m. Einspritzung von 2 lebenden Kulturen. Gefäßunterbindung nach Entfernung der Kanüle, Naht und Versorgung der Wunde. 2. VIII. 1926, 10 Uhr a. m. Die alten Wunden sehr gut vernarbt, nur ganz wenig üppig gewucherte Granulationen. Am linken Oberschenkel wird zentral von der alten Einspritzungsstelle die Metallkanüle in der üblichen Weise durch die Arteria femoralis in die Aorta eingeführt. Darauf Eröffnung der Bauchhöhle, Unterbindung der Hilusgefäße der linken Niere, Herausnahme derselben, darauf Einstellung der Kanülenmündung auf den Abgang der rechten Arteria renalis. Verschuß des Bauches. 11 Uhr a. m. Einspritzung von 2 abgetöteten Kulturen. 11 Uhr 10 Min. a. m. weitere Einspritzung derselben Menge. 11 Uhr 20 Min. a. m. 3. Einspritzung derselben Menge. Entfernung der Kanüle, Gefäßunterbindung, Naht und Versorgung der Wunde. Urinbefunde in der Übersichtstabelle 1. 3. VIII. 1926 Tötung durch Verbluten aus den Halsgefäßen.

*Sektion.* Guter Ernährungszustand, Körpergewicht 9 kg. In der Bauchhöhle keine Flüssigkeit, kein Blut, Bauchfell glatt. *Linke Niere* (exstirpiert): Gewicht 23 g. Kapsel etwas anhaftend, Oberfläche braun, mit einigen kleinen gelblichen Einziehungen. Rinde erscheint etwas schmal. Mark hellrötlich, an der Rindenmarkgrenze etwas Rötung an einer Stelle.

*Rechte Niere:* Gewicht 25,5 g. Bindegewebskapsel etwas anhaftend. Auf der Oberfläche nur noch kleine Bezirke normalen bräunlichen Nierengewebes; sonst ist sie unregelmäßig gefeldert, mit gelblichen und dunkelroten Herden, außerdem finden sich flohstichähnliche Blutungen. Auf der Schnittfläche ebenfalls größere und kleinere frisch durchblutete Herde in der Rinde, an einer Stelle keilförmig, dazwischen gelbliche streifenförmige Bezirke. Auch im Nierenbecken einige kleine Blutpunkte. Die übrigen Organe ohne Veränderungen, keine Abscesse. Blasenurin sehr trübe, flockt sofort aus. Im Niederschlag massenhaft Gram-positive typisch gelagerte Staphylokokken.

*Histologische Untersuchung.* *Linke Niere* (exstirpiert): Infarktähnliche Herde sind in größerem Umfange vorhanden. An einer Stelle eine kleine schmale Narbe, auffallend ist schon bei schwacher Vergrößerung die Größe fast sämtlicher Glomeruli, die den Kapselraum dicht ausfüllen. Mit Glomeruli normaler Hundennieren verglichen, erscheinen sie erheblich vergrößert. Hernienbildung teilweise angedeutet. Glomeruli sehr zellreich, die Endothelien geschwollen. Keine Leukocyten; bluthaltige und blutleere Capillarschlingen nebeneinander innerhalb ein und desselben Knäuels. Die Glomeruluskapsel zeigt eine zwar geringe, aber deutliche Hyalinisierung. Ebenso ist das Bindegewebe zwischen den Harnkanälchen verbreitert und hyalinisiert. Im übrigen keine interstitiellen Infiltrate. Die Kerne

in den Epithelien der Hauptstücke sind deutlich zu erkennen. Keine Harnkanälchenzylinder. Vereinzelt etwas Fett und Pigment in den Epithelien der Hauptstücke. Keine Kokken nachzuweisen.

*Rechte Niere:* In dieser Niere finden sich entsprechende Veränderungen wie in der linken Niere, mit mehreren typischen Infarkten. Außerhalb dieser Infarktzone erscheinen die Glomeruli stark vergrößert und zellreich, z. T. fast völlig blutleer. Man kann in diesen Glomeruli neben geschlossenen blutleeren Capillaren auch andere klaffende blutleere finden (Paraffinschnitt). Ganz vereinzelt kleine leukocytäre Infiltrate teils in der Rinde, teils im Mark. In den Kanälchen ziemlich zahlreiche mit Eosin stark rot gefärbte Zylinder, keine Kokken nachzuweisen (siehe Abb. 4).

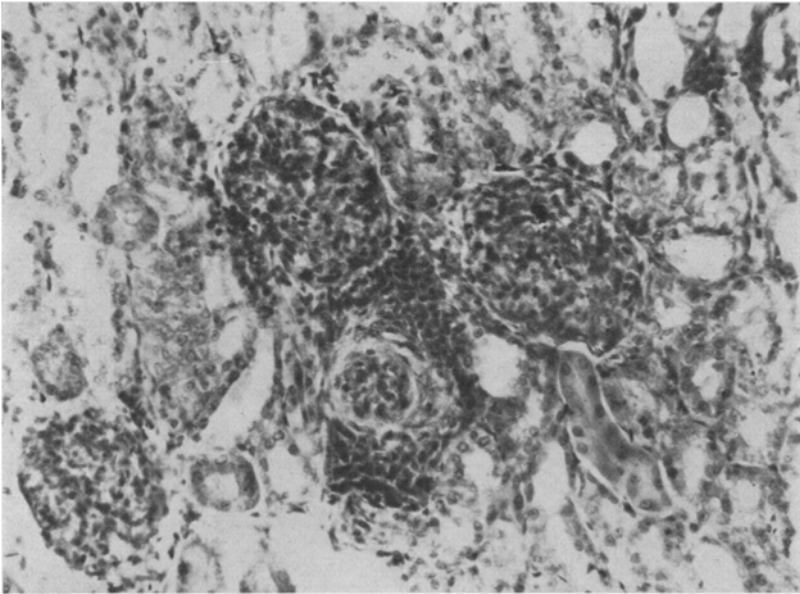


Abb. 4. Hund 2. Rechte Niere. Endothelienschwellung und Wucherung in den Glomeruli. An dem kleinen Glomerulus beginnende Halbmondbildung. Interstitielle Infiltrate. Vergrößerung: 1:250.

*Lungen:* Herdweise Verbreiterung der Septen.

*Milz:* Hämosiderin in den Pulpazellen, reichlich Leukocyten.

*Hund 3* Sensibilisierung; Einspritzung abgetöteter Kokken (1 Stunde bei 56° im Wasserbad). Vorbehandlung mit subcutaner Einspritzung desselben Staphylokokkenstammes wie bei Hund 1 und 2. 6. VII. 1926 subcutan 1 Kultur. 8. VII. 1926 subcutan 3 Kulturen. 11. VII. 1926 11 Uhr 35 Min. a. m. in der üblichen Weise Einspritzung mittels Metallkanüle (Einführung durch die rechte Arteria femoralis in die Aorta, Kontrolle der Stellung des Kanülenendes durch Laparotomie). Einspritzung von 2 abgetöteten Kulturen. Keinerlei Symptome. Verschuß der Bauchwunde. 11 Uhr 45 Min. a. m. Einspritzung von einer abgetöteten Kultur, Verschiebung der Kanüle in der Aorta, darauf gleich noch eine abgetötete Kultur eingespritzt. Kanüle bleibt liegen, die bald eintretende Thrombosierung kann vor der neuen Einspritzung durch keimfreien Katheterdraht gelöst werden. 12 Uhr 55 Min. p. m. Einspritzung von 2 abgetöteten Kulturen. 4 Uhr p. m. Einspritzung



von 2 abgetöteten Kulturen, Herausnahme der Kanüle, Gefäßunterbindung, Naht und Versorgung der Wunde. 14. VII. 1926 3 Uhr 52 Min. p. m. Einführung der Metallkanüle durch die linke Arteria femoralis in die Aorta, Einspritzung von 2 abgetöteten Kulturen. 4 Uhr 22 Min. p. m. Einspritzung von 2 abgetöteten Kulturen, Blutentnahme zur Untersuchung. Urinbefunde siehe Übersichtstabelle. 16. VII. 1926 11 Uhr a. m. Tötung durch Verbluten aus den Halsgefäßen.

*Sektion.* Gewicht 5850 g. Rechte Nahtwunde geplatzt. *Milz:* 15,5 g, rotbraun, derb, etwas gekörnt, Follikel deutlich. *Linke Niere:* 15,6 g. Graubraun, gekörnt, mit kleinen weißen Flecken. Schnittfläche sehr blaß. *Rechte Niere:* 15,3 g. Einige kleine Einziehungen der Oberfläche, mehrere kleine unregelmäßig begrenzte gelbe Herde mit Blutungen; von diesen zeigt einer auf der Schnittfläche infarktähnlichen Charakter. *Leber:* 185 g, fest, Oberfläche braun, glatt. *Darm:* Glatte blasse Schleimhaut. *Herz:* 44 g. Linke Herzkammer erweitert, Klappen zart. *Lungen:* zusammen 40 g Gewicht, blaß, lufthaltig, Pleuren glatt. *Blase:* enthält etwas Urin, Schleimhaut blaß. In der rechten Arteria femoralis ein frischer roter, nicht anhaftender Thrombus oberhalb der Operationsstelle, Muskulatur des Oberschenkels fleischrot, keine Abszesse. *Aorta* glatt, keine Verletzungen.

*Histologische Untersuchung.* *Nieren:* Beide Nieren zeigen entsprechende Veränderungen und können zusammen beschrieben werden. Fast sämtliche Glomeruli meistens vergrößert, viele mit Exsudat in der Bowmanschen Kapsel. Glomerul endothelien stark geschwollen, in einem Teil der Glomeruli deutliche Mitosen. Einige Glomeruli mit vollkommen blutleeren Capillarschlingen und hyalin verdickter Bowman-Kapsel, daneben auch wieder bluthaltige Glomeruli. An einigen Stellen sieht man die stark verdickte Bowman-Kapsel einen erheblich geschrumpften Glomerulus halbmondförmig einschließen, rund herum Plasmazellenansammlungen. Hier finden sich dann auch Verwachsungen zwischen Kapsel und Glomerulusknäueln. In schwer veränderten Glomeruli finden sich außerdem eigentümliche rosettenartige Zellwucherungen des Endothels oder Epithels, die in dieser Weise bei der menschlichen Glomerulonephritis nicht bekannt sind. Epithelien der Bowman-Kapsel vielfach stark geschwollen, in einzelnen Glomeruli zahlreiche Leukocyten, im Zwischengewebe unregelmäßig verstreute Ansammlungen von Plasmazellen und Histiocyten, ohne Leukocyten. Ziemlich häufig Veränderungen an den Arteriolen (Arteriitis). Um Fibroblastenkerne herum dicke kollagene Massen, von denen man den Eindruck der akuten Entstehung hat. In vielen Kanälchen Zylinder. Die Epithelveränderungen ausgedehnter und schwerer als im allgemeinen bei der menschlichen Glomerulonephritis. Auch sehr ausgedehnte Epithelregeneration. Viele Epithelmitosen, viel flaches neugebildetes Epithel in Kanälchen mit Zylindern und Detritus in der Lichtung. An einer, makroskopisch einem keilförmigen etwa linsengroßen, gleichmäßig graugelbem Herd der Rinde entsprechenden Stelle, ein frischer Infarkt; in einer Arterie, an dessen Spitze, liegt ein bandartig aufgerolltes homogenes Gerinnsel inmitten eines Herdes aus Fibrin, roten und weißen Blutkörperchen; z. T. ist die alte Gefäßwand noch zu sehen (wahrscheinlich Embolie eines Kanülengerinnsels). In diesem rindenwärts keilförmig verbreiterten Bezirk sind die Kanälchenepithelien völlig nekrotisch, die Glomeruli zum Teil. In den noch erhaltenen Glomeruli stark gefüllte Capillarschlingen und Exsudat im Kapselraum, einige zeigen beginnende Hyalinisierung im Bereich des Capillarknäuels, in der Randzone Hyperämie, in der weiteren Umgebung Plasmazellenansammlung. Epithelien innerhalb des Infarktes verfettet.

Gefäßbindegewebe und Basalmembran der Harnkanälchen zeigen mit Kresylviolett stellenweise Metachromasie, außerhalb des Infarktes vereinzelt feintropfige

H1.

Tabelle 1.

H2.

Datum	Urinmenge cem	Reaktion	Eiweiß	Zucker	Rest-N-Aus- scheidung		Urinmenge cem	Reaktion	Eiweiß	Zucker	Rest-N-Aus- scheidung	
					%	Gesamt- in g					%	Gesamt in g
3.—4. VII.	550	alk.	0	0	0,53	2,91	380	alk.	0	0	0,955	3,629
4.—5. VII.	370	"	0	0	0,882	3,26	370	"	0	0	0,932	3,448
5.—6. VII.	255	"	0	0	0,355	0,905	586	"	0	0	0,624	3,658
→												
6.—7. VII.	182	"	0	0	0,767	1,396	365	"	+	0	0,882	3,219
7.—8. VII.	115	"	0	+	2,74	3,151	0	—	—	—	—	0
8.—9. VII.	400	"	0	0	2,604	10,416	650	alk.	0	0	1,610	10,465
9.—10. VII.												
10.—11. VII.	254	alk.	+	0	1,848	4,693	480	"	0	0	1,646	7,903
11.—12. VII.	160	"	1 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	+	1,666	2,665	418	"	2 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	+	1,256	4,705
12.—13. VII.	380	"	0	+	1,246	4,734	475	"	1 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	+	1,111	5,276
13.—14. VII.	290	"	0	0	1,596	4,628	420	"	1,5 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	+	1,568	6,585
→												
14.—15. VII.	150	"	2 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	0	1,176	1,764	540	"	2 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	0	1,769	9,552
15.—16. VII.	153	"	1,5 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	+	2,464	3,769	670	"	+	0	0,574	3,845
16.—17. VII.	72	"	1 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	0	1,428	1,028	820	"	+	0	0,541	4,436
→												
17.—18. VII.	210	"	2 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	0	1,964	4,124	713	"	Blut ++++	0	0,723	5,154
18.—19. VII.	310	"	1 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	0	1,628	5,646	530	"	+	0	1,63	8,639
19.—20. VII.	352	"	+	0	0,854	3,006	650	"	0	0	1,47	9,555
20.—21. VII.	292	"	0	0	0,888	2,592	320	"	1 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	0	0,504	1,612
21.—22. VII.	210	"	+	0	0,709	1,488	600	"	1 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	0	0,7	4,2
22.—23. VII.	0	—	—	—	—	0	700	"	0	0	0,47	3,29
23.—24. VII.	220	alk.	+	0	0,779	1,713	720	"	0	0	0,564	4,06
24.—25. VII.	340	"	0	0	0,7	2,8	0	—	—	—	—	0
25.—26. VII.	310	"	0	0	0,756	2,343	290	alk.	0	0	0,644	1,867
26.—27. VII.	440	"	0	0	1,005	4,422	440	"	0	0	0,943	4,149
27.—28. VII.	200	"	0	0	1,302	2,604	320	"	0	0	0,805	2,576
28.—29. VII.	372	"	0	0	0,882	3,281	370	"	0	0	0,938	3,470
29.—30. VII.	26	"	0	0	0,616	0,160	354	"	0	0	0,259	0,916
30.—31. VII.	270	"	0	0	0,525	1,417	650	"	0	0		
31.VII.—1.VIII.	750	"	0	0	0,287	2,152	730	"	0	0	0,329	2,401
1.—2. VIII.	400	"	0	0			280	"	0	0		

H3.

Datum	Urinmenge cem	Reak- tion	Eiweiß	Zucker	Rest-N-Ausscheidung	
					%	Gesamt in g
10.—11. VII.	210	alk.	0	0	0,784	1,646
→						
11.—12. VII.	400	"	++	+	1,796	7,184
12.—13. VII.	120	"	++	+		
13.—14. VII.	140	"	++	0	2,030	2,842
14.—15. VII.	115	"	+++	0	0,149	0,171
→						
15.—16. VII.	312	"	++			

→ Einspritzung.

Verfettung der Harnkanälchenepithelien. Keine Kokken nachzuweisen (siehe Abb. 5).

*Milz:* Kleine Knötchen, sehr zellreiche Pulpa, viel Hämosiderin, zahlreiche Riesenzenen, z. T. mit nierenförmigen Kernen, auch reichlich verfettete Zellen in der Pulpa.

*Leber:* Kupffersche Sternzellen stark vergrößert, keine Kokken. Die übrigen Organe o. B.

*Hund 6.* Einspritzung abgetöteter Kulturen desselben Staphylokokkenstammes. 23. VII. 1926 Einführung der Metallkanüle in die rechte Arteria femoralis. 5 Uhr 20 Min. p. m. Einspritzung von 3 Kulturen. Kanüle bleibt liegen. 6 Uhr 40 Min. p. m. weitere Einspritzung von 2 Kulturen. Tier sehr unruhig,

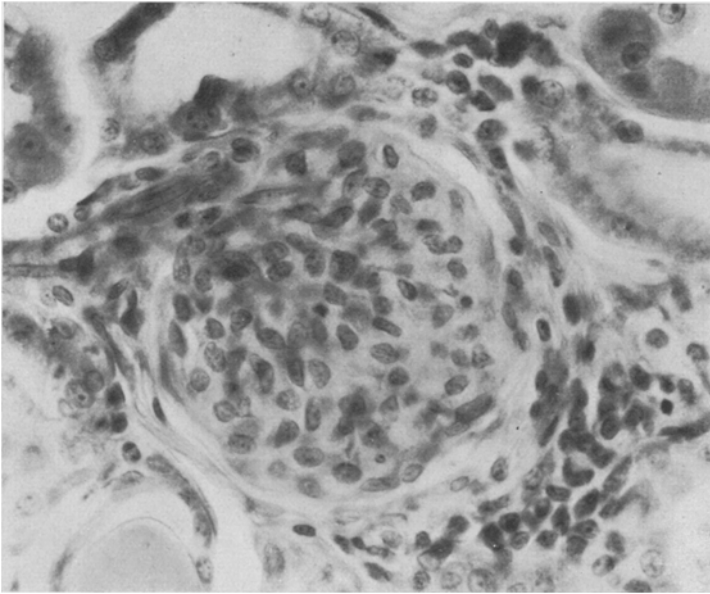


Abb. 5. Hund 3. Rechte Niere. Glomerulus mit ausgesprochener Endothelschwellung, dadurch bedingten Capillarverschluss und Blutleere. Mitose im Zentrum. Vergrößerung: 1: 500.

stoßweise Atmung. Entfernung der Kanüle, Gefäßunterbindung, Wundnaht. 24. VII. 1926 10 Uhr 40 Min. a. m. Tötung durch Verbluten aus den Halsgefäßen.

*Sektion.* Bauchhöhle frei von Flüssigkeit, Bauchfell glatt. *Linke Niere:* 35,3 g; einige kleine gelbliche Knoten von Stecknadelkopfgröße unter der Kapsel, im übrigen Oberfläche glatt, hellbraun. *Rechte Niere:* 35 g; glatte hellbraune Rinde, Mark blaß. *Linke Lunge:* 60 g; überall lufthaltig. *Rechte Lunge:* 90 g. Kleine Aspirationsblutung im Mittellappen (Trachea durchtrennt).

*Histologische Untersuchung.* *Nieren:* Keinerlei Infarkte, Glomeruli sehr groß, gut bluthaltige Schlingen, die Endothelkerne namentlich aber das Protoplasma der Endothelzellen deutlich geschwollen, Kanälchenepithelien mit deutlichen, gut erhaltenen Kernen. Keine Leukocyten. *Milz:* Kleine Knötchen, Hämosiderin. *Leber:* Starke Verfettung.

*Hund b 9.* (Sensibilisierung, Einspritzung abgetöteter Kulturen desselben Staphylokokkenstammes.) 22. VII. 1926 Einspritzung subcutan 1 Kultur 48stünd.

abgetötet. 23. VII. 1926 Einspritzung subcutan 1 Kultur 24stünd. abgetötet. 25. VII. 1926 Einspritzung subcutan 1 Kultur 48stünd. abgetötet. 26. VII. 1926 Einspritzung subcutan 1 Kultur 48stünd. abgetötet. 5. VIII. 1926 Einführung der Metallkanüle durch die rechte Arteria femoralis in die Aorta, Öffnen des Bauches, Einstellung der Kanülenmündung auf die linke Arteria renalis. 4 Uhr 33 Min. p. m. Einspritzung von 2 Kulturen. 4 Uhr 35 Min. p. m. Einspritzung von einer Kultur, keinerlei Symptome. 4 Uhr 38 Min. p. m. Entfernung der linken Niere. Einstellung der Kanülenmündung auf die rechte Arteria renalis. Schließung des Bauches. 4 Uhr 48 Min. p. m. Einspritzung von 2 Kulturen. 4 Uhr 58 Min. p. m. Einspritzung von 2 Kulturen. 5 Uhr 58 Min. p. m. Einspritzung von 1 Kultur. 6 Uhr 48 Min. p. m. Einspritzung von 1 Kultur. 7 Uhr 48 Min. p. m. Einspritzung von 1 Kultur. 9 Uhr 53 Min. p. m. Einspritzung von 1 Kultur. Entfernung der Kanüle, Gefäßunterbindung und Wundnaht, Tier lebhaft, sieht interessiert um sich. 6. VIII. 1926 10 Uhr a. m. Tod.

*Sektion.* Gewicht 4300 g; kein freies Blut in der Bauchhöhle, Serosa glatt, etwas gerötet. *Linke Niere:* (exstirpiert) 17 g Gewicht, sehr blaß, aber nicht lehmfarben. Bindegewebskapsel ohne Substanzverlust abzuziehen. *Rechte Niere:* 18,2 g Gewicht. Kapsel leicht und ohne Substanzverlust abzuziehen, in der Kapsel kleine Blutungen, Konsistenz mäßig fest, Oberfläche glatt, deutliche Venenzeichnung, makroskopisch bietet die Schnittfläche keine Besonderheiten. Mark ziemlich blutreich. *Milz:* Makroskopisch ohne Besonderheiten, Gewicht 7,6 g. *Herz:* Blutentnahme aus dem rechten Ventrikel zur Untersuchung, Endokard glatt, keine Klappenveränderung. Gewicht 26 g. *Leber:* Kapsel glatt, etwas großfleckige Rötung, Läppchenzeichnung deutlich, Gewicht 165 g. *Lungen:* überall lufthaltig. Im Gekröse einige vergrößerte Lymphdrüsen. *Aorta:* Innenwand glatt, keine Thromben, keine Defekte. *Subcutis* der Oberschenkel ödematös, Oberschenkelmuskulatur gleichmäßig rot. *Dünndarm:* Kleine Schleimhautblutungen. *Blase* frei von Urin, Schleimhaut glatt.

*Histologische Untersuchung.* *Linke Niere:* Endothelien der Glomeruli vergrößert, Capillaren größtenteils bluthaltig. Nur ganz vereinzelt auf Kokken verdächtige Gebilde. Keine Infiltrate oder sonstige interstitielle Veränderungen. Glomeruli nicht deutlich vergrößert und im Vergleich mit normalen Glomeruli auch nicht besonders zellreich. *Rechte Niere:* Die meisten Glomeruli blutleer, Endothelien geschwollen, keine Zellvermehrung, keine Kokken. *Leber:* Keine Kokken in den Kupfferschen Sternzellen. *Herzmuskel:* An mehreren Stellen kleine Herde geringer Zellvermehrung im Zwischengewebe. *Milz:* Pulpazellen vergrößert, Kernzerfall im perivaskulären Bindegewebe, zahlreiche Mastzellen, keine Kokken. *Lungen:* Keine Veränderungen.

*Hund b 8.* (Keine sensibilisierende Vorbehandlung, Einspritzung abgetöteter Kulturen desselben Staphylokokkenstammes.) 5. VIII. 1926 Einführung der Metallkanüle durch die rechte Arteria femoralis in die Aorta, Eröffnung des Bauches, Einstellung des Kanülenendes auf die linke Nierenarterie, Atmung des Tieres setzt aus. Künstliche Atmung mit Erfolg. 10 Uhr 10 Min. a. m. Einspritzung von 2 Kulturen. 10 Uhr 12 Min. a. m. Einspritzung von 1 Kultur. 10 Uhr 15 Min. a. m. Entfernung der linken Niere, Einstellung des Kanülenendes auf die rechte Nierenarterie, Schließung des Bauches. 10 Uhr 25 Min. a. m. Einspritzung von 2 Kulturen. 10 Uhr 35 Min. a. m. Einspritzung von 2 Kulturen. 11 Uhr 25 Min. a. m. Einspritzung von 1 Kultur. 12 Uhr 25 Min. p. m. Einspritzung von 1 Kultur. 1 Uhr 25 Min. p. m. Einspritzung von 1 Kultur. 3 Uhr 30 Min. p. m. Einspritzung von 1 Kultur. Herausnahme der Kanüle, Gefäßunterbindung, Naht. 5 Uhr p. m. Tod. 7 Uhr p. m. *Sektion:* Körpergewicht 1900 g. Bauchhöhle frei von Blut, Bauchfell glatt. *Linke Niere:* (exstirpiert) Gewicht 18 g. Sehr blaß, lehmfarben,

Kapsel ohne Substanzverlust abzuziehen. *Rechte Niere*: Gewicht 18,7 g. Kapsel prall gespannt, ohne Substanzverlust abzuziehen, Oberfläche glatt, blaß, Konsistenz fest. Auf der Schnittfläche wenig Blut. *Milz*: ziemlich weich, Kapsel glatt, etwas rotfleckig, Gewicht 5,4 g. *Leber*: Kapsel glatt, großfleckige Rötungen, Gewicht 204 g. *Lungen*: Gut lufthaltig, Pleuren glatt. *Herz*: Endokard und Klappen zart, Herzmuskel überall gleichmäßig fleischrot, Gewicht 34 g. *Oberschenkelmuskulatur* gleichmäßig fleischrot. *Dünndarm*: Leichte Rötung der Schleimhaut. *Harnblase* enthält etwas klaren Urin, ca. 6—7 ccm. Schleimhaut glatt, blaß, im Sediment keine Kokken. *Aorta* glatt, keine Defekte.

*Histologische Untersuchung. Linke Niere*: Glomeruli nicht deutlich vergrößert, Endothelzellen teilweise vergrößert, mit deutlich geschwollenen Kernen im Protoplasma, z. T. zahlreiche Kokken phagocytiert, die die rundlichen oder ovalen gequollenen Kerne dicht umlagern. (Abb. 6.) In diesen Glomeruli sieht man gut bluthaltige Capillaren. Keine polymorphkernigen Leukocyten. Keine Mitosen. Vereinzelt sieht man innerhalb eines Glomerulus einen Bezirk noch mit wenigen Kernen, offenen Capillaren, andere Teile desselben mit schon vermehrtem Kerngehalt und geschlossenen Capillaren. *Rechte Niere*: Glomeruli deutlich vergrößert, sehr zellreich, mit geschwollenen Endothelzellen. Die Vergrößerung namentlich auch am Kerne sehr deutlich. In einem großen Teil der Endothelzellen Phagocytose von Kokken, daneben bluthaltige Capillaren, jedoch weniger als in der linken Niere. Zwischen den Hauptstücken finden sich viele Capillarendothelien, die ebenfalls Kokken phagocytiert haben. *Leber*: In den deutlich vergrößerten

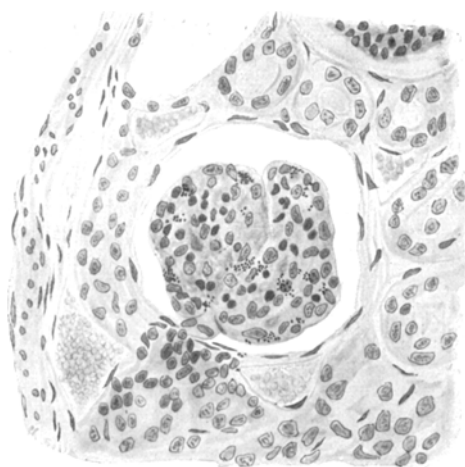


Abb. 6. Hund b 8. Starke Kokkenphagocytose in den Glomerulusendothelien. Kresylviolettfärbung. Öl-immersion.

Kupfferschen Sternzellen massenhaft phagocytierte Kokken. *Lunge*. Vereinzelt Verbreiterung des Zwischengewebes mit zahlreichen gelapptkernigen Leukocyten und Histiocyten. Außerdem Phagocytose von Kokken in einem Teil der Endothelien und losgelösten großen einkernigen Zellen sowie in den Leukocyten. *Milz*: Follikel etwas klein. In einigen geschwollenen Pulpazellen Reste von phagocytierten Kokken. *Nebenniere*: In den Capillarendothelien der Nebenniere stellenweise reichlich phagocytierte Kokken. *Herzmuskel*: In einigen Capillarendothelien Reste phagocytierte Kokken.

*Hund b 7*. Einspritzung lebender Kulturen desselben Staphylokokkenstammes. 3. VIII. 1926 Einführung der Metallkanüle durch die rechte Arteria femoralis in die Aorta. Eröffnung der Bauchhöhle, Abbindung der Hilusgefäße der linken Niere. Herausnahme derselben. Darauf Einstellung der Kanülenöffnung auf den Abgang der rechten Nierenarterie. Schließung des Bauches. 11 Uhr 30 Min. a. m. Einspritzung von 2 Kulturen. 11 Uhr 40 Min. a. m. Einspritzung von 1 Kultur. 12 Uhr a. m. Einspritzung von 1 Kultur. 1 Uhr p. m. Einspritzung von 1 Kultur. 2 Uhr p. m. Einspritzung von 1 Kultur. 4 Uhr 15 Min.

p. m. Einspritzung von 1 Kultur. Entfernung der Kanüle, Gefäßunterbindung, Wundnaht. 4. VIII. 1926 früh Tier tot aufgefunden. 9 Uhr a. m. *Sektion*. Körpergewicht 5200 g. In der Bauchhöhle nur wenig Blut, Bauchfell überall glatt. *Linke Niere*: (normal) Gewicht 16 g. *Rechte Niere*: Gewicht 18,5 g. Konsistenz fest, sehr blaß, Bindegewebskapsel leicht und ohne Substanzverlust abzuziehen, Rinde ganz blaß. *Milz* Gewicht 10,7 g. Oberfläche etwas scheckig, blaurötlich gelb, Konsistenz weicher als üblich. Auf der Schnittfläche dunkelrote Pulpa, etwas abstreifbar, Knötchen und Bälkchen deutlich. *Leber*: 150 g. Kapsel glatt, deutliche Läppchenzeichnung, geringer Blutgehalt. *Herz*: Klappen zart, Muskel überall gleichmäßig fleischrot, Gewicht 37,2 g. *Lungen*: Gut lufthaltig, glatte Pleuren, rechte Lunge 27 g, linke Lunge 25 g. *Blase*: Nur wenige Tropfen Urin, Schleimhaut blaß. *Rechter Oberschenkel*: Muskulatur auffallend blaß, keine Abscesse. *Linker Oberschenkel* etwas röter, keine Abscesse. *Aorta*: Innenwand überall glatt, keine Verletzungen. *Darm*: Im oberen Dünndarm freies Blut und erhebliche Rötung der Schleimhaut. Die Rötung nimmt nach unten hin allmählich ab. *Pankreas*: Kleine Blutungen.

*Histologische Untersuchung*. *Linke Niere*: Glomeruli mit zahlreichen gut durchgängigen Schlingen, typisch wabiges Aussehen. *Rechte Niere*: Glomeruli im ganzen sowie die einzelnen Endothelzellen vergrößert. Schwellung und Vermehrung der Glomeruluszellen namentlich am Vas afferens, keine Leukocyten, Capillaren z. T. weit und blutleer, daneben auch bluthaltige. Keine Kokken nachzuweisen. Leib der Kanälchenepithelien, vorwiegend der Hauptstücke, wolkig zerfallen, z. T. in großtropfiger Form. Die Tropfen geben keine Rotfärbung mit Sudan. *Milz*: Zahlreiche Kernzerfallsformen (Karyolysis). Die übrigen Organe sind ohne besonderen Befund.

Die Versuche zeigen, daß es uns mit der neuen Methode der Antigeneinführung gelungen ist, in den Nieren Endothelveränderungen hervorzurufen, die den bei der Glomerulonephritis gewohnten entsprechen.

Bei dem zuerst angeführten Versuch des Hundes 1 möchten wir besonders auf das außerordentlich schnelle Verschwinden der Kokken hinweisen. Nur einmal nach der ersten Einspritzung machte das Tier einen kranken Eindruck. Anaphylaktische Erscheinungen wurden bei der zweiten Einspritzung nie beobachtet. Eine Blutentnahme im Verlaufe des Versuches nach bereits zahlreichen Einspritzungen lebender Kokken ergab Keimfreiheit des Blutes. Eine allgemeine Sepsis lag demnach nicht vor. Die bei beiden Nieren des Hundes 1 gefundenen frischen anämischen Infarkte erklären wir durch Einschwemmung von Kanälchengruppen während der Einspritzung. Bei späteren Versuchen konnten wir diese unbeabsichtigte Veränderung vermeiden, evtl. durch Kanälchenwechsel während des Versuches. Die übrigen Veränderungen entsprechen dem Bilde der akuten Glomerulonephritis: Große Glomeruli mit vermehrtem Zellgehalt, geschwollenen Endothelzellen, teilweise aufgehobenem oder herabgesetztem Blutgehalt, Bildung von Halbmonden im Kapselraum. In den Kanälchen fanden sich vereinzelte rote Blutkörperchen und hyaline Zylinder. Nirgends mehr Kokken zu ermitteln. Außerdem fanden wir an einem Teil der Glomeruli bindegewebige Verdickung der Bowmanschen Kapsel sowie Verbreiterung und Zellansammlungen im Zwischengewebe, Veränderungen, die an-

gesichts der 4wöchigen Dauer des ganzen Versuches erklärlich erscheinen. Alle diese Veränderungen fanden sich in beiden Nieren, sowohl in der dem lebenden Tier herausgenommenen als auch in der bleibenden Niere, die außerdem noch mit 6 weiteren Kulturen gespritzt worden war und 24 Stunden nach der letzten Einspritzung dem getöteten Tier entnommen wurde. Dementsprechend zeigten sich neben den beschriebenen Veränderungen die frischen Veränderungen an den Glomeruli der letzten Niere noch weit ausgeprägter. Neben der zum Teil noch stärkeren Schwellung der Endothelzellen waren zahlreiche Leukocyten in den Glomeruli, in den umgebenden Harnkanälchen und vereinzelt im Zwischengewebe noch zu sehen. In dieser, 24 Stunden nach der letzten Einspritzung entnommenen und untersuchten Niere und in den übrigen Organen konnten nirgends mehr sicher erkennbare Kokken gefunden werden, lediglich einige verdächtige Reste, ein bemerkenswerter Befund angesichts der außerordentlich großen Menge der eingespritzten Kokken. Der Hund 2, der zuerst abgetötete und später lebende Kokken erhalten hatte, zeigte ebenfalls typische Glomeruli-veränderungen, teilweise mit Bildung von Hernien. Die 2. Niere, welche dem 24 Stunden nach der letzten Einspritzung getöteten Tiere entnommen wurde, zeigte ebenfalls keine Kokken mehr, jedoch einige Leukocyteneinlagerungen als Ausdruck noch frischer Reaktionszustände. Bei Hund 3 wurden nur abgetötete Kokken verwendet; es ergab sich kein grundsätzlicher Unterschied gegenüber dem durch Einspritzung lebender Kokken erzielten histologischen Bild. Bei diesem Hund, bei dem sich der Versuch nur über einen Zeitraum von 5 Tagen erstreckte, fanden sich außer den frischen glomerulären Veränderungen schon starke Bindegewebsvermehrung mit Bildung von reichlich kollagener Substanz sowie zahlreiche interstitielle Infiltrate aus Plasmazellen und Histocyten. Hier fanden sich ganz besonders schöne typische Glomerulus-veränderungen, aber immer nur gruppenweise beisammen liegend. Bei einem nur einmal mit einer massiven Kokkendosis gespritzten Hund, der am folgenden Tage getötet wurde, (Hund 6) stellten wir nur akute Schwellung der Glomerulusendothelien fest, keine Leukocyten, zum Teil noch sehr gut durchgängige Capillarschlingen.

Einem anderen Tier wurde nach mehreren vorausgegangenen subcutanen Einspritzungen abgetöteter Kokken (Sensibilisierung) 3 Min. nach der Erfolgseinspritzung von 3 Staphylokokkenkulturen die eine Niere herausgenommen. Auffallenderweise waren in dieser Niere keine deutlichen Kokken mehr nachzuweisen, lediglich auf Kokkenreste verdächtige Gebilde in den Endothelzellen. In den Glomeruli mit den geschwollenen Endothelzellen noch bluthaltige Schlingen. Die 2. Niere dieses Tieres, die nach mehreren weiteren Einspritzungen dem spontan am nächsten Tage gestorbenen Tier entnommen wurde, zeigte infolge

der noch hochgradigeren Schwellung der Endothelzellen zahlreiche bereits vollkommen blutleere Schlingen. Ein nichtsensibilisiertes, mit denselben Einspritzungsgaben in gleichen Zeitabständen behandeltes Vergleichstier ließ in der ebenfalls 3 Min. nach der Einspritzung entfernten Niere noch zahlreiche phagocytierte unveränderte und gut färbbare (Gram-positive) Kokken in den Glomerulusendothelien erkennen. Auch hier neben bluthaltigen verengten Capillaren keine Leukocyten. Die 2., am folgenden Tage beim Tode des Tieres entfernte Niere zeigte auch hier noch deutlich phagocytierte Kokken im Gegensatz zur entsprechenden Niere des Vergleichstieres. Auch sei erwähnt, daß bei dem nichtsensibilisierten Hund auch die Kupfferschen Sternzellen sowie Capillarendothelien in der Lunge, in Nebennieren, in der Milz und im Herzmuskel noch phagocytierte Kokken aufwiesen, bei dem sensibilisierten Vergleichstier jedoch nicht.

Um den Vergleich zwischen einer vollkommen normalen und unbehandelten Niere und einer ganz frisch veränderten bei ein und demselben Tier durchführen zu können, entfernten wir bei Hund b 7 vor Versuchsbeginn eine Niere, spritzten darauf für die bleibende eine große Menge von Kokken ein und untersuchten die Niere am nächsten Tage. Gegenüber der normalen Vergleichsniere zeigte die behandelte Niere deutliche Endothelschwellung der Glomeruluscapillaren, nirgends Leukocyten. Auffällig war zum Teil auch die starke Endothelschwellung am Vasafferens-Pol. Die Capillaren in den Glomeruli waren wechselnd blutleer, zum Teil blutgefüllt und weit, zum Teil aber auch klaffend und blutleer. Gerade angesichts der vielfach nur subjektiven Entscheidungsmöglichkeit bei den allerersten Glomerulusveränderungen erscheint uns dieser Vergleich zwischen den Nieren ein und desselben Tieres besonders wertvoll.

Die Epithelien der Harnkanälchen, namentlich an den Hauptstücken, zeigten hyalintropfige Degeneration: Tropfiges und wabiges Protoplasma bei gut färbbaren Kernen. Sie fand sich gleichzeitig mit allerfrühesten Glomerulusveränderungen.

Die akuten Endothelveränderungen nach einmaliger Einspritzung sind offenbar noch wieder ausgleichbar. Die ersten Endothelschwellungen sind bedingt durch die Phagocytose — in unserem Falle — der Kokken. Plättchenthrombose in den Capillaren, die *Kuczynski* als sehr frühzeitig zu erhebende Befunde bei der Glomerulonephritis beschreibt, haben wir nicht gefunden, halten es jedoch für möglich, daß neben Kokken auch anderes abbaubedürftiges Eiweiß, unter Umständen Plättchen, Ursache der Endothelschwellung in den Glomeruli werden kann. Der Angabe von *Fahr*, daß bei der menschlichen Glomerulonephritis die Glomeruli oft noch leidlich gut mit Blut gefüllt sind, können wir uns betreffs der experimentellen Glomerulonephritis anschließen.



Grad und Dauer der Endothelschwellung sind bedingt durch die Masse des zu verarbeitenden Materials. Bei einmaligem Angebot selbst größter Gaben klingt die Schwellung nach erledigter Funktion offensichtlich rasch ab. Erfolgen die Einspritzungen in kurzen Zeiträumen kurz aufeinander, so wird durch die ununterbrochene funktionelle Beanspruchung und damit verbundene Schwellung der Endothelien ein Dauerzustand dieser Zellen geschaffen, der durch Capillarverlegung die gewöhnlichen Prozesse der Grenze nicht wiederherstellbarer Veränderungen zuführt. Vollkommen blutleere und undurchgängige Glomeruli sowie Mitosen in den Glomerulusendothelien und Halbmondbildungen sind erst nach mehreren Einspritzungen zu beobachten. Interstitielle Bindegewebswucherung mit Ansammlungen von Histiocyten, vor allem auch von Plasmazellen können überraschend frühzeitig beobachtet werden, jedoch meist erst nach Wiedereinspritzungen (Hund 3). Leukocyten in Glomeruli, Harnkanälchen oder als Einlagerungen im Zwischengewebe fanden wir in reinjizierten Nieren, namentlich dann, wenn diese bald nach der letzten Einspritzung zur Untersuchung kamen. Blutungen in den Harnkanälchen waren sehr seltene Befunde, zum Bild der ganz frischen Glomerulonephritis scheinen sie nicht unbedingt zu gehören. In größerem Ausmaße haben wir Blut im Urin nur bei einem längere Zeit in Versuch befindlichen Hund beobachtet (Hund 2). Dagegen war der Befund von Eiweiß und Zylindern im Urin ziemlich häufig (siehe Tabelle 1); auch Zucker konnte mehrfach festgestellt werden. Außerdem ist die Wasserausscheidung nach der Wiedereinspritzung teilweise verringert; 3mal beobachteten wir eine völlige Anurie von 24 Stunden. Rest-N-Ausscheidung nach der Einspritzung zuweilen stark erhöht. Auch im Serum fanden sich meist etwas erhöhte Rest-N-Werte.

Abscesse haben wir in keiner der mit lebenden oder abgetöteten Kokken überschwemmten Nieren gefunden. Der verwendete Staphylokokkenstamm besaß ursprünglich eine große Virulenz, zur Zeit der Versuchseinspritzungen war er durch längeres Verweilen auf künstlichen Nährböden ziemlich avirulent geworden. Wie die Versuche jedoch ergeben haben, war sein Virulenzgrad durchaus geeignet für die Erzielung histologischer Veränderungen im Sinne der Glomerulonephritis.

Außer der histologischen Untersuchung haben wir auch versucht, durch chemische Analyse einen Einblick in die Veränderungen unserer frisch veränderten Nieren zu erhalten. Gehen wir in unserer Betrachtung von der vollkommen normalen, vor Einspritzung herausgenommenen linken Niere des Hundes b 7 aus, so zeigt sich ein Gewichtsunterschied zwischen dieser und der gespritzten Niere. Ähnliche Gewichtsunterschiede ergaben sich auch bei den zu verschiedenen Zeiten im Laufe des Versuches entfernten Nieren der anderen Tiere. Die Nieren mit den jeweils stärksten akuten Veränderungen hatten auch das höhere Gewicht,

außerdem die prozentual geringere Trockensubstanz entsprechend der histologisch auch zu beobachtenden stärkeren Schwellung (s. Tab. 2).

Tabelle 2.

	Trocken- substanz %	Koagul.-Eiweiß N %	Rest-N %	Gesamt- nierengewicht in g
H b 7 .....				
normale Niere .....	20,95	2,39	0,38	16
2. Niere bei Tötung	19,4	1,94	0,39	18,5
H b 8 .....				
1. Niere.....	19,04	2,125	0,25	18
2. Niere bei Tötung	19,00	1,89	0,37	18,7
H b 9 .....				
1. Niere.....	19,41	1,85	0,39	17
2. Niere bei Tötung	19,01	1,61	0,39	18,2
H 2 .....				
1. Niere.....	22,5	2,71	0,37	23
2. Niere bei Tötung	17,4	1,47	0,35	25,5

Diese Tabelle zeigt ferner, daß auch der Gehalt an gerinnbarem Eiweiß in der stärker veränderten Niere abnimmt. Der Reststickstoff behält etwa den gleichen Wert, ist aber prozentual im Verhältnis der Trockensubstanz erhöht, was für eine vermehrte Tätigkeit der eiweißabbauenden Zellen spricht.

In diesem Zusammenhange interessierte es uns, festzustellen, ob das so veränderte Nierengewebe sich durch einen erhöhten Sauerstoffverbrauch, gemessen an isolierten Gewebsschnitten, nach der von *O. Warburg* angegebenen Methode auszeichnete. Der Vergleich der Atmungsstärke von Nierenschnitten unbehandelter Hunde mit denen unserer Versuchstiere und der zu verschiedenen Versuchszeiten entfernten Nieren untereinander ergab keine faßbaren Unterschiede. Die Atmungswerte, bezogen auf das Trockengewicht, bewegten sich etwa zwischen 11 und 15. Innerhalb dieser Grenzen liegen auch die Atmungswerte von Nieren unbehandelter Hunde.

Kurz zusammengefaßt, gelang es uns also, durch unmittelbare Kokkeinspritzung der Niere — unter Umgehung des Lungenkreislaufes und Verhinderung starker Phagocytose in den Lungencapillarendothelien, — Endothelschwellung auch an den Glomerulusendothelien in stärkerem Maße zu erzeugen. Die Veränderungen beschränkten sich jedoch nicht auf die Glomerulusendothelien, sie nehmen keine grundsätzliche Sonderstellung gegenüber den anderen Capillarendothelien ein. Zur Erzeugung der Glomerulusveränderungen waren unverhältnismäßig große Mengen des zu phagocytierenden Materials notwendig. Bei Menschen könnte dies etwa dem Zustand bei der Endokarditis lenta oder maligna entsprechen.

Die erzeugten Glomerulusveränderungen erwiesen sich als weitgehend wiederausgleichbar. Die Glomerulusendothelien sind anscheinend sehr widerstandsfähig und erholungsfähig, jedoch fanden wir auch unheilbare schwere fortschreitende Veränderungen, doch meist nur gruppenweise beieinanderliegend. Wir haben noch nicht vollständig das Bild der menschlichen Glomerulitis in Tierversuchen erzeugen können, aber eine weitgehende Annäherung an dieses Bild wurde erreicht. Einen wesentlichen Faktor für die Entstehung der Glomerulonephritis glauben wir gefunden zu haben, wenn auch noch nicht alle Bedingungen.

#### Literaturverzeichnis.

- <sup>1)</sup> *Aschoff, L.*, Pathologische Anatomie. — <sup>2)</sup> *Aschoff, L.*, Vortrag über Pathologie 1925. — <sup>3)</sup> *Ceelen*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **211**. — <sup>4)</sup> *Christian, Henry A.*, and *O'Hare, James P.*, Journ. of med. research **28**, Nr. 1. 1913. — <sup>5)</sup> *Dibbelt, W.*, Arbeiten auf dem Gebiete der pathologischen Anatomie und Bakteriologie. Aus d. Pathol.-Anat. Inst. Tübingen **9**, H. 1, S. 14. — <sup>6)</sup> *Dickson, E. C.*, Arch. of internal med. **3**, 375. 1909. — <sup>7)</sup> *Domagk, G.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **253**. — <sup>8)</sup> *Domagk, G.*, Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges. 1925. — <sup>9)</sup> *Fahr*, Ergebn. Lubarsch-Ostertag **19**. — <sup>10)</sup> *Gross, W.*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **65**. 1919. — <sup>11)</sup> *Herxheimer*, Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges. 1925. — <sup>12)</sup> *Kuczynski-Dosquet*, Krankheits-Forsch. **3**. 1926. — <sup>13)</sup> *Löhlein*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1910. — <sup>14)</sup> *Longcope, W. P.*, Proc. of the pathol. soc. N. S. **14**, Nr. 5/6. 1913. — <sup>15)</sup> *Longcope, W. P.*, Journ. of the exp. med. **18**, Nr. 6. 1913. — <sup>16)</sup> *Löhlein*, Arb. a. d. Pathol. Inst. Leipzig 1907, H. 4. — <sup>17)</sup> *Mc. Nider, Wm. de P.*, Journ. of med. research **26**, Nr. 1. 1912. — <sup>18)</sup> *Pearse, Rich. M.*, and *Ringer, A. J.* Americ. journ. of med. research **29**, Nr. 1. 1913. — <sup>19)</sup> *Potter and Bell*, Americ. journ. of the med. sciences 1915. — <sup>20)</sup> *Roth, W.*, und *K. Bloss*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **238**, A. 3. 1922. — <sup>21)</sup> *Volhard*, Handbuch von Mohr-Staehelin. — <sup>22)</sup> *Warburg, O.*, Biochem. Zeitschr. **142**, H. 3/4. — <sup>23)</sup> *Wiesel, J.*, und *L. Hess*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **17**, Abt. 1.