

(Aus dem Pathologischen Institut der staatlichen medizinischen Universität zu Chiba, Japan.)

## Über die allergische Gewebsreaktion der Niere. Zugleich ein experimenteller Beitrag zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis und der Periarteriitis nodosa.

Von

Prof. Dr. M. Masugi und Dr. Y. Sato.

Mit 22 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 26. Juni 1934.)

### Einleitung.

Auf Grund unserer vorhergehenden experimentellen Untersuchungen<sup>1</sup> sind wir zur Überzeugung gelangt, daß für die Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis die Allergie eine maßgebende Rolle spielt. Die histologischen Eigentümlichkeiten dieser Nierenerkrankung, die man bisher mit Zuhilfenahme der Entzündungs- oder Gefäßkrampflehre nicht restlos aufklären konnte, können durch die Annahme, daß es sich hier um eine hyperergische Reaktion der Niere gegen irgendein Eiweißantigen handelt, zum besseren Verständnis gebracht werden. Soweit Infektionen in Frage kommen, scheint mehr die Überempfindlichkeit gegen Bakterien oder Toxine als die direkte Wirkung dieser in Frage kommen. Ähnliche Gedanken wurden seit *Schick* und *v. Pirquet* von manchen Klinikern geäußert, haben aber von seiten der Pathologen keine Anerkennung erfahren. Da wir aber bisher unsere diesbezügliche Ansicht ausschließlich auf die experimentelle Glomerulonephritis begründeten, die durch Injektion des spezifischen Antinierenserums bei Tieren erzeugt wird, so erschien uns notwendig, jetzt bei sensibilisierten Tieren die geweblichen Veränderungen der Niere auf das Allergen zu untersuchen.

Wie bekannt, liegt bis jetzt eine kaum übersehbare Fülle von Arbeiten vor, die sich mit der experimentellen Erzeugung der Glomerulonephritis befassen. Von der Annahme ausgehend, daß die im Blut kreisenden Bakterien oder deren Toxine direkt das Nierengewebe schädigen, versuchte man zunächst durch Einspritzung von Bakterien oder Toxinen bei Tieren eine Nierenerkrankung im Sinne der diffusen Glomerulonephritis zu erzeugen. Der Erfolg blieb aus. Man gewann einheitliche umschriebene Läsionen der Glomeruli wie Nekrosis, lakunenartige Capillarektasie oder entzündliche Vorgänge, die kaum in der Richtung der menschlichen diffusen Glomerulonephritis liegen (Literaturübersicht bei *Patrassi* 1932). Da die Annahme nahe lag, daß für die Pathogenese dieser Nierenerkrankung die immunisatorischen Vorgänge eine Rolle

<sup>1</sup> *Masugi*: Beitr. path. Anat. 91, 82; 92, 429.

spielen, ging man dazu über, Eiweißantigen oder Bakterien wiederholt in gewissen Zeitabständen bei Tieren einzuspritzen. Oder man versuchte, bei sensibilisierten Tieren das Antigen, das zur Sensibilisierung diente, direkt in die Nierenarterie einzuführen. Es soll ein kurzer Überblick über diesbezügliches Schrifttum gegeben werden.

Auf der Beobachtung fußend, daß Nephritis manchmal von Symptomen der Serumkrankheit begleitet ist, hat *Longcope* (1913) zuerst versucht, durch wiederholte Eiweißzufuhr bei Tieren Glomerulonephritis zu erzeugen. Die so behandelten Tiere boten in der Niere ansehnliche Rundzelleninfiltration, die sich herdweise, besonders um die Gefäße herum, oder stellenweise davon unabhängig sowohl in der Rinde als auch im Mark zeigte. Die Kanälchen zeigten stellenweise regressive Veränderungen bis zur Nekrose. Die Glomeruli im Bereich der zelligen Infiltration ließen verschiedene Veränderungen wie Kernproliferation, Halbmondbildung, fibröse Verdickung der Kapsel oder totale fibröse Verödung erkennen. Uns interessieren aber besonders die Befunde der Glomeruli, die *Longcope* nur bei einzelnen intensiv behandelten Tieren beobachtete. Es handelt sich um Erythrocytenleere der Schlingen mit Schwellung und Proliferation der Endothelkerne. Derart veränderte Glomeruli wurden unabhängig von Zellinfiltrationsherden überall zerstreut vorgefunden. Auf Grund solcher Beobachtungen äußerte *Longcope* die Vermutung, daß für die Pathogenese der Nephritis die Toxitätssteigerung eines Eiweißantigens, die in Zusammenhang mit der wiederholten Zufuhr desselben entsteht, also ein analoger Mechanismus wie beim *Arthusschen* Phänomen, eine Rolle spiele.

Ähnliche Versuche wurden seither in mannigfachen Abwandlungen unternommen und verschiedentlich gedeutet. Man kann hier die Namen von *Boughton* (1916), *Bell* und *Hartzell* (1919), *Pentimalli* (1929), *Vaubel* (1932) und *Apitz* (1933) anführen. *Boughton* hat anscheinend weitgehend mit *Longcope* übereinstimmende Ergebnisse gewonnen. *Bell* und *Hartzell* haben dagegen die Ergebnisse von *Longcope* vollständig in Abrede gestellt und meinten, daß es sich bei der Nephritis von *Longcope* um spontan bei Kaninchen vorkommende interstitielle Nephritis handelte. Bei den anderen Forschern, die aus anderer Fragestellung wiederholte Einbringung des Eiweißes bei Tieren ausführten, wurde als einheitlicher Befund der Niere das Auftreten der Rundzelleninfiltration, die sich besonders im Gefäßbindegewebe vorfindet, hervorgehoben. *Vaubel* hat hierbei auf die Unterschiede der Zellzusammensetzung aufmerksam gemacht, die zwischen der spontanen und der erst als Folge der Eiweißbehandlung auftretenden Rundzelleninfiltration vorkommen, wovon später noch die Rede sein wird. Weiterhin hat *Vaubel* an den Glomeruli Eiweißexsudat im Kapselraum, Fibrinthrombosis in Schlingen beobachtet, aber er hat entgegen *Longcope* jede Zuordnung solcher Befunde zum Formenkreis der Glomerulonephritis abgelehnt.

Zu gleichem Zweck fanden die Bakterien eine ausgedehnte Verwendung mit Rücksicht auf die überragende Bedeutung, die man ihnen für die Pathogenese der menschlichen Glomerulonephritis zuerkennt. Als wichtige Arbeiten in dieser Hinsicht kann man die von *Ophüls* (1917), *Faber* und *Murray* (1917), *Kuczynski* (1919), *Leiter* (1924), *Bell*, *Clawson* und *Hartzell* (1925), *Helmholz* (1932) anführen, die die Absicht verfolgten, durch wiederholte Einspritzung von Bakterien, besonders von Streptokokken, eine Glomerulonephritis zu erzeugen. Die gewonnenen Resultate sind recht widersprechend. *Faber* und *Murray*, *Leiter* und *Helmholz* geben an, daß sie auf diese Weise keine Nierenerkrankung erhalten konnten, die auch nur annähernd mit der menschlichen Glomerulonephritis verglichen werden könnte. *Kuczynski*, der mit Streptokokken an Mäusen arbeitete, behauptet dagegen, daß er hierdurch alle Übergänge von Absceßbildung über geringfügige umschriebene Nekrotisierung mit mäßiger Bakterienwucherung zu Prozessen, die in bezug auf

Schwierigkeit des Erregernachweises, anatomische Entwicklung und Ausgangszustände eine große Ähnlichkeit mit menschlicher Glomerulonephritis aufweisen, verfolgen konnte. Als pathogenetisches Grundphänomen wird auf die besondere phagocytotische Fähigkeit der Glomeruloendothelien, die im Verlauf der Immunisierung allmählich zustande kommt, großes Gewicht gelegt. Nach *Fahr* scheint jedoch die von *Kuczynski* erzeugte Nephritis in die Reihe der bakteriell bedingten herdförmigen Glomerulonephritis zugezählt werden zu müssen. *Ophüls*, der für die Pathogenese der Glomerulonephritis der Bakteriolyse und Befreiung des Endotoxins eine große Bedeutung zumaß, bezweckte, durch wiederholte Streptokokkeninjektion bei Kaninchen Glomerulonephritis zu erzielen. Aber daß die von *Ophüls* erhobenen Befunde wie Hyperämie, Leukocytenanhäufung, Bakterienembolie oder Nekrosis der Schlingen mit der echten diffusen Glomerulonephritis nichts zu tun hat, liegt auf der Hand. *Bell*, *Clawson* und *Hartzell* erzielten bei einem Affen durch wiederholte intravenöse Injektionen von Streptokokken Glomerulusveränderungen mit Schwellung der Endothelien und Verengung des Schlingenlumens und gleichzeitigen adhäsiiven Kapselerscheinungen. Außerdem wurde in der betreffenden Niere eitrig-eitrige Wandentzündung der größeren Arterien mit aneurysmatischen Erweiterungen bemerkt, die die Beobachter der Periarteriitis nodosa zuordnen. *Bell* und *Clawson* (1931) beschrieben später eine Nierenveränderung an einem Affen, dem im Verlauf von 4 Jahren wiederholt *Streptococcus viridans* intravenös eingespritzt wurde. Die Niere zeigte diffuse Interstitiumzunahme mit Atrophie der Kanälchen. Die Glomeruli waren nicht vergrößert, zeigten Verdickung der Membrana propria der Schlingen, Verengung des Schlingenlumens und geringe Zunahme der Endothelkerne. Diese Veränderungen erachten die Verfasser als morphologisch jenen ähnlich, wie man sie, abgesehen von der Abwesenheit des Fettes, bei der Mischform der Lipidnephrose wahrnimmt.

Eine abgeänderte Technik der Immunisierung wurde von *LeCount* und *Jackson* (1914) und *Takenomata* (1923) angewandt. *LeCount* und *Jackson* verglichen die Streptokokkenwirkung auf die Niere der mit Streptokokkenvaccine oder Antistreptokokkenserum behandelten und der nicht behandelten Tiere. Es wurde kein grundsätzlicher Unterschied hinsichtlich der Nierenveränderungen wahrgenommen, abgesehen davon, daß bei den immunisierten die krankhaften Vorgänge milder verliefen. Diese bestanden in der Hauptsache in Bakterienembolie der Glomeruluschlingen, Absceß- und Infarktbildung, später in interstitieller Entzündung. *Takenomata* injizierte Streptokokkentoxin den vorher mit Streptokokkenvaccine behandelten Kaninchen. Die gewonnenen Nierenläsionen lassen uns nicht erkennen, daß es sich, wie er meint, um diffuse Glomerulonephritis gehandelt habe. *Ko* (1931) hat ferner, den Mechanismus der postanginösen Glomerulonephritis nachahmend, die Gaumentonsille der Hunde mit Streptokokken infiziert. Nach einer gewissen Inkubationszeit (meistens 4 Tagen) trat bei derart behandelten Tieren Albuminurie auf. Die erhobenen Nierenbefunde sind Hyperämie und Kernreichtum der Glomeruli, Eiweißexsudat oder Erythrocyten im Kapselraum, Anschwellung der Kapsel-epithelien, Zylinder in Tubuli und interstitielle Infiltration. In Untersuchung bei hämatogener Streptokokkeninfektion wurden hingegen nur selten Nierenveränderungen festgestellt. Man kann jedoch aus den beigelegten Abbildungen kaum entnehmen, daß die entstandene Nephritis mit der diffusen Glomerulonephritis in Beziehung steht. *Helmholz* (1932) hat, nachdem ihm wiederholte Streptokokkeninjektion bei Tieren fehlgeschlug, ein anderes Verfahren angewandt, indem er Kaninchen, denen vorher ein Streptokokkenabsceß der Haut angesetzt worden war, Streptokokken in großen Intervallen wiederholt intravenös injizierte. Er konnte hierdurch eine eigenartige hyaline Degeneration der Glomeruluschlingen erzielen. Die hyaline Substanz reagierte auf Kongorotfärbung zum Teil positiv. Die Veränderung betraf hierbei die Mehrzahl der Glomeruli.

In diesem Zusammenhang soll die Arbeit von *Duval* und *Hibbard* (1926—1931) erwähnt werden, die von anderem Gesichtspunkt aus immunisatorische Vorgänge zur Erzeugung der Glomerulonephritis anwandten. Nachdem sie festgestellt hatten, daß Scharlachstreptokokken oder ihre Kulturfiltrate gar keine Wirkung auf die Niere ausüben können, auf welchem Wege oder in welcher Dosis sie auch dem Versuchstier einverleibt werden mögen, meinten sie, daß die nephrotoxische Komponente solcher Bakterien erst durch das Einbringen derselben in die Bauchhöhle der vorher damit immunisierten Kaninchen oder in vitro durch Einwirken des Immunsarums auf die Bakterien gewonnen werden könnte (sog. Lysate). Sie behaupten, daß durch Einbringung solcher Lysate bei Tieren Nierenveränderungen auftreten, die eine Ähnlichkeit mit der menschlichen postskarlatinösen Glomerulonephritis aufweisen. Eine ähnliche Nierenerkrankung soll auch durch Injektion der gleichen Bakterien bei den damit immunisierten Tieren in die Erscheinung treten. Wenn man aber ihre Arbeiten genau durchsieht, so merkt man, daß die erzeugte Nierenerkrankung öfters glomeruläre Veränderungen wie Schlingennekrosis oder lakunenartige Ektasie der Schlingen darbot, was die Annahme nahelegt, daß es sich hier um nichts anderes als um toxische herdförmige Nephritis handelte. Die Behauptung von *Duval* und *Hibbard* wurde später von *Reith*, *Warfield* und *Enzer* (1930) sowie von *Lukens* und *Longcope* (1931) nachgeprüft und in Abrede gestellt.

Zuletzt sollen hier diejenigen Versuche Erwähnung finden, die sich mit der Einbringung des Eiweißes oder der Bakterien unmittelbar in die Nierenarterie der vorher mit dem entsprechenden Antigen behandelten Tiere befaßten.

*Coulter* und *Pappenheimer* (1916) haben zunächst Bakterienextrakt (Typhusbacillen) in die Nierenarterie der vorher mit gleichem Antigen sensibilisierten Kaninchen eingeführt. Die Niere, die 48 Stunden nach der Injektion zur Untersuchung gelangte, zeigte eine circumscripte Läsion der Glomeruli wie Fibrinthrombosis mit Leukocytenanhäufung in Schlingen und ließ eine große Ähnlichkeit mit der herdförmigen Glomerulonephritis, die bei der Endokarditis lenta als Komplikation zur Wahrnehmung gelangt, erkennen. Ähnliche Glomerulusläsion wurde bei unvorbehandelten Tieren nach gleicher Maßnahme nur in geringer Anzahl gesehen. Sodann haben die Verfasser mit dem Eiereiweiß als Antigen einen gleichen Versuch unternommen. Die hierdurch gewonnenen Nierenbefunde decken sich im großen und ganzen mit den oben erwähnten. Es wurden wieder bei vorbehandelten Tieren circumscripte Läsionen der Glomeruli beobachtet, die aber bei den Kontrolltieren nicht bemerkbar waren.

*Domagk* und *Neuhaas* (1927) beobachteten, nach Einführung von Staphylokokken in die Nierenarterie vorher damit immunisierter Kaninchen, als vorherrschende Veränderungen der Glomeruli eine Vermehrung der Endothelien der Schlingen mit Phagocytose der Keime, zuweilen mit reichlichen Leukocyten in den Schlingenlichtungen. Doch waren die Glomerulusveränderungen wieder sehr weitgehend ausgleichbar, ohne in das typische Bild der Glomerulonephritis zu übergehen.

*Long* und *Finner* (1928) injizierten bei vorher tuberkulös gemachten Schweinen Tuberkulin in die Nierenarterie. Die Befunde an der Niere lauten wie folgt: Im akuten Stadium (einige Tage nach der Injektion) fibrinöses Exsudat und Blut im Kapselraum, Proliferation der Schlingenendothelkerne, Leukocytenanhäufung im Schlingenlumen, Zylinder in Tubuli, ab und zu Rindeninfarkte; im subakuten Stadium (einige Monate) Schlingenhyalinisation, halbmondähnliche Epithelwucherung und zahlreiche atrophische Herde in der Rinde; im chronischen Stadium (ein Jahr) einige fibrotische Glomeruli oder Zellwucherung am Gefäßstiel der Glomeruli. An den Arterien sind keine Veränderungen beschrieben. Im Kontrollversuche wurde außer bei einem Kaninchen weitgehend normales Verhalten der Niere bestätigt. Bei dem betreffenden Kontrolltier, dem das Tuberkulin zunächst in die linke Nierenarterie, sodann im Intervall von  $2\frac{1}{2}$  Monaten wieder in die rechte

Nierenarterie eingeführt wurde, zeigten sich in der rechten Niere, die 3 Tage nach der Injektion zur Untersuchung gelangte, ähnliche Befunde wie die beim zuvor tuberkulisierten Tiere erhobenem.

*Gerlach* (1928) berichtet kurz, daß seine Injektionsversuche des Serumantigens in die Nierenarterie bei damit hochsensibilisierten Kaninchen fehlgeschlagen haben, und meint, daß die Niere weder ein Shockorgan ist noch Shockgewebe enthält.

*Hepler* und *Simonds* (1929) haben bei vorher mit Pferdeserum oder Eialbumin sensibilisierten Kaninchen das Antigen der Vorbehandlung durch die Haut direkt in die Nierensubstanz eingespritzt und gesehen, daß sich hier ganz ähnliche schwere entzündliche Vorgänge abspielen können, wie man sie bei Arthusphänomen im subcutanen Bindegewebe wahrnimmt.

*Lukens* und *Longcope* (1931) haben bei Kaninchen, die zur Hälfte durch intradermale Injektion der Streptokokken sensibilisiert waren, Streptokokkenvaccine in die Nierenarterie eingeführt. Sowohl bei den sensibilisierten als auch bei den nichtsensibilisierten wurden gleichartige Glomerulusläsionen festgestellt, die im Wesen der herdförmigen Glomerulonephritis bei Endocarditis lenta nahestehen. Allerdings betrafen öfters die Veränderungen die Mehrzahl der Glomeruli. Als vorwiegende Glomerulusläsionen wurden im Frühstadium Schlingennekrose, Hyalinthrombosis der Schlingen mit Leukocytenanreicherung und karyorrhektischem Kernzerfall sowie periglomeruläre Leukocyteninfiltration beobachtet. Später trat Zellwucherung an den geschädigten Stellen der Glomeruli auf, die zur Organisation derselben zu führen schienen. Bei einem Kaninchen wurde Thrombosis der kleinen Arterien mit Rindennekrose beobachtet. Die vorangehende Sensibilisierung hat insofern auf das Auftreten der benannten Glomerulusläsionen Einfluß ausgeübt, als diese bei 73,9% der sensibilisierten Tiere und 27,5% der nichtsensibilisierten zur Beobachtung gelangten. Die Verfasser führen diesen Unterschied auf die Verschiedenheit des Empfindlichkeitsgrades dem Streptokokkentoxin gegenüber bei beiden Tieren zurück.

*Lukens* (1931) hat in seiner späteren Untersuchung wiederholte Injektion der Streptokokkenvaccine in die Nierenarterie der Kaninchen vorgenommen. Die Injektion wurde in Abstand von einer Woche bis dreimal wiederholt. Während bei Kaninchen, denen die Injektion nur einmal oder zweimal gegeben wurde, keine besondere Veränderung der Niere sich zeigte, ließen die Kaninchen, an denen die Injektion in die Nierenarterie dreimal ausgeführt wurde, Glomerulusläsionen bemerken, die im großen und ganzen denen der obenerwähnten Versuche von *Lukens* und *Longcope* ähneln. Der Verfasser faßt diese Erscheinung als Überempfindlichkeitsreaktion der Niere auf und stellt sie in nahe Beziehung mit dem Arthusphänomen.

Schließlich hat *Letterer* (1933), nachdem seine Versuche an hochsensibilisierten Kaninchen mit Injektion von Pferdeserum in die Nierenarterie völlig ohne Erfolg blieben, Lebendbeobachtung der allergischen Reaktion an den Glomeruli bei Fröschen unternommen. Durch Applikation des Serumantigens auf die Glomeruli der vorher mit dem entsprechenden Antigen sensibilisierten Frösche wurde sofort einsetzende und nachhaltig dauernde Stase der Glomeruluscapillaren bestätigt, die in solcher Intensität bei normalen Fröschen nicht beobachtet werden konnte. Bei der Lösung der Stase trat öfters ein Capillarbild in die Erscheinung, das von *Letterer* als Leerlaufen der Capillare bezeichnet und der Plasmalücke von *Fröhlich-Rössle* als gleichwertig an die Seite gestellt wird. Das alleinige Einströmen von Leukocyten in die Schlingen und eine gewisse Verquellung des Glomerulus gelangte nur einmalig zur Beobachtung. Auf Grund der Beobachtung schließt der Verfasser, daß die Glomerulusschlingen zur allergischen Reaktion befähigt sind und daß die

umstrittene Blutfülle und Blutleere der Glomerulonephritis als allergische Reaktionen der Glomeruli dem Verständnis näher gebracht werden können.

Aus den oben angeführten Literaturangaben kann man erkennen, daß die Ergebnisse der bisherigen Versuche, unter Anwendung der immunisatorischen Vorgänge eine der menschlichen diffusen Glomerulonephritis näherstehende Nierenerkrankung bei Tieren zu erzeugen, recht widersprechend sind. Manche Untersucher haben den Einfluß der zuvor ausgeführten Sensibilisierung auf die Gestaltung der Nephritis völlig vermißt. Diejenigen, die einen Unterschied anerkannten, geben weitgehend unter sich verschiedene Befunde an. Bezüglich der Rolle der immunisatorischen Vorgänge messen einige Autoren der als Folge der Immunisierung auftretenden verstärkten phagocytotischen Fähigkeit der Glomerulusendothelien und der damit zusammenhängenden Schwellung derselben eine grundsätzliche Bedeutung zu und beziehen diese auf die Schlingenbefunde der menschlichen Glomerulonephritis (*Kuczynski, Domagk und Neuhaus*). Es ist aber sehr fraglich, ob hierdurch sämtliche Erscheinungen der menschlichen Glomerulonephritis ihre Erklärung finden können. Andere legen den Schwerpunkt auf die als Folge der Immunisierung entstehende Bakteriolyse und Befreiung des Endotoxins und wollen die Glomerulonephritis auf die unmittelbare Einwirkung desselben auf den Glomerulus zurückführen (*Ophüls, Duval und Hibbard* usw.). Die Nierenerkrankung, die man mit solchem Gifte erzeugte, läßt uns jedoch ihre Zuordnung zur diffusen Glomerulonephritis schwer anerkennen. Wieder andere, die durch vorangehende Sensibilisierung eine Intensitätssteigerung der Nierenläsion feststellten, wollen diese als dem bekannten Arthusphänomen analog auffassen (*Longcope, Coulter und Pappenheimer, Long und Finner, Lukens und Longcope, Lukens, Letterer*). Aber die Frage, wie weit sich solche Erscheinung in die bekannten Gesetzmäßigkeiten, die der hyperergischen Entzündung eigentümlich sind, einfügt, wurde bisher offen gelassen. Es war andererseits schwer zu erkennen, ob die Nierenerkrankung, die man durch solche Maßnahmen erzielte, dem morphologischen Bild der diffusen Glomerulonephritis in ihren wohl bekannten Einzelheiten vollständig entspricht. In dieser Hinsicht nimmt die Untersuchung von *Letterer* eine Sonderstellung ein, indem sie wenigstens zeigt, daß ein allergisches Geschehen am Glomerulus ganz gleicherweise wie an den Capillaren anderer Körpergebiete verläuft. Allerdings müßte man noch entscheiden, ob die blutleere Reaktion der Capillaren stets Folgeerscheinung der Stase ist oder vielmehr, wie *Fröhlich* bewiesen zu haben glaubt, eine von Anfang an als solche auftretende, der Intensität nach schwächere, allergische Capillarreaktion darstellt. Der Versuch von *Letterer* ist im Grunde genommen mit demjenigen von *Hepler* und *Simonds* gleichzustellen und läßt die Frage offen, ob die Niere unter allergischen Zuständen auf das hämatogen zugeführte Antigen gleicherweise reagieren

kann. Andererseits ist aus naheliegenden Gründen die Versuchsanordnung von *Letterer* nicht dazu geeignet, die weitere Entwicklung der allergischen Glomerulitis zu verfolgen.

Die vorliegende Untersuchung verfolgt nun die Frage, was eigentlich in der Niere geschieht, wenn dem mit einem Eiweißantigen hochsensibilisierten Tiere das Antigen der Vorbehandlung auf hämatogenem Wege in die Niere eingeführt wird und ob sich hierbei in der Niere krankhafte Vorgänge abspielen können, die in irgendwelcher Beziehung zu der menschlichen diffusen Glomerulonephritis stehen. Sie dient damit zugleich zur Nachprüfung der Befunde, die wir in früheren Arbeiten über die durch das Antinierenserum verursachte Nierenerkrankung erhoben haben. Je nach dem zu behandelnden Stoffe gliedert sich die vorliegende Mitteilung in zwei Teile. Der erste Teil befaßt sich mit den Nierenbefunden, die durch wiederholte parenterale Eiweißzufuhr bei Tieren erzeugbar sind, der zweite Teil mit denjenigen, die durch Einbringung eines Eiweißantigens in die Nierenarterie der vorher damit sensibilisierten Tiere hervorgerufen werden. In der ganzen Untersuchung wurde Kaninchen als Versuchstier gebraucht. Als Antigen dienten in der Hauptsache Eiereiweiß und Pferdeserum.

### Eigene Untersuchungen.

#### I. Teil.

#### Die morphologischen Veränderungen der Niere bei wiederholter parenteraler Eiweißzufuhr.

In diesem Teil soll über die Nierenveränderungen berichtet werden, die durch in gewissen Zeitabständen wiederholte subcutane, intraperitoneale oder intravenöse Injektionen von Eiweißantigenen bei Kaninchen hervorgerufen wurden. Maßgebend war die Fragestellung, ob die Niere beim allergischen Organismus durch das an einem entfernten Ort einverleibte Antigen irgendwie beeinflusst werden kann und ob hierbei krankhafte Vorgänge, die irgendwie mit der menschlichen diffusen Glomerulonephritis in Beziehung gebracht werden können, in die Erscheinung treten. In dieser Versuchsreihe werden die Kaninchen zusammengestellt, die während des Verlaufs der Vorbehandlung mit Pferdeserum oder Eiereiweiß verendeten, ohne daß sie die Erfolgsinjektion in die Nierenarterie bekamen. Da uns sonst von früher her umfangreiches Material der Kaninchen, die zur Antiserumgewinnung verwandt wurden, zur Verfügung stand und die Nieren solcher Tiere histologisch untersucht worden sind, so wollen wir die Befunde in dieser Hinsicht auswerten. Das Material besteht insgesamt aus 43 Kaninchen, die nach der Art des angewandten Antigens in drei Gruppen fallen. Jede der einzelnen Gruppen weist wieder verschiedene Applikationsweise und Menge des injizierten Antigens sowie Zahl der Injektionen auf. Wir wollen die Nierenbefunde der einzelnen Gruppen getrennt besprechen.

*Befunde der Nieren.*

Die 1. Gruppe umfaßt 27 Kaninchen, die zur Gewinnung des Antiserums gegen verschiedene Rattenorgane, -serum oder -erythrocyten gebraucht und folgendermaßen behandelt wurden; 22 Kaninchen erhielten in regelmäßigen Abständen von etwa 1 Woche wiederholte intraperitoneale Injektionen zerriebener Rattenorgane und zwar Niere (13 Kaninchen), Leber (9 Kaninchen) und Muskel (2 Kaninchen). Die Injektionsmenge bestand aus 10 ccm von 10—30%iger Emulsion des betreffenden Organs. Die Zahl der Injektionen variierte von 5—18. 3 Kaninchen erhielten in gleichen Zeitspannen wiederholte intravenöse Injektionen von Rattenserum (1—2 ccm: 2 Kaninchen) oder Rattenerythrocytenaufschwemmung (10 ccm von 10%iger Emulsion: 1 Kaninchen) 9—11 Male.

Wir können uns mit der Schilderung der Nierenveränderungen dieser Gruppe kurz fassen, da die erhobenen Befunde recht dürftig sind. Die Glomeruli und die Kanälchen ließen kaum nennenswerte Veränderungen erkennen. Uns fielen nur die Rundzelleninfiltrationen des Gefäßbindegewebes auf, die unter 27 Kaninchen bei 6 gesehen wurden und in ihrer Zellzusammensetzung und Ausdehnung verschiedene Schwankungen aufweisen. Bei 2 Kaninchen war die Infiltration auf die Umgebung der größeren Gefäße, die sich an der Grenze von Rinde und Mark befinden, beschränkt und bestand hauptsächlich aus dunkelkernigen, protoplasmaarmen, lymphocytären Zellen. Bei einem anderen Kaninchen wurden daneben narbige Schrumpfungsherde gesehen, die sich von der Rindenmarkgrenze in die Rinde erstreckten. In den betreffenden Herden sind die Glomeruli der Vernarbung und die Tubuli der Atrophie anheimgefallen und das verbreiterte Zwischengewebe ist mit kleinen Rundzellen infiltriert. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die gerade beschriebenen Veränderungen mit den Befunden, die *Bell* und *Hartzell* unter dem Namen der spontanen interstitiellen Nephritis der Kaninchen bekannt gegeben haben, durchaus übereinstimmen.

Bei weiteren 3 Kaninchen gelangte nun eine Rundzelleninfiltration des Gefäßbindegewebes zur Wahrnehmung, die sich in ihrer Lokalisation den obenerwähnten Fällen sehr ähnlich verhielt, aber in ihrer Zellzusammensetzung manche Abweichungen darbot. Das Infiltrat besteht hier hauptsächlich aus großen basophilen Zellen, die eine deutliche Schwellung des Kerns und des Protoplasmas bemerken lassen. Abgesehen von dem abweichenden Kernbau lassen sie eine nahe Verwandtschaft mit Plasmazellen vermuten. Gleichzeitig mit der Infiltration ist das perivaskuläre Bindegewebe mehr oder weniger ödematös aufgelockert. Die Kerne des Bindegewebes sind auch deutlich aufgetrieben. Das perivaskuläre Bindegewebe gewinnt dadurch ein recht aktiviertes Bild. Die Rundzellenzüge dringen weiterhin vielfach zwischen die angrenzenden Nierenkanälchen ein oder lassen sich unabhängig von den Gefäßen



auch in Rinde und Mark nachweisen. Die erhobenen Befunde legen uns die Annahme nahe, daß es sich hier nicht um spontan vorkommende Rundzelleninfiltration, sondern um spezifische Veränderungen der Niere handelt, die im Zusammenhang mit der Eiweißbehandlung entstanden sind. Daß dem so ist, soll später noch dargelegt werden.

Die 2. Gruppe besteht aus 8 Kaninchen, bei denen teils intravenöse (3 Kaninchen), teils intravenöse und intraperitoneale Injektionen (5 Kaninchen) von Eiereiweiß in Abständen von 5 Tagen 2—4mal ausgeführt wurden. Die Injektionsdosis betrug 1—5 ccm. Unter diesen 8 Kaninchen gingen 2 an akutem Shock zugrunde, die übrigen verendeten an der Schwäche, die auf die aus Versehen herbeigeführte Lähmung der Hinterextremitäten zurückzuführen ist.

Die histologische Untersuchung der Nieren ergab kaum nennenswerte Veränderungen, auch die oben erwähnten Vorgänge am Gefäßbindegewebe wurden bei solchen Tieren völlig vermißt, was wohl auf die geringe Intensität der Eiweißbehandlung zurückzuführen ist. Dementsprechend ergab die nebenbei ausgeführte Untersuchung des Präcipitintiters solcher Tiere recht niedrige Werte (80—5120).

Die 3. Gruppe besteht aus 8 Kaninchen, bei denen im Vergleich mit den Tieren der vorangehenden Gruppen eine bedeutend intensivere Eiweißbehandlung mit Pferdeserum ausgeführt wurde. Die Injektion wurde ausschließlich intravenös in Abständen von 5 Tagen 4—9mal gegeben. Die Größe der Gabe betrug bei 6 Kaninchen im Anfang 2 ccm und wurde bei nachfolgenden Injektionen jedesmal um 2 ccm erhöht, so daß die letzte Dosis sich auf 8—18 ccm belief. Nur bei einem Kaninchen (K. 28) wurde die Injektionsdosis mit 1 ccm angefangen und bei weiteren Injektionen jedesmal um 1 ccm vermehrt. Es soll noch bemerkt werden, daß bei den in Rede stehenden Kaninchen die rechte Niere vor dem Beginn der Behandlung zur Kontrolle extirpiert worden war. Zur besseren Übersicht und zur Vermeidung ausführlicher Protokolle fügen wir hier eine Tabelle bei, die das Wesentliche über Versuchsanordnung und Ergebnisse enthält.

Die Tiere nahmen im Verlauf der Eiweißbehandlung stark an Gewicht ab und verfielen zusehends gegen Ende des Versuchs. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, verendeten 4 Kaninchen von selbst in verschiedenen Zeitintervallen nach der letzten Injektion (1—4 Tage). Ein Tier (K. 20) ging an akutem Shock zugrunde und 2 Tiere wurden getötet.

Die Harnuntersuchung, die wir bei dieser Versuchsgruppe täglich ausführten, ergab recht wichtige Befunde. Es trat nämlich bei 6 Kaninchen im Verlauf der Behandlung eine dauernde Albuminurie verschiedener Intensität auf. Besonders auffallend war die Tatsache, daß gleichzeitig mit der Albuminurie verschiedene Formelemente wie Erythrocyten, hyaline und granuliert Zylinder sowie Erythrocytenzylinder im Harnsediment nachgewiesen werden konnten, Harnbefunde, die mit denen

Nr.	Exstirpation der rechten Niere		Intravenöse Injektionen von Pferdeserum in regelmäßigen Abständen von 5 Tagen						Harnveränderung	Nierenveränderung			
	Datum	Nierengewicht g	Injektion			Tod	Dauer in Wochen	Präcipitintiter		Nierengewicht g	Glomerulus	Tubulus	Rundzelleninfiltration
			Erste Injektion	Dosis Zahl	Letzte Injektion								
19	3. 9.	6,3	15. 9.	2-10 cem × 5	5. 10.	6. 10. gestorben	3	20 480	++	14	++	++	++
20	3. 9.	6,1	15. 9.	2-10 cem × 4	10. 10.	10. 10. Shocktod	3 1/2	320	—	9,7	—	—	—
22	3. 9.	7,0	15. 9.	2-18 cem × 9	26. 10.	28. 10. gestorben	6	20 480	+	12,5	+	+	++
23	3. 9.	6,8	15. 9.	2-18 cem × 9	25. 10.	29. 10. getötet	6	327 680	++	13,2	++	++	++
24	29. 9.	6,9	15. 10.	2-16 cem × 8	21. 11.	24. 11. gestorben	5 1/2	5 120 ?	+	11,8	++	+	+
27	7. 10.	9,3	15. 10.	2-8 cem × 4	30. 10.	5. 11. getötet	3	5 120	++	14,2	++	++	+
28	9. 11.	6,3	26. 11.	1-6 cem × 7	26. 12.	27. 12. gestorben	4	20 480	+	9,8	+	+	(+)

der menschlichen Glomerulonephritis manche gemeinsame Züge aufwiesen.

Es soll ferner bemerkt werden, daß bei sämtlichen Tieren dieser Gruppe der Präcipitintiter des Blutserums gegen das Pferdeserum untersucht wurde, um hieraus den Überempfindlichkeitsgrad des Tieres ungefähr zu entnehmen. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, schwankt seine Höhe bei einzelnen Tieren in großen Breiten (320—327680). Wir sehen hierbei, daß sie mit Hochtreibung der Eiweißbehandlung im allgemeinen steigt, aber nicht unbedingt davon abhängt. Hier scheint dem individuellen Verhalten des Kaninchens eine besondere Bedeutung zuerkannt werden zu müssen.

In ungefährem Parallelismus mit der Schwere der Harnveränderungen gelangten nun in den Nieren solcher Tiere gewebliche Veränderungen zur Wahrnehmung, die bei den Kaninchen der vorgenannten Gruppen nicht beobachtet wurden. Besonders auffallend waren die Veränderungen an den Glomeruli, die je nach dem Fall verschiedene Bilder darboten, worauf wir jetzt etwas ausführlich eingehen wollen. Es soll gleich vorwegnehmend erwähnt werden, daß es sich um Veränderungen handelt, die die überwiegende Mehrzahl

der Glomeruli betroffen haben, aber nicht um solche, die etwa nur an vereinzelt Glomeruli, besonders im circumscripiten, krankhaften Herde, beobachtet werden.

Es scheint angebracht zu sein, zuerst die Befunde der Glomeruli zu erwähnen, die wir in besonderem Ausmaß bei K. 23 und 27, zum geringeren Teil auch beim K. 28 beobachteten. Diese bestehen darin, daß die Capillarschlingen der Glomeruli mit plasmatischer homogener Eiweißmasse vollständig ausgefüllt sind (Abb. 1<sup>1</sup>). Dadurch werden die Schlingen mehr oder weniger verbreitert und gestreckt, so daß der Glomerulus als ganzes an Volumen zunimmt. Einer besonderen Würdigung bedarf noch die Tatsache, daß in solchen

Schlingenlichtungen keine oder nur vereinzelt Erythrocyten vorzufinden sind. Die Schlingenwände sind im allgemeinen noch zart und gegen die das Lumen anfüllende plasmatische Masse als solche zu erkennen, aber stellenweise sind sie schon leicht ödematös verdickt und nicht scharf abgegrenzt. Die Endothelkerne sind in der Regel deutlich hypertrophiert und an Zahl vermehrt. Die Epithelien des Knäuelüberzugs sind auch stellenweise deutlich angeschwollen, die Basophilie ihres Zellleibes hat zugenommen. Im Kapselraum solcher Glomeruli sieht man vielfach homogenes Eiweißexsudat, seltener auch Blut (Abb. 2). Die Kapsel epithelien können zugleich eine deutliche Anschwellung wahrnehmen lassen.

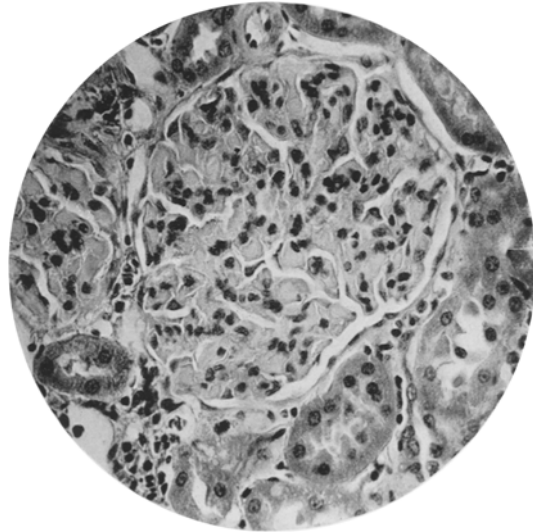


Abb. 1. Linke Niere des Kaninchens 27. Zeiss-Apochr. 8 mm, Hom. I, Auszug 20 cm. Glomerulus mit Anfüllung des Schlingenlumens mit plasmatischer Masse, Proliferation der Endothelkerne und Blutleere. Die Schlingenwand leicht verdickt, aber gegen die plasmatische Masse im Lumen noch abgrenzbar. Die Knäuel epithelien sind stellenweise deutlich aufgetrieben.

Die vorherrschenden Veränderungen der Glomeruli bei K. 24 verhalten sich im großen und ganzen ähnlich denen der vorigen Fälle, sind aber

<sup>1</sup> Bemerkung zu den Abbildungen: Es sei hier vermerkt, daß die sämtlichen Abbildungen der Glomeruli bei gleicher Vergrößerung (Zeiss-Apochr. 8 mm, Hom. I, Auszug 20 cm) angefertigt wurden, um ihre Größenverhältnisse klar zu veranschaulichen.

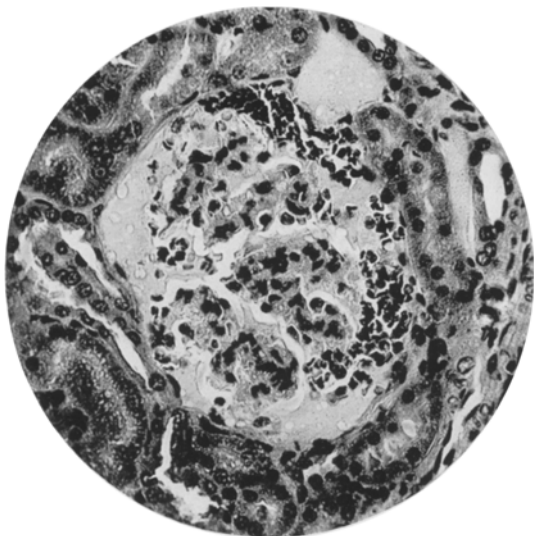


Abb. 2. Gleiche Niere wie Abb. 1. Dieselben Schlingenbefunde wie bei Abb. 1. Im Kapselraum Blutaustritt neben dünnflüssigem Exsudat.

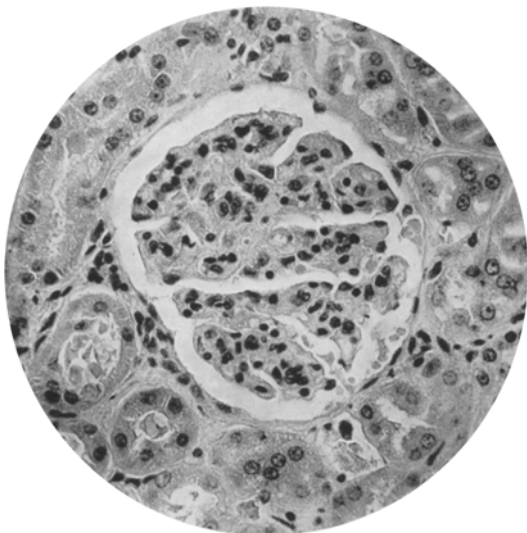


Abb. 3. Linke Niere des Kaninchens 24. Glomerulus mit Anfüllung des Schlingenlumens mit protoplasmatischer Masse, Proliferation der Endothelkerne und Blutarmut. Die Schlingenwände sind gegen die protoplasmatische Masse im Lumen nicht deutlich abgegrenzt. Im Kapselraum spärliche geronnene Eiweißmasse.

insofern abweichend, als hier Verdickung der Schlingenwände sowie Kernvermehrung deutlicher in die Erscheinung getreten sind (Abb. 3). Das Schlingenlumen war wieder mit homogener Eiweißmasse angefüllt, die jetzt aber in ihrem Farbton dem Protoplasma der Endothelzellen außerordentlich ähnlich aussieht und sich von der verdickten Schlingenwand kaum abgrenzen läßt. Die Kerne der Endothelien, die in solcher Masse eingeschlossen sind, sind deutlich aufgetrieben und vermehrt, zeigen öfters regressive Veränderungen. Zugleich herrscht in den Schlingen ausgesprochene Blutarmut.

Beim K. 19 wurden glomeruläre Veränderungen gesehen, die im Wesen denen der oben erwähnten Fälle nahe stehen, die aber in einer Hinsicht Abweichung darbieten. Es wurde nämlich bei diesem Fall beobachtet, daß die das Schlingenlumen anfüllende Eiweißmasse, nach der Färbung beurteilt, von dichter Natur ist als das einfache Plasma und von einer dem Fibrin nahe-

stehenden Beschaffenheit zu sein scheint. In Paraffinschnitten ist sie in der Regel mehr oder weniger von der Schlingenwand zurückgezogen (Abb. 4). Mit der Fibrinfärbungsmethode färbt sie sich nur hellbläulich. Es handelt sich also um kein echtes Fibrin. Die Niere des K. 22 zeigte gleiche Veränderungen der Glomeruli wie die des in Rede stehenden Falls, nur in bedeutend geringerem Ausmaß.

Die bisher beschriebenen Typen der glomerulären Veränderungen finden sich bei einzelnen Tieren öfters vermischt vor, so daß man wohl mit Recht den Übergang von einem in den anderen annehmen darf. Außer den obenerwähnten Veränderungen wurden nun bei K. 23 und 24 echte Fibrinthromben in Schlingenlichtungen in außerordentlich geringer Anzahl angetroffen. Sonst wurde bei K. 19 an spärlichen Glomeruli Verwachsung der Schlingen mit der Kapsel unter Anteilnahme der Kapselepithelproliferation wahrgenommen.

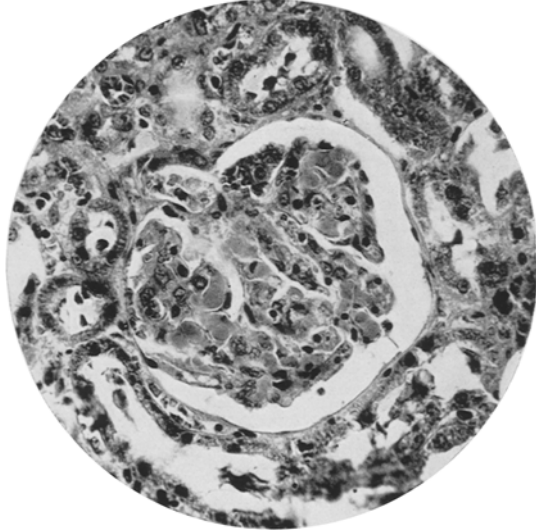


Abb. 4. Linke Niere des Kaninchens 19. Glomerulus mit Anfüllung der Schlingenlichtungen mit Eiweißmasse von dichter Natur.

Bezüglich der Kanälchenveränderungen sei so viel erwähnt, daß ungefähr parallel mit der Schwere der glomerulären Läsionen Eiweißzylinder und Blut in Kanälchenlichtungen wahrgenommen wurden. An den Kanälchenepithelien wurde vielfach leichte, fettige und vakuolige Degeneration beobachtet. Sonst gelangte beim K. 23 hyalintropfige Entartung der Kanälchenepithelien zur Feststellung. Außerdem wurde bei diesem Fall stellenweise Erweiterung der Kanälchen mit Abplattung der Epithelien gesehen.

Neben den Parenchymschädigungen gelangte nun bei K. 19, 22, 23, 24 und 27, also bei solchen Kaninchen, die mehr oder weniger glomeruläre Erkrankungen darboten, Rundzelleninfiltration des Gefäßbindegewebes zur Beobachtung, die in ihrem Aussehen derjenigen entspricht, die wir schon bei 3 Kaninchen der ersten Versuchsgruppe feststellten und in ihrer Genese als allergisch ansprachen. Die infiltrierenden Zellen bestehen hier wieder vorwiegend aus rundkernigen Elementen, die deutliche Schwellung des Kerns und des Protoplasmas sowie ausgesprochene

Basophilie des letzteren erkennen lassen. Solche Zellinfiltrate beschränken sich jetzt nicht mehr auf die Umgebung der größeren Arterien, sondern umschließen sehr oft die interlobulären Arterien, ja sogar die Vasa aff. Die Arterien zeigen hierbei oft Aufquellung der Wandelemente. Gleichzeitig hiermit weist das perivaskuläre Bindegewebe mehr oder weniger ödematöse Aufquellung auf. Die Stärke der Zellinfiltration war besonders beim K. 23 ausgeprägt, bei dem unabhängig von den Gefäßen diese sowohl in Rinde als auch im Mark wahrnehmbar war.

Die Nieren, die die obenerwähnten geweblichen Veränderungen aufwiesen, waren auch makroskopisch verändert. Sie waren ödematös angeschwollen, zeigten eine schmutzig gelblichbräunliche Farbe der Oberfläche sowie der Rinde. Als besonders auffälliger Befund wurden bei zwei Nieren (K. 23 und 27) feinste Blutpunkte an der Oberfläche wahrgenommen. Ihre Zahl war beim K. 23 besonders reichlich, beim K. 27 etwas weniger.

Daß die bisher beschriebenen krankhaften Vorgänge tatsächlich mit der Eiweißbehandlung in kausaler Beziehung stehen, konnten wir bei dieser Gruppe sicherstellen, da die vor dem Beginn der Eiweißbehandlung exstirpierte Niere solche vollständig vermissen ließ. Diese Feststellung scheint uns von großer Bedeutung zu sein, besonders im Hinblick auf die Tatsache, daß die Abgrenzung der als allergisch anzusprechenden Rundzelleninfiltration gegen die spontan vorkommende viel umstritten ist. In dieser Hinsicht muß noch hinzugefügt werden, daß beim K. 28 ebenfalls eine geringe perivaskuläre Rundzelleninfiltration wahrgenommen wurde, die aber hauptsächlich aus dunkelkernigen Zellen mit schmalen Protoplasmasaum bestand und in mancher Hinsicht der spontan vorkommenden Form der Rundzelleninfiltration ähnelte. Tatsächlich konnte bei dem Fall bestätigt werden, daß in der vor dem Beginn der Eiweißbehandlung exstirpierten Niere ähnliche Zellherde vorhanden waren. Aus solchen Befunden glauben wir schließen zu dürfen, daß die Rundzelleninfiltration, die als Folge der Eiweißbehandlung auftritt, von der spontan vorkommenden Form in ihrer Zellzusammensetzung weitgehende Abweichung darbietet.

In diesem Zusammenhang soll auch auf die Tatsache verwiesen werden, daß die Intensität und Ausdehnung der beschriebenen Nierenerkrankung, besonders der glomerulären Läsionen, ungefähr mit der Höhe des Präzipitintiters des Kaninchens parallel verläuft, was wieder ihre allergische Genese klarzustellen scheint.

Schließlich sei es hier kurz bemerkt, daß bei solchen Tieren neben der genannten Nierenläsion auch in anderen Organen, besonders in Herz und Leber, verschiedene gewebliche Veränderungen zur Wahrnehmung gelangten. Im Vordergrund solcher Läsionen stehen stets die Gefäß-erkrankungen, die im Grunde genommen den Befunden der Periarteriitis

nodosa als gleichwertig an die Seite zu stellen sind. Bezüglich der Einzelheiten sei auf unsere diesbezüglichen Mitteilungen verwiesen (Herz bei *Masugi*, *Tomizuka*, *Sato* und *Murasawa* 1933, Gelenk bei *Murasawa* 1934, Leber, Milz und Lunge usw. bei *Sato* 1934).

*Zusammenfassung.* Es läßt sich also sagen, daß es gelingt, durch wiederholte Eiweißzufuhr bei Tieren Veränderungen der Niere zu erzeugen. Der Vergleich der einzelnen Gruppen dieser Versuchsreihe läßt uns hierbei deutlich erkennen, daß die Art der Nierenläsionen, die eine eindeutige Beziehung mit der Eiweißbehandlung haben, je nach der Intensität derselben verschieden ist. Wir konnten nämlich feststellen, daß bei Tieren, die der Eiweißbehandlung gewöhnlicher Art unterworfen worden sind, die Rundzelleninfiltration des Gefäßbindegewebes die einzige spezifische Läsion darstellt, während bei Tieren mit hohen intravenösen Dosen auch eindeutige Erkrankungen der Glomeruli zur Wahrnehmung gelangen. Allerdings muß man in Erwägung ziehen, daß in dieser Hinsicht das individuelle Verhalten der einzelnen Tiere eine nicht unverkennbare Rolle spielt.

Was nun die Rundzelleninfiltration des näheren anbelangt, konnten wir in der vorliegenden Untersuchung feststellen, daß eine solche, die im Zusammenhang mit der Eiweißbehandlung entsteht, in ihrer Zellzusammensetzung sich von der spontan vorkommenden Rundzelleninfiltration, auf deren Vorkommen *Bell* und *Hartzell* aufmerksam gemacht haben, in mancher Hinsicht unterscheidet. Die spezifische Rundzelleninfiltration besteht nämlich vorwiegend aus großen basophilen Elementen, die, abgesehen vom abweichenden Kernbau, manche gemeinsame Züge mit Plasmazellen aufweisen. Hierbei wurde zugleich stets mehr oder weniger ausgesprochene Aufquellung des Gefäßbindegewebes beobachtet, die unseres Erachtens die wesentlichere Läsion als die Rundzelleninfiltration selbst darzustellen scheint. Wie schon in der Einleitung erwähnt wurde, wird von sämtlichen Forschern, die Untersuchungen in dieser Richtung anstellten, als einheitlicher Befund bei solcher Maßnahme die Rundzelleninfiltration des Gefäßbindegewebes hervorgehoben. Es wurde aber bisher keine scharfe Trennung zwischen der allergischen und der spontan vorkommenden Form der Rundzelleninfiltration durchgeführt. Demgegenüber hat *Vaubel* darauf hingewiesen, daß beide Formen in Hinsicht der Zellzusammensetzung sich verschieden verhalten, indem er nachweisen konnte, daß die erstere stets durch Vorwiegen der großen basophilen Zellen gegenüber der letzteren, die in der Regel aus kleinen gewöhnlichen Rundzellen besteht, gekennzeichnet sei. Unsere Untersuchung hat in dieser Hinsicht die *Vaubelsche* Ansicht weitgehend bestätigt.

Gegenüber der Rundzelleninfiltration traten die Glomeruluserkrankungen nur bei solchen Tieren auf, die wiederholte intravenöse Injektionen von großen Gaben des Pferdeserums vertrugen. Dieser Umstand

scheint daran schuld zu sein, daß die meisten bisherigen Forscher, die ähnliche Versuche ausführten, solche Glomerulusläsionen nicht scharf genug erfaßt haben. Die spezifischen Veränderungen der Glomeruli bestehen nun hauptsächlich in der Anfüllung der Schlingenlichtungen mit plasmatischer oder noch dichter Eiweißmasse, weiter in ödematöser Verdickung der Schlingenwand, Hypertrophie und Hyperplasie der Endothelkerne und augenfälliger Erythrocytenleere. Aus solchen Glomeruli erfolgen weiterhin Eiweißexsudation und Blutaustritt in den Kapselraum und in das abführende Kanälchenlumen. Dementsprechend erscheinen im Harn Eiweiß und im Harnsediment verschiedene Formelemente wie Zylinder und Erythrocyten.

Wenn wir diese Glomerulusveränderungen im Zusammenhang betrachten und unserem Verständnis näherbringen wollen, dann erscheint es uns zweckmäßig, an unsere früheren Versuche zu erinnern, in denen es geglückt ist, durch Einwirkung des Antinierenserums auf die Niere eine mit den obigen gleichsinnige Glomerulusläsion zu erzeugen. Aus der morphologischen Ähnlichkeit der Vorgänge, die sich dabei in den Glomeruluscapillaren abspielten, mit der sog. Plasmalücke, die *Fröhlich* seinerzeit als eigentümlichen Capillarprozeß der hyperergischen Entzündung darlegte, haben wir in jenen Versuchen angenommen, daß es sich um Ausdrücke der allergischen Reaktion der Niere handelte. Unsere jetzige Untersuchung bestätigt also jene Befunde darin, daß tatsächlich im Gefolge des allergischen Schadens der Niere eine eigenartige, blutleere Veränderung der Glomeruli zustandekommt. Daß wir hier wirklich mit einer Überempfindlichkeitsreaktion der Niere zu tun haben, beweist vor allem der Umstand, daß die genannten Glomerulusveränderungen gerade bei den Tieren, die sich durch eine besondere Höhe des Präcipitintiters auszeichneten, in besonderem Ausmaß auftraten.

Was nun die eingangs aufgeworfene Frage anbelangt, nämlich ob die beschriebenen Nierenbefunde mit der menschlichen diffusen Glomerulonephritis in irgendwelcher Beziehung stehen, so ist, sie durch einen Vergleich der morphologischen Bilder beider Erkrankungen leicht zu beantworten. Beiden gemeinsam sind ja Volumenzunahme, Kernwucherung und Blutleere der Glomeruli. Dazu kommt noch die Tatsache, daß die Tiere, die die genannten Glomeruluserkrankungen darboten, Urinbefunde erheben ließen, die denen der menschlichen Glomerulonephritis durchaus entsprechen. Hier können sämtliche Beweisführungen, die wir in unserem früheren Versuche für die Identität derartiger Glomerulusläsionen mit denjenigen der menschlichen diffusen Glomerulonephritis vorbrachten, mit vollem Recht geltend gemacht werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung lassen auf alle Fälle die Vermutung zu, daß wir mit der Auffassung der viel umstrittenen Blutleere der diffusen Glomerulonephritis als eines Ausdrucks der allergischen Entzündung der Niere auf dem rechten Wege sind.



Wir haben also nachgewiesen, daß durch wiederholte Eiweißzufuhr bei Kaninchen, vorausgesetzt, daß diese intensiv ausgeführt wird, eine der menschlichen diffusen Glomerulonephritis ähnliche Erkrankung der Glomeruli zustande kommt. In dieser Hinsicht muß man *Longcope* recht geben, der ja zuerst die Annahme äußerte, daß bei gleichen experimentellen Maßnahmen Glomerulonephritis entsteht, wenn er auch manche Befunde anders deutete. Auch *Vaubel* hat anscheinend bei seinen Versuchen ähnliche glomeruläre Bilder, wie wir oben erwähnten, zu Gesicht bekommen, aber ihre Zuordnung zur Glomerulonephritis hat er abgelehnt.

Schließlich soll hier noch die Möglichkeit erwogen werden, daß die bedeutende Schwere der Nierenerkrankung der dritten Gruppe dieser Versuchsreihe nicht bloß von der Intensität der Eiweißbehandlung, sondern zum geringeren Teil auch von der einseitigen Exstirpation der Niere abhängt. Zu solcher Erwägung gibt besonders die Angabe von *Stahr* Anlaß, daß nach Ausschaltung der einen Niere die restierende zweite, vergrößerte Niere eine besondere Krankheitsbereitschaft zeigt und leicht nephritischer Erkrankung erliegt. Auch die Mitteilung von *Suzuki*, der bei der Schlangengiftnephritis nach einseitiger Nephrektomie stärkere Veränderungen hervortreten gesehen hat, weist auf gleiche Umstände hin. Somit ist die Annahme nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen, daß bei den Kaninchen dieser Versuchsgruppe die vorherige Ausschaltung einer Niere in der restierenden einen besonderen Angriffspunkt für die allergischen Schäden schaffte. Ähnliche Erfahrungen haben sich uns bei den im nächsten Teil zu erwähnenden Versuchen öfters aufgedrängt, worauf wir jetzt schon hinweisen wollen.

## II. Teil.

### Über die Nierenveränderungen nach Einbringung von Eiweißantigen auf dem Wege der *A. renalis* bei vorher mit dem entsprechenden Antigen behandelter Kaninchen.

#### *Versuchsanordnung.*

Wir gehen jetzt zu der Frage über, was eigentlich in der Niere geschieht, wenn ein Eiweißantigen einem damit hochsensibilisierten Kaninchen unmittelbar in die Nierenarterie eingeführt wird. Als Antigen dienten Eiereiweiß und Pferdeserum. Zwecks Sensibilisierung wurde das Antigen nach der üblichen Methodik den Versuchstieren wiederholt eingespritzt. Hierbei wurden die Applikationswege, die Größe der Gabe, die Zahl der Injektionen und die Dauer des Versuchs variiert, worauf wir bei Besprechung der einzelnen Versuchsreihen näher eingehen werden. Nachdem die Kaninchen eine genügende Sensibilisierung erlangt hatten, wurde in die Nierenarterie das Eiweißantigen, das jeweils zur Vorbehandlung gedient hatte, in verschiedener Menge eingespritzt. Hierbei gelangte das antigene Eiweiß nicht nur in seiner nativen Form, sondern öfters in einer Mischung mit physiologischer Kochsalzlösung, Gelatinelösung oder Gummiarabicum-Lösung zur Anwendung.

Bei der Erfolgsinjektion wurde in Urethannarkose die eine Niere entweder durch Bauchschnitt oder vom Rücken her freigelegt und mit einer rechtwinklig

gebogenen feinen Kanüle eingespritzt. Während sowie eine gewisse Zeit nach der Injektion (meistens 5–10 Minuten) wurden Arterie und Vene mit dem Finger zugeedrückt, um die injizierte Masse in der Nierenstrombahn zu halten. Später wurde zu diesem Zweck die Arterie proximal der Einstichstelle mit einer Schieberpinzette abgeklemmt. Zu solcher Manipulation ist die Bauchschnittmethode entschieden besser geeignet, so daß wir später ausschließlich diese Methode anwandten. Die Niere scholl während der Injektion stets etwas an und blieb bis zur Lösung der Arterienabklemmung geschwollen und graugelb verfärbt. Manche Tiere verendeten bei diesem Eingriff an akutem Shock, andere gingen in verschiedenen Zeitabständen nach der Injektion zugrunde. Die überlebenden Tiere wurden in verschiedenen Zeitspannen nach der Injektion durch Luftembolie getötet. Manchmal wurde die Erfolgsinjektion in die Nierenarterie wiederholt gegeben. Oft wurden auch beide Nieren nacheinander zum Versuch gebraucht. Auf die Einzelheiten werden wir bei Besprechung der eigentlichen Versuchsreihen ausführlich eingehen. Die Niere wurde nach der üblichen Methodik einer genauen histologischen Untersuchung unterzogen. Zu erwähnen sei noch, daß alle Tiere stets in Einzelkäfig gehalten wurden und die Harnveränderungen, die der Eingriff mit sich brachte, genau untersucht wurden.

Bei der Beschreibung der pathologischen Befunde an Nieren der Versuchstiere werden die Veränderungen bei der Eiereiweiß- und der Pferdeserumreihe getrennt besprochen. Weiter erscheint es zweckmäßig, die Befunde des Kontrollversuchs, wo in die Nierenarterie normaler Kaninchen Eiereiweiß oder Pferdeserum injiziert wurde, vorzustellen, um einen Vergleich der Reaktionsweise auf den gleichen Eingriff seitens normergischer und allergischer Tiere zu ermöglichen. Jede Versuchsreihe besteht also aus einem Kontroll- und einem Hauptversuch.

## Befunde.

### *A. Versuchsreihe mit Eiereiweiß.*

#### *1. Kontrollversuch mit Eiereiweiß.*

Als Kontrolle dienten 11 normale Kaninchen, denen in die Nierenarterie eine Injektion von unverdünntem Eiereiweiß (9 Kaninchen: K. 52, 54, 55, 96, 104, 105, 106, 107 und 108) oder dessen Mischung mit 5%iger Gelatinelösung (im Verhältnis von 1 : 2 bzw. 1 : 3, K. 51 und 53) beigebracht wurde. Die Injektionsmenge schwankte von 1,5–8 ccm. Die injizierten Nieren wurden in Zeitabständen von 1–8 Tagen nach der Injektion zur Untersuchung exstirpiert. Bezüglich der Harnveränderungen sei so viel erwähnt, daß der Injektion eine Albuminurie von kurzer Dauer (2–4 Tage) folgte. Zugleich traten im Harnsediment Erythrocyten und Zylinder, abgesehen von einem Kaninchen (K. 51), auf.

*Histologische Befunde der Niere*, nach den Zeitabständen seit der Einspritzung geordnet.

Bei 2 Nieren (K. 104, 107), die 1 Tag nach der Injektion zur Untersuchung gelangten, wurden einheitliche Befunde erhoben. Es handelte sich um Verlegung der Schlingenlumen der Glomeruli mit Eiweißmasse, die im Hämatoxylin-Eosin-Präparat zumeist bläulich verfärbt ist und nichts anderem als dem injizierten Eiereiweiß entspricht. Diese nimmt stellenweise schwach rötlichen Farbenton an, was wohl auf die Beimischung von plasmatischem Eiweiß hinweist. Die Verlegung beschränkt sich als Regel auf einzelne Schlingen des Glomerulus, wobei die nicht-verlegten Schlingen durchaus unverändert sind. Die verlegten Schlingen sind vielfach mehr oder weniger erweitert, zeigen oft Nekrosis der Wände. Im Kapselraum sieht man gleichzeitig öfters Eiweißexsudat. Die oben beschriebenen Veränderungen

betrafen nur eine kleine Zahl der Glomeruli, deren Mehrzahl hierbei unverändert war. An dem Kanälchensystem wurden, meistens auf die Umgebung der verlegten Glomeruli beschränkt, herdwweise Nekrosen der Kanälchen beobachtet, die wieder mit der Verlegung der Glomeruluscapillaren im Zusammenhang zu stehen schienen. Sonst wurden Eiweißzylinder von mäßiger Anzahl in Kanälchenlumen gesehen.

3 Nieren gelangten 2 Tage nach der Injektion zur Untersuchung. Darunter zeigten 2 Nieren (K. 105, 108) im großen und ganzen dieselben Verhältnisse wie bei den obenerwähnten, abgesehen davon, daß die mit Eiereiweiß verlegten Glomeruli an Zahl bedeutend spärlicher waren. Die restierende eine Niere (K. 106) zeigte insofern Abweichung, als sich hier die gleichen Veränderung der Glomeruli in bedeutender Ausdehnung und Intensität vorfand. Die Verlegung beschränkt sich nicht auf einzelne Schlingen, sondern erstreckt sich öfters auf sämtliche Schlingen des Glomerulus. Hierbei zeigen die periglomerulären Capillaren oft Ansammlung von Leucocyten, die vielfach durch das parietale Kapselblatt in den Kapselraum einwandern. Die oben beschriebenen Veränderungen haben besonders die Glomeruli befallen, die den proximalen Abschnitten der interlobulären Arterien angehören. Die subkapsulär gelegenen Glomeruli sind hierbei vollständig unverändert. Wenn die an der Rindenmarksgrenze befindlichen Glomeruli total verlegt sind, so sieht man im darunter gelegenen Markgewebe Nekrosis der Kanälchen. Auch in der Rindensubstanz ist stellenweise Nekrosis der Kanälchen zustande gekommen, und zwar da, wo solche verlegten Glomeruli zusammenliegen.

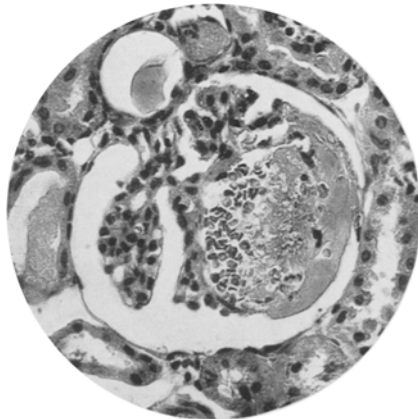


Abb. 5. (Kontrolltier (Kaninchen 52). Cystische Erweiterung eines Schlingenabschnittes mit Ablagerung von fibrinösem Eiweiß im Lumen, darin auch ein Haufen von Erythrocyten. Die übrigen Schlingen sind zusammengedrückt.

An 2 Nieren (K. 52, 96), die 3 Tage nach der Injektion exstirpiert wurden, trat das Bild des Liegenbleibens der Injektionsmasse in den Schlingen immer mehr in den Hintergrund. Wo die Injektionsmasse noch verblieben ist, sieht man an den Schlingen Wucherung der Kerne, manchmal auch das Auftreten mehrkerniger Riesenzellen. An einigen Glomeruli solcher Nieren konnten wir eine cystische Erweiterung einzelner Schlingen mit Ablagerung fibrinöser Eiweißmasse im Lumen feststellen (Abb. 5). In dieser fibrinösen Masse sieht man zugleich haufenweise Erythrocyten. Im Kapselraum solcher Glomeruli zeigt sich öfters fibrinöses Exsudat mit Beimengung von Erythrocyten. Außer solchen glomerulären Läsionen gelangte in einer Niere das Bild der Verlegung einzelner interlobulärer Arterien sowie Vasa aff. zur Wahrnehmung. Hierbei ist trotz der Arterienverlegung keine Infarzierung des zugehörigen Nierenparenchyms zustande gekommen. Die lumenverschließende Eiweißmasse färbt sich noch bläulich, manchmal auch schwach rötlich. Die Arterien selbst zeigen hierbei außer leichter Lumenerweiterung kaum nennenswerte Wandveränderung.

Abgesehen von einer Niere (K. 54) zeigten die anderen 4 Nieren, die 5—8 Tage nach der Injektion untersucht wurden, vollständig normales Verhalten der Glomeruli. In der betreffenden Niere wurde nun an einzelnen Glomeruli cystische Erweiterung vereinzelter Schlingen beobachtet. Das Lumen ist hierbei mit reichlichen

Kernen angefüllt. Es unterliegt keinem Zweifel, daß es sich um Organisationsprozesse der vorhin erwähnten Schlingenläsion handelt. Außer der benannten Glomerulusläsion gelangten in dieser Niere Veränderungen der Arterien zur Wahrnehmung, die wieder mit dem Liegenbleiben der Injektionsmasse im Lumen zusammenhängen. Hierbei sind meistens die kleineren Arterien, wie terminale Abschnitte der interlobulären oder der Vasa aff., betroffen. Die injizierte Eiweißmasse verbleibt immer noch im Lumen oder ist öfters in die Gefäßwand oder deren Umgebung verlagert. In diesem letzteren Fall sind um die Eiweißmasse herum reichliche aufgetriebene Kerne mit vereinzelten Riesenzellen aufgetreten. Weiter auswärts sieht man Rundzelleninfiltration. Auf diese Weise ist ein fremdkörpertuberkelähnliches Gebilde zustande gekommen (Abb. 6). Trotz solcher Veränderung des

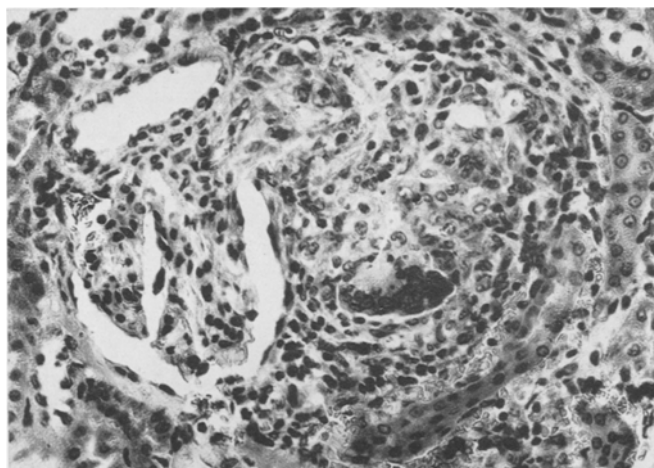


Abb. 6. Kontrolltier (Kaninchen 54). Zeiss-Apochr. 8 mm, Hom. I, Auszug 20 cm. Riesenzellenhaltige, fremdkörpertuberkelähnliche Zellwucherung um mit Eiereiweiß verlegtes Vas aff. Der zugehörige Glomerulus (rechts) ist unverändert.

Vas aff. läßt der zugehörige Glomerulus als Regel keine Veränderung erkennen. Arterienläsion gleicher Art kam auch in einer anderen Niere (K. 53), allerdings in bedeutend geringerem Ausmaß, vor.

*Zusammenfassung.* Aus den obigen Befunden geht hervor, daß die Injektion des Eiereiweißes oder dessen Mischung mit Gelatinelösung in die Nierenarterie der normalen Kaninchen in der Regel keine tiefgreifende gewebliche Veränderung der Niere verursacht. Bei den Befunden, die nach solchem Eingriffe in die Erscheinung traten, handelte es sich stets um Vorgänge, die auf die mechanische Verlegung der glomerulären Capillaren oder der feineren Arterien mit injizierter Masse zurückzuführen sind.

Die Verlegungsbilder der Glomeruluschlingen mit der Injektionsmasse wurden besonders in Nieren beobachtet, die frühzeitig (1—2 Tage) nach der Injektion zur Untersuchung gelangten. Diese Verlegung beschränkte sich stets auf einzelne Schlingen weniger Glomeruli und die allermeisten Glomeruli verhielten sich hierbei ganz normal. Nur bei

einem Kaninchen war die Verlegung etwas ausgedehnter, aber auch hierbei kamen noch zahlreiche Glomeruli vor, die keine Spur davon erkennen ließen. Die verlegten Schlingen sind mehr oder weniger erweitert und zeigen außer regressiver Veränderung der Schlingenwände kaum nennenswerte Veränderungen. Mit dem zeitlichen Verlauf scheint die lumenverlegende Eiweißmasse durch den Blutstrom weggeschafft zu werden, ohne hierbei eine dauernde Läsion an den Schlingen zu hinterlassen, so daß wir an den Nieren, die später zur Untersuchung gelangten (vom 3. Tag nach der Injektion an), normales Verhalten der Glomeruli sehen. Nur in vereinzelten Schlingen scheint sie doch länger zu verbleiben. In diesem Fall wuchern um die verbleibende Eiweißmasse herum Kerne und manchmal auch mehrkernige Riesenzellen. Hier gelangt also die Fremdkörperwirkung der injizierten Eiweißmasse vorherrschend zur Geltung. Selten sieht man, daß die durch Verlegung mit Injektionsmasse beschädigten Schlingenabschnitte sich später cystisch erweitern und in das Lumen eine Ablagerung von fibrinösem Eiweiß zustande kommt (Abb. 5). Die übrigen Schlingen des Knäuels werden hierbei zusammengedrückt. So entstehen Bilder, die sich bis auf Einzelheiten mit den glomerulären Läsionen decken, die bisher durch verschiedene Gifte wie Uran, Schlangengift, Diphtherietoxin, Streptokokkentoxin usw. erzeugt worden sind und das Bild der sog. experimentellen Glomerulonephritis kennzeichnen (s. *Patrassi*). So liegt die Annahme nahe, daß die Niere gegenüber den verschiedenen auf sie unmittelbar einwirkenden Stimulantien weitgehend einheitlich reagiert. Die aneurysmatisch erweiterten Schlingenabschnitte scheinen später der Organisation anheimzufallen.

Die Verlegung der Arterien mit der Injektionsmasse wurde bei 4 Nieren beobachtet. Auffallend ist die Tatsache, daß trotz des Lumenverschlusses der Arterien keine Infarzierung des zugehörigen Nierengewebes stattfindet. Die verlegten Arterien lassen hierbei außer leichter Erweiterung keine besondere Veränderung erkennen. Die lumenverlegende Eiweißmasse wird später durch die Gefäßwand in deren Umgebung ausgepreßt. In diesem Fall tritt um die Eiweißmasse herum eine Zellwucherung auf, die in mancher Hinsicht an Fremdkörpertuberkel erinnert (Abb. 6). Es sind wieder Befunde, die die Annahme nahelegen, daß die injizierte Eiweißmasse bei normergischen Tieren lediglich nach Art der Fremdkörperresorption verarbeitet wird.

## 2. Hauptversuch mit Eiereiweiß.

Wir wenden uns jetzt dem Hauptversuch zu, bei dem das Eiereiweiß in die Nierenarterie den damit vorbehandelten Kaninchen eingebracht wurde, um zu sehen, was für Änderungen der morphologischen Bilder der Nierenläsion im Vergleich mit dem vorgenannten Kontrollversuche eintreten können.

Der Versuch wurde an 19 Kaninchen angestellt. Nach der Methodik der Vorbehandlung läßt sich diese Versuchsreihe in folgende 4 Gruppen einteilen:

1. *Gruppe* enthält 6 Kaninchen (K. 33, 34, 35, 36, 38 und 40), die die intravenösen Injektionen vom Eiereiweiß in steigenden Dosen von 1—6 ccm 4—6mal bekamen. Bei 3 Kaninchen (K. 33, 34 und 35) war die rechte Niere vor dem Beginn der Vorbehandlung exstirpiert.

2. *Gruppe* enthält 6 Kaninchen (K. 41, 43, 44, 45, 46 und 49), die zunächst 1malige intravenöse Injektion von 1,5 ccm Eiereiweiß und dann 2malige intraperitoneale Injektion von je 5 ccm bekamen.

3. *Gruppe* besteht aus 4 Kaninchen (K. 51, 52, 54 und 55), die 3malige intraperitoneale Injektionen von 2,5—5 ccm und im Anschluß daran täglich wiederholte 6malige intraperitoneale Injektion von 1 ccm bekamen. Bei dieser Gruppe diente eine Niere zunächst zum Kontrollversuch und war vor dem Beginn der Vorbehandlung exstirpiert.

4. *Gruppe* enthält 3 Kaninchen, die subcutane Injektionen von 2 ccm Eiereiweiß 4—11mal, d. h. bis zum positiven Ausfall des Arthusphänomens, bekamen (K. 93, 94 und 95).

Die Erfolgsinjektion in die Nierenarterie wurde im Abstände von 6—17 Tagen nach der letzten sensibilisierenden Injektion vorgenommen. Hierbei gelangte das Eiereiweiß als solches oder in Mischung mit physiologischer Kochsalzlösung oder mit 5—10%iger Gelatinelösung zur Anwendung. Die Injektionsdosis betrug meistens 2—5 ccm. Bei 5 Kaninchen wurden die beiden Nieren nacheinander zum Versuch gebraucht, so daß die Anzahl der Nieren, die die Erfolgsinjektion bekamen, sich auf 24 beläuft. Des weiteren wurde bei 6 Kaninchen die Erfolgsinjektion in dieselbe Nierenarterie wiederholt (bis 3mal) ausgeführt. Bei sämtlichen Tieren wurde der Präcipitintiter des Blutserums gegen Eiereiweiß gemessen. Wir konnten nun feststellen, daß die Höhe desselben bei einzelnen Tieren bedeutenden Schwankungen unterworfen ist (320 bis 5 242 880). Es läßt sich hierbei keine eindeutige Abhängigkeit der Titerhöhe von der Art der Vorbehandlung erkennen. Vielmehr scheint die individuelle Verschiedenheit des Kaninchens eine maßgebende Rolle zu spielen, worauf wir schon im ersten Teil der vorliegenden Mitteilung hingewiesen haben.

*Befunde der Niere.* Die geweblichen Veränderungen der Niere, die nach solcher Maßnahme zustande kommen, sind sehr mannigfaltig. Da aber die Befunde ihrem Wesen nach bei allen Tieren gleichzustellen sind und nur in ihrer Intensität verschieden sind, so sollen sie im folgenden, dem zeitlichen Ablauf nach der Erfolgsinjektion entsprechend angeordnet, summarisch berichtet werden.

2 Kaninchen (K. 43 und 49) verendeten nach der Erfolgsinjektion an allgemeinem Anaphylaxieshock. Bei einem davon (K. 43), das perakut zugrunde ging, wurde die injizierte Flüssigkeit noch als bläulich verfärbte Masse in Schlingenlumen beinahe sämtlicher Glomeruli sowie im Lumen der Arterien und Venen beobachtet. Das andere Kaninchen

(K. 49) starb erst kurze Zeit nach der Injektion. Bei dem betreffenden Kaninchen gelang die Injektion in die Nierenarterie nicht vollständig, sondern führte nur zu einem fleckförmigen Farbumschlag der Niere. Dementsprechend konnte man bei der histologischen Untersuchung feststellen, daß nicht sämtliche, sondern nur herdweise zusammenliegende Glomeruli die Injektionsflüssigkeit enthielten. Merkwürdig erscheint uns nun der Befund, daß sich die das Schlingenlumen anfüllende Eiweißmasse stellenweise deutlich mit Eosin anfärbt und, nach der färberischen Reaktion beurteilt, sich wie Fibrin verhält. Es läßt sich also annehmen, daß bei allergischen Tieren in den Schlingenlumen der Glomeruli, wo das antigene Eiweiß hineingelangte, sehr frühzeitig Ablagerung von fibrinösem Eiweiß erfolgt. Gleichzeitig mit Fibrinthrombosis sieht man an manchen anderen Schlingen entweder Blutfüllung, die den Eindruck einer beginnenden Stasis macht, oder man sieht auch eine Leukocytenansammlung.

6 Kaninchen (K. 35, 40, 51, 54, 94 und 95) sind innerhalb 24 Stunden nach der Erfolgsinjektion gestorben. Bei einem davon (K. 51) war die Erfolgsinjektion 3mal wiederholt worden. 2 weitere Tiere (K. 33 und 93) wurden mit gleichem Intervall nach der Erfolgsinjektion getötet.

Von diesen insgesamt 8 Tieren wurden nun bei 3 (K. 33, 35 und 40), bei denen als Injektionsflüssigkeit das unverdünnte Eiereiweiß genommen wurde, einheitliche Befunde erhoben. Diese Tiere zeichneten sich andererseits durch besondere Höhe des Präcipitintiters vor den übrigen aus. Bei 2 von den 3 Kaninchen (K. 33 und 35) wurde die rechte Niere vor der Vorbehandlung exstirpiert. Als Beispiel seien hier zunächst die Nierenbefunde des K. 35 angeführt:

K. 35 (Präcipitintiter 81 920). Innerhalb 24 Stunden nach der Injektion eingegangen. Die Niere war makroskopisch ansehnlich angeschwollen und zeigte dunkelrote Farbe sowohl der Oberfläche wie auch der Schnittfläche.

*Histologische Befunde der Niere.* Beinahe sämtliche Glomeruli zeigen pralle Füllung der Knäuelcapillaren mit Erythrocyten, die zum Teil zusammengesintert sind (Abb. 7). Der Knäuel erfährt dadurch eine ansehnliche Volumenzunahme und füllt die Kapsel prall aus. Die Kerne der Schlingenwände sind stark pyknotisch, was darauf hinweist, daß es sich um Dauerstase im Sinne von *Ricker* handelt. Man sieht sonst im Schlingenlumen vereinzelte Leukocyten, die ihrerseits wieder verschiedene Zerfallerscheinungen darbieten. Bei vielen Glomeruli sieht man ferner vereinzelte bläulich verfärbte Pfröpfchen, die dem Rückstand des injizierten Eiereiweißes entsprechen. Da und dort zerstreut finden sich spärliche Glomeruli, die anstatt Blutfüllung Blutarmut oder Blutleere aufweisen. Die zu den blutüberfüllten Glomeruli zuführenden Vasa aff. sowie die interlobulären Arterien sind auch mehr oder weniger in Stasis miteinbezogen. Sie sind bedeutend erweitert, mit zum Teil

zusammengesinterter Blutsäule strotzend gefüllt und zeigen verschiedene regressive Veränderungen der Wandelemente (Abb. 7). Diese letzteren spielen sich besonders an der Media ab und drücken sich in dem nekrotischen Zerfall und der Blutdurchsetzung derselben aus. Man sieht im Lumen solcher Arterien vielfach bläulich oder mehr rötlich verfärbte Eiweißmasse, an die sich weiterhin öfters sekundäre Thrombosis angeschlossen hat. Die intertubulären Capillaren, besonders die des Markes, zeigen stellenweise verschieden ausgeprägte Stase. Die Kanälchen zeigen dementsprechend verschiedene regressive Erscheinungen.

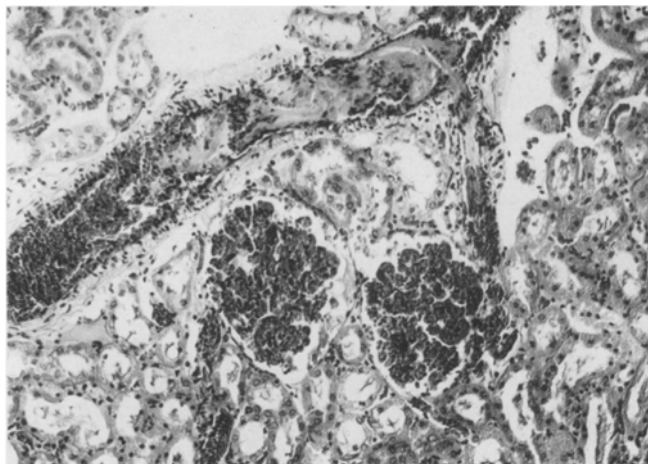


Abb. 7. Linke Niere des Kaninchens 35. Zeiss-Apochr. 16 mm, Hom. I, Auszug 20 cm. Zwei Glomeruli mit Stase. Eine A. interlobularis und ein davon abgehendes Vas aff. sind auch stasiert und zeigen Nekrosis und Blutdurchsetzung der Wandelemente. Im Lumen der Arterien eine beginnende fibrinoide Ablagerung um liegende gebliebene Injektionsmasse. Die Kanälchen sind regressiv verändert.

K. 33 (Präcipitintiter 20 480) und K. 40 (Präcipitintiter 1 310 720) zeigen im allgemeinen gleiche Veränderungen der Niere wie die des obigen Falls. Als abweichende Befunde wurden beim K. 33 besonders ausgedehnte Verlegung der Arterienlichtungen mit Injektionsmasse sowie sekundäre Thrombosis und beim K. 40 auffallende Blutung aus den stasierten Glomeruli in die Kapsel wahrgenommen.

Wir konnten also feststellen, daß bei hochsensibilisierten Kaninchen die Erfolgsinjektion vom Eiereiweiß in die Nierenarterie von Stasis der Glomeruli und Arterien gefolgt wird, was bei den Kontrolltieren niemals beobachtet wurde. Die verschiedenen regressiven Veränderungen, die sich am Nierenparenchym zeigten, lassen sich als Folge der Stasis zwanglos erklären. Es war auch auffallend, daß die injizierte Eiweißmasse noch reichlich in Glomeruluscapillaren und Arterien liegen geblieben ist,



was wieder als Folge des rasch eingetretenen Stillstehens des Blutstroms aufgefaßt werden kann.

Bei weiteren 4 Nieren, die in gleichem Intervall (24 Stunden) nach der Injektion zur Untersuchung gelangten, wurden wieder einheitliche, von den obenerwähnten etwas abweichende Befunde erhoben. Diese Nieren stammen von K. 54, 93, 94 und 95, bei denen das mit NaCl- oder Gelatinelösung verdünnte Eiweiß als Injektionsflüssigkeit angewandt wurde. Der Präcipitintiter betrug bei sämtlichen Tieren 20 480. Als Beispiel seien hier die Nierenbefunde des K. 54 angeführt:

K. 54. Die rechte Niere des Kaninchens diente zunächst zum Kontrollversuch und wurde exstirpiert. Danach folgte die Sensibilisierung. Erfolgseinjektion einer Mischung von Eiweiß und 10%iger Gelatinelösung (im Verhältnis von 1 : 3) 6 ccm in die linke Nierenarterie. Am nächsten Tag ist das Tier gestorben.

*Histologische Befunde der Niere.* Beinahe sämtliche Glomeruli zeigen in ihren Schlingenlumen mit Eosin rötlich verfärbte homogene Eiweißthromben, die sich bei Fibrinfärbung von hellblau bis tiefviolett färben. Die Zahl solcher Fibrinthromben in einzelnen Glomeruli schwankt, oft sind sie nur in einzelnen Schlingen nachweisbar, bei anderen vielen Glomeruli sind die sämtlichen Schlingen damit ausgefüllt (vgl. Abb. 9). Die fibrinöse Masse ist öfters nur an der Innenfläche der Schlingenwand abgelagert, wobei in der Mitte ein Lumen übrig bleibt. Der Fibrinthrombus erstreckt sich vielfach in das Vas aff., das seinerseits Nekrobiose der Wandelemente erkennen läßt. Die nichtthrombosierten Schlingen sind auch nicht unverändert, sondern zeigen Hypertrophie der Endothelkerne, Leukocytenansammlung, manchmal auch körnige Eiweißmasse im Lumen und Blutarmut. Es gibt ferner vereinzelte Schlingenabschnitte, die Blutüberfüllung wahrnehmen lassen. Im Kapselraum ab und zu Eiweißexsudat. An den Kanälchen sieht man reichliche Zylinder im Lumen und hyalintropfige Entartung der Epithelien.

Bei anderen 3 Kaninchen wurde als vorherrschende Veränderung der Glomeruli gleichfalls die Fibrinthrombosis beobachtet, die in Ausdehnung und Intensität im einzelnen Fall eine ziemliche Schwankung erkennen ließ. Sie war beim K. 94 sehr gering, beim K. 93 etwas mehr und beim K. 95 besonders ausgeprägt. Die letztgenannte Niere zeigte daneben an mehreren Glomeruli deutliche Stasis, stellt also einen Übergang zu den zuerst genannten Fällen dar.

Aus den obigen Befunden geht hervor, daß sich bei den sensibilisierten Tieren nach der Erfolgseinjektion des Eiweißantigens in die Nierenstrombahn wieder andere Vorgänge abspielen können als bei den normergischen Tieren. Es handelt sich um Fibrinthrombenbildung in den Schlingenlumen, wo die Injektionsflüssigkeit hineingelangt ist. Ansätze dazu wurden ja schon beim Kaninchen, das akut nach der Injektion zugrunde

ging, beobachtet. Jetzt aber nach Ablauf von 24 Stunden nach der Injektion trat sie vollausgebildet in die Erscheinung. Auch die Schlingen, die keine Fibrinthromben enthalten, sind insofern verändert, als sie Plasmastase oder Blutstase aufweisen. Solche Umstände bilden wieder einen deutlichen Unterschied gegenüber den Kontrolltieren, bei denen ja die glomeruläre Läsion stets einen *circumscrip*ten, gegen das gesunde Glomerulusgewebe scharf abgesetzten Herd darstellte.

In diesem Zusammenhang kommt schließlich noch 1 Kaninchen in Betracht (K. 51). Das betreffende Tier, dessen rechte Niere exstirpiert und zum Kontrollversuch gebraucht war, bekam 3 Erfolgsinjektionen in die linke Nierenarterie im Intervall von 7 bzw. 6 Tagen. Während das Tier auf die erste Erfolgsinjektion nur mit geringer Albuminurie antwortete, trat nach der zweiteneine bedeutend schwerere Albuminurie mit verschiedenen Formelementen im Harnsediment auf. Nach der dritten Injektion, die aber nicht tadellos gelang, zeigte das Tier schweres Allgemeinbefinden und starb am nächsten Tag. Die Niere zeigte makroskopisch in der Rinde eine kleine scharfrandige, graugelbliche Kegelzone mit der Basis gegen die Oberfläche, mit der Spitze gegen die Rindenmarkgrenze. Die histologische Untersuchung ergab nun, daß es sich um ganz frische infarktähnliche Nekrosis der Rinde handelt. Im Bereich dieses Herdes zeigen die Glomeruli intensive Stasis oder Fibrinthrombosis der Schlingen. An einer Interlobulärarterie, die sich inmitten dieses Keilherdes befindet, konnte man nun schwere Läsionen der Wandung wie Nekrosis der Wandelemente mit Blutdurchsetzung oder fibrinoide Entartung beobachten (vgl. Abb. 10). An der Innenfläche derart geschädigter Gefäßwand wurde beginnende Thrombosis festgestellt. Die Veränderungen der nichtinfarzierten Partien decken sich im großen und ganzen mit denen der obenerwähnten Fälle, abgesehen davon, daß stellenweise narbige Schrumpfungsherde zur Wahrnehmung gelangten, die wahrscheinlich auf die länger zurückliegenden Erfolgsinjektionen zurückzuführen sind.

Der Fall zeichnet sich also dadurch aus, daß er eine umschriebene Infarzierung des Nierengewebes zeigte, wieder eine Erscheinung, die den sensibilisierten Tieren eigentümlich ist. Daß sie keine Folge der Verlegung des Arterienlumens mit der Injektionsmasse, die ja auch bei Kontrolltieren öfters beobachtet wurde, aber niemals zur Infarzierung führte, ist, sondern auf die Stasis der Glomeruli und Arterien zurückzuführen ist, kann man wohl aus der kurzen Bemerkung der histologischen Befunde entnehmen. Daß dem so ist, werden wir bei den folgenden Fällen, die etwas später zur Untersuchung gelangten und bei denen als gemeinschaftliche Befunde gleiche Infarzierung des Nierengewebes in ausgeprägter Form in die Erscheinung trat, erörtern.

4 Kaninchen (K. 34, 36, 46 und 52) verendeten 2—3 Tage nach der Erfolgsinjektion. Als gemeinsamer Befund der Niere wurden nun bei

diesen 4 Kaninchen durchgehends gleiche Infarktherde gesehen. Die Ausdehnung und die Anzahl derselben sind bei den einzelnen Nieren weitgehend verschieden. Zunächst sei hier als Beispiel der Nierenbefund des K. 46 beschrieben.

K. 46 (Präcipitintiter 20 480). Die linke Niere war vorher zum Versuch gebraucht und exstirpiert. In die rechte Nierenarterie wurden 3,5 ccm von Eiereiweiß-gelatinegemisch injiziert. Daraufhin Albuminurie mit Erythrocyten und Zylinder im Sediment. Am dritten Tag verendete das Tier. Die Niere war makroskopisch mäßig vergrößert und zeigte zahlreiche, von roten Säumen umschlossene gelblichopake Infarkte, die sich zumeist in der Rinde befanden.

*Histologische Befunde der Niere.* Man sieht zahlreiche, das Nierenparenchym durchsetzende Nekroseherde von verschiedenem Umfang. Einige von diesen zeigen typische Kegelform und sitzen in der Rinde, die anderen sind unregelmäßig gestaltet und befinden sich nicht nur in der Rinde, sondern erstrecken sich öfters in das Mark. Im Bereich der Nekroseherde sind die Kanälchen total strukturelos, die Glomeruli lassen aber ihre Strukturveränderungen noch deutlich

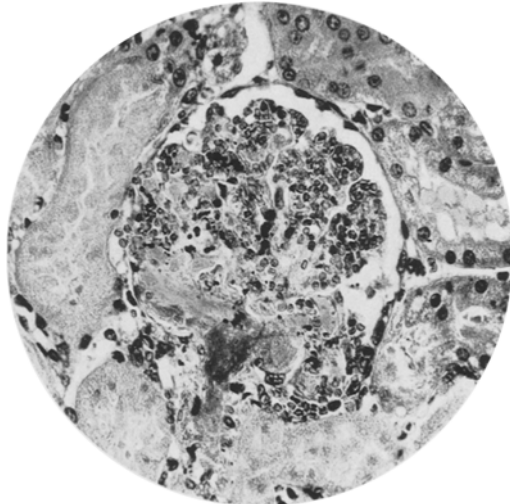


Abb. 8. Rechte Niere des Kaninchen 46. Ein Glomerulus am Infarkttrand. Stase und Fibrinthrombosis der Schlingen. Fibrinthrombus erstreckt sich in das Vas aff., das seinerseits Nekrosis der Wandelemente mit Blutaustritt aufweist.

erkennen. Als vorwiegende Veränderungen der Glomeruli sieht man hier wieder Stasis und Fibrinthrombosis der Knäuelschlingen (Abb. 8 und 9). Die Vasa aff. sowie verschieden lange Strecken der interlobulären Arterien sind auch in Stasis miteinbezogen. Sie sind mehr oder weniger erweitert, enthalten im Lumen Erythrocyten und körnig ausgefallene plasmatische Masse und lassen stellenweise auch Ablagerung von fibrinöser Masse wahrnehmen. Als auffallende Befunde zeigen nun solche Gefäße einen starken Durchtritt der Erythrocyten in die Wand, so daß sie wie mit Blut durchtränkt aussehen (Abb. 10 a). Die Wandelemente solcher Arterien sind nekrotisch; man findet nur noch Zerfallsprodukte der Kerne, die zum Teil von den eingewanderten Leukocyten herzustammen scheinen. Die stromaufwärts liegenden Abschnitte solcher stasierten Gefäße zeigen nun öfters Durchtränkung der Wandung mit fibrinöser Flüssigkeit, wodurch ein eigentümliches, der Periarteriitis nodosa ähnliches Gefäß-

bild in die Erscheinung tritt (Abb. 10 b). Die Kerne der Wandelemente solcher Gefäßabschnitte sind auch zerfallen und nicht mehr erkennbar; hie und da sieht man eingewanderte Leukocytenkerne, die ihrerseits wieder Zerfallerscheinungen aufweisen. Seltenerweise stößt man auch auf die Beobachtung, daß die derart geschädigten Arterien aneurysmatisch erweitert sind. Die Arterien, die zu fibrinthrombosierten Glomeruli gehören, können ohne

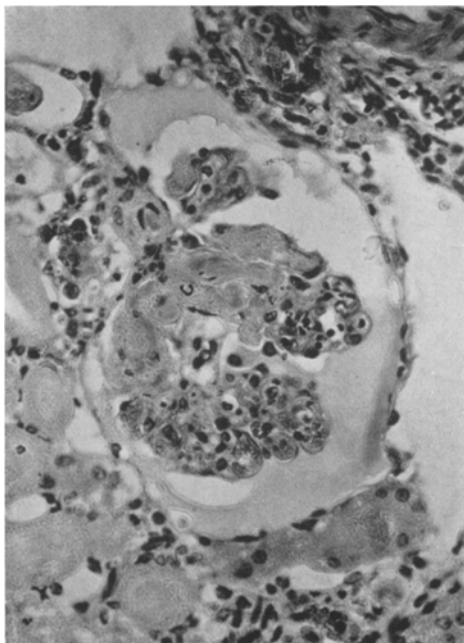


Abb. 9. Gleiche Niere wie Abb. 8. Ein Glomerulus mit ausgedehnter Fibrinthrombosis der Schlingen. Die nicht thrombosierten Schlingen zeigen teils Blutfüllung, teils Leukocytenansammlung im Lumen. Im Kapselraum Eiweißexsudat.

Einschaltung der Stasenabschnitte typische fibrinoide Entartung der Wände aufweisen. Die intercanaliculären Capillaren der Nekrosegebiete lassen stellenweise Blutüberfüllung, stellenweise auch Leukocytenansammlung erkennen.

Die Glomeruli der nicht-infarzierten Gebiete sind auch nicht unbeteiligt, sondern diffus verändert. Hier findet sich als überwiegende Veränderung der Glomeruli Fibrinthrombosis, Leukocytenansammlung in Schlingen mit Hypertrophie der Endothelkerne. Die Stasis ist weitgehend zurückgetreten. Entsprechend der Intensität der Glomerulusläsion konnte man auch an den Vasa aff. vielfach typische fibrinoide Entartung erheben. Die interlobulären Arterien waren hier meistens

frei, abgesehen von einzelnen, die eine Verlegung des Lumens mit fibrinoid aussehender Eiweißmasse und Schädigung der Media wie Auflockerung oder Durchtränkung der Wand mit fibrinoider Flüssigkeit erkennen ließen. Die Kanälchen zeigen reichliche Zylinder, stellenweise auch Blut im Lumen und hyalintropfige Entartung der Epithelien.

Aus den obenerwähnten Befunden kann man also entnehmen, daß die Infarzierung nicht auf die banale Verstopfung der Arterien mit Injektionsmasse, sondern auf die dem allergischen Körper eigentümliche Stasis zurückzuführen ist. Man kann ferner ersehen, daß die Gefäßläsion, die man bisher als Periarteriitis nodosa bezeichnete, eine Folge der zirkulatorischen Störungen ist, die dem allergischen Geschehen

eigentümlich sind. Die krankhaften Vorgänge, die sich hierbei an den Arterien abspielen, können je nach der Intensität im Austritt der Erythrocyten in die Wand oder in der Durchtränkung mit fibrinoider Masse ihren morphologischen Ausdruck finden.

Beim K. 52 (Präcipitintiter 20 480; die rechte Niere wurde zum Kontrollversuch gebraucht und vorher exstirpiert), das drei Erfolgsinjektionen in die linke Nierenarterie bekam und am 3. Tag nach der letzten Erfolgsinjektion einging, konnte man einige scharfrandige keilförmige Rindennekrosen beobachten, die sich im großen und ganzen denen des obigen Falles ähnlich verhalten. Bei diesem Fall wiesen die nicht-infarctierten Partien in besonders schöner Weise diffuses Ergriffensein der Glomeruli

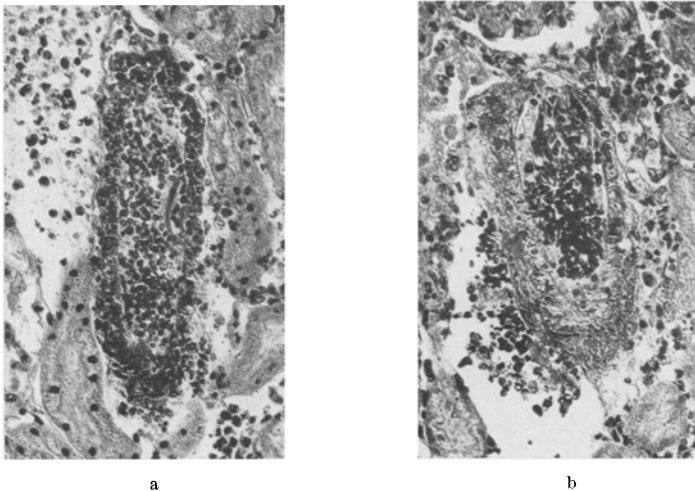


Abb. 10. Gleiche Niere wie Abb. 8. Zeiss-Apochr. 8 mm, Hom. I, Auszug 16 cm. Eine interlobuläre Arterie im Infarktgebiet. a Stasierter Abschnitt der Arterie. Die Gefäßwand mit Erythrocyten total durchsetzt, die eigentlichen Wandelemente nicht erkennbar. Im Lumen sieht man Blut mit körniger Eiweißmasse, an einer Stelle auch einen abgelagerten Fibrinfaden. b Der periphere Abschnitt derselben Arterie. Die Gefäßwand ist mit fibrinoider Flüssigkeit durchtränkt. Im Lumen Erythrocyten und spärliche abgelagerte fibrinöse Masse.

auf. Die vorherrschende Veränderung war wieder die Fibrinthrombosis der Schlingen, daneben gelangten auch mehr oder weniger ausgeprägte Hypertrophie der Endothelkerne und Verdickung der Schlingenwand zur Wahrnehmung (Abb. 11).

Bei 2 weiteren Kaninchen (K. 34 und 36), die wieder 2 bzw. 3 Tage nach der Erfolgsinjektion von unverdünntem Eiereiweiß in die linke Nierenarterie zugrunde gingen, wurde eine ausgedehnte, beinahe den ganzen Nierenumfang einnehmende Nekrose gesehen. Nur stellenweise in der Rinde verteilt oder auf die Umgebung der großen Gefäße beschränkt, befinden sich schmale, noch gut sich färbende Partien. Im Nekrosebereich lassen sich die Glomeruli noch schattenhaft erkennen und ihre Schlingen enthalten bläulich verfärbte Eiweißpföpfchen in verschiedener Anzahl. Diese entsprechen dem injizierten, noch nicht ausgeschwemmten Eiereiweiß. Auffallend sind die Veränderungen der

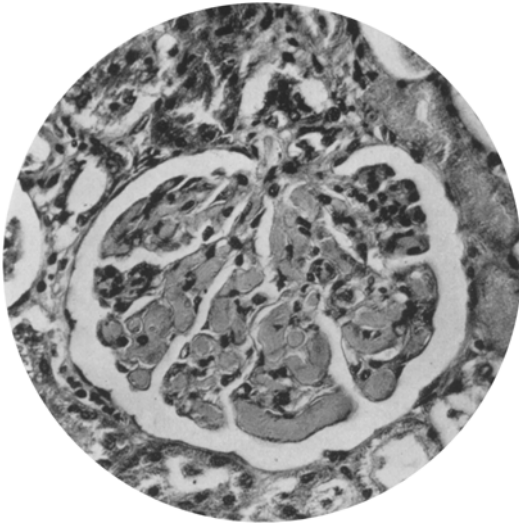


Abb. 11. Linke Niere des Kaninchen 52. Glomerulus mit ausgedehnter Fibrinthrombosis der Schlingen. Beginnende Kernhypertrophie.

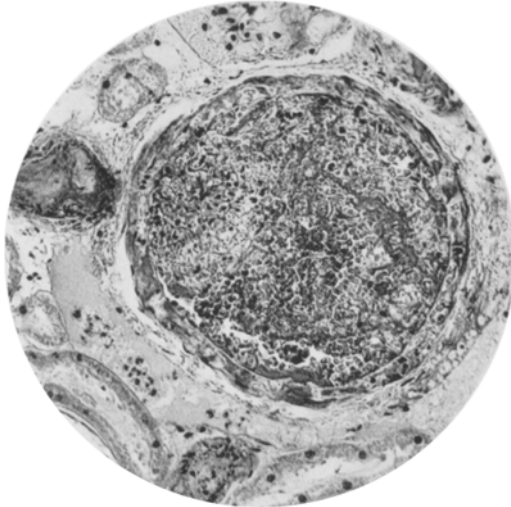


Abb. 12. Linke Niere des Kaninchen 36. Zeiss-Apochr. 8 mm, Hom. I, Auszug 16 cm. Eine im Nekrosebereich befindliche stasierte Arkuataarterie. Im Lumen sieht man zwischen den konglutinierten Erythrocytenhaften Ablagerung von reichlicher fibrinoider Masse. Die Gefäßwand ist maximal erweitert und zeigt Durchtränkung mit fibrinoiden Massen stellenweise auch Austritt von Erythrocyten.

Arterien, die in solchem Nekrosebereich verlaufen. Sie sind im allgemeinen außerordentlich erweitert, zeigen im Lumen eine der Stase eigentümliche Blutüberfüllung mit Ablagerung von fibrinoider Masse (Abb. 12). In distalen

Abschnitten derart veränderter Arterien nimmt man öfters Steckenbleiben des injizierten Eiereiweißes wahr. Die Wand der stasierten Gefäße weist, entsprechend den Befunden des oben angeführten Falles 46, stellenweise verschiedene Läsionen wie Blutaustritt oder Durchtränkung mit fibrinoider Masse auf (Abb. 12). An der Innenfläche der derart geschädigten Gefäßwand findet manchmal Thrombusbildung statt. Die Befunde der nichtinfarzierten Partien decken sich im großen und ganzen mit denen der oben angeführten Fälle.

Für die Auslegung derartiger Fälle gilt sonst all das, was wir oben schon ausführten, so daß es sich erübrigt, nochmals darauf einzugehen.

Es wird jetzt auf die geweblichen Verände-

rungen eingegangen, die die allergisch geschädigten Nieren im weiteren Verlauf darbieten. In dieser Hinsicht haben wir 5 verwertbare Nieren (linke Niere des K. 41, 43, 44, 45 und 55), die 7—10 Tage nach der Erfolgsinjektion zur Untersuchung gelangten. Gemeinsam diesen Fällen wurden wieder infarktähnliche Herde beobachtet, die von Fall zu Fall in ihrer Ausdehnung und Anzahl schwanken. Da aber die Infarkte im Wesen bei sämtlichen Fällen einheitliche Befunde erkennen ließen, so wollen wir diese an Hand eines Falles ausführlich schildern.

*K. 44* (Präcipitintiter 5120). Erfolgsinjektion von 3 ccm der mit NaCl-Lösung verdünnten Eiereiweißlösung in die linke Nierenarterie. Danach Albuminurie mit Hämaturie und Cylindrurie, die aber allmählich nachließ. Am 7. Tag wurde die Niere zur Untersuchung exstirpiert.

*Niere:* Die Oberfläche ist fleckig; rötlich bräunliche Stellen wechseln mit grau-gelblich-opaken Partien. Diese letzteren sind über die Oberfläche leicht prominierend. Da und dort kleinste Blutungen. Auf dem Durchschnitt sieht man der Lage der obenerwähnten graugelblichen Fleckchen der Oberfläche entsprechend, zahlreiche graugelblich-opake, von roten Säumen umgebene infarktähnliche Herde, die sich zumeist in der Rinde befinden, aber stellenweise auch in die Marksubstanz reichen. Das Nierenparenchym selbst ist bräunlich, die Marksubstanz dunkelrot.

*Histologische Befunde.* Das histologische Bild der Infarktherde weicht im großen und ganzen von dem der obenerwähnten Fälle nicht ab. Im Bereich der umfang-reichen Nekrose sind die Kanälchen, Glomeruli und Gefäße total nekrotisch und lassen ihre Strukturveränderungen nur noch schattenhaft erkennen, aber im Bereich der kleineren Herde stoßen wir auf die Beobachtung, daß zwischen den nekrotischen Tubuli Kerne auftreten, was aus den anderweitigen Befunden als ein Neubildungsprozeß der zugrunde gegangenen Kanälchen gedeutet werden kann. Die innerhalb der Infarktherde gelegenen nekrotischen Arterien sind durchweg bedeutend erweitert und lassen nur noch schattenhaft Thrombosierung mit fibrinoider Masse oder auch konglutinierten Erythrocytenhaufen wahrnehmen. Diesem irgendwie sichere Rückschlüsse nicht gestattenden Arterienzustande gegenüber weisen diejenigen, die sich an der Randzone oder an der dem Nierenbecken zugewandten Spitze der Nekroseherde befinden, verschiedene Bilder auf, die dem vorgerückten Stadium der allergischen Gefäßschäden entsprechen. Die vorwiegende Läsion der Arterien ist hier wieder Thrombosierung des Lumens mit fibrinoider Masse und regressive Veränderungen der Wandelemente, wie Blutdurchsetzung oder fibrinoide Entartung. Die fibrinoide Masse im Lumen ist manchmal nur an die Innenseite der Gefäßwand abgelagert und läßt einen zentralen Kanal frei. Anderenfalls füllt sie vollständig die Gefäßlichtung aus, wobei sie jedoch als Regel stellenweise mehrere mit Erythrocyten ausgefüllte Spalträumchen erkennen läßt. Auffallend ist nun

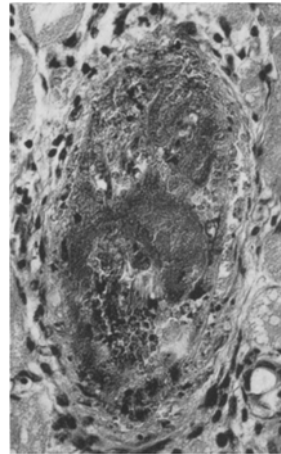


Abb. 13. Linke Niere des Kaninchen 43. Zeiss-Apochr. 8 mm, Hom. I, Auszug 15 cm. Eine mit fibrinoider Masse thrombosierte interlobuläre Arterie. Endothelien durch die in der fibrinoiden Masse befindlichen, mit Erythrocyten angefüllten Spalträumchen einwandernd (beginnende Rekanalisation). Die Gefäßwand läßt Zerfall der Wandelement und Blutaustritt erkennen.

der Befund, daß in solche die Gefäßlichtung ausfüllende fibrinoide Masse eine leb-  
hafte Einwanderung der Endothelien, besonders von dem stromaufwärts liegenden,

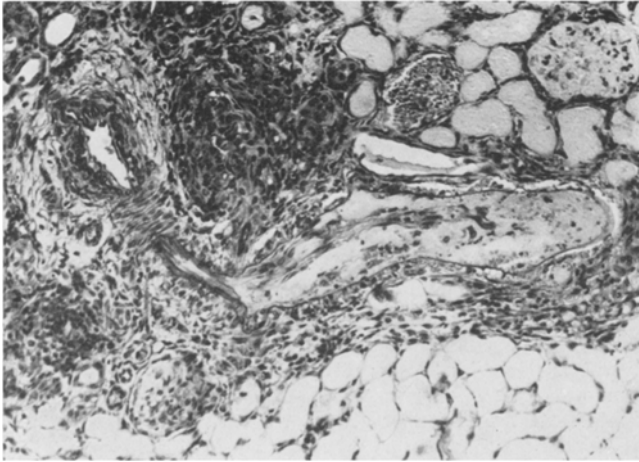


Abb. 14. Linke Niere des Kaninchen 45. Elasticafärbung. Zeiss-Apochr. 16 mm, Hom. I, Auszug 20 cm. Eine zum Infarktherd zuführende interlobuläre Arterie, deren Lumen durch Ablagerung von fibrinoider Masse total verlegt ist. Inmitten der fibrinoiden Masse sieht man eine schmale endothelisierte Spalte (Rekanalisation).

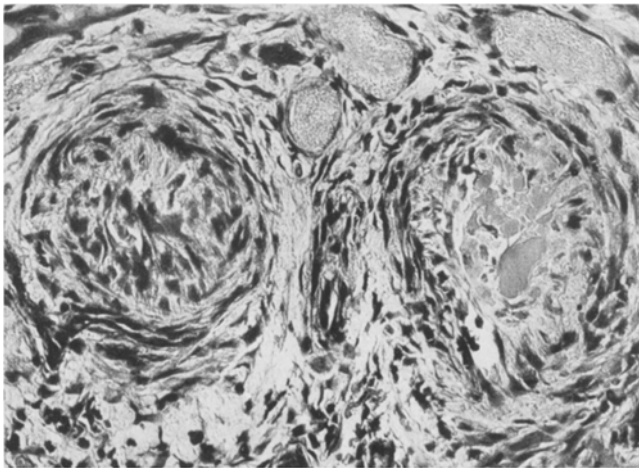


Abb. 15. Linke Niere des Kaninchen 44. Zeiss-Apochr. 8 mm, Hom. I, Auszug 20 cm. Eine A. interlobularis an der Infarktspitze (zweimal getroffen). Am rechten Querschnitt (distal) Ablagerung von fibrinoider Masse im Lumen. Am linken Querschnitt (proximal) deutliche zellige Intimahyperplasie mit Lumenverengung.

nichtverlegten Gefäßabschnitt, vor sich geht. Die Endothelien dringen hierbei mit Vorliebe durch die obenerwähnten blutgefüllten Spalträumchen oder durch die Lücken, die durch Retraktion der fibrinoiden Masse entstanden sind, ein (Abb. 13, 14, vgl. auch Abb. 16). Die fibrinoide Masse sieht zunächst aus wie mit Endothel-



röhrchen durchlöchert. Später kann in ihr ein zentraler Kanal mit Endothelauskleidung auftreten, wobei die fibrinoide Masse zwischen dieser und der Gefäßwand in Ringform zu liegen kommt. An den mit fibrinoider Masse verschlossenen Arterien, besonders an deren proximalen Abschnitten, findet vielfach eine Wucherung der Endothelien statt, was wieder auf Kosten der Lumenverengung geschieht (Abb. 15). In dem umgebenden Gewebe der in Rede stehenden Arterien zeigt sich oft Wucherung der basophilen spindligen Zellen, vermengt mit spärlichen Leukocyten.

Im Vergleich mit der Schwere der Infarktbildung zeigen die nichtinfarzierten Partien kaum nennenswerte Veränderungen der Glomeruli, abgesehen von denen, die sich in direkter Nachbarschaft der Infarktherde befinden. Diese letzteren weisen Stasis, Fibrinthrombosis oder öfters injizierte Eiereiweißmasse in Schlingen.

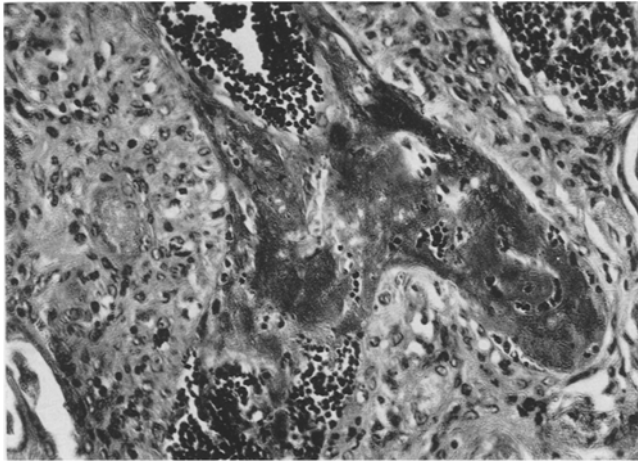


Abb. 16. Linke Niere des Kaninchen 55. Zeiss-Apochr. 8 mm, Hom. I, Auszug 15 cm. Ramifikation einer A. interlobularis mit fibrinoidem Thrombus. Einwandern von Endothelien in die fibrinoide Masse (beginnende Rekanalisation).

Aus den angeführten Befunden kann man schließen, daß der fibrinoiden Masse, die als Folge der allergischen Gefäßläsion im Gefäßlumen abgelagert wird, die Eigentümlichkeit zukommt, daß sie frühzeitig durch Einwandern der Endothelien rekanalisiert wird. Auch die zellige Intimahyperplasie, die bei derartiger Gefäßläsion öfters in die Erscheinung tritt, stempelt diese zu einem eigenartigen Bild.

Bei K. 41, 43 und 45 wurden ganz ähnliche Befunde wie bei dem oben angeführten Fall erhoben. Auch bei diesen stand die grundsätzlich gleichartige Infarktbildung im Vordergrund der histologischen Veränderungen der Niere. Demgegenüber traten die Veränderungen der Glomeruli der nichtinfarzierten Partien weitgehend zurück. Im Zusammenhang damit ließ der Harnbefund solcher Tiere keine fortschreitende Verschlimmerung erkennen. Albuminurie, Hämaturie und Cylindrurie, die auf die Erfolgsinjektion zum Vorschein kamen, nahmen im Verlauf allmählich ab. Allerdings konnte man gegenüber den Kontrollfällen

hinsichtlich der Schwere und der Dauer der Harnbefunde einen deutlichen Unterschied erkennen.

In dieser Hinsicht nimmt das K. 55 eine Sonderstellung, indem es glomeruläre Veränderungen wahrnehmen ließ, wie sie den späteren Stadien der Glomerulonephritis entsprechen. In diesem Zusammenhang scheint es bemerkenswert zu sein, daß bei dem betreffenden Kaninchen eine Niere vorher ausgeschaltet wurde, während dies bei den oben angeführten Fällen nicht geschah.

K. 55 (Präcipitintiter 5120). Die linke Niere wurde zunächst zum Kontrollversuch gebraucht und vorher extirpiert. Die rechte Niere bekam zweimalig Erfolgsinjektion. Die erste gelang nicht vollständig. Dementsprechend war die

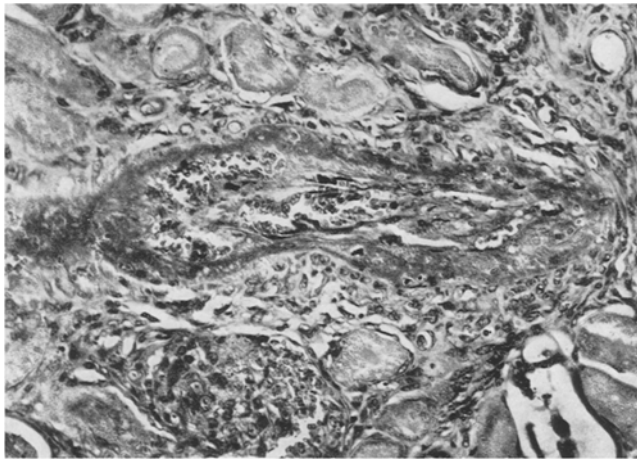


Abb. 17. Gleiche Niere wie Abb. 16. Zeiss-Apochr. 8 mm. Hom. I, Auszug 16 cm. Eine im Infarktgebiet befindliche A. interlobularis mit Ablagerung von fibrinöider Masse im Lumen. Inmitten der fibrinöiden Masse ist ein Kanal mit Endothelauskleidung hergestellt. Man erkennt ferner in der fibrinöiden Schicht erythrocytenenthaltende Lücken (besonders links).

Harnveränderung unbedeutend. Im Abstand von 6 Tagen wurde zum zweitenmal Erfolgsinjektion (Eiereiweißgelatinemischung 4,5 ccm) in gleiche Nierenarterie verabreicht, die infolgedessen eine schwere Albuminurie, Hämaturie und Cylindrurie zutage förderte. Diese Erscheinungen dauerten bis zur Tötung des Kaninchens, die 10 Tage nach der zweiten Erfolgsinjektion stattfand, fort.

Niere. Ziemlich vergrößert, zeigt mehrere kleine Infarkte, die sich zumeist in der Rinde vorfinden.

*Histologische Befunde.* Die Befunde der Infarkte decken sich im großen und ganzen mit denen der vorgenannten Fälle. Die Rekanalisationsvorgänge der im Arterienlumen abgelagerten fibrinöiden Masse traten in besonderem Ausmaß in die Erscheinung. Bei manchen Arterien sieht man Bilder, die dem Frühstadium jener Vorgänge entsprechen (Abb. 16). Bei vielen anderen ist schon ein weites endothelisiertes Lumen in der fibrinöiden Masse hergestellt, so daß diese in Ringform liegt (Abb. 17). Man stößt manchmal auch auf die Beobachtung, daß solche fibrinöide Masse reichliche stark vakuolisierte Zellen, die mutmaßlich von den Endothelien der Gefäßwand herstammen, in sich einschließen (Abb. 18). Auch das Bild der zelligen Intimahyperplasie wurde mehrfach angetroffen.

In den nichtinfarzierten Gebieten findet man mehrere Glomeruli, die noch Stasis oder Fibrinthrombosis der Schlingen aufweisen, bei anderen vielen sieht man alle Übergänge, die von den benannten Schlingenprozessen bis zur akuten Verödung derselben hinüberleiten (Abb. 19 und 20). Hierbei wurde öfters eine halbmondähnliche Kapsel-epithelproliferation ange-  
troffen (Abb. 20). Bei der Mehrzahl der Glomeruli wurden als vorherrschende Veränderungen eine Verdickung der Schlingenwand, Proliferation der Endothelkerne und Blutarmut beobachtet. An spärlichen Glomeruli zeigten sich unspezifische Veränderungen, die auf die Verlegung der Schlingenumen mit der Injektionsmasse zurückzuführen sind. Die Tubuli weisen stellenweise hyalintropfige oder vakuolige Entartung auf. Man sieht

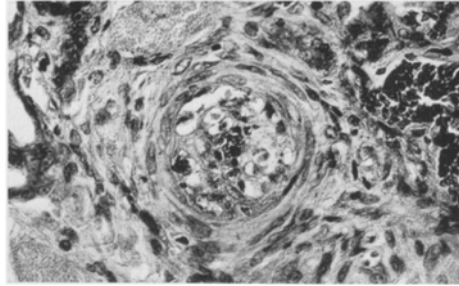


Abb. 18. Gleiche Niere wie Abb. 16. Zeiss-Apochr. 8 mm, Hom. I, Auszug 20 cm. Wucherung von vakuolisierten Zellen in der fibrinoiden Masse an einer A. interlobularis.

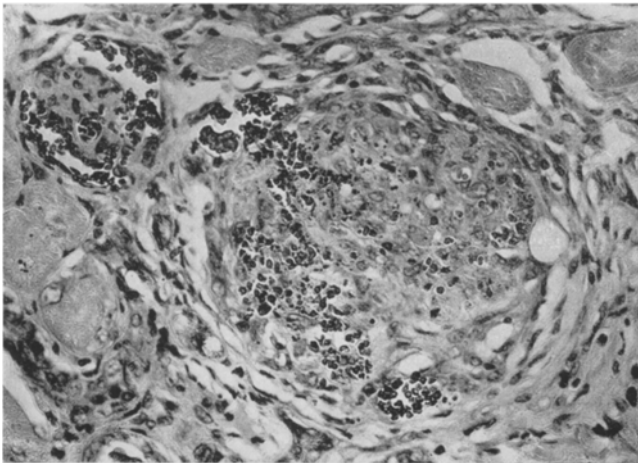


Abb. 19. Gleiche Niere wie Abb. 16. Ein Glomerulus mit akuter Hyalinisation der Knäuel-schlingen als Folge der Stase und Fibrinthrombosis. In linker Hälfte des Knäuels erkennt man noch Andeutung von Stase. Das Knäuel ist unter Anteilnahme der Kapsel-epithelproliferation mit der Kapsel verwachsen.

auch manchmal Nekrosis derselben und Neubildung von der Unterlage aus. Im Lumen der Tubuli befinden sich zahlreiche Zylinder, stellenweise auch Blut. Das Interstitium ist stellenweise verschieden stark verbreitert.

Die oben angeführten Fälle stellen die schweren Formen der allergischen Nierenläsion dar. Bei den nichtangeführten Fällen (linke Niere des K. 46, rechte Niere des K. 44 und 45) wurden ähnliche Veränderungen des Nierengewebes wie die obenerwähnten erhoben, die aber in ihrer Intensität den letzteren weitgehend nachstehen. Bei solchen Fällen gelangten ab und zu auch gewebliche Veränderungen zur Beobachtung, die in die Reihe der krankhaften Vorgänge, die wir bei den normergischen Tieren beschrieben haben, untergebracht werden sollen.

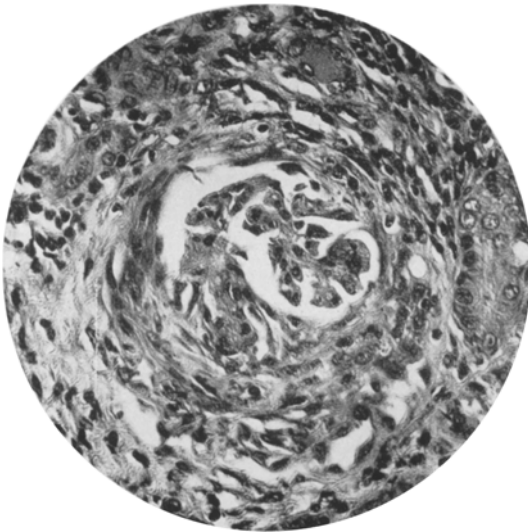


Abb. 20. Gleiche Niere wie Abb. 16. Ein Glomerulus mit Verwachsung der akut hyalinisierten Schlingen mit der Kapsel unter halbmondähnlicher Kapselepithelproliferation.

Betreffs der Veränderungen der anderen Organe dieser Versuchssreihe sei folgendes erwähnt: Man bemerkte manchmal bei Tieren, die nach der Erfolgsinjektion in die Nierenarterie frühzeitig verendeten, bedeutende Anschwellung des nieren-nahen Abschnittes des zugehörigen Ureters. Die histologische Untersuchung desselben ergab nun fibrinoide Durchtränkung des Bindegewebes, stellenweise auch Blutung, also Befunde, die mit den geweblichen Veränderungen des *Arthus*-

schen Phänomens weitgehende Ähnlichkeiten aufweisen. Hierbei gelangten manchmal an kleineren Arterien typische Bilder der fibrinoiden Nekrosis der Media zur Beobachtung, die dem Bild der Periarteriitis nodosa durchaus entsprechen (Abb. 21). Ähnliche Arterienläsionen wurden ferner auch in den Hoden und der Gallenblasenwand ab und zu getroffen. Sonst wurde Nekrosis und Blutung der Nebenniere auf der injizierten Seite bei manchen Tieren wahrgenommen.

*Zusammenfassung.* Das Ziel dieser Versuchssreihe war, aufzuklären, ob die Niere der sensibilisierten Tiere im Vergleich zu den nichtsensibilisierten auf die Einbringung des Eiereiweißes in die Nierenarterie anders reagiert. Nachdem der im ersten Teil erwähnte Versuch uns zeigte, daß schon bei parenteraler Eiweißbehandlung die Niere im Sinne der leichtgradigen Glomerulonephritis erkrankt, lag die Annahme nahe, daß durch Anreicherung des Antigens in der Nierenstrombahn, die ja

bei jener Versuchsmethodik nicht erreicht wird, sich eine Glomerulonephritis schwerer Art erzeugen läßt. Diese Vermutung ist augenscheinlich durch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung im positiven Sinne bestätigt.

Diese Versuchsreihe ergab nun insofern einheitliche Befunde, als sie feststellte, daß die Niere der sensibilisierten Tiere auf solchen Eingriff mit geweblichen Veränderungen reagiert, die sich sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht von denen der nichtsensibilisierten Tiere unterscheiden. Wir haben zwar bei einzelnen Tieren mannigfache

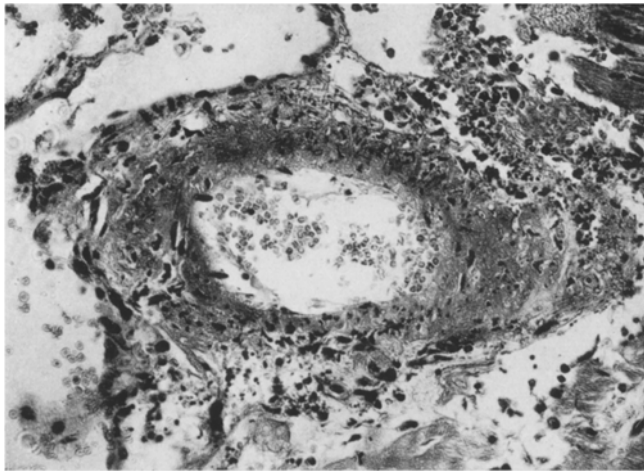


Abb. 21. Ureter des Kaninchen 34. Zeiss-Apochr. 8 mm, Hom. I, Auszug 16 cm. Eine Arterie mit fibrinoider Nekrosis der Media. In der fibrinoid entarteten Gefäßwand sowie in deren Umgebung sieht man Leukocytenkerne sowie deren Zerfallsprodukte.

Bilder der Nierenläsionen verzeichnet. Diese Vielgestaltigkeit bezieht sich aber vor allem auf die Verschiedenheit der Intensität und Ausdehnung der Läsionen und ist nicht von grundsätzlicher Natur. Der Vergleich der einzelnen Tiere läßt uns gleich merken, daß die Schwere der Nierenbefunde weitgehend von der Immunitätslage des Tieres und von der Dichte der jeweils angewandten Injektionsflüssigkeit abhängt.

Die krankhaften Vorgänge spielen sich in erster Linie in den Capillarlichtungen der Glomeruli, wo die injizierte Eiweißmasse hineingelangt ist, ab. Als besondere Veränderung derselben kann man zunächst die Stasis nennen (Abb. 7 und 8). Solche Capillarreaktion der Glomeruli gelangte nur bei hochüberempfindlichen Tieren durch Anwendung von unverdünntem Eiereiweiß zur Beobachtung und scheint den morphologischen Ausdruck der schwersten allergischen Reaktion darzustellen. In zweiter Linie kommt die Fibrinthrombenbildung in Capillarlichtungen der Glomeruli in Betracht, die bei der Mehrzahl der Versuchstiere als

vorherrschende Veränderung der Niere zum Vorschein kam und als eine der Stase nächststehende schwere allergische Capillarreaktion zu erachten ist (Abb. 9 und 11). Beiden Vorgängen kommt nun die Eigentümlichkeit zu, daß sie als Regel überaus akut nach der Erfolgsinjektion einsetzen und nachhaltig andauern. Den obenerwähnten zwei Vorgängen gegenüber gelangten die plasmalücke-ähnlichen Capillarveränderungen der Glomeruli, die wir als allergische Reaktion schwachen Grades auffassen und die das Hauptmerkmal der Glomerulusläsionen der ersten Versuchsreihe ausmachten, nur in geringerem Ausmaße, zur Wahrnehmung.

Einer besonderen Würdigung bedarf in dieser Hinsicht noch die Tatsache, daß bei allergischen Tieren der Glomerulus stets als ganzes erkrankt, wenn die Veränderungen der einzelnen Schlingen auch wechseln. Hieraus ergibt sich das Bild der glomerulären Läsion im Sinne der diffusen Glomerulitis, was ja gegenüber den Kontrolltieren, bei denen die Glomerulusläsion stets auf vereinzelte Schlingen beschränkt ist, ein besonderes Merkmal des allergischen Zustandes der Tiere ausmacht. Zugleich muß man hervorheben, daß auch die Anzahl der erkrankten Glomeruli zwischen den sensibilisierten und nichtsensibilisierten Tieren einen deutlichen Unterschied erkennen läßt. Bei den ersteren haben nämlich die krankhaften Veränderungen im Gegensatz zu den letzteren eine auffällige Neigung, auf sämtliche Glomeruli sich zu erstrecken und auch in ihrer Ausbreitung in der ganzen Niere diffus zu werden. Bei einigen der hochüberempfindlichen Tiere konnte man diffuses Ergriffensein sämtlicher Glomeruli feststellen.

Bei den glomerulären Prozessen dieser Versuchsreihe soll also der Stase und der Fibrinthrombosis der Schlingen ein Vorrang eingeräumt werden. Die letztere wurde ja auch bei der ersten Versuchsreihe in geringem Ausmaße beobachtet, sie erreichte aber niemals dieselbe Intensität und Ausdehnung wie bei dieser Versuchsreihe. Daß solche Capillarveränderungen dem allergischen Schaden schwerer Art eigentümlich sind, wurde schon von *Röfle*, *Fröhlich*, *Gerlach* und *Nieberle* usw. festgestellt. Auch die Beobachtung von *Letterer* über die allergische Reaktion des Glomerulus bei lebenden Fröschen scheint im gleichen Sinne gedeutet werden zu müssen. Andererseits soll hervorgehoben werden, daß sich die erhobenen Befunde bis auf Einzelheiten mit denjenigen decken, die wir früher bei unserem Antinierenserumversuch gewonnen haben.

Es liegt also die Folgerung klar zutage, daß den benannten glomerulären Läsionen ein Abreagieren von Antigen und Antikörper in der Nierenstrombahn zugrunde liegt. Sie lassen sich zwanglos in den Rahmen eines allergischen Geschehens einfügen. Von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet, weichen unsere Befunde grundsätzlich von denen der anderen Autoren ab, die einen gleichen Versuch unternommen haben (*Coulter* und *Pappenheimer*, *Domagk* und *Neuhaus*, *Long* und *Finner*, *Lukens*

und *Longcope, Lukens*). Es sei nur daran erinnert, daß bei den Befunden dieser Untersucher es sich zum großen Teil um Verstärkung der Läsionen handelte, die auch bei Kontrolltieren gewonnen werden konnten, und nicht um Läsionen besonderer Art. Man hat bisher nicht mit der nötigen Schärfe unterschieden, ob die erzielten Befunde in den Rahmen des allergischen Geschehens passen. Auch in Hinsicht auf die Ausbreitung der krankhaften Prozesse stehen unsere Resultate mit denen von *Coulter* und *Pappenheimer, Lukens* und *Longcope* u. a. m. im grundsätzlichen Widerspruch, die bei ähnlicher Versuchsanordnung als allergische Läsion eine circumscribed Glomeruluserkrankung verzeichneten, was unseres Erachtens auf eine mangelnde Überempfindlichkeit ihrer Versuchstiere hinzuweisen scheint.

Zu erörtern wären nun die Beziehungen der Befunde dieser Versuchsserie zu dem morphologischen Bild der menschlichen diffusen Glomerulonephritis. In Anbetracht der Tatsache aber, daß die jetzigen Befunde mit denen von unserem Antinierenserumversuch im Wesen übereinstimmen, glauben wir es unterlassen zu dürfen, auf unsere diesbezügliche Ansicht nochmals ausführlich einzugehen, da Näheres darüber schon früher angegeben wurde. Wir begnügen uns deswegen mit kurzem Hinweis darauf, daß, weil bisher bei der Aufklärung der Histologie dieser menschlichen Nierenerkrankung der Schwerpunkt ausschließlich auf die Blutleere der Glomeruli gelegt wurde, es nie möglich war, hiermit den sämtlichen Erscheinungsformen dieser Erkrankung gerecht zu werden. Wir wissen ja durch die Untersuchungen von *Kahlden, Reichel, Herzog, Hückel* usw., daß Fälle von Glomerulonephritis vorkommen, bei denen die Stasis und Fibrinthrombosis der Glomeruli das gewebliche Bild beherrschen. Es muß hier betont werden, daß solche Vorgänge bei menschlichen Glomerulonephritiden, besonders von schwerer Art, viel häufiger vorkommen als man bisher annahm und daß ihnen eine ursächliche Bedeutung für die weiteren Krankheitserscheinungen am Glomerulus, wie man sie für die subakute und chronische Form dieser Nierenerkrankung als charakteristisch erachtet, zuerkannt werden muß. Tatsächlich konnten wir bei einzelnen Tieren, die länger am Leben geblieben sind, verschiedene glomeruläre Bilder feststellen, die den Prozessen der menschlichen diffusen Glomerulonephritis mit ihren intra- und extracapillären Vorgängen sowie daraus erfolgender Verödung der Glomeruli entsprechen (Abb. 19 und 20). Es kann allerdings nicht geleugnet werden, daß nach der Versuchsmaßnahme, wie wir sie in der vorliegenden Untersuchung anwandten, die Nierenerkrankung im Sinne der chronischen Glomerulonephritis schwieriger zu erzielen ist, als es bei den Versuchen mit Antinierenserum der Fall war. Dafür ist vor allem der Umstand verantwortlich, daß bei dem hier angewandten experimentellen Verfahren die Tiere, die eine schwere allergische Schädigung der Niere erlitten haben, zu frühzeitig verendeten. Es sind dies Übelstände, deren

Beseitigung wir in sehr mühevollen Arbeiten anstrebten, aber bisher nicht erreicht haben.

Als erwähnenswert erscheinen uns noch bestimmte Befunde, die darauf hindeuten, daß die obenerwähnten allergischen Capillarprozesse, besonders die Stase und Fibrinthrombosis, gewisse Bedingungen hervorbringen, durch welche die in die Nierenarterie eingeführte Antigenmasse in reichlicher Menge in der Nierenstrombahn aufgehalten und mehr oder weniger daran gehindert wird, weiter in den allgemeinen Kreislauf schnell vorüberzugehen. Diese Befunde scheinen uns mit denen, wie sie *Rössle* und *Opie* bei allergischer Entzündung anderer Organe und Gewebe erhoben haben, vollauf im Einklang zu stehen und in dem Sinne gedeutet zu werden, daß das Wesen der lokalen Anaphylaxie eine Abwehrmaßnahme des Organismus darstellt, welche, wie *Rössle* meint, die Aufgabe hat, das bei der Erfolgsinjektion einverleibte Antigen am Ort der Einspritzung zu fixieren und auf diese Weise das Blut und die empfindlichen Organe vor der anaphylaktischen Noxe zu schützen. Wieweit die diffuse Ausbreitung der Glomeruluserkrankung, welche für die allergischen Tiere so charakteristisch ist, als Erklärung der funktionellen Bedeutung der allergischen Reaktion berechtigt ist, wird später erörtert.

Als Besonderheit des allergischen Zustandes der Tiere soll man schließlich die Infarktbildung anführen, die bei den nach längerer Dauer untersuchten Fällen in den Vordergrund der geweblichen Veränderungen der Niere trat. Durch Verfolgung des histologischen Werdeganges solcher Infarktbildung konnten wir nun feststellen, daß diese nicht von der banalen Verlegung des Arterienlumens mit der Injektionsmasse, die zwar auch bei den Kontrolltieren vorkam, trotzdem aber niemals zur Infarzierung führte, abhängig ist, sondern daß die Infarktbildung auf die den allergischen Tieren eigentümliche Stasis und auf die daran sich anschließenden krankhaften Vorgänge der Arterien, besonders der Interlobulären, zurückzuführen ist. Die Stasis der Arterien kann nun einerseits dadurch entstehen, daß sie sich bei ihrer Intensitätssteigerung aus den Glomeruli auf die zuführenden Arterien erstreckt und diese sekundär mitergreift, andererseits dadurch, daß die Arterien, in deren Lumen die Injektionsmasse stecken geblieben ist, primärerweise der Stase anheimfallen. Eine besondere Prädilektionsstelle für das Einkeilen der Injektionsmasse bildet die Bifurkation der kleinen Arterien.

Die stasierten Gefäßabschnitte sind nun im Frühstadium dadurch gekennzeichnet, daß sie stark erweitert und mit einer Blutsäule prall angefüllt sind (Abb. 7). Solchen Gefäßabschnitten kommt noch die Eigentümlichkeit zu, daß sie stets einen starken Blutaustritt in die Wand zeigen, so daß sie wie mit Blut durchtränkt aussehen (Abb. 10 a). Die eigentlichen Wandelemente sind hierbei zugrundegegangen. Die



stromaufwärts liegenden Abschnitte solcher stasierten Gefäße zeigen nun als merkwürdige Erscheinung mehr oder weniger ausgesprochene Durchtränkung der Wandelemente mit fibrinoider Flüssigkeit (Abb. 10 b, 12 und 21). Die morphologischen Bilder solcher Gefäßalterationen weisen eine überraschende Ähnlichkeit mit denen der Periarteriitis nodosa auf. Im Lumen der stasierten Gefäße findet im Weiterverlauf eine Ablagerung von fibrinoider Masse statt, was die Funktionsausschaltung der Arterien zu vervollständigen scheint. Solcher fibrinoider Masse kommt nun die Eigentümlichkeit zu, daß sie alsbald durch Einwandern, zumeist von dem stromaufwärts liegenden Abschnitte, rekanalisiert wird. Zunächst sieht sie aus wie mit endothelisierten Spalten mehrfach durchlöchert (Abb. 13 und 16). Später liegt die fibrinoide Masse an der Gefäßwand und weist einen zentralen Kanal mit Endothelauskleidung auf, so daß ein Gefäßbild nach Art der subendothelialen fibrinoiden Ringbildung zustande kommt (Abb. 17). Ein ähnliches Gefäßbild kann anscheinend auch dadurch entstehen, daß die Ablagerung der fibrinoiden Masse zunächst an der Innenseite der geschädigten Arterienwand unter Freilassung eines zentralen Lumens geschieht und erst später endothelisiert wird. Nun haben *v. Glahn* und *Pappenheimer*, *v. Santha* und *Rössle* darauf aufmerksam gemacht, daß auch bei der Arteriitis rheumatica, die ja im Wesen mit der Periarteriitis nodosa gleichzustellen ist, auffallenderweise frühzeitige Rekanalisationsvorgänge der im Gefäßlumen abgelagerten fibrinoiden Masse zur Beobachtung gelangen. Es wurde ferner öfters beobachtet, daß an den proximalen Abschnitten der geschädigten Gefäße eine Wucherung der Endothelien an der Intima stattfindet, was ja wieder auf Kosten der Lumenverengung geschieht und das der Periarteriitis nodosa so geläufige Bild der zelligen Intimahyperplasie herbeiführt (Abb. 15). An anderen Stellen wurde ab und zu gesehen, daß die im Gefäßlumen abgelagerte fibrinoide Masse stark vakuolisierte Zellen, die höchstwahrscheinlich von den Endothelien abstammen, in sich einschließt (Abb. 18). Ähnliche Befunde haben auch *Trubek* und *Helpert* bei Periarteriitis nodosa erhoben. Die fibrinoide Entartung der Gefäßwand kann endlich auch ohne Einschaltung der Stasenabschnitte unmittelbar an den Arterien auftreten, in deren Capillargebiete Fibrinthrombenbildung vor sich geht. Sie stellt also der Intensität nach eine allergische Gefäßalteration schwächeren Grades dar.

Die beschriebenen Arterienläsionen weisen also in ihrem morphologischen Ausdruck weitgehende Übereinstimmung mit der Periarteriitis nodosa auf. Diese Befunde geben unseres Glaubens für die von *Gruber*, *Nieberle*, *Rössle* u. a. m. vertretene Ansicht, daß der Pathogenese der Periarteriitis nodosa ein allergisches Geschehen zugrunde liegt, erneut eine Stütze. Die Infarzierung des Nierengewebes, die den augenfälligsten Befund dieser Versuchsreihe ausmachte, stellt nichts mehr als eine Folgeerscheinung der benannten Gefäßschäden dar.

Je nach dem Umstand, ob die Glomerulusläsion oder die Arterienläsion das Übergewicht hat, ergeben sich verschiedene Nierenbilder, die ihre Äquivalente in der menschlichen Pathologie haben. Die Nieren, bei denen die Glomeruluserkrankung das Gesamtbild beherrschte und die Gefäßerkrankung sich nur auf einzelne Arterien beschränkte, bieten große Ähnlichkeit mit der schweren menschlichen Glomerulonephritis dar, wo das Vorkommen der vereinzelt Gefäßläsionen durch die Untersuchung von *Löhlein*, *Fahr* usw. wohl bekannt geworden ist. Demgegenüber stehen diejenigen Nierenbilder, wo die Infarktbildung mit den beschriebenen Arterienläsionen in den Vordergrund des histologischen Bildes trat und die Glomeruluserkrankung weitgehend zurücktrat; sie ähneln denen, wie sie *Fischberg* bei einem Fall von auf die Niere beschränkter Periarteriitis nodosa mit zahlreichen Infarkten beschrieben hat. Zwischen beiden Formen der Nierenveränderungen gibt es eine Reihe Übergänge.

Der Vollständigkeit halber sei hier noch vermerkt, daß die bisher erwähnten Gefäßalterationen der allergischen Tiere in ihren Grundzügen denen entsprechen, die wir früher beim Versuch mit Antinierenserum erhoben haben. In Anbetracht einer derartigen Fülle von Übereinstimmungen zwischen den Befunden beider Versuche scheint die von uns früher geäußerte Annahme durchaus berechtigt zu sein, daß die spezifische Läsion eines Organs durch das darauf gerichtete Immuneserum gleichförmig mit der allergischen Erkrankung des betreffenden Organs abläuft.

### *B. Versuchsreihe mit Pferdeserum.*

#### *1. Kontrollversuch mit Pferdeserum.*

Wir haben bei 9 normalen Kaninchen Pferdeserum als solches (K. 1 und 6), Mischung desselben mit 10%iger Gelatinelösung (K. 61 und 65) oder mit 10%iger Gummiarabicum-Lösung (K. 97) und zuletzt Mischung von kondensiertem Pferdeserum (s. u.) mit 10%iger Gelatinelösung (K. 66, 68, 70 und 71) in die Nierenarterie eingespritzt. Von 2 Kaninchen wird hierbei abgesehen, bei denen aus technischem Fehler bei der Injektion eine totale Nekrosis der Niere eintrat. Nach der Injektion wurden die Nieren in Abständen von 2—6 Tagen operativ entfernt und histologisch untersucht. Auf die Injektion folgend wurde außer bei einem Kaninchen (K. 61) eine geringe Albuminurie von kurzer Dauer (2—5 Tage) beobachtet. Bei 4 Kaninchen (K. 62, 70, 71 und 97) wurden im Harnsediment Zylinder und Erythrocyten nachgewiesen.

*Histologische Befunde der Niere.* Den eigentümlichsten Befund dieser Kontrollreihe bildet wieder die umschriebene Glomerulusveränderung, die im Wesen mit derjenigen übereinstimmt, die wir bei dem Kontrollversuch mit Eiereiweiß gesehen haben. Es handelt sich um lakunenartige Erweiterung einzelner Schlingenabschnitte mit Ablagerung von Fibrin im Lumen. In solche Fibrinmasse wandern oft Leukozyten in verschiedener Anzahl ein. Vergesellschaftet damit erscheinen darin dunkel

gefärbte Kerne, die wohl von den Endothelien abstammen (Abb. 22). Falls die Wucherung der letztgenannten Kerne besonders ausgeprägt ist, entsteht ein granulomartiges Gebilde. Die beschriebenen Glomerulusläsionen kamen bei 4 Nieren vor (K. 66, 68, 71 und 97), die 2 oder 3 Tage nach der Injektion zur Untersuchung gelangten, und betrafen stets nur eine außerordentlich spärliche Anzahl der Glomeruli, wobei sich die übrige Mehrzahl derselben ganz normal verhielt. Bei den Nieren, die späterhin exstirpiert wurden, konnte man keine nennenswerte Veränderung der Glomeruli nachweisen.

Die Verlegung des Arterienlumens mit Injektionsmasse wurde bei 2 Nieren (K. 66 und 68) beobachtet. Hierbei waren die kleineren Arterien, wie Vasa aff. oder terminale Abschnitte der Interlobulären befallen. An der Gefäßwand wurde hierbei keine besondere Veränderung erhoben. In einer Niere wurde ferner beobachtet, daß die Eiweißmasse stellenweise durch die Gefäßwand in deren Umgebung ausgetreten und daß rings herum eine fremdkörpertuberkelähnliche Zellwucherung zustande gekommen war. Befunde, die wir auch bei Kontrollversuch mit Eiereiweiß wahrgenommen haben. Die Infarzierung des Nierengewebes, die etwa auf die benannte Verlegung des Arterienlumens mit injizierter Eiweißmasse zurückzuführen wäre, wurde vollständig vermißt. Allerdings wurde in einer der beiden in Rede stehenden Nieren ein kleiner Infarkt der Nierenrinde angetroffen, der aber, nach dem histologischen Befund beurteilt, seine Entstehung dem Arterienverschluß durch ein konkretes Material, das aus Versehen mitinjiziert wurde, zu verdanken scheint.

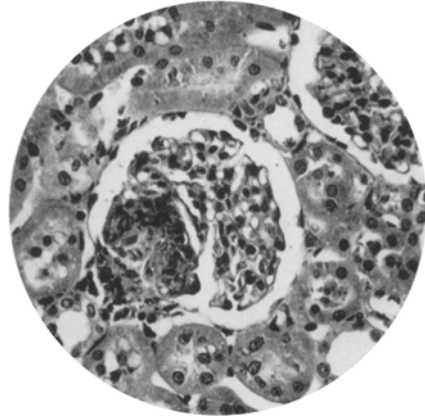


Abb. 22. Linke Niere des Kaninchen 68 (Kontrolltier). Ein Glomerulus mit umschriebener Läsion. Thrombosierung eines Schlingenabschnittes mit fibrinöser Masse, worin reichliche Kerne eingeschlossen sind. Die Kerne gehören zum Teil den Leukozyten, zum Teil den Endothelien. Die sonstigen Schlingen sind völlig normal.

*Zusammenfassung.* Diese Untersuchung hat also die Befunde des Kontrollversuchs mit Eiereiweiß durchaus bestätigt und führt wieder in besonders eindringlicher Weise vor Augen, daß die Niere der nichtsensibilisierten Tiere auf Einbringung der Eiweißmasse in die Nierenstrombahn, ungeachtet ihrer Art, stets mit gleichwertigen circumscribten Glomerulusläsionen reagiert.

## 2. Hauptversuch mit Pferdeserum.

Diese Versuchsreihe umfaßt 40 Kaninchen, die nach verschiedentlich ausgeführter Sensibilisierung die Erfolgsinjektion von Pferdeserum in die Nierenarterie bekamen. Bei 7 Kaninchen wurden hierbei beide Nieren nacheinander zur Erfolgsinjektion verwandt, so daß die Zahl der Nieren, die die Erfolgsinjektion bekamen, sich auf 47 beläuft. Trotz der großen Anzahl der Versuchstiere hat diese Versuchsreihe nur Befunde

ergeben, die denen der Eiereiweißreihe an Bedeutung ansehnlich nachstehen. Dementsprechend werden wir uns mit der Schilderung der Ergebnisse dieser Versuchsreihe nur kurz befassen.

*Zusammenfassung.* Im Vergleich mit der Eiereiweißreihe verlief der Versuch mit Pferdeserum beinahe negativ, abgesehen davon, daß nur einzelne Tiere glomeruläre Veränderungen darboten, die im Sinne der leichtgradigen allergischen Schädigung zu deuten sind. Es handelt sich um Befunde, die bis auf Einzelheiten mit denen übereinstimmen, die wir bei den durch intensive Eiweißzufuhr behandelten Kaninchen zu Gesicht bekamen. Die darüber hinausgehenden, weit schwereren geweblichen Veränderungen der Niere konnten auf diese Weise nicht erzielt werden. Allerdings liefert die fibrinoide Entartung der Arterien, die sich bei einem Kaninchen zeigte, den Beweis, daß auch mit Pferdeserum als Antigen eine allergische Veränderung schwerer Art hervorgerufen würde, falls der Überempfindlichkeitsgrad des Tieres hoch wäre. Jedenfalls kann man sagen, daß die Befunde dieser Versuchsreihe zwar in ihrer Intensität denen der Eiereiweißreihe nachstehen, aber, prinzipiell genommen, mit ihnen als gleichwertig erachtet werden können.

Als Ursache des negativen Ausfalls bei vielen Tieren dieser Versuchsreihe kämen folgende 2 Faktoren in Betracht:

1. In erster Linie scheint die geringe Vikosität des Pferdeserums daran Schuld zu tragen. Man kann aus den histologischen Befunden der Nieren, die von den nach der Erfolgsinjektion akut verendeten Tieren entstammten, ungefähr entnehmen, daß die injizierte Masse aus der Nierenstrombahn zu rasch verschwindet. Die Maßnahmen, die darauf abzielten, die Viscosität der Injektionsflüssigkeit zu erhöhen, ergaben bisher keine befriedigende Resultate. Auch das Fehlschlagen der Versuche, die *Gerlach* und *Letterer* anstellten, um nach gleicher Versuchsanordnung allergische Reaktion der Niere zu erzielen, scheint darin seine Ursache zu haben, daß die Auswahl des Antigens nicht geeignet war.

2. In zweiter Linie muß man den Umstand in Erwägung ziehen, daß die Kaninchen dieser Versuchsreihe, abgesehen von einigen Fällen, hinsichtlich ihres Überempfindlichkeitsgrades denen der Eiereiweißgruppe bedeutend nachstanden. Trotz der hochgetriebenen Sensibilisierung erlangte die Höhe des Präcipitintiters nur bei 4 Tieren einen Wert über 20 480, bei den übrigen Tieren blieb sie augenfälligerweise stets niedrig. Dementsprechend sahen wir gerade bei den Kaninchen, die ungeachtet der Methodik der Vorbehandlung, einen hohen Präcipitintiter inne hatten, die oben beschriebene allergische Veränderung der Niere. Die anderen Tiere, mit niedrigem Präcipitintiter, verhielten sich gegenüber der Erfolgsinjektion durchwegs refraktär. Bei einigen Tieren traten sogar Glomerulusläsionen, die denen der normergischen Tiere entsprechen, auf, was darauf hinweist, daß für die Gestaltung der geweblichen

Veränderungen bei derartiger Versuchsanordnung die individuelle Reaktionsfähigkeit der einzelnen Tiere eine ausschlaggebende Rolle spielt.

### Schlußbetrachtung.

In der vorliegenden Untersuchung haben wir uns zum Ziel gesetzt, durch einen Modellversuch am Tier unsere Hypothese, daß es sich bei den morphologisch faßbaren Erscheinungen der menschlichen diffusen Glomerulonephritis um den Ausdruck einer allergisch-hyperergischen Reaktion der Niere handelt, zu prüfen, eine Hypothese, die wir auf Grund der beim Antinierenserumversuch erhobenen Befunde aufgestellt haben. Das gewonnene Tatsachenmaterial scheint nun diese Annahme weitgehend zu bestätigen und in mancher Hinsicht unsere früheren Befunde zu erweitern.

Wir konnten nämlich in erster Linie nachweisen, daß die sensibilisierten Tiere im Vergleich mit den nichtsensibilisierten auf das hämatogen in die Nierenstrombahn zugeführte Antigen mit anders gearteten geweblichen Veränderungen der Niere reagieren. Je nachdem, in welcher Intensität das eingeführte Antigen sich in der Nierenstrombahn auswirken kann — was ja aus ersichtlichen Gründen von der jeweils angewandten Versuchstechnik abhängt, nämlich davon, ob das Antigen unmittelbar in die Nierenarterie oder an einem entfernten Ort einverleibt wurde oder in was für einer Dichte das Antigen zur Anwendung gelangt — gestaltet sich der morphologische Ausdruck der krankhaften Vorgänge, die sich in der Niere abspielen, sehr mannigfaltig. Wenn wir aber die Gesamtbefunde der vorliegenden Untersuchung zusammenstellen und überblicken, so lassen sie uns eindeutig erkennen, daß bei sämtlichen Versuchsreihen eine Reihe von krankhaften Vorgängen wiederkehrt, die sowohl in morphologischer Äußerung als auch in zeitlichem Verlauf von denen der normergischen Tiere bedeutend abweichen. Als das Wesentlichste bei diesen Vorgängen lassen sich die Prozesse, die sich an den Glomeruli abspielen, also an den Stellen der Nierenstrombahn, wo sich das Antigen aus ersichtlichen Gründen zunächst auswirken kann, hervorheben. Diese äußert sich nun in eigenartiger Blutleere mit Plasmaanfüllung, Fibrinthrombosis und Stasis der Glomerulusschlingen. Der Vergleich der einzelnen Versuchsreihen läßt uns erkennen, daß diese dreierlei Prozesse von der Intensität des allergischen Schadens abhängen und daß die Plasmastase die leichte, die Fibrinthrombosis die mittelstarke und die Blutstase die schwerste allergische Capillarreaktion darstellen. Den benannten Capillarprozessen kommt noch die Eigentümlichkeit zu, daß sie nach Einwirkung des Antigens sehr akut einsetzen und nachhaltig andauern. Die erhobenen Befunde weisen also auf eine grundsätzliche Übereinstimmung mit den Erscheinungen der lokalen Anaphylaxie hin, deren Kenntnisse durch die Untersuchung von *Rössle*,

*Fröhlich, Gerlach* usw. unser Allgemeingut geworden sind. Andererseits muß man zugeben, daß sie sich im Wesen mit den Befunden, die wir bei unserem Antinierenserumversuch gewonnen haben, decken. Hier lassen sich nämlich sämtliche Bilder der Glomerulusläsionen wiederfinden, die wir in jenem Versuch gesehen haben. Die fundamentale Bedeutung, die wir damals derartigen Glomerulusläsionen für die Auslegung der histologischen Bilder der menschlichen diffusen Glomerulonephritis beigemessen haben, kann mit vollem Recht auch für die vorliegende Untersuchung geltend gemacht werden.

In zweiter Linie erscheint uns die Feststellung als beachtenswert, daß bezüglich der Ausbreitung der Glomerulusläsionen zwischen den sensibilisierten Tieren und den nichtsensibilisierten ein wesentlicher Unterschied besteht. Unsere Kontrollversuche, bei denen Eiereiweiß oder Pferdeserum in die Nierenarterie normaler Kaninchen injiziert wurde, ergaben insofern einheitliche Befunde, als sie festlegten, daß die für die normergischen Tiere charakteristischen Glomerulusläsionen stets *circumscripiter* Natur sind. Der morphologische Ausdruck derartiger Läsionen weist eine überraschende Ähnlichkeit mit demjenigen der sog. experimentellen Glomerulonephritis auf, die man bis jeher durch Injektion verschiedener Gifte bei Tieren erzeugt hat. Demgegenüber konnten wir bei allergischen Tieren feststellen, daß die krankhaften Prozesse, die sich an den Glomerulusschlingen abspielen, hinsichtlich der Ausbreitung sowohl im einzelnen Glomerulus als auch in der gesamten Niere ein der menschlichen diffusen Glomerulonephritis weitgehend gleichwertiges Verhalten erkennen lassen.

Der hier erhobene Befund, daß bei den sensibilisierten Tieren die Glomeruluserkrankung eine diffuse Ausbreitung erfährt, scheint nun mit dem Wesen der allergischen Entzündung innig verknüpft und folgendermaßen erklärbar zu sein. Nach *Rössle* stellen ja die Erscheinungsbilder der allergischen Entzündung Ausdrücke einer verstärkten Fähigkeit eines Organismus dar, das antigene Gift am Ort der Berührung zu verhaften und die Resorption desselben zu verhindern, ein pathologisches Geschehen, das aus einer Blutvergiftung eine Organ- oder Gewebskrankheit macht. Wenn man diesen Gedanken auf die Deutung der vorliegenden Befunde überträgt, so kann man hierüber die folgende Vorstellung aufstellen: Die in die Nierenarterie eingebrachte Eiweißmasse stellt ja eigentlich eine Flüssigkeit dar, die bei normalen Tieren ohne besondere Hindernisse durch die Nierenstrombahn passieren kann. Ihr Einkeilen erfolgt deswegen bei normalen Tieren nur in besonderen Schlingen, wo aus jeweils herrschenden zirkulatorischen Verhältnissen ihre Weiterbeförderung nicht gelungen ist. Dementsprechend treten die krankhaften Vorgänge nur auf die mit der Injektionsmasse geschädigten Schlingenabschnitte beschränkt in die Erscheinung, was sich ja selbstverständlicherweise unter dem Bilde der *circumscripiten* Glomerulitis äußert.

Demgegenüber liegen bei den allergischen Tieren die Verhältnisse insofern ganz anders, als die Glomeruluscapillaren durch die vorangehende Sensibilisierung eine verstärkte Fähigkeit erworben haben, auf die Berührung mit dem antigenen Eiweiß sofort mit einer schweren entzündlichen Reaktion zu antworten und dasselbe zu fixieren. Jetzt erkranken die Schlingen überall, wo überhaupt das antigene Gift hineingelangt. Daß unter solchen Umständen der krankhafte Prozeß sich nicht nur auf einzelne Schlingen eines Knäuels beschränkt, sondern daß es sich auf die sämtlichen Schlingen desselben erstreckt und zugleich auf sämtliche Glomeruli ausbreitet, ist verständlich.

Die besondere Bedeutung, die man dieser Feststellung zubilligen muß, bezieht sich vor allem darauf, daß diese Erscheinung für die Aufklärung ähnlicher Befunde in der menschlichen Pathologie ihre Auswertung findet. Man unterscheidet ja heute zwei verschiedene Formen der menschlichen Glomerulonephritis, eine herdförmige und eine diffuse. Für die herdförmige Form ist ihr sofortiges Auftreten gleichzeitig mit der Infektion charakteristisch, während für die diffuse Form das spätere Auftreten eigentümlich ist, zu einer Zeit, wenn die akuten Erscheinungen der Infektion abgelaufen sind. Die Frage, warum im Laufe einer Infektion die benannten zwei Formen der Glomerulonephritis sich entwickeln, blieb bisher offen. Man hat zwar zur Erklärung dieses Problems immunisatorische Vorgänge herangezogen (*Volhard* und *Fahr*), aber es ist bisher unentschieden geblieben, in welcher Hinsicht den benannten Vorgängen für die Gestaltung der diffusen Glomerulonephritis eine Bedeutung zukommt. Auch die Vorstellung, wie sie *Hückel* äußerte, daß ein im Blut gelöstes Gift, wenn es in mäßiger Konzentration auf alle Glomeruluschlingen gleichmäßig einwirkt, die Bilder der diffusen Glomerulonephritis hervorruft, während das Gift dort, wo es aus irgendwelchen Gründen eine Anreicherung erfährt, zu massiven Schlingennekrosen führt, läßt uns vollständig im Stich, denn die bisherigen Versuche, mit Giftstoffen eine Glomerulonephritis zu erzeugen, auf welche Weise diese auch angewandt wurden, haben stets nur circumscripte Glomerulitis zur Folge gehabt. Übrigens kann man in Anbetracht dieser Annahme nicht verstehen, wie die angenommene Verschiedenheit der Giftwirkung mit dem obenerwähnten verschiedenen Auftreten der beiden Glomerulonephritisformen in Beziehung gebracht werden sollten.

Unsere experimentellen Befunde dagegen scheinen nun in dieser Hinsicht einen weit besseren Einblick zu gewähren. Das oben dargelegte klinische Tatsachenmaterial legt uns nämlich die Annahme nahe, daß bei der herdförmigen Glomerulonephritis die infektiös-toxische Schädlichkeit in der Niere sozusagen auf Jungfernerde stößt, während bei der diffusen Glomerulonephritis diese erst bei einem sensibilisierten Organismus zur Auswirkung gelangt. Die pathologischen Geschehnisse, die den beiden Formen der Glomerulonephritis beim Menschen zugrunde-

liegen, lassen sich also mit denen unserer normergischen und allergischen Tiere mit Recht vergleichen. Nach dieser Erkenntnis liegt es ja auf der Hand, daß für die Ausbreitung der glomerulären Läsion dort ebenso wie hier die Reaktionsweise des Körpers eine ausschlaggebende Rolle spielt. Aus solcher Überlegung glauben wir schließen zu dürfen, daß für die Aufklärung nicht nur der histologischen Eigentümlichkeit der Glomerululsläsion, sondern auch der Besonderheit der Ausbreitung derselben bei der diffusen Glomerulonephritis der Menschen die Annahme, daß es sich hier um hyperergische Reaktion der Niere handelt, eine unentbehrliche Voraussetzung ist.

Schließlich sollen die Befunde hervorgehoben werden, die uns zeigen, daß die Arterienläsionen, die dem morphologischen Bild der menschlichen Periarteriitis nodosa eine weitgehende Ähnlichkeit aufweisen, als Folge der allergischen Schädigung der Arterien in die Erscheinung treten. In Übereinstimmung mit der Vielgestaltigkeit der Periarteriitis nodosa konnten wir experimentell je nach der Intensität des allergischen Schadens verschiedene Bilder der Gefäßerkrankung erzeugen, die über die bisher in dieser Richtung gemachten Beobachtungen weit hinausgehen.

Das grundsätzlich Bedeutsame an solchen Befunden scheint uns darin zu liegen, daß sie beweisen, daß sowohl die glomerulären Läsionen im Sinne der diffusen Glomerulonephritis wie auch die Arterienläsionen im Sinne der Periarteriitis nodosa ihre Entstehung einer einheitlichen Ursache, nämlich der Allergie verdanken. Der Unterschied hängt nur vom Ort der Auswirkung des allergischen Schadens ab. Man weiß ja durch die Untersuchung von *Löhlein*, *Fahr* usw., daß bei schweren Fällen der diffusen Glomerulonephritis öfters Arterienläsionen zur Wahrnehmung gelangen, die manche gemeinsamen Züge mit der Periarteriitis nodosa aufweisen. Andererseits ist es eine wohlbekannte Tatsache, daß die Periarteriitis nodosa, sei es die der Niere oder die der anderen Körpergebiete, so überaus häufig mit der diffusen Glomerulonephritis kombiniert vorkommt, wie man aus der Zusammenstellung von *Gruber* (1925) sowie aus den inzwischen kasuistisch mitgeteilten Fällen von *Damplé* (1930), *Adolphs* (1931), *Klinger* (1931), *Helpern* und *Trubek* (1933), *Jacobsen* (1933), *Lauffer* (1933) usw. ersehen kann. Die Beobachtung des Zusammenstehens beider Erkrankungen geht sogar bis zu der ersten Beschreibung der Periarteriitis nodosa durch *Kußmaul* und *Maier* (1866) zurück. Daß es sich hierbei ganz offenbar nicht um eine zufällige Kombination, sondern um eine Wesensverwandtschaft beider Krankheiten handelt, wurde schon von manchen Autoren wie *Bomhard*, *Lemke*, *Paul* und *Damplé* usw. angenommen<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Bezüglich des Vorkommens der periarteriitischen Gefäßschäden in Fällen von diffuser Glomerulonephritis siehe unseren Vortrag auf der diesjährigen Tagung der Japanischen Pathologischen Gesellschaft (1934). Eine ausführliche Mitteilung hierüber wird später erstattet.



Wir glauben durch die vorliegende Untersuchung erneut eine Stütze für unsere Annahme beigebracht zu haben, daß für die Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis die Allergie eine ausschlaggebende Rolle spielt. Wir sind uns wohl bewußt, daß die Bedingungen, die die diffuse Glomerulonephritis bei den Menschen einleiten, mit der beschriebenen Tierversuchsanordnung kaum in genügender Annäherung erreicht worden sind. Jedenfalls legen unsere Versuchsergebnisse die Annahme sehr nahe, daß die diffuse Glomerulonephritis auch bei Menschen wohl entstehen werde, falls nur die Verhältnisse in der Niere ähnlich vorkämen, wie wir sie in unserem Modellversuch bewerkstelligten, nämlich das Einwirken eines Allergens von der Strombahn aus auf das Nierengewebe eines sensibilisierten Organismus. Daß im Menschenkörper, der mit einer Infektionskrankheit oder mit einem Herdinfekt behaftet ist, ähnliche Verhältnisse oft zur Geltung kommen können, ist recht annehmbar. Eine noch zu lösende Frage von großer Wichtigkeit ist aber die, wieso denn bei der allergischen Gesamthaltung des Körpers das Allergen in der Nierenstrombahn eine besondere Anreicherung erfährt und einen Schwellenwert erreicht, der für die Auslösung der intensiven allergischen Schädigung dieses Organs nötig ist. Außer den verschiedenen Bedingungen, die die Niere von vornherein zur allergischen Schädigung disponieren, nämlich das besondere Maß der Blutversorgung und des Blutumsatzes und die Ausscheidungsfunktion dieses Organs, worauf *Rössle* (1923) neuerdings hingewiesen hat, kann man wohl mit hinzutretenden krankhaften Momenten rechnen, die eine zeitweilige Kreislaufstörung der Niere verursachen und als Folge davon das Allergen in die Nierenstrombahn abzuleiten imstande sind.

### Schrifttum.

(Die Arbeiten, die wir in unseren früheren Mitteilungen zitiert haben, sind hier nicht angegeben.)

- Adolphs, E.*: Frankf. Z. Path. **41**, 435 (1931). — *Apitz, K.*: Virchows Arch. **289**, 46 (1933). — *Bell, E. T. u. T. B. Hartzell*: J. inf. Dis. **24**, 618, 628 (1919). — *Bell, E. T., B. J. Clawson u. T. B. Hartzell*: Amer. J. Path. **1**, 247 (1925). — *Bell, E. T. u. B. J. Clawson*: Amer. J. Path. **7**, 57 (1931). — *Bomhard, H. v.*: Virchows Arch. **192**, 305 (1908). — *Boughton, T. H.*: J. of Immun. **1**, 105 (1916). — *Coca, A. F.*: The Hypersensitiveness. New York 1920. — *Coulter, C. B. u. A. M. Pappenheimer*: Proc. N. Y. path. Soc. **16**, 80 (1916). — *LeCount, E. R. u. L. Jackson*: J. inf. Dis. **15**, 389 (1914). — *Damblé, K.*: Beitr. path. Anat. **85**, 619 (1930). — *Domagk, G. u. C. Neuhaus*: Virchows Arch. **264**, 522 (1924). — *Duval, C. W.*: Arch. of Path. **12**, 572 (1931). — *Duval, C. W. u. R. J. Hibbard*: J. of exper. Med. **44**, 567 (1926); **46**, 379 (1927). — *J. amer. med. Assoc.* **87**, 1 (1926). — *Faber, H. K. u. V. Murray*: J. of exper. Med. **26**, 707 (1917). — *Fischberg, A. M.*: Virchows Arch. **240**, 483 (1923). — *Gerlach, W.*: Krkh.forsch. **6**, 315 (1928). — *Glahn, W. C. v. u. A. M. Pappenheimer*: Amer. J. Path. **2**, 235 (1926). — *Gruber, G. B.*: Virchows Arch. **258**, 441 (1925). — *Helmholz, H. F.*: Arch. of Path. **13**, 592 (1932). — *Helpfer, M. u. M. Trubek*: Arch. of Path. **15**, 35 (1933). — *Hepler, O. E. u. J. P. Simonds*: Amer.

J. Path. **5**, 473 (1929). — *Hückel, R.*: Erg. Med. **19**, 143 (1934). — *Jacobsen, V. C.*: Arch. of Path. **16**, 595 (1933). — *Klinger, H.*: Frankf. Z. Path. **42**, 455 (1931). — *Ko*: Jap. J. med. Sci., Trans. **12**, 125 (1931). — *Kuczynski, M. H.*: Virchows Arch. **227**, 186 (1919). — *Kußmaul, A. u. R. Maier*: Dtsch. Arch. klin. Med. **1**, 484 (1866). — *Laufer, S.*: Zbl. Path. **58**, 114 (1933). — *Leiter, L.*: Arch. int. Med. **33**, 611 (1924). — *Lemke, R.*: Virchows Arch. **240**, 30 (1923). — *Letterer, E.*: Experimentelle Beobachtungen über allergische Reaktion am lebenden Glomerulus des Frosches und ihre Beziehungen zur akuten Glomerulonephritis. Festschrift für *M. B. Schmidt* 1933, S. 121. — *Long, E. R. u. L. L. Finner*: Amer. J. Path. **4**, 571 (1928). — *Longcope, W. T.*: J. of exper. Med. **18**, 678 (1913); **22**, 793 (1915). — *Lukens, F. D. W.*: Bull. Hopkins Hosp. **49**, 312 (1931). — *Lukens, F. D. W. u. W. T. Longcope*: J. of exper. Med. **53**, 511 (1931). — *Masugi, M.*: Beitr. path. Anat. **91**, 82 (1933); **92**, 429 (1934). — *Masugi, M., Y. Tomizuka, Y. Sato u. S. Murasawa*: Trans. jap. path. Soc. **23**, 533 (1933). — *Masugi, M. u. Y. Sato*: Trans. jap. path. Soc. **24** (1934). — *Murasawa, S.*: Trans. jap. path. Soc. **24** (1934). — *Nieberle, K.*: Tierärztl. Rdsch. **1931**, 863 u. 881. — *Ophüls, W.*: J. amer. med. Assoc. **69**, 1223 (1917). — *Opie, E. L.*: J. of Immun. **9**, 259 (1924). — *Patrassi, G.*: Krkh.forsch. **9**, 340 (1932). — *Paul, Fr.*: Krkh.forsch. **5**, 192 (1928). — *Pentimalli, F.*: Virchows Arch. **278**, 193 (1929). — *Reith, A. F., L. M. Warfield u. N. Enzer*: J. inf. Dis. **46**, 42 (1930). — *Rössle, R.*: Wien. klin. Wschr. **1932**, Nr 20 u. 21. — Virchows Arch. **288**, 780 (1933). — *Santha, K. v.*: Virchows Arch. **287**, 405 (1932). — *Sato, Y.*: Trans. jap. path. Soc. **24** (1934). — *Stahr, H.*: Zbl. Path. **57**, 1 (1933). — *Suzuki, T.*: Mitt. Patth. (Sendai) **1**, 225 (1921). — *Takenomata, N.*: Mitt. Path. (Sendai) **2**, 15 (1923). — *Vaubel, E.*: Beitr. path. Anat. **89**, 374 (1932). — *Volhard, F. u. Th. Fahr*: Die Brightsche Nierenkrankheit. Berlin 1914.

---