

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Münster, Westf.
[Direktor: Prof. Dr. F. Klinge].)

Die allergisch-hyperergische Gewebsreaktion der entnervten Niere¹.

Von
Helmut Kaiserling und Walter Mathies.

(Mit 11 Abbildungen im Text.)
(Eingegangen am 18. Juni 1935.)

Trotz zahlreicher Untersuchungen erscheint heute die Rolle, die das Nervensystem beim hyperergischen Gewebsschaden spielt, noch nicht hinreichend geklärt. Die Frage, ob in diesem Zusammenhange der Einfluß der Nerven sich hemmend oder fördernd bemerkbar macht, oder ob derselbe für die hyperergische Reaktion des Gewebes gleichgültig ist, wird noch sehr verschieden beantwortet.

Rössle berichtet, daß sein Schüler Fröhlich bei der hyperergischen Entzündung des Froschmesenteriums anatomische Veränderungen der Nerven in Form von lokaler Verquellung nachgewiesen hat und ihr eine besondere Bedeutung für das Zustandekommen der ganzen Reaktion beilegt. Wir selber haben nach der gleichen Richtung hin Versuche am Kaninchenmesenterium vorgenommen und konnten im Auflichtmikroskop nach Vitalfärbung, Auflockerungen der Nervenfibrillenbündel und Quellungen der Perineuralscheide und ihrer Zellen beobachten. Klinge, der nach dieser Richtung hin Versuche am entnervten Ohr des sensibilisierten Kaninchens unternahm, fand, daß es am Ohre solcher Tiere, sowohl nach Durchschneidung der Nervi auricularis als auch der des Hals sympatheticus, als auch nach Durchschneidung beider Nerven zur typischen hyperergischen Entzündung kommt. Ja, es hat ihm sogar geschienen, als ob die hyperergische Entzündung nach Sympathicusdurchschneidung stärker und nachhaltiger verlief, als am anderen innervierten Ohre. Dem widersprechen Lasowsky und Kogan, die immerhin zugeben, daß die Beobachtungen verschiedener Untersucher annehmen lassen, daß das Nervensystem einen gewissen Einfluß auf Entstehung und Verlauf allergischer Vorgänge ausübt. Sie führen dafür Besredka an, der als erster feststellte, daß die abermalige Einführung artfremden Eiweißes bei narkotisierten Tieren nicht zum Auftreten des anaphylaktischen Shocks führt. Weiterhin habe Nägeli darauf hingewiesen, daß die Pirquetsche Probe beim Menschen negativ ausfällt, wenn man den entsprechenden Hautbezirk zuvor mit Novocain anästhesiert. Sie selber geben aber auf der anderen Seite wieder zu, daß die rasch auftretende Beteiligung des Nervensystems am allergischen Vorgange ein Umstand ist, der den Verlauf dieses Vorganges beschleunigt. Nordmann betont besonders für das Zustandekommen anaphylaktischer Vorgänge die wichtige Rolle der nervösen Blutregulation und die Bedeutung der lokalen, vom Zentralnervensystem unabhängigen nervösen Apparate in den Organen. Nun lassen sich aber doch am überlebenden Organ sensibilisierter Tiere, sowohl funktionelle Überempfindlichkeitsreaktionen der Muskulatur als auch an bestimmten

¹ Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft, mit deren Unterstützung unsere Untersuchungen ausgeführt wurden, sprechen wir unseren besonderen Dank aus.

Gewebe, die besonders für den parenteralen Eiweißaufbau in Frage kommen, gewebliche Überempfindlichkeitsreaktionen nachweisen. *Klinge* zeigte, daß in den Follikeln überlebender Milzen von hoch mit Pferdeserum vorbehandelten Kaninchen nach Durchspülung mit dem gleichen Antigen eigenartige Nekrosen der Lymphocyten und Aufquellungen der Reticulumzellen auftreten, Bilder, die weitgehend an jene bei Diphtherie zu findenden Veränderungen der Milzfollikel erinnern. Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß sich an denervierten Organen hyperergische Gewebsreaktionen abspielen.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß von keiner Seite geleugnet wird, daß für den Ablauf hyperergischer Reaktionen der Einfluß des Nervensystems gleichgültig ist. Die Frage, ob hemmend oder fördernd, bleibt noch unentschieden. Bei der Prüfung über die Zusammenhänge zwischen Ausschaltung der nervösen Regulation und hyperergischer Gewebsreaktion scheint es uns geboten, zu unterscheiden zwischen Ausschaltung aller Einflüsse der von außen an die Niere herantretenden Nerven und der sich vielleicht noch innerhalb des Organes davon unabhängig abspielenden vasomotorischen oder sonstigen nervösen Einflüsse. Damit ist auch in aller Deutlichkeit gesagt, daß wir für den hyperergischen Gewebsschaden den Nerveneinfluß nicht etwa unterschätzen oder gar ablehnen. Wir stellten uns also die Aufgabe zu untersuchen, ob der hyperergische Schaden der normal innervierten Niere hochsensibilisierter Kaninchen anders verläuft als an der Niere nach Ausschaltung aller von außen herantretenden Nerveneinflüsse. Versuche nach dieser Richtung wurden unseres Wissens noch nicht vorgenommen.

Es kann heute als allgemein anerkannt gelten, daß für des Zustandekommen der hyperergischen Reaktionen im Gewebe die Durchblutung bzw. Prästase oder Stase in den Capillaren von größter Bedeutung ist. — Dabei geht man von der Vorstellung aus, daß mit der längeren Verweildauer des Antigens in den Capillarbezirken des betreffenden Organes die Reaktion mit dem Antikörper leichter zustande kommt und eine intensivere ist. — Von dieser Voraussetzung gingen auch *Masugi* und *Sato* aus, die zur Erzeugung des allergischen Gewebsschadens in der Niere den Erfolg von der Viscosität der Erfolgsdosis abhängig machen und zu diesem Zwecke 10%ige Gummiarabikumlösung zusetzen und überdies noch Arterie und Vene der Niere, während und nach der Injektion, 10 Min. lang zuhalten. In gleicher Richtung bewegen sich die Versuche, die *Knepper* und *Waal* anstellten, denen es gelang, in kürzerer Zeit und mit kleineren Dosen die natürliche Schutzwirkung des Endothels zu durchbrechen und eine hyperergische Arteriitis der Herzgefäße durch funktionelle Belastung zu erzeugen. Da nun aber die Blutverteilung der Organe unter dem regulatorischen Einfluß des Nervensystems steht und eine ihrer Nerven beraubte Niere stärker durchblutet wird, konnte man annehmen, daß der Ablauf der hyperergischen Reaktion dann beschleunigt werden muß, um so mehr, als durch die Entnervung außerdem noch eine vollkommen veränderte Sekretionstätigkeit des

Organes erreicht wird. Gleichzeitig erhob sich damit die Frage, ob sich vielleicht auf diesem Wege durch Einverleibung des Antigens in die Blutbahn von entfernter Stelle ein hypergischer Schaden in der Niere lokalisieren läßt. Wir hoffen damit gleichzeitig den vielen ungeklärten klinischen Fragen veränderter Nierentätigkeit auf nervös regulatorischer Basis näherzukommen. Die vorübergehenden Nierenblutungen Hysterischer, die rätselhaften essentiellen Nierenblutungen, für die sich einstweilen keine befriedigenden anatomischen Grundlagen ergeben haben und die als „angioneurotisch“ aufgefaßt werden. Weiterhin auch die Albuminurien. Dabei wird von verschiedenen Seiten geltend gemacht, daß bei der orthostatischen Albuminurie außer der Stauung durch die Lordose, auch noch andere Momente, und zwar solche nervöser Art (*Dziembowski, Pollitzer, E. Meyer und Jungmann u. a.*) in Frage kämen. Man hat vermutet, daß ein konstitutionelles Moment im Sinne eines Infantilismus und einer allgemeinen Kraftlosigkeit in der Jugend zur cyclischen Albuminurie führe. Man hat Störungen im vegetativen Nervensystem besonders bei Asthenikern und Neuropathen mitbeschuldigt. Zu dieser nervösen Theorie meint *Vollhardt* freilich, daß auch hier die Lordose anzuschuldigen sei, daß eben diese neurotischen Individuen besondere Neigung zu lordotischer Haltung zeigten; doch sollen vasomotorische Momente eine Rolle, mindestens für den Grad der Albuminurie, spielen können. *Fahr* meint, man müsse sich den Eintritt der Albuminurie durch eine Stauung erklären, die hier dann durch direkte Wirkung der Gefäßnerven, die zur Stase führt, ausgelöst würde, wenn man zugibt, daß vasomotorische Einflüsse (Vago-Sympathicotonus) unabhängig von der Lordose zur Albuminurie führen können. Wir können uns vorstellen, daß gerade in diesen klinischen Zusammenhängen die allergische Reaktionsfähigkeit des Individuums von der allergrößten Bedeutung sein kann.

Bevor wir nun zur Besprechung unserer Versuche übergehen, stellen wir noch einmal die unserer Arbeit zugrunde liegenden Fragen kurz zusammen:

1. Läßt sich an einer entnervten Niere eines sensibilisierten Tieres für die Funktionsänderung ein anatomisches Substrat auffinden, das für das Zustandekommen eines hypergischen Gewebsschadens die geeigneten Voraussetzungen bietet?

2. Welcher Art ist die hyperergische Reaktion der entnervten Niere nach Injektion der Erfolgsdosis in die Arteria renalis?

3. Ist es möglich, vom allgemeinen Kreislauf aus einen hypergischen Schaden in die entnervte Niere zu lokalisieren?

Welcher Art ist dieser Schaden und wie ist sein gesetzmäßiger Ablauf?

Zur Klärung dieser Fragen wurden die Versuche an Kaninchen vorgenommen, die in Abständen von 5 Tagen 4mal mit Schweineserum subcutan vorbehandelt wurden.

Technik der Entnervung. Um eine Entnervung der Niere durchzuführen, durchtrennten wir alle mit den Gefäßen an den Nierenhilus herantretenden Nerven und lösten dann die Adventitia der Arteria renalis vorsichtig ab, entsprechend der Methode von Lérique. Diese Art der Entnervung, die zwar gleichzeitig die Kontrolle mit der normalen Niere ermöglichte und für unsere Zwecke gute Resultate ergab, wurde jedoch später zugunsten einer radikaleren Methode verlassen. Wir entfernten beide Ganglia coeliaca, Splanchnicus, die vom Grenzstrang herantretenden Nervenfasern, das der Nebenniere unmittelbar benachbarte Ganglion renale und außerdem sämtliche weiter unten an den Hilus herantretenden Nerven. Diese Operation wurde in Urethannarkose vom seitlichen Bauchschnitt aus vorgenommen. Die Technik dieses Verfahrens gestaltete sich bei der schweren Auffindbarkeit und der Kleinheit der Verhältnisse ungemein schwierig und es bedurfte einer großen Anzahl von Tieren, bis die Entnervung bei kürzester Operationsdauer schonend und immer gleichzeitig gelang. Bei jedem Tiere wurde das exstirpierte Material einer genauen histologischen Kontrolle unterzogen. Es kamen insgesamt 60 Tiere zur Operation. Da die Ergebnisse in den einzelnen Versuchsreihen stets gleich ausfielen, wurde die Zahl der Tiere nicht besonders aufgeführt.

I.

Läßt sich an einer entnervten Niere eines sensibilisierten Tieres für die Funktionsänderung ein anatomisches Substrat auffinden, das für das Zustandekommen eines hyperergischen Gewebsschadens die geeigneten Voraussetzungen bietet?

Die vorbehandelten und operierten Tiere zeigen nach dem Eingriff ein genau übereinstimmendes Verhalten. Die Funktionsstörung der Niere äußerte sich nach 6 Stunden im Auftreten einer zunehmenden enormen Diurese eines verdünnten, wasserklaren Urins. Wie aus den Versuchen *nichtsensibilisierter* Tiere anderer Untersucher übereinstimmend hervorgeht (Rodhe und Ellinger, Marshall und Kolls, Milliken und Karr), scheidet eine ihrer Nerven völlig beraubte Niere einem im Verhältnis zum normalen Organe vermehrten und verdünnten Urin aus. Die festen Harnbestandteile, Sulfate, Phosphate und Harnstoff, sollen prozentual vermindert, absolut vermehrt ausgeschieden werden, während die Chloride, je nach ihrer verminderten oder vermehrten Konzentration, im Blute auch vermindert oder vermehrt im Urin auftreten. Die Veränderungen des Urins werden von einigen Untersuchern als Folge der nach der Entnervung auftretenden Gefäßerweiterung aufgefaßt sowie auch zugegeben wird, daß die Polyurie eine Deutung in dem Sinne zuläßt, daß die Rückresorption, d. h. der hauptsächlichste vitale Prozeß der Niere unter nervösem Einfluß steht.

Das pathologisch-anatomische Substrat der entnervten und somit in ihrer Funktion gestörten Nieren stellt sich nun bei unserer Versuchsanordnung an hochsensibilisierten Tieren folgendermaßen dar: Bei den Tieren, deren Nieren unmittelbar bzw. während der ersten 2 Stunden nach der Operation zur Untersuchung kommen, ergeben sich keinerlei von der Norm abweichende Bilder. 6 Stunden nach der Entnervung zeigt sich übereinstimmend bei allen Tieren eine deutlich beginnende,

zunehmende Blutfüllung einzelner Glomeruli. In den interstitiellen Capillaren sowie in den Gefäßen des Markes kann ebenfalls eine leichte Hyperämie beobachtet werden. Am tubulären Apparat finden sich keinerlei Veränderungen. Nach 12 Stunden zeigen sich dieselben Bilder, wenngleich auch schon mehr als die Hälfte aller Glomeruli prall mit Blut gefüllt sind. Nach 24 Stunden erscheinen fast sämtliche Glomeruluschlingen mit wenigen Ausnahmen stark erweitert und strotzend mit Erythrocyten gefüllt. Überaus eindrucksvoll ist die Tatsache, daß selbst da, wo noch nicht übermäßig reichliche Blutfüllung der Glomeruli erreicht ist, das Vas afferens maximal dilatiert und offenbar vollständig gelähmt ist (Abb. 6).

Die Kapselräume enthalten weder Exsudat noch rote Blutkörperchen. Hochgradige Blutfüllung in den mittleren Markpartien und in den interstitiellen Capillaren in der Papillengegend tritt auf. Zu dieser Zeit zeigen sich im Protoplasma der Tubulusepithelien feinere Veränderungen im Sinne einer trüben Schwellung. Das würde den Vermutungen von *Lurz* recht geben, der bei der entnervten und transplantierten Niere zuerst eine Schädigung der Tubulusepithelien gesehen zu haben glaubte. Bei der Untersuchung des Urinsedimentes fanden sich neben vereinzelt Erythrocyten viele Leukocyten, amorphe Salze und hin und wieder Epithelien. 30 Stunden nach der Entnervung ist eine vollkommene Blutüberfüllung sämtlicher Glomeruluschlingen erreicht. Selten und ganz vereinzelt liegen im Kapselraum Erythrocyten und hier und da geringes Kapselexsudat. Auch die übrigen Gefäße zeigen durchweg das Bild einer hochgradigen Blutüberfüllung. Die trübe Schwellung der Tubulusepithelien ist nicht fortgeschritten. In den erweiterten Sammelröhren, deren Epithelien immer auffallend ödematös geschwollen sind, liegen vereinzelte Hämoglobinzylinder. Die Nieren, die 36 Stunden nach der Operation zur Untersuchung kommen, geben nahezu dieselben Bilder. 2 Tage nach der Entnervung steht die nicht mehr zu überbietende Blutfülle der Glomeruli und die Dilatation sämtlicher übriger Gefäße auf dem Höhepunkte. In den erweiterten Hauptstücken treten jetzt reichlich Hämoglobinzylinder auf. Nach 4 Tagen hat sich der Befund nicht geändert. Die stark erweiterten Kanälchen und Schleifenabschnitte sind durch massenhafte hyaline und Hämoglobinzylinder dicht ausgefüllt. Eine längere Lebensdauer der Tiere war bei der Schwere des Eingriffes und bei der Bedeutung, die der Bauchsympathicus für den Organismus hat, nicht zu erreichen. Zur Klarstellung unserer Fragen war das auch von keinerlei wesentlich praktischer Bedeutung.

Fassen wir die vorliegenden Ergebnisse kurz zusammen, so ergibt sich die Tatsache, daß bei entnervten Nieren von mit Eiweiß vorbehandelten Kaninchen nach etwa 6 Stunden eine morphologisch erfaßbare beginnende Hyperämie einzelner Glomeruli auftritt, die nach 12 Stunden sämtliche Glomeruli ergriffen und nach 24 bzw. 36 Stunden auch in den

intertubulären Capillaren ihren Höhepunkt erreicht hat und zu dieser Zeit mit einer maximalen Blutüberfüllung aller übrigen größeren Gefäße einhergeht. Es kommt dabei zu vereinzelt Austritten von roten Blutkörperchen und geringen Bildungen von Exsudaten innerhalb der *Bowmannschen* Kapsel. Nach etwa 30 Stunden sind die ersten hyalinen und hämoglobinhaltigen Zylinder nachzuweisen. Die ersten Veränderungen der Tubusepithelien treten nach 24 Stunden auf und äußern sich in einer leichten parenchymatösen Degeneration, die auch bei längerer Lebensdauer keinen fortschreitenden Charakter zu haben scheint.

Nach dem Fortfall der physiologischen, nervösen Gefäßregulation ist der gesetzte Schaden an sämtlichen Gefäßen dem Wesen nach derselbe, die Intensität der Reaktion jedoch, je nach dem Gefäßkaliber, eine verschiedene. Das kann nicht allein mit der Reihenfolge der Entartung zu erklären sein. Die Glomeruluscapillaren, die in einem präformierten geräumigen Kapselraum liegen und von einer zarten Endothelmembran begrenzt werden, sind am ehesten dazu geeignet, dem jeweiligen Blutdruck rein passiv durch Weitung ihrer feinen Wandung nachzugeben. So sehen wir auch an ihnen zuerst die Folgen der durch Denervation bedingten Zirkulationsstörung im Sinne einer paralytischen Hyperämie. Die intertubulären und im Markgebiet verlaufenden Capillaren, Präcapillaren und Arteriolen sind infolge ihrer Gefäßwandstruktur und wegen ihrer in Ausdehnung beschränkten Lage, durch die sie umgebenden Kanälchen und Schleifenabschnitte bzw. Gefäßbindegewebe erst später als die Glomeruli und Vasa afferentia von einer starken passiven Hyperämie betroffen. Die Arteriolen, Arterien und größeren Gefäße können infolge ihrer mehr oder weniger kräftigen muskulär-elastischen Media dem Druck der Blutsäule einen relativ starken passiven Widerstand entgegensetzen, so daß es, abgesehen von dem natürlichen Stauungsablauf von peripher nach zentralwärts, dann noch später zur maximalen Blutüberfüllung kommt.

Damit lassen sich also an einer entnervten Niere eines vorbehandelten Tieres für die Funktionsänderung pathologisch-anatomische Substrate auffinden, die für das Zustandekommen eines hyperergischen Gewebschadens die geeigneten Voraussetzungen bieten.

II.

Welcher Art ist die hyperergische Reaktion der entnervten Niere nach Injektion der Erfolgsdosis in die Arteria renalis?

Versuche in dieser Richtung wurden unseres Wissens ebenfalls noch nicht vorgenommen. *Klinge* und *Knepper* gelang es, bei mit Nephrotoxin vorbehandelten Kaninchen den endothelialen Apparat der Glomeruluschlingen derart umzustimmen, daß nach der Erfolgsdosis der hyperergische Schaden stets an die Niere lokalisiert wurde. Über allergische Gewebsreaktionen in der Niere haben in erster Linie *Masugi*

und *Sato* in neuerer Zeit berichtet. Sie haben unter anderem an mit Eiereiweiß hochsensibilisierten Kaninchen die Erfolgsdosis in die durch Bauchschnitt freigelegte Arteria renalis eingespritzt. Zum Zwecke der längeren Verweildauer des Antigens in der Nierenstrombahn wurde demselben 10%ige Gummi arabicum-Lösung oder 10%ige Gelatinelösung zugesetzt und außerdem Arterie und Vene mit dem Finger 5—10 Min. lang zugeedrückt. Die dabei den Tieren zum Teil mehrfach einverleibte Erfolgsdosis betrug 2—5 ccm. *Masugi* und *Sato* waren die ersten, denen es gelang, durch längeres Zuhalten von Arterie und Vene schwerere allergische Gewebsreaktionen der Nieren zu erzielen.

Wir haben unsere Versuche an entnervten Nieren von mit Schweineserum sensibilisierten Kaninchen vorgenommen. Zur Kontrolle wurden an *nichtentnervten* Nieren vorbehandelter Tiere Erfolgsinjektionen in die Arteria renalis verabfolgt, ohne daß es dabei zu nennenswerten Veränderungen kam. Auch zahlreiche Versuche, die vorher mit Pferdeserum angestellt wurden, verliefen ebenfalls so gut wie negativ. Wir ersetzten bei unseren Tieren die künstlich gesteigerte Viscosität des Antigens und das mechanische Zuhalten der Hilusgefäße durch die mit der Ausschaltung der physiologischen Nervenregulation verbundene Lähmung, Dilatation und maximale Blutüberfüllung, zunächst vorwiegend der Glomeruli und später sämtlicher übrigen Capillaren. Die Größe unserer Erfolgsdosis betrug $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ —2 ccm und ging darüber nicht hinaus. Wir haben nur einmal gespritzt und niemals die Erfolgsinjektion wiederholt. Es zeigte sich nun interessanterweise zunächst, daß die radikal entnervten Tiere die Gabe der Erfolgsdosis so schwer ertragen, daß uns die völlige Unversehrtheit gewisser Teile des Bauchsympathicus für das Überstehen des anaphylaktischen Shoks beinahe unerlässlich erscheint.

24 Stunden nach der Operation zeigen die Nieren die verschiedensten Stadien der allergischen Gewebsreaktion nebeneinander. Selbst bei vollständig gelungener Injektion finden sich auch bei freibleibender Durchströmung der Gefäße fast immer infarktartige Gebiete, in denen die Veränderungen besonders ausgesprochen sind. Das beschreiben schon *Masugi* und *Sato* als eine für die allergische Gewebsreaktion typische Erscheinung. In den weniger stark veränderten Bezirken sieht man Glomeruli im Zustande maximaler Hyperämie mit teilweiser Blähung der Schlingen, Bilder, die den Befunden an den entnervten Nieren gleichen, bei denen keine Erfolgsdosis gegeben wurde. Lediglich die Tubulusepithelien weisen schon eine deutliche Schwellung auf mit feinkörnigen Plasmastrukturen. Andere Partien zeigen schon fortgeschrittene Schäden; beginnende Stase einzelner Schlingen und ganzer hyperämischer Glomeruli, Fibrinthromben bald in einzelnen, bald in sämtlichen Schlingen (Abb. 1), mit Eosin rötlich gefärbte homogene Eiweißmassen in den Kapselräumen (vgl. auch Abb. 8), deren

Endothelien zum Teil geschwollen, zum Teil ins Lumen abgestoßen sind. Es ist wohl bei der Farbreaktion und bei der ganz geringen Menge der Erfolgsdosis beinahe auszuschließen, daß diese homogenen Kapsel-exsudate als eingeführtes Erfolgsserum zu deuten sind. In den Kanälchen und Schleifenabschnitten liegen massenhafte Eiweißzylinder. An den zugehörigen Tubulusepithelien zeigen sich schon stark fortgeschrittene Nephrosen mit nahezu strukturlosem Plasma und kaum noch färbaren Kernen. In wieder anderen Gebieten sind die Endothelien der

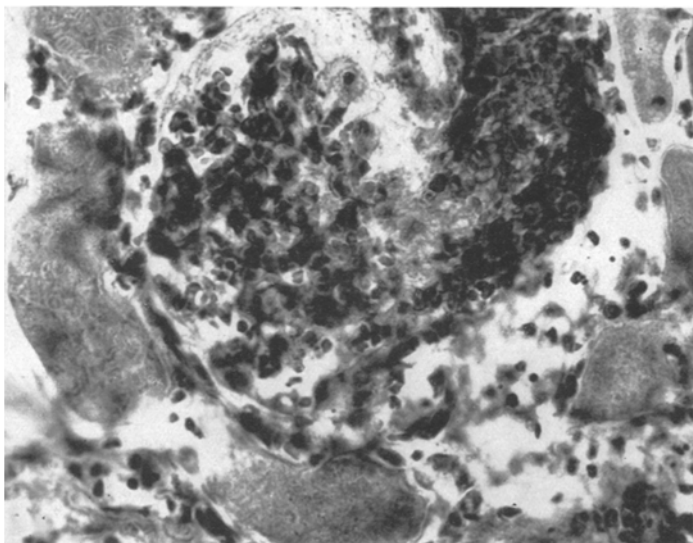


Abb. 1. Schwerste Blutstase. Maximal dilatiertes statiertes Vas afferens. Vergrößerung 500mal.

mit Säulen zusammengesinteter Blutkörperchen und Fibrinthromben, strotzend angefüllten und dilatierten Knäuelschlingen gerade eben noch in ihrer Kontur wahrzunehmen (Abb. 2).

Von den Endothelkernen sind nur einzelne Kernreste erhalten. Andere Glomeruli sind bereits der totalen Nekrose anheimgefallen (Abb. 3). Lediglich die mit geschwollenen Endothelien ausgekleidete *Bowmannsche Kapsel* ist leidlich erhalten und grenzt den aufgelösten Glomerulus gegen die schwerstgeschädigten tubulären Anteile des Nierenparenchyms ab. Die kleineren und mittleren Gefäße zeigen alle Formen allergischen Schadens: Durchtränkung der Wand mit fibrinoider Flüssigkeit, schwere Schädigung der Media und Zelldurchsetzung mit Leukocyten und Erythrocyten bis zur Nekrose (Abb. 5). Nach 7—8 Tagen liegen an Stelle der Glomeruli und der Kanälchen mit Eosin schwach rosa färbare kern- und strukturlose Massen. Die Wände der zum großen Teil thrombosierten Gefäße sind nekrotisch (Abb. 4).

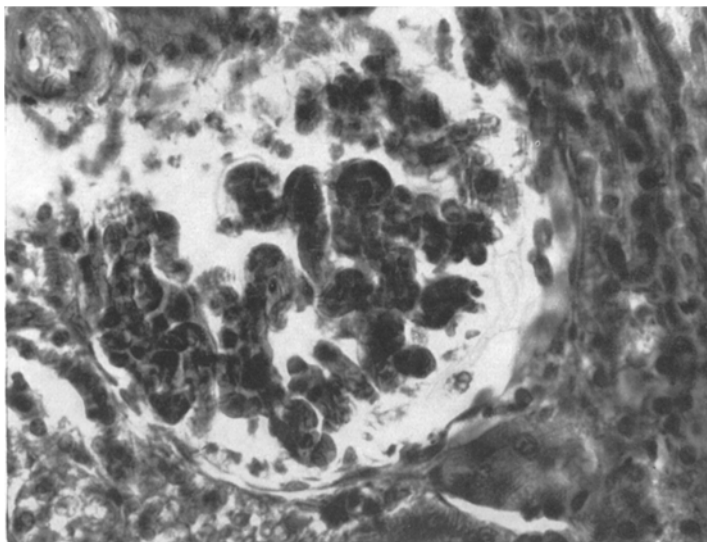


Abb. 2. Stase, Fibrinthrombose. Schlingenendothel nur schattenhaft erkennbar. Beginnender Zerfall. Vergrößerung 450mal.

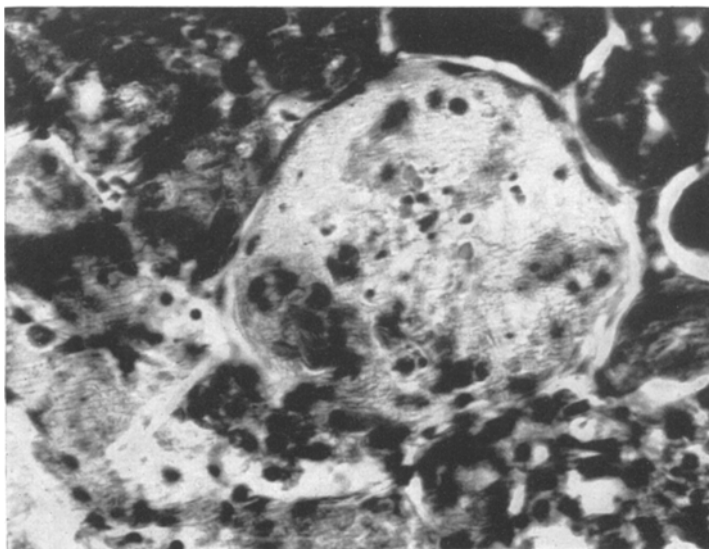


Abb. 3. Totale Nekrose (24 Stunden). Vergrößerung 500mal.

Bei der angewandten Technik lassen sich also sämtliche Ausdrucksformen des allergischen Gewebsschadens in der Niere innerhalb von 24 Stunden im Experiment erzeugen; angefangen von der leichtesten

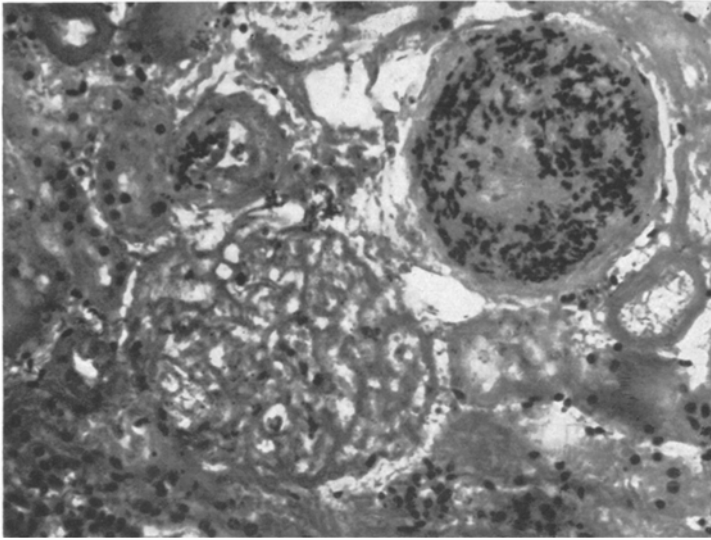


Abb. 4. Totale Nekrose des Glomerulus. Wandnekrose des thrombotisierten Gefäßes (2 Tage). Vergrößerung 300mal.

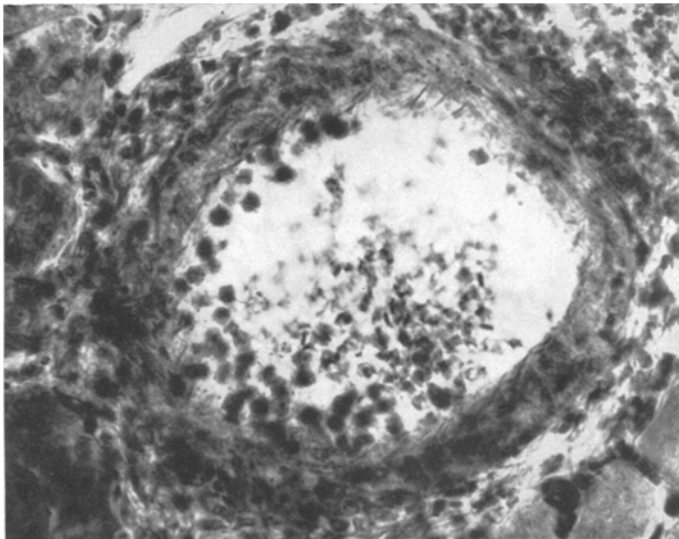


Abb. 5. Zerstörung der Intima. Beginnende Wandnekrose und Durchsetzung mit Blut und Leukocyten (24 Stunden). Vergrößerung 450mal.

Reaktion, wie der Plasmastase über Fibrinthrombose, zu schwerster Blutstase bis zur vollständigen Nekrose.

Was den zeitlichen Ablauf und den Vorgang der verschiedenen Ausdrucksformen des allergischen Schadens betrifft, so kommen wir auf Grund unserer Ergebnisse zu folgenden Vorstellungen. Die durch die Entnervung erzielte schwere Zirkulationsstörung gibt eine geeignete Voraussetzung ab für das Auswirken der Antigen-Antikörperreaktion. Der allergische Schaden, der sich bei unserer Versuchsanordnung auf dem Boden einer zunehmenden Blutüberfüllung und Gefäßblähung auswirken kann, äußert sich in schwerster Stase und im Auftreten von plasmatischer Erstarrung einzelner Schlingenabschnitte. In den *Bowmannschen* Kapseln liegen reichlich Exsudat und vereinzelte Erythrocyten. Im Anschluß an dieses Stadium kommt es nun, bevor noch die Blutkörperchen zusammengesintert sind, zu einem rapiden Schwund der Endothelien und ihrer Kerne. Der stärkste Ausdruck der allergischen Reaktion ist die völlige Nekrose des Glomerulus und dessen Umwandlung zu einer homogenen, strukturlosen Kugel, in der nur hin und wieder Erythrocyten anzutreffen sind. Die Epithelien der Kanälchen antworten auf den allergischen Schaden mit der ihnen eigentümlichen parenchymatösen Degeneration. Dabei will es scheinen, als ob der Schaden am tubulären Apparat den Veränderungen am Glomerulus stets um ein geringes voraus ist, d. h. es entspricht dieses der allgemeinen Auffassung, daß die Hauptstücke viel empfindlicher sind als die Glomeruli und man daher von einer Integrität des Glomerulus auch bei hochgradigen Veränderungen des Nierenepithels gesprochen hat.

Was den kausal-genetischen Ablauf anbetrifft, so will es uns verständlich erscheinen, daß der Vorgang der Antigen-Antikörperreaktion in den gelähmten, dilatierten und blutüberfüllten Capillaren mit den Endothelien bzw. dem subendothelialen Gewebe ein sehr intensiver sein muß. Hinzu kommt noch, daß der Fortfall der nervösen Regulation für den Ablauf dieses Geschehens nicht gleichgültig sein kann, wenn man sich die Tatsache vergegenwärtigt, daß selbst die feinsten und allerfeinsten Capillarwände von einem Netz von terminalem Neuroreticulum durchspannen sind, das das gesamte Zellsyncytium miteinander verbindet. Werden Zellanteile der Gefäßwände geschädigt, so muß sich das auch auf die effektorischen und receptorischen Neuroelemente auswirken und umgekehrt werden Störungen in demselben auch zu Schäden und Funktionsstörung der Zellen führen können. Die Reaktion der Endothelien in den Glomeruluscapillaren ist darum eine so gewaltige, daß es in kürzester Zeit zu Plasmastasen und Fibrinthrombosen innerhalb der Schlingen kommt. Die geschädigten Endothelzellen verlieren die ihnen normalerweise zukommende abdichtende Funktion und werden sofort durchlässig für Plasma und Blutkörperchen, unter gleichzeitiger Zellkernveränderung. Daneben kann aber die Schädigung der Endothelien in kürzester Zeit eine derartig schwere Form annehmen, daß die Schlingenwände unter Strukturverlust von Zelle und Kern

dahin schwinden und die restlichen Erythrocyten frei im Kapselraum zu liegen scheinen. Die völlige Nekrose sämtlicher Teile des Glomerulus ist innerhalb von 24 Stunden erreicht. Daß es gleichzeitig zum Auftreten der verschiedensten Stadien der allergischen Reaktion in der Niere kommt, wird seinen natürlichen Grund darin haben, daß in jedem Organe niemals alle Capillarbezirke gleichzeitig durchströmt und funktionell belastet werden.

Bei der angewandten Technik lassen sich also sämtliche Ausdrucksformen allergischer Gewebsschäden in der Niere innerhalb von 24 Stunden im Experiment erzeugen. Anfängen von der leichtesten Reaktion bis zur vollständigen Nekrose.

Interessant sind in diesem Zusammenhange die Versuchsergebnisse von *Masugi* und *Sato*; sie sahen bei ihren Tieren, die innerhalb von 24 Stunden nach der Erfolgsdosis mit Eiereiweiß- und Gummi arabicum-Gemisch zur Untersuchung kommen, Fibrinthrombenbildung oder Plasma- und Blutstase in den Glomerulusschlingen. Bei den Tieren, die als Erfolgsdosis 3,5 ccm Eiweiß-Gelatinegemisch bekamen, fanden sich nach 2—3 Tagen kegelförmige Infarktherde mit im wesentlichen denselben Bildern wie nach 24 Stunden. Erst nach einer Erfolgsdosis von 3 ccm und nach 7—10 Tagen berichten sie von totalen Nekrosen der Glomeruli. Vergleichen wir nun unsere Ergebnisse mit denen von *Masugi* und *Sato*, so läßt sich feststellen, daß wir durch die Ausschaltung der physiologischen Nervenregulation nicht nur ebenso starke Schäden hervorrufen konnten, sondern sogar den ganzen Ablauf in viel kürzerer Zeit erreichten. Dabei verliefen die Prozesse außerdem im ganzen noch akuter. *Masugi* und *Sato* gingen bei ihrer Erfolgsdosis von 2 bis zu 5 ccm. Sie haben diese Dosis häufig wiederholt gegeben. Wir erhielten schon bei Gaben von $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{4}$ ccm in 24 Stunden das, was jene in 7 Tagen erreichten. Daß dieses Resultat nicht der Wahl des Schweineserums zu verdanken ist, geht aus der einfachen Tatsache hervor, daß man mit Schweineserum bei Verabfolgung in die Arteria renalis an *nicht* entnervten Nieren nach Zuhalten der Gefäße nicht einmal derartige Ergebnisse erzielen kann und daß an der entnervten Niere, deren Gefäße nach der Technik von *Masugi* und *Sato* obendrein noch zugehalten werden, innerhalb derselben Zeit Bilder zustande kommen, bei denen die Schäden derartig sind, daß der Ablauf der Erscheinungen überhaupt nicht mehr erkennbar ist. Wir gaben unserem Antigen keine Zusätze, während *Masugi* und *Sato* Gummi arabicum und Gelatine beimengten.

Damit wurde unsere Vermutung bestätigt, daß schwere allergische Schäden durch die Ausschaltung der Nerven zu erzeugen sind, die nach Gabe des Antigens in die Nierenstrombahn direkt an nervös normal regulierten Nieren nicht auftreten. Es will uns nun aber scheinen, daß eine Ausschaltung der physiologischen Nervenregulation von größerer biologischer Bedeutung ist als die künstliche Erhöhung der Viscosität

der Erfolgsgabe zur Erzielung einer längeren mechanischen Verweildauer im Capillarsystem und ein mechanisches, längeres Zuhalten oder Abklemmen der Nierehilusgefäße. Unsere Versuchsergebnisse geben weiter alle denen recht, die auf dem Standpunkt stehen, daß sich an denervierten Organen allergische und hyperergische Gewebsreaktionen abspielen und daß sie akuter und schwerer verlaufen. Wenn sich aber nach Ausschaltung des Nervensystems derartig schwere Schäden entwickeln, dann ist auch mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß im Organismus auch funktionelle Störungen der Innervation verschiedenster Art und Intensität von größter klinischer Bedeutung sein können. Daß sich an der entnervten Niere durch *direkte* Einführung des Antigens in die Nierenstrombahn alle diese Veränderungen erzielen lassen, wäre nun zwar einerseits vom rein wissenschaftlichen Standpunkte aus, andererseits auch für die klinischen Betrachtungen von beschränkterem Interesse, wenn es sich nicht ermöglichen ließe, vom allgemeinen Kreislauf aus, durch Ausschaltung der physiologischen Nervenregulation jederzeit den hyperergischen Schaden in die Niere zu lokalisieren. Nach den bisherigen Ergebnissen stand es nun von vornherein zu erwarten, daß, wenn das überhaupt gelang, jedenfalls derartig ausgedehnte und schwere Veränderungen auf diese Weise nicht erzielt werden können. Wenn man sich dabei vor Augen hält, daß im allgemeinen Kreislauf sicher sofort ein großer Teil des Antigens von den im Blute kreisenden Antikörpern abgefangen wird und wenn man sich die Tatsache vergegenwärtigt, daß stets nur ein sehr geringer Teil der Gesamtblutmenge das Nierencapillarsystem durchströmt.

III.

Ist es möglich, vom allgemeinen Kreislauf aus einen hyperergischen Schaden in der entnervten Niere zu lokalisieren, welcher Art ist dieser Schaden und wie ist sein gesetzmäßiger Ablauf?

Versuche nach dieser Richtung hin, wurden unseres Wissens nach auch noch nicht vorgenommen.

Die einmalige Einführung der Erfolgsdosis von $\frac{1}{2}$ —4 ccm. Schweineserum in den allgemeinen Kreislauf geschah im Anschluß an die Entnervung und stets von der Ohrvene aus. Die Folgen der Shockwirkung waren im Vergleich zu denen bei den Versuchen, wo das Antigen direkt in die Nierenarterie eingeführt wurde, wesentlich stärker, so daß wir zahlreiche Tiere durch akuten Shock verloren. Diejenigen, die den ersten Shock überstanden, zeigten zunächst innerhalb der ersten 12 Stunden keine wesentlichen Veränderungen am glomerulären Apparat. Die Tubulusepithelien dagegen haben schon in Form einer schweren diffusen Nephrose reagiert; in den Kanälchen liegen bereits Eiweißzylinder. Die Gefäßintima zeigt eine starke fibrinoide Verquellung der subendothelialen

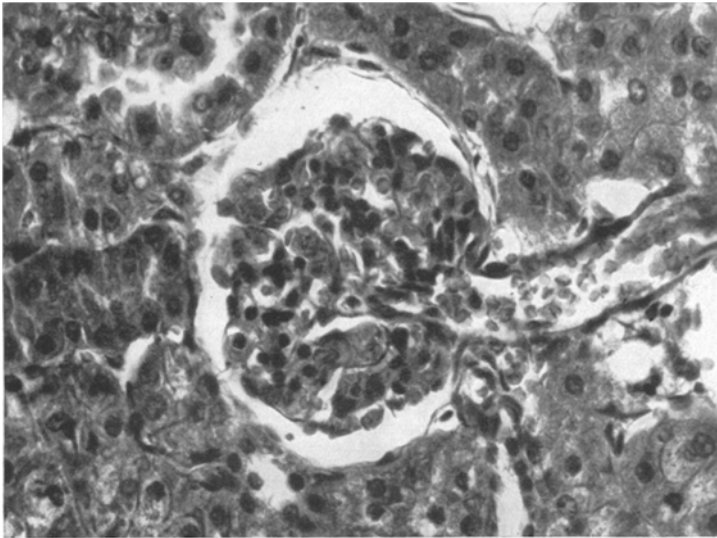


Abb. 6. Starke Hyperämie. Lähmung des blutgefüllten Vas afferens. Vergrößerung 500mal.

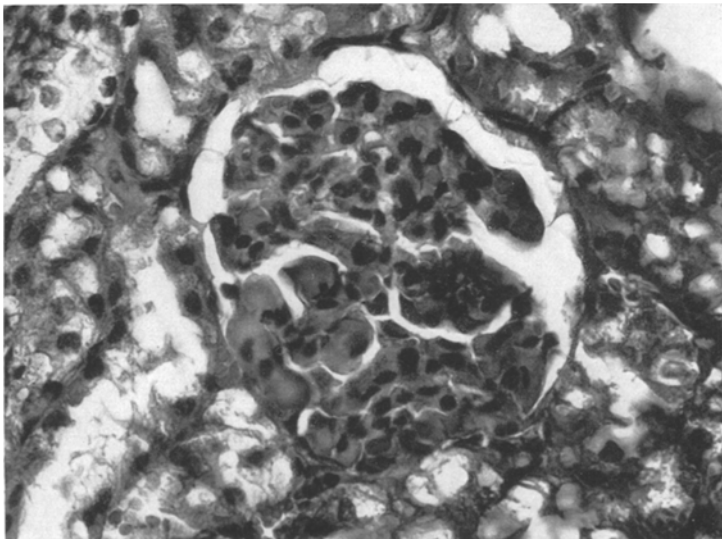


Abb. 7. Partielle Plasmastase. Vergrößerung 500mal.

Grundsubstanz. Die Kerne sitzen dabei den gequollenen und geblähten Endothelzellen in charakteristischer Weise wie kleine Reiterchen kappenförmig auf.

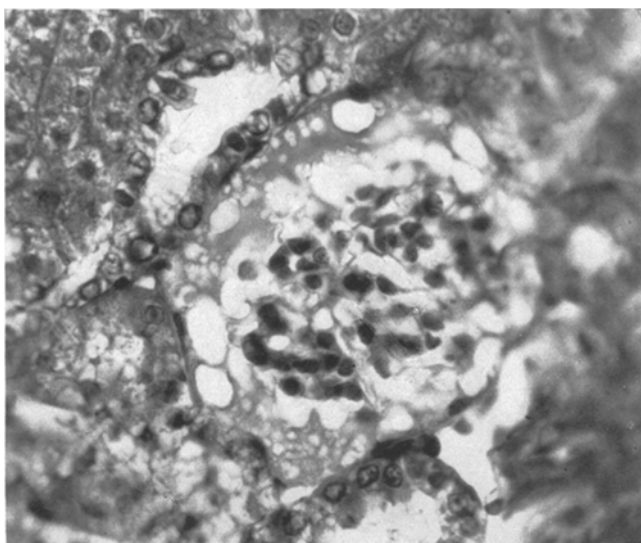


Abb. 8. „Leerlaufen“ der Schlingen. Kapselxsudat. Vergrößerung 500mal.

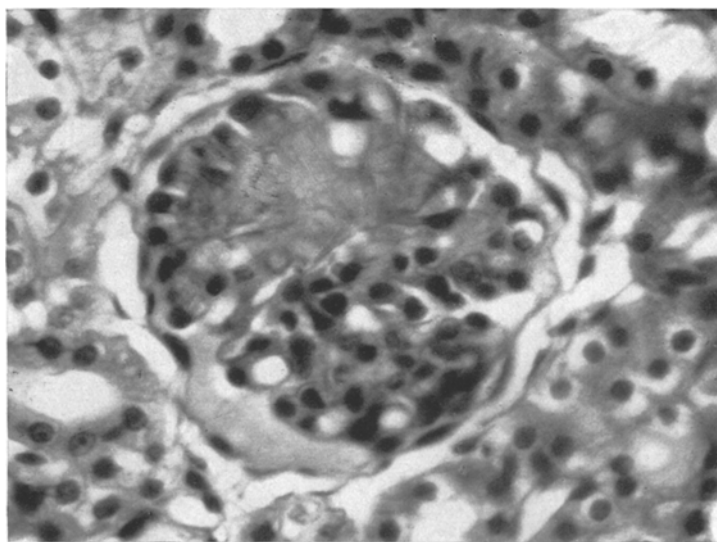


Abb. 9. Partielle Nekrose. Vergrößerung 600mal.

Nach 24 Stunden finden sich diffus in der ganzen Niere nahezu sämtliche Ausdrucksformen allergischen Geschehens. Die Blutüberfüllung hat bis zu Plasmastasen und Fibrinthrombosen einzelner oder mehrere

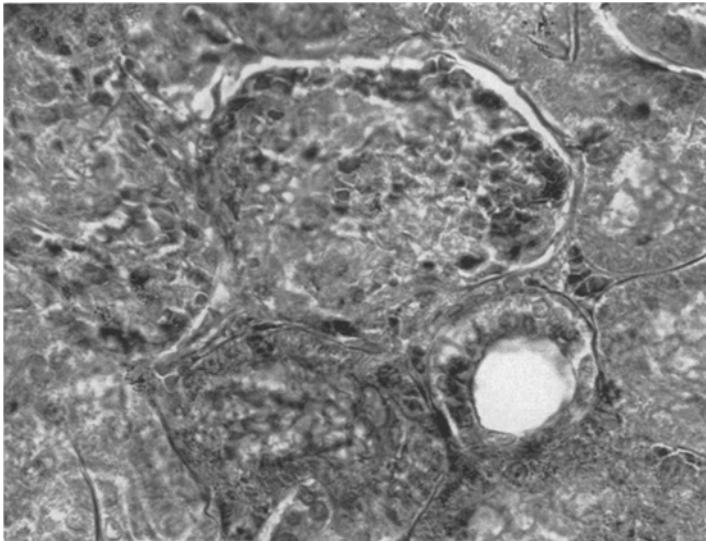


Abb. 10. Totale Nekrose. Vergrößerung 500mal.

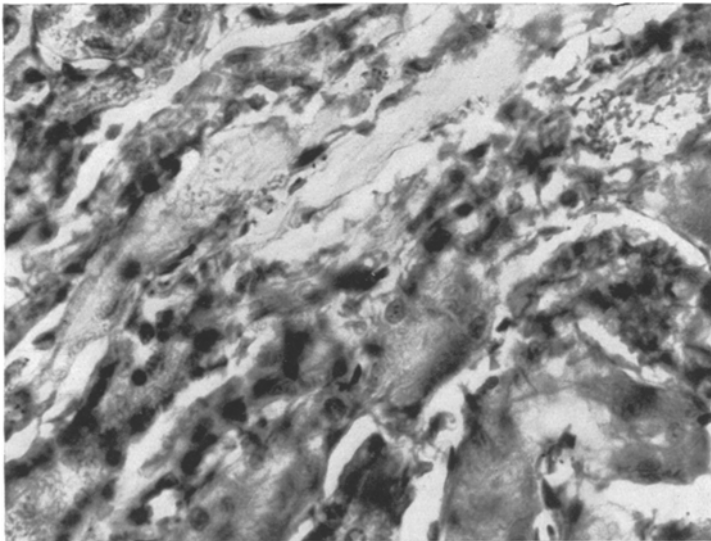


Abb. 11. Glomerulonekrose. Schwere Nephrose. Vergrößerung 500mal.

Schlingenabschnitte geführt (Abb. 7), dabei ist es zu Ansammlungen von Exsudat im Kapselraum gekommen, die bei großen Mengen einen

Einfluß auf die Blutfüllung der Schlingen infolge ihres Druckes von außen auf deren Capillarwände haben können (Abb. 8). Die Epithelien der Kanälchen sind bereits schwer im Sinne einer Nephrose geschädigt, die Kerne noch schwach färbbar. An anderen Glomeruli finden sich neben teilweisen Blut- oder Plasmastasen oft rote Blutkörperchen im Kapselraum. In den Schleifen und Schaltstücken liegen Blutkörperchen, stellenweise in so großen Mengen, daß es den Anschein erweckt, als könnten sich die Tiere in die Kanälchen hinein verbluten. Im Sediment finden sich zu dieser Zeit neben vereinzelt hyalinen Zylindern und Epithelien fast ausschließlich massenhaft Erythrocyten. Es muß also im Ablauf des allergischen Geschehens ganz plötzlich zu einer enormen Durchlässigkeit der Capillarschlingen kommen. Der genaue Zeitpunkt für diesen Augenblick läßt sich sehr schwer ermitteln. Bei den entnervten Tieren, die keine Erfolgsdosis bekamen, konnten diese Beobachtungen niemals gemacht werden.

An anderen Abschnitten der Niere tritt der Glomerulus nur noch schwach angefärbt hervor. Einzelne, häufig auch mehrere Schlingen sind einer umschriebenen Teilnekrose verfallen (Abb. 9). Bei wieder anderen Glomeruli ist jede normale Struktur völlig aufgehoben (Abb. 10, 11). Die Endothelien der *Bowmannschen* Kapsel sind geschwollen und liegen teilweise frei im Raum. Die Epithelien der Kanälchen sind völlig strukturlos, an mehreren Stellen sind die regressiven Veränderungen soweit vorgeschritten, daß es zu Verkalkungen gekommen ist.

In den hydronephrotisch erweiterten Sammelröhren liegen massenhafte Eiweißzylinder.

Fassen wir kurz zusammen, so läßt sich sagen, daß sich etwa 12 Stunden nach Entnervung und Verabfolgung des Antigens in die Vena auricularis ein morphologisch erkennbares Substrat eines allergisch-hypergischen Geschehens in der Niere nachweisen läßt. Der formale Ablauf des Geschehens geht auch hier von Stase und Fibrinthrombose in den Schlingen über Exsudat und Erythrocytenansammlungen im Kapselraum, Hämato-cylindrurie zu partiellen bzw. totalen Glomerulusnekrosen — letztere allerdings nur vereinzelt — bei gleichzeitiger schwerer Nephrose bis zur völligen Zellauflösung.

Vergleichen wir diese vom allgemeinen Kreislauf aus erzielten Veränderungen mit denen, die durch direkte Einführung des Antigens in die Nierenstrombahn erreicht wurden, so läßt sich sagen, daß in der Ausdrucksform des allergischen Geschehens keine wesentlichen Abweichungen zu verzeichnen sind, daß dagegen im Ablauf der Reaktionsgeschwindigkeit Unterschiede bestehen, was von vornherein zu erwarten war. Die Einführung der geringen Mengen von Antigen vom Ohre aus bringt es mit sich, daß ein großer Teil bereits gebunden und abgesättigt wird, bevor er in die Nierenstrombahn gelangt. Die noch freien in der

Blutbahn weiter kreisenden Antigene sind dann nicht mehr in der Lage, derartig rasante Veränderungen hervorzurufen, wie wir sie in unseren Versuchen im 2. Teile erzielen konnten. Aus diesem Grunde spielen sich die dem Wesen nach gleichbleibenden Schäden natürlich in protrahierter Weise ab und bedingen die zeitlichen Unterschiede in der Reaktionsgeschwindigkeit.

Die unseren Untersuchungen zugrunde liegenden Fragen haben also eine Klärung in dem Sinne gebracht, daß es möglich ist, durch eine annähernd vollständige Entnervung der Niere eines vorbehandelten Tieres eine geeignete Voraussetzung für das Zustandekommen einer hyperergischen Reaktion zu erzielen und schwere Schäden durch direkte Einführung des Antigens in die Nierenstrombahn sowie auch vom allgemeinen Kreislauf aus hervorzurufen.

Damit gewinnt die Anschauung, daß das Nervensystem für das Zustandekommen und für den Ablauf hyperergischer Reaktionen von grundsätzlicher Bedeutung ist, eine neue und wesentliche Stütze. Es kann heute als beinahe mit Sicherheit erwiesen gelten, daß im sensibilisierten Organismus die bloße Einführung des Antigens erst dann zu schweren erkennbaren Schäden führt, wenn am Orte der Auswirkung noch andere Komponenten zugleich wirksam werden. Die Bedeutung, die dabei dem Endothel zukommt, ist immer noch nicht allgemein bekannt genug. Sicherlich gehen auch z. B. *Masugi* und *Sato* von anderen Vorstellungen aus, wenn sie annehmen, daß für den negativen Ausfall bei vielen Tierversuchen allein die geringe Viscosität des Antigens schuld ist und sie das Fehlschlagen der Versuche von *Gerlach* und *Letterer* auf ungeeignete Auswahl des Antigens zurückzuführen. Es ist ganz sicher weder die Menge noch die Beschaffenheit des Serums von so wesentlicher Bedeutung, als vielmehr mindestens im gleichen Maße der durch ganz andere und mannigfache Maßnahmen zu beeinflussende Zustand des Endothels. Schon bei ganz geringen Mengen des Antigens und bei kürzester Verweildauer können schwere hyperergische Reaktionen zustande kommen. Das hängt ganz vom Zustand des Endothels ab mit dem das Antigen in Berührung kommt. Damit soll nur gesagt sein, daß man für das Zustandekommen des hyperergischen Schadens noch viel zu wenig die zahlreichen Komponenten im Organismus in Rechnung stellt.

Daß heute für manche Nierenerkrankungen und besonders für die Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis von vielen Autoren (*Vollhard*, *Fahr*, *Hemprich*, *Klinge*, *Masugi* und *Sato*, *Letterer* u. a.) eine hyperergische Reaktion der Niere eine unentbehrliche Voraussetzung ist, ist der Beweis für die Wichtigkeit der humoralen, cellulären Reaktionslage des Organismus und dessen Wert für die Ausbreitung der glomerulären Läsionen.

Die experimentellen Versuchsergebnisse von *Masugi* und *Sato*, *Hemp-
rich* u. a. legen die Annahme nahe, daß die diffuse Glomerulonephritis
auch beim Menschen durch das Einwirken eines Allergens von der Strom-
bahn aus im sensibilisierten Organismus zustande kommt. Dabei wird
nun aber immer die prinzipielle Frage offengelassen, inwieweit bei
der allergischen Gesamthaltung des Organismus das Allergen in der
Nierenstrombahn gerade eine besondere Anreicherung erfährt und einen
Schwellenwert erreicht, der für die Auslösung der intensiven allergischen
Schädigung dieses Organes nötig ist. Mit Recht hat *Rössle* darauf hin-
gewiesen, daß außer den verschiedenen Bedingungen, die die Niere von
vornherein zu allergischen Schädigungen disponieren lassen, das beson-
dere Maß der Blutversorgung und des Blutumsatzes, sowie die Ausschei-
dungsfunktion eine besonders wichtige Rolle spielen, die bei hinzu-
tretenden krankhaften Momenten eine zeitweilige Kreislaufstörung ver-
ursachen können und als Folge das Allergen in die Nierenstrombahn
abzuleiten imstande sind. Was nun diese hinzutretenden krankhaften
Momente betrifft, so können wir uns auf Grund unserer Versuchsergeb-
nisse wohl vorstellen, daß Störungen in der nervösen Regulation der
Nierenstrombahn einen jener wesentlichen Faktoren abgeben können,
da einerseits die Zirkulationsverhältnisse in dem Sinne geändert werden,
daß das kreisende Antigen in enge und intensivere Beziehungen mit der
Umgebung treten kann und andererseits auf einen durch die Entnervung
veränderten günstigen Boden trifft, um eine akute Einwirkung zu
gestalten, die dann zu den patho-histologischen Substraten schwerster
hypergisch glomerulärer Reaktionen führt.

Was die von uns eingangs erwähnten rätselhaften angio-neurotischen
Nierenblutungen Hysterischer betrifft, für die sich bisher keinerlei ana-
tomisch Substrate finden ließen, so läßt sich sagen, daß sie bei Störungen
der Nervenregulation sehr wohl erklärbar wären unter Hinzunahme
einer allergischen Komponente. Dafür würden jedenfalls unsere Unter-
suchungen sprechen.

Was für die Nierenblutungen gilt, gilt in gleicher Weise für die Albu-
minurien, für die als Ursache von zahlreichen Autoren eine direkte
Wirkung der Nerven angenommen wird.

Schließlich spricht auch die Tatsache, daß bei unseren Tieren, die
eine Lebensdauer von 24 Stunden bis 3 Tagen erreichten, nach Störung
des Bauchsympathicus und Gabe der Erfolgsdosis Erosionen bis zu
multiplen Geschwüren des Magens auftraten, dafür, daß neben Nerven-
einflüssen auch allergische Komponenten wirksam sein müssen.

An wichtiger Stelle derjenigen Erkrankungen, für die unsere Unter-
suchungen über den Zusammenhang zwischen Nerveneinfluß und Allergie
von Bedeutung sind, steht die *Raynaudsche* Gangrän. Was ihre Ursachen
betrifft, so weiß man, daß vererbte Disposition dabei eine hervor-

ragende Rolle spielt. Andererseits kennt man wieder zahlreiche äußere und innere Gelegenheitsursachen, die höchstens auslösend wirken können: Traumen, Frost, andauernde mechanische Reize und vor allem Infektionen. Sie können aber nicht die ganze Kausalität ausmachen und man ist gezwungen, auf ein unbekanntes Agens zurückzugreifen. Von pathologisch-anatomischer Seite wurden in zahlreichen Fällen endarteritische und endophlebitische Veränderungen der periphersten Gefäße gefunden (*Dehio*) und auffällige Wucherungen der Intima und Dilatation der Gefäße. Grobe Veränderungen an den großen sympathischen Ganglien wurden neuerdings von *Staemmler* beschrieben, der annimmt, daß diese Veränderungen einen Reizzustand in den Ganglien und eine Übererregbarkeit der Peripherie und damit die vasomotorischen Reizerscheinungen des Morbus Raynaud hervorrufen. Es will uns scheinen, als ob in diesen Zusammenhängen allergische Komponenten wirksam sein können. Bloße Reizerscheinungen und Übererregbarkeit der Peripherie erklären nicht die gefundenen Gefäßveränderungen und geben als solche noch keine Grundlage ab für endarteritische und endophlebitische Prozesse. Wenn aber die Ausschaltung der Nervenregulation im Serum-Hyperergieversuch den Weg bereitet für hyperergische Schäden, dann können sicher auch schwere vasomotorische Störungen bei der großen Ähnlichkeit, die die im Modellversuch erzielten Veränderungen mit jenen Gefäßbefunden haben, von großer Bedeutung sein in dem Sinne, daß bei neurovegetativ labiler Allgemeinkonstitution eine spezifische Allergie an die in ihrer Nervenregulation gestörten Gefäße lokalisiert wird. Es ist übrigens auch von Interesse, daß bei der *Raynaudschen* Gangrän nicht nur zahlreiche Fälle von Hämoglobinämie beschrieben sind (*Cassierer, Rietschel*), sondern auch intermittierende Albuminurien (*Barri*). Unter den vasomotorischen Störungen stehen bei der *Raynaudschen* Erkrankung die vasoconstrictorischen, bei unseren Versuchen die vasodilatatorischen Zustände im Vordergrund. Nun könnte jemand folgern, daß man gerade z. B. durch die therapeutische Maßnahme der periarteriellen Sympathektomie, wodurch ja die schweren Gefäßspasmen in Dilatation übergeführt werden, nach unseren Versuchsergebnissen geradezu den Keim legt für das Angreifen hyperergischer Schäden. Das hat nach unseren und vor allem nach den Untersuchungen von *Knepper*, der durch funktionelle und pharmakologische Erweiterung der Kranzgefäße im Hyperergieversuch schwere Schädigungen des Gefäßendothels sah, gewisse Wahrscheinlichkeiten. Es müßte erst weiteren klinischen Untersuchungen vorbehalten bleiben, festzustellen, ob nicht derartige therapeutische Maßnahmen bei entsprechender Überempfindlichkeit zwar symptomatische Erleichterung bringen, auf der andern Seite aber neuen Gefäßschäden den Weg bereiten.

Darüber hinaus ist der Zusammenhang zwischen nervöser Regulation und Allergie von besonderem Interesse bei den neurotischen Ödemen,

bei denen eine verminderte Dichte des Gefäßendothels angenommen wird und eine intermittierende abnorme Durchlässigkeit der Gefäße. Es kann heute als sehr wahrscheinlich gelten, daß der dem *Quinkeschen* Ödem so sehr nahestehenden chronisch rezidivierenden Urticaria, der Idiosynkrasie gegen gewisse Nahrungsmittel (Erdbeeren, Krebse) ein anaphylaktischer Vorgang zugrunde liegt, wenn auch der die Anaphylaxie erregende Stoff bisher unbekannt blieb. Alles eigentlich schon für sich genug Beweise, daß der Einfluß der Nerven für den Ablauf allergisch-hyperergischer Schäden nicht gleichgültig sein kann.

Selbst wenn man diese ganzen Zusammenhänge bei kritischer Betrachtung noch in Zweifel ziehen könnte, so steht doch die eine Tatsache fest, daß der Typ des neurovegetativ Gestörten mit einem Typ des Allergikers zusammenfällt beim Krankheitsbild des Heufiebers und Heuasthmas mit allen seinen Komplikationen. Betrachtet man in diesem Rahmen ähnliche Krankheitsbilder, so möchte man glauben, daß die gemeinsame Betrachtung von neurovegetativen Störungen und innerer Sekretion einerseits und allergischer und hyperergischer Reaktionen andererseits der Konstitutionspathologie weiteste Perspektiven eröffnen können.

Ergebnisse der Untersuchungen.

1. Es lassen sich an der Niere sensibilisierter Tiere nach Ausschaltung der physiologischen Nervenregulation pathologisch-anatomische Veränderungen auffinden, die für das Zustandekommen hyperergischer Gewebsreaktionen die geeigneten Voraussetzungen bieten.

2. Durch Einführung des Antigens in die Arteria renalis wurden in der entnervten Niere bei geringen Dosen und in kürzester Zeit alle Stadien hyperergischer Gewebsreaktionen erzeugt.

3. Es läßt sich durch Entnervung vom allgemeinen Kreislauf aus der hyperergische Schaden in die Niere lokalisieren. Die erzielten Veränderungen sind der Art nach die gleichen, wie sie nach direkter Einführung des Antigens in die Nierenstrombahn auftreten. Der Verlauf ist ein protrahierter.

Die physiologische Nervenregulation ist für den Ablauf allergisch-hyperergischer Gewebsreaktionen von allergrößter Bedeutung. Ihr Zustandekommen ist nach Ausschaltung der Nervenregulation erleichtert, ihr Ablauf ein schwererer. Auf Grund dieser Ergebnisse wird auf die großen klinischen Zusammenhänge zwischen Nerven und Allergie hingewiesen.

Schrifttum.

- Asher, L.*: Klin. Wschr. **1922 II**, 1559. — *Becher, E. u. W. Hülse*: Lehrbuch der speziellen Physiologie. Jena: G. Fischer 1935. — *Bergmann, G. v. u. Billigheimer*: Handbuch der inneren Medizin, Bd. 5, 2. Teil. Berlin: Julius Springer 1925. — *Bethe*: *Bergmanns* Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 9 u. 10. Berlin: Julius Springer 1927. — *Ellinger, Ph.*: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 4. Berlin: Julius Springer 1929. — *Fahr, Th.*: Handbuch *Henke-Lubarsch*, Bd. 6, 1. Teil. Berlin: Julius Springer 1925. — *Gellhorn*: Das Permeabilitätsproblem. Berlin: Julius Springer 1929. — *Haberland, H. F. O.*: Die operative Technik des Tierexperimentes. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1934. — *Hemprich, R.*: Z. exper. Path. u. Ther. **95** (1935). — *Jungmann u. Meyer*: Arch. f. exper. Path. **73**, 49 (1913). — *Kaiserling, H.*: Virchows Arch. **294**, 414 (1935). — *Klinge, F.*: Klin. Wschr. **1927 II**, 2265. — Erg. Path. **27** (1933; s. dort ausführliche Literaturangabe v. *Klinge* u. Mitarbeitern. — *Klinge, F.*: u. *R. Knepper*: Verh. dtsch. path. Ges. **1935**. — *Knepper, R. u. G. Waaler*: Virchows Arch. **294**, 587 (1935). — *Lasowski u. Kogan*: Virchows Arch. **292**, 428 (1934). — *Letterer, E.*: Zbl. Path. **58**, 121 (1933). — Festschr. f. *M. B. Schmidt*. — *Lewandowski*: Handbuch der Neurologie, Bd. 1. 1910. — *Masugi, M. u. Y. Sato*: Virchows Arch. **293**, 615 (1934). — *Müller, L. R.*: Die Lebensnerven. Berlin: Julius Springer 1924. — *Nordmann, M.*: Physiologic. Rev. **11**, Nr 1 (1931). — *Rieder, W.*: Arch. klin. Chir. **153** (1930). — *Rösle, R.*: Verh. dtsch. path. Ges. **1924**; Ref. Über Entzündung. — Verh. dtsch. path. Ges. **1931**, 189. — Wien. klin. Wschr. **1932**, Nr 20/21. — *Spielmeyer, W.*: Histopathologie des Nervensystems, Bd. 1. Berlin: Julius Springer 1922. — *Stammeler, M.*: Beitr. path. Anat. **71**, 388 (1923).
-