

(Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik Wien [Prof. *Hans Eppinger*].)

## Neue Befunde bei der experimentellen Trypsinvergiftung.

(Beitrag zur serös-exsudativen Nephropathie.)

Von

**Paul Geiser,**

hospitierender Arzt.

Mit 3 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 13. April 1942.)

Seit den Arbeiten *Gulekes* über die experimentelle Pankreasnekrose und den damit in Zusammenhang stehenden Untersuchungen *v. Bergmanns* über die Trypsinvergiftung darf als gesichert gelten, daß das bei der akuten Pankreasnekrose auftretende klinische Bild auf einer Trypsinintoxikation beruht. Obwohl also die toxische Wirkung dieses Ferments schon bald 40 Jahre bekannt ist, fehlen bisher noch Befunde, welche geeignet sind, das klinische Bild dieser Intoxikation auch morphologisch abzuklären. Wohl finden wir Arbeiten, welche über Veränderungen des Blutchemismus nach parenteraler Trypsinzufuhr berichten, so z. B., daß intravenöse Injektion von Trypsin beim Kaninchen zu Hypoglykämie, subcutane dagegen zu Hyperglykämie führt (*Monasterio*), ferner, daß es bei intravenöser Injektion zu einer Reststickstoffsteigerung bei gleichzeitiger Verminderung des Gesamtstickstoffes kommt (*Raab*), weiter, daß die experimentelle Pankreatitis beim Hunde eine Reststickstofferhöhung und Fibrinvermehrung bei gleichzeitiger Verminderung des Proteins und Serumalbumins verursacht (*Grassellino*). Dagegen fehlen bis heute noch genaue Angaben über *histologische Veränderungen im Verlaufe der akuten experimentellen Trypsinvergiftung*. Diese Lücke auszufüllen soll der Zweck unserer Arbeit sein. Gleichzeitig soll versucht werden, einen kleinen Beitrag zur Permeabilitätsstörung der Nierencapillaren zu liefern. Seit den Untersuchungen von *Fuchs* und *Popper* über die Gewebsspalten der Niere einerseits, über die Blut- und Saftströmung andererseits, weiter seit den Arbeiten *Randeraths* über die Nephrosen, *Coroninis* über Frühveränderungen toxisch geschädigter Nieren und *Albrichs* über die Bedeutung des Vitamin B-Komplexes für die Niere, ist auch in der Nierenpathologie die Capillarpermeabilität in den Brennpunkt des Interesses gerückt. Die experimentelle Erzeugung einer Permeabilitätsstörung der Nierencapillaren dürfte für die zukünftige Erforschung der Nierenfunktionsstörungen richtunggebend sein. Wir glauben deshalb, daß es von Interesse ist,

einen der vielen möglichen Wege zu zeigen, wie eine solche Störung auf einfache Weise rasch und sicher erzeugt werden kann.

Bei der experimentellen Durchführung haben wir uns ganz an die Angaben *v. Bergmanns* gehalten und seine Versuche einfach wiederholt. Wir verwendeten 6 Hunde im Gewicht von 11,5—21 kg, denen 3,5 bis 5 g Trypsin „Merck“ intraperitoneal injiziert wurden. Wir haben das Trypsin nach der Vorschrift *v. Bergmanns* in 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöst und jeweilig 10 Tropfen einer 20%igen Natriumcarbonatlösung zugefügt. Vor der Injektion wurde die Lösung auf Körpertemperatur gebracht. Auf eine Sterilisierung wurde verzichtet, d. h. wir unterließen es, die Trypsinlösung vorher durch ein bakterien-dichtes Filter zu schicken, da *v. Bergmann* in vergleichenden Untersuchungen die Überflüssigkeit der absoluten Keimfreiheit für diese Versuchsergebnisse festgestellt hat. Wir haben bei den Tieren das Verhalten der Körpertemperatur, der Erythrocyten und Leukocyten, des Blutzuckers, des Rest- und Gesamt-N, des Fibrinogens und des Albuminglobulinverhältnisses und nach Möglichkeit auch das des Urins geprüft. 6—7 Stunden nach der intraperitonealen Injektion wurden die Tiere durch massive Luftembolie rasch getötet und sofort sezirt. Zur mikroskopischen Untersuchung gelangten: Niere, Leber, Herzmuskel, Herzklappe, Lunge, Milz, Nebenniere, Pankreas, Magen, Duodenum, Gehirn (Einbettung in Carnoy und Formol, Niere auch in *Altmannscher* Flüssigkeit).

Was das klinische Bild anbelangt, so ist es durch den allmählich zunehmenden Kollaps charakterisiert. Nach 1—2 Stunden sind die Tiere schon sehr matt, erheben sich nur noch mühsam, werden apathisch, häufig kommt es zu Erbrechen. Als äußeres Zeichen des protoplasmatischen Kollapses sehen wir schon nach 2 Stunden, daß die Schnauze des Tieres ganz trocken wird. Die Temperatur läßt große Abweichungen von der Norm nicht erkennen. Anfänglich tritt oft eine Erhöhung um einige Zehntel Grade ein, welche meist im Verlaufe der 2. Stunde zurückgeht. Untertemperaturen haben wir innerhalb der 6 Stunden keine gesehen. Das erklärt sich wohl daraus, daß die ursprünglich fiebererzeugende Wirkung der Trypsininjektion durch den sich entwickelnden Kollaps kompensiert wird, so daß Normaltemperatur resultiert. Die Bluteindickung läßt sich mit absoluter Regelmäßigkeit nachweisen. In Tabelle 1 sind die Werte zusammengestellt. Es ist daraus ersichtlich, daß der Plasmaaustritt aus dem Blut meistens schon nach 1 Stunde deutlich ist und sich im Verlaufe der 2. Stunde noch weiter verstärkt, gewöhnlich ist nach 6 Stunden der Erythrocytenwert nicht mehr wesentlich gestiegen. Ein Abweichen von diesem Verhalten ist lediglich bei Tier 4 zu konstatieren, bei welchem die Eindickung erst gegen Ende der Intoxikation aufgetreten ist. Das Verhalten der Leukocyten, das wir nebenbei kontrollierten, ergab Werte bis zu 36 000 nach 6 Stunden.

Von Interesse erschienen uns auch die Veränderungen des Blutzuckerspiegels. Es kann nach 1 Stunde zu einem Ansteigen um 10—40 mg-% kommen, dieser Wert bleibt etwa über 1 Stunde bestehen, um nachher wieder zum Ausgangspunkt abzusinken. Die Werte bewegen sich jedoch nie in der Nähe der Nierenschwelle.

Tabelle 1.

Tier	Gewicht in kg	Trypsin in g	Erythrocytenwerte in Millionen			
			Vorwert	nach 1 Std.	nach 2 Std.	nach 6 Std.
1	14	4	7,2	8,3	10,8	10,9
2	14,5	5	5,9	8,6	11,7	13,1
3	11,5	4	10,3	13,8	14,6	15,0
4	13	4	7,1	7,0	6,3	10,6
5	12,5	3,5	8,3	10,8	11,8	11,3
6	21	5	9,2	10,7	11,9	12,8

Die im Schrifttum angegebene Rest-N-Erhöhung konnten wir regelmäßig nachweisen, unsere Werte (6 Stunden nach der Injektion) liegen zwischen 40—80 mg-% bei Ausgangswerten zwischen 20—35 mg-%. Was das Fibrinogen und den Albumin-Globulinquotienten anbetrifft, zeigen unsere Resultate keine Gesetzmäßigkeit, so daß wir von einer Verwertung absehen. Dagegen war eine leichte Gesamt-N-Verminderung immer vorhanden.

Bei 4 Tieren konnten wir Urin zur Untersuchung erhalten. Der Zuckernachweis war in allen Fällen positiv (bis 0,7%), während wir Eiweiß nur 2mal in Spuren finden konnten. Die Glykosurie erscheint uns deshalb von Bedeutung, als sie durch die Blutzuckerwerte nicht erklärt wird.

Die Zusammenfassung der klinischen Befunde ergibt also: Kollaps, Bluteindickung, Leukocytose, flüchtige leichte Hyperglykämie, Rest-N-Steigerung, Verminderung des Gesamt-N, Glykosurie. Diese Vielfältigkeit der klinischen Symptome reizt dazu auf, sich um eine morphologische Deutung zu bemühen.

Den Obduktionsbefund geben wir auf das Wesentlichste beschränkt wieder, da ja diese Veränderungen schon hinlänglich bekannt sind:

Die Bauchhöhle enthält reichlich blutige Flüssigkeit. Serosa visceralis und parietalis sind stark injiziert und weisen punkt- und spritzerförmige Blutungen auf, besonders stark haben wir diese in einem Fall an der Serosa der Magenvorderwand gesehen. Das Bauchfell ist matt und hie und da sind schon feinste wegziehbare Beläge auf den Darmschlingen erkennbar. Das große Netz wird von zahlreichen Blutungen durchsetzt. Die Darmschlingen sind ziemlich kontrahiert. In den Pleurahöhlen fehlt fremder Inhalt, die Lungen sind kollabiert. Der Herzbeutel ist gespannt und liegt dem Herzen fest an, welches von spiegelndem Epikard überzogen wird. Im rechten Herzen, das ballonartig aufgetrieben ist, findet sich reichlich schaumiges Blut (Luftembolie). Subendokardial sind in der Ausflußbahn des linken Herzens hie und da Blutungen erkennbar. Der Klappenapparat ist intakt, einzig finden wir häufig eine deutliche Quellung der Mitral- oder Tricuspidalsegel (meist ist es

das aortale Segel der Mitrals), die Klappe fühlt sich dann deutlich sulzig an. Nicht selten sind feine Blutungen auf einem solchen Segel erkennbar, die Sehnenfäden sind vollständig zart. Der Herzmuskel weist einen mäßig vermehrten Blut- und Saftgehalt auf, ist ordentlich transparent. Die Lungen lassen außer einer gelegentlichen Blutvermehrung nichts Besonderes erkennen. Die Leber ist auf Schnitt blutüberfüllt, der Saftgehalt ist stark vermehrt, nach Abstreifen der Flüssigkeit ist die Läppchenzeichnung verwaschen, das Parenchym mäßig trüb. Im Gebiete des Gallenblasenbettes ist das Gewebe saftreich, beim Einschnneiden fließt hier vermehrt Flüssigkeit ab. Die Milz zeigt ein festes, eher blutarmes Gewebe von deutlicher Follikel- und Trabekelzeichnung. Die Nierenkapsel läßt sich meist gut lösen. Die Nieren erscheinen von etwas dunklerer Farbe. Auf der Schnittfläche ist das Gewebe vermehrt bluthaltig. Auch nach Abstreifen der blutigen Flüssigkeit sieht das Gewebe noch wie mit Wasser übergossen aus, die Transparenz ist kaum vermindert. Die Nierenbeckenschleimhaut ist blaßrosa, ohne Blutungen. Die Nebennieren bieten keinen besonderen Befund, ebenso ist das Pankreas ohne Auffälligkeiten. Der Magen zeigt eine mäßig succulente Schleimhaut mit einem gegen den Pylorus zu stärker werdenden lividen Farbton. Die Magenwandung ist auf dem Durchschnitt verbreitert. Im Duodenum besteht nur eine leichte ödematöse Quellung der Wandung, oberflächliche Substanzdefekte sind nirgends festzustellen. Der übrige Darm weist außer einem leichten Ödem und den schon beschriebenen Serosablutungen keinen Befund auf. Auch am Gehirn konnten wir weder eine besondere Saftvermehrung noch herdförmige Veränderungen auf Frontalschnitten feststellen. Die Ventrikel sind nicht eingengt. Nicht seziert wurden Hals- und Beckenorgane.

Den mikroskopischen Befund beginnen wir mit der *Niere*: Schon mit schwacher Vergrößerung sind hier Veränderungen an den Glomeruli erkennbar, die für die Funktion von tiefgreifender Bedeutung sein müssen. Der Großteil der Glomerulusschlingen ist mit Erythrocyten strotzend gefüllt. Der Glomerulus als ganzes ist ziemlich groß, die *Bowmansche* Kapsel erscheint ödematös verdickt. Im Kapselraum sind häufig teils homogene, teils fein präzipitierte strukturlose Massen erkennbar, welche ein verschiedenes färberisches Verhalten aufweisen können: Mit Eosin werden sie entweder nur schwach rötlich oder aber auch distinkt rot gefärbt, das letztere trifft besonders für die feinen granulaartigen Schollen zu, welche bei *Pasini*-Färbung in rotem Farbton aufleuchten. Ist es zum Austritt größerer Eiweißmassen gekommen, so kann der Glomerulus vollständig kollabieren (Abb. 1). Wenn wir nun mit starkem System die Gefäßknäuel genauer analysieren, so sehen wir außer der Hyperämie sehr häufig eine Quellung der Capillarwandung (Abb. 2), welche sowohl das Endothel als auch das Grundhäutchen umfaßt. Die Endothelkerne springen nicht selten ins Lumen vor. Die Verquellung des Grundhäutchens läßt sich im färberischen Verhalten recht deutlich feststellen, indem bei der *Pasini*-Färbung anstatt der gewöhnlichen Blaufärbung ein intensiv roter Saum um das Capillarendothelrohr herum auftritt. An solchen Stellen haften dann der Außenseite der fibrinoid verquollenen Capillarwandung feinschollige, bei *Pasini*-Färbung tiefrote Niederschläge an. Es lassen sich sogar Capillarschlingen auffinden, deren Wandung geradezu in Auflösung begriffen ist, in einigen

Fällen sehen wir fibrinoide Thromben, welche das Schlingenlumen vollständig ausfüllen. Das bildet jedoch nicht die Regel und ist nur ausnahmsweise anzutreffen. Häufig erscheint auch das bindegewebige Gerüst des Glomerulus einer Quellung zu unterliegen. Diese kann im Extremfall so stark sein, daß der Gefäßknäuel vollständig anämisiert wird. Die „Deckepithelien“, welche wir ja als Pericyten aufzufassen haben, erscheinen ebenfalls vergrößert und wölben sich nicht selten gegen das Capillarlumen zu vor. Die Kernvermehrung im Glomerulus ist nicht sehr ausgeprägt. Ebenso fehlen Veränderungen im Gebiete der Vasa afferentia und der Macula densa. Die Quellung der *Bowmanschen*

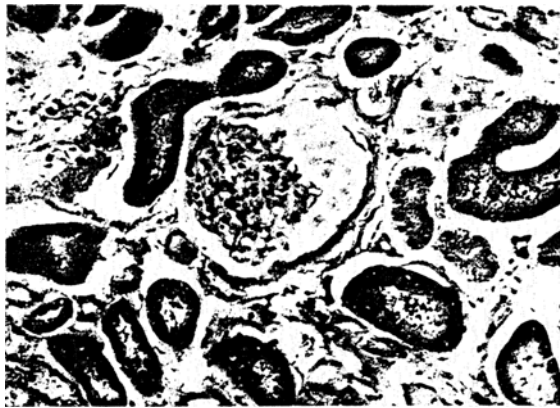


Abb. 1. Kollabierter Glomerulus mit homogenen Eiweißmassen im Kapselraum. Quellung der *Bowmanschen* Kapsel. In den Tubuli granulaartige Eiweißniederschläge. Hämalaun-Eosin. Vergr. 170fach.

Kapsel hängt offensichtlich von der Stärke des Eiweißaustrittes in den Kapselraum ab. Das Kapselepithel erscheint kaum wesentlich höher, die Epithelkerne springen deutlich vor. Wenden wir uns nun dem epithelialen Anteil der Rinde zu, so können wir ganz generell die Feststellung machen, daß die Epithelien der Tubuli durchweg gut erhalten sind, Epithelnekrosen sind nirgends zu erkennen. Dagegen fallen in den Hauptstücken Veränderungen auf, die für die Funktion von Bedeutung sein müssen. Ein Lumen ist hier häufig nur als schmaler Spalt nachweisbar, an dieser Epithelschwellung erscheint vor allem der Wabensaum beteiligt zu sein, er bildet ein bei *Pasini*-Färbung breites, blaues, auffallend deutlich gestreiftes Band. Die basale Stäbchenstruktur dagegen ist oft undeutlich und verwaschen, da hier zahlreiche unscharf begrenzte, gegen den Wabensaum zu ziehende „Kanäle“ in Form von hellen Streifen erkennbar sind, zum Teil kommt es zur Bildung richtiger Flüssigkeitsvakuolen oder auch zu Einschlüssen in Form kleinerer und größerer tiefroter Granula. Die Zellkerne sind nicht immer deutlich zu erkennen,

daneben finden sich aber auch solche, die bei *Pasini*-Färbung leuchtendrot hervortreten oder deren Kernmembran dieses Verhalten zeigt (Eiweiß-resorption). Im Lumen der Hauptstücke sind Eiweißgranula in wechselnder Zahl vorhanden. Die Basalmembran erscheint hier überall gut erhalten, eine ausgesprochene Verdickung ist nicht nachweisbar. Die



Abb. 2. Ausschnitt aus einem Glomerulus mit Kapselraum und *Bowmanscher* Kapse. Diese ist ödematös gequollen. Die Capillarschlingen sind maximal erweitert, ihre Wand ist verquollen, an der Außenseite mit feinen Eiweißmassen belegt, welche auch im Kapselraum zu finden sind. Die Quellung der Pericyten und Endothelien ist deutlich. Hämalaun-Eosin. Vergr. etwa 1200fach.

Faserhülle ist ebenfalls zart. Die übrigen Abschnitte zeigen keine Änderung der Struktur. Bei *Altmann*-Färbung weisen die Plastosomen in allen Abschnitten das übliche Verhalten auf. In Sudanpräparaten finden sich herdförmig angeordnete Fettablagerungen in den Tubulusepithelien, insbesondere in denen der Hauptstücke. Feinste sudanophile Körnchen können wir mehrfach in den gequollenen *Bowmanschen* Kapseln erkennen. Die Glomeruli resorptivi an der Rindenmarkgrenze erscheinen hyperämisch, ihre Wandungen weisen eine Quellung mäßigen

Grades auf. Das Nierenmark macht als ganzes einen sehr stark durchsafteten Eindruck.

In der *Leber* sind die Veränderungen in wechselnder Stärke ausgebildet, was offenbar von der Dosierung des Trypsins abhängig ist. Die Lebercapillaren sind erweitert, die Erweiterung betrifft die Zentralvene und die zentralen Läppchenbezirke am stärksten. Die *Dissesehen* Räume weisen ein nicht immer gleichartiges Verhalten auf. In Abb. 3

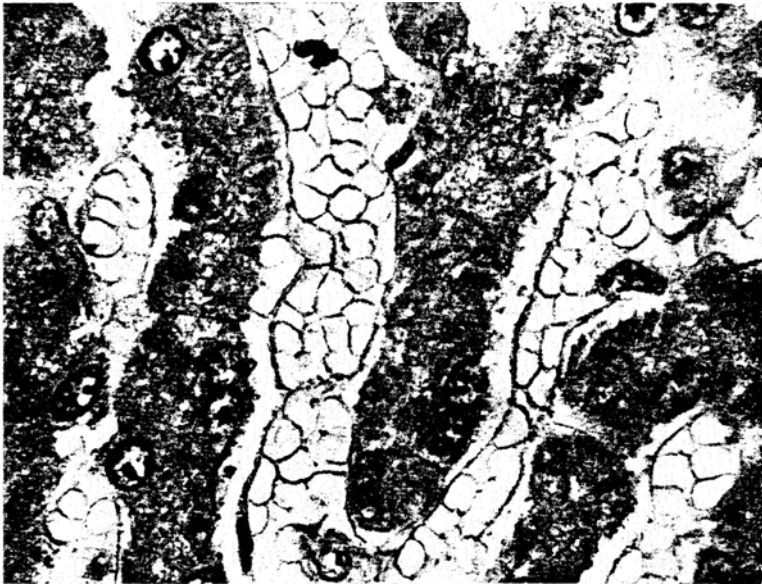


Abb. 3. Weite strotzend gefüllte Lebercapillaren mit verdickter Wandung. Die klaffenden *Dissesehen* Räume enthalten feinschollige Eiweißmassen, zum Teil auch Erythrocyten. Hämalaun-Eosin. Vergr. etwa 1200fach.

sehen wir den Extremfall abgebildet. Die *Dissesehen* Spalten sind hier weit offen, enthalten neben feinscholligen Massen nicht selten auch Erythrocyten. Die Wandung der Lebercapillaren ist verdickt, an der Außenseite sind die durchgetretenen Eiweißmassen in Form feinsten Wärrchenbildungen erkennbar. Nicht immer aber ist die seröse Hepatitis so ausgeprägt oder bis zur hämorrhagischen Form gesteigert und wir sehen Übergangsformen zu leichteren Veränderungen, bei denen es einzig noch zu einer Verdickung der Capillarwand gekommen ist. Die *Kupffer*-schen Sternzellen sind durch die bisweilen sehr starke Schwellung des Zelleibes leicht zu erkennen. Sie lassen sich am schönsten darstellen durch die Kresylechtviolettffärbung nach *Schultz*. Sie zeigen hier deutliche Metachromasie, indem sich das Protoplasma violettrot bis leuchtendrot anfärbt. Dies trifft wohl nicht bei allen *Kupffer*-Zellen zu, sondern

scheint oft herdförmig ausgebildet in der Nachbarschaft größerer Gefäße oder auch in der Nähe der Leberkapsel. Dieses metachromatische Verhalten der Sternzellen fassen wir als eine mukoide Quellung auf. Mit dieser Färbung läßt sich in den Periportalfeldern nicht selten ein leichtes Ödem färberisch darstellen, insbesondere aber auch in der Adventitia größerer Gefäße. Das ödematöse Bindegewebe färbt sich zartrosa an. Die Leberzellen lassen außer einer feintropfigen diffusen Verfettung mäßigen Grades keine schweren Veränderungen erkennen. Einzig fällt bei der *Pasini*-Färbung auf, daß hie und da im Protoplasma große, sich rot anfärbende Schollen sichtbar sind (Eiweißresorption). Dies ist jedoch nur ausnahmsweise festzustellen. Bei einzelnen Längsschnitten durch die Vv. hepaticae berühren sich die in die Wandung eingelassenen Muskelpolster beinahe, so daß man geneigt ist auf einen Kontraktionszustand zu schließen, soweit sich das aus histologischen Präparaten überhaupt beurteilen läßt. Die ödematöse Durchtränkung des Gallenblasenbettes ist verschieden stark ausgeprägt und entspricht ziemlich genau dem Grade der serösen Entzündung der Leber überhaupt. Das wird uns verständlich, wenn wir bedenken, daß ja nach *Eppinger* das Gallenblasenbett als ein Niveaugefäß für das Lymphgefäßsystem der Leber anzusehen ist. Bei Sudanfärbung sind außer in den Leberzellen Fettablagerungen in den Sternzellen und in den Gallengangsepithelien erkennbar.

Im *Herzmuskel* lassen die Capillarwände auf Querschnitten nur eine sehr geringfügige Quellung nachweisen, die Pericyten erscheinen etwas groß. Die makroskopisch durch ihre Quellung aufgefallenen *Herzklappen* zeigen außer einer ödematösen Auflockerung des Gewebes und gelegentlichen Blutungen keine Veränderungen, nur in einem Falle fanden wir zudem noch Lymphocyten und Plasmazellansammlungen in geringerer Zahl. Die *Lungencapillaren* sind mäßig erweitert, ein leichtes Lungenödem war nur einmal deutlich. Die *Milz* zeigt auffallend geringe Blutfülle, in der Pulpa sind die Leukocyten vermehrt. Eine ödematöse Auflockerung hier zu beurteilen ist schwierig. Einzig das etwas weite Auseinanderliegen der Zellkerne und auch eine leichte Aufsplitterung der Muskelbündel in den Trabekeln läßt an die Möglichkeit denken. Im *Magen* ist ein mäßiges Ödem, das alle Schichten der Wandung erfaßt, nachweisbar, am stärksten gewöhnlich in der Submucosa. Ebenso liegen die Verhältnisse in der Schleimhaut des *Duodenums*, nur daß die seröse Durchtränkung noch schwächer ausgebildet ist. Nie sind im Magen und Duodenum die Veränderungen so ausgeprägt wie sie durch *Eppinger* und *Leuchtenberger* für die Histaminvergiftung bekannt geworden sind. Das *Pankreas* ist mikroskopisch ohne Besonderheiten, ebenso die Nebennieren, bei denen es hie und da zu frischen Rindenblutungen gekommen ist. Im *Gehirn* lassen sich die Zeichen der Capillarläsion in Form von feinen Blutungen sehr schön nachweisen. So kann man in der Brücke oder auch in der Großhirnrinde mitunter kleinste Blutseen antreffen, in denen zwei konzentrisch liegende Ringe die Capillarwand einerseits und die Lymphgefäßwand andererseits noch andeuten.

Wir wollen nun im folgenden versuchen, klinisches und morphologisches Geschehen zu einer Einheit zu verschmelzen, um so zu einer klaren Deutung der Trypsinvergiftung zu kommen. Die schon lange bekannte



Erhöhung des Rest-N dürfte jetzt einer Erklärung zugänglich sein. Wir sind zunächst geneigt, die doch sehr erhebliche Nierenveränderung dafür anzuschuldigen. Wir können uns dabei vorstellen, daß es zu einer vermehrten Rückresorption der Eiweißschlacken in den Hauptstückchen kommt. Diese Auffassung der Rest-N-Steigerung als „Rückresorptionsurämie“ hat insofern seine Berechtigung, als, wie wir unten noch sehen werden, eine Funktionsänderung des Hauptstückepithels wirklich nachweisbar ist. Wir dürfen es aber nicht unterlassen, auch die Möglichkeit der vermehrten Bildung der Eiweißabbauprodukte durch ein erhöhtes Eiweißangebot an die Leber als Ursache ins Auge zu fassen, d. h. also in der Rest-N-Erhöhung eine „Produktionsurämie“ im Sinne von *Dohmen* zu sehen. Daß es in der Leber zu einer vermehrten Eiweißresorption kommt, dafür spricht die mukoide Quellung der Sternzellen und der gelegentliche Befund größerer Eiweißschollen in den Leberzellen. Ferner glauben wir auch in diesem Sinne verwerten zu können, daß wir die stärkste Rest-N-Steigerung bei den 2 Tieren gefunden haben, bei denen auch die seröse Hepatitis am ausgesprochensten war. Wir hätten es dann also mit einer intermediären Störung im Eiweißabbau zu tun, die ja nach *Nonnenbruch* für das hepatorenale Syndrom charakteristisch ist. Wir glauben deshalb, daß die Trypsinvergiftung Beziehungen zum hepatorenalen Syndrom aufweist und sind der Ansicht, daß die Rest-N-Erhöhung sowohl produktiv als resorptiv bedingt ist.

Die Glykosurie stellt ein weiteres Problem dar, das einiger Erklärungen bedarf. Daß sie renalen Ursprungs ist, kann nicht bezweifelt werden, da die flüchtige äußerst geringfügige Hyperglykämie bei normaler Nierenfunktion als Ursache nicht in Betracht kommt. Diese leichte Blutzuckererhöhung kann wohl als Adrenalinwirkung gedeutet werden, da der sich entwickelnde Kollaps eine gegenregulatorische Adrenalinausschüttung nach sich zieht. Die Glykosurie dagegen ist tubulär bedingt, d. h. die Rückresorption des Zuckers durch das Tubulusepithel ist vermindert, das Nierenfilter damit durchlässig geworden. Daß die Hauptstückepithelien eine Funktionsänderung erfahren, ist damit bewiesen. Auch das morphologische Verhalten spricht dafür. Der stark gestreifte Wabensaum ist nach *v. Möllendorff* als eine Funktionssteigerung aufzufassen. Der Wabensaum, der als elektiv dialysierende Membran angesprochen werden kann, ist für Zucker vermindert durchlässig geworden. Ob das auf einer Resorption des in den Kanälchen befindlichen Eiweißes beruht, also quasi auf einer Blockierung der Hauptstückepithelien für die Zuckerresorption durch Aufnahme von Eiweißsubstanzen, möchten wir nicht entscheiden. Auf jeden Fall sprechen klinisches und morphologisches Verhalten für eine Funktionsänderung der Hauptstückepithelien. Solche renalen Glykosurien finden wir nach *Cushny* außer beim Phloridzindibabetes bei Vergiftungen mit

Quecksilber, Chrom, Uran und Cantharidin, und zwar häufig in milden Vergiftungsfällen, die Glykosurie soll hier der Albuminurie vorausgehen. Somit müßten wir also in diesen Fällen die renale Glykosurie als erstes indirektes Zeichen der Permeabilitätsstörung im Glomerulus mit Übertritt von Eiweiß in die Kanälchen auffassen, was offenbar zu einer Änderung der elektiven Resorptivleistung der Hauptstückepithelien führt.

Kollaps, Bluteindickung, Leukocytose und Gesamt-N-Verminderung bedürfen keiner weiteren Besprechung mehr, da ihr Ursprung ja auf der Hand liegt. Dagegen erscheint es notwendig, auf die Nierenveränderung nochmals einzugehen, um sie zu klassifizieren. Wenn wir dazu das klassische Einteilungsschema von *Fahr* verwenden, so scheint es sehr naheliegend, von einer frischen, eben beginnenden Glomerulonephrose zu sprechen. Immerhin dürfen wir nicht außer Acht lassen, daß es sich um ganz junge Stadien einer akuten Glomerulonephritis handeln könnte. Ziehen wir zum Vergleich die Befunde bei der experimentellen allergischen Glomerulonephritis heran, wie sie von *Masugi* und Mitarbeitern, von *Weiss* und von *Hemprich* dargestellt sind, so ist zunächst die Ähnlichkeit gering. Wir dürfen dabei aber nicht vergessen, daß die Veränderungen, die wir erzielt haben, wenige Stunden alt sind, während bei der Masuginephritis diese allerjüngsten Stadien nur von *Hemprich* untersucht wurden, er schreibt: „Die Glomerulonephritis beginnt mit einer Hyperämie der Arteriolen und Glomerulusschlingen und führt im weiteren Verlauf zu einer teils mehr serös-exsudativen, teils mehr proliferativen Form der Entzündung“. In diesem Stadium muß also eine Entscheidung schwer fallen. Insbesondere schien uns auch das Auftreten von fibrinoiden Thromben, in den Glomerulusschlingen, das man in einzelnen Fällen beobachten kann, eher in der Richtung der Glomerulonephritis zu weisen. Wir halten es deshalb für besser, ganz vorurteilslos von einer *serös-exsudativen Nephropathie* zu sprechen. Diese wäre demnach gekennzeichnet durch eine Schwellung der Glomeruli mit starker Hyperämie der Capillarschlingen. Gleichzeitig treten Quellungen der Capillarwandung auf. Die Deckzellen und Endothelien schwellen an, bei Übergreifen des Ödems auf das bindegewebige Gerüst kann es — erst sekundär aber — zu einer Anämisierung des Glomerulus durch Verquellung kommen. Im Kapselraum ist oft Eiweiß anzutreffen, größere Eiweißexsudationen führen zur Kompression der Glomerulusschlingen und Kollaps derselben. Die *Bowmansche* Kapsel ist ödematös verdickt. Im Bereich des rete mirabile venosum resorbens (*Fuchs* und *Popper*) besteht ebenfalls Hyperämie und Capillarwandquellung. Die Marksubstanz ist ödematös gelockert. Außerdem finden wir in den Hauptstückepithelien die Zeichen einer gesteigerten Funktion.

Es verbleibt noch die Frage, wodurch eigentlich die Veränderungen hervorgerufen werden. Ist es wirklich eine direkte Trypsinwirkung oder sind es die durch dieses proteolytische Ferment entstehenden Eiweißabbauprodukte? Diese Frage ist durch die Untersuchungen von *Baumann* schon weitgehend geklärt worden. Er konnte bei der experimentellen akuten Pankreasnekrose ein vermehrtes Auftreten von aktivem Trypsin im Urin nachweisen. Wir sind deshalb geneigt, auch die Nierenveränderung als direkte Trypsinwirkung aufzufassen. Die Möglichkeit, durch ein körpereigenes proteolytisches Ferment eine serös-exsudative Nephropathie erzeugen zu können, dürfte für die experimentelle Erforschung der Nierenphysiologie und -pathologie nicht ohne Bedeutung sein. Da es nach *Folhard* als verfehlt betrachtet werden muß, von der pathologisch veränderten Funktion experimentell geschädigter Nieren auf den normalen Vorgang der Harnbereitung Rückschlüsse zu ziehen, so begnügen wir uns damit, festzustellen, daß die bei der Trypsinvergiftung auftretende serös-exsudative Nephropathie uns in schöner Weise das Studium von Filtration und Rückresorption bei Störung der gerichteten Permeabilität (*Eppinger*) gestattet.

#### Zusammenfassung.

In Wiederholung der Versuche v. *Bergmanns* gelangte das klinische und morphologische Verhalten von 6 Hunden bei der experimentellen Trypsinvergiftung zur Untersuchung. Nach intraperitonealer Injektion von 0,25—0,35 g Trypsin „Merck“ pro Kilogramm Körpergewicht kommt es zu Kollaps, Bluteindickung, Leukocytose, flüchtiger leichter Hyperglykämie, Rest-N-Steigerung, Verminderung des Gesamt-N und zur Glykosurie. Eine Erklärung finden diese Ergebnisse durch den Obduktionsbefund und die histologischen Organveränderungen: Hämorrhagische Peritonitis, serös-exsudative Nephropathie und seröse Hepatitis. Als Zeichen der allgemeinen Endothelläsion finden sich petechiale Blutungen des Gehirns, Ödem und Blutungen der Mitralsegel. Es werden die Ursachen der Rest-N-Steigerung erörtert und die Beziehungen zum hepatorenalen Syndrom gestreift. Die Glykosurie wird als renal bedingt erkannt und auf eine Funktionsänderung des Hauptstückepithels zurückgeführt, welches im übrigen die Zeichen einer gesteigerten Tätigkeit aufweist. Es werden weiter die Beziehungen der erzielten Nierenveränderung zur Glomerulonephrose und Glomerulonephritis erwähnt und die Bezeichnung als serös-exsudative Nephropathie in Vorschlag gebracht. Diese wird auf eine direkte Trypsinwirkung zurückgeführt. Im Trypsin scheint ein weiterer Stoff gefunden zu sein, welcher geeignet ist, unsere Kenntnisse über die Störungen der Capillarpermeabilität zu fördern.

## Schrifttum.

- Albrich*: Erg. inn. Med. (im Druck). — *Baumann*: Z. exper. Med. **91**, 120 (1933). — *Bergmann, v.*: Z. exper. Path. u. Ther. **3**, 401 (1906). — *Coronini*: Virchows Arch. **300**, 594 (1937). — *Cushny*: Die Absonderung des Harns. Jena: Gustav Fischer 1926. — *Dohmen*: Erg. inn. Med. **61**, 207 (1942). — *Eppinger, Kaunitz u. Popper*: Die seröse Entzündung. Wien: Springer 1935. — *Eppinger u. Leuchtenberger*: Z. exper. Med. **85**, 585 (1932). — *Fahr*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie von *Henke-Lubarsch*, Bd. VI, 1. und 2.. — *Fuchs u. Popper*: Virchows Arch. **299**, 203 (1937). — Erg. inn. Med. **54**, 1 (1938). — *Grasselino*: Kongreß-Zbl. inn. Med. **92**, 184 (1938). — *Guleke*: Arch. klin. Chir. **78**, 845 (1906); **85**, 615 (1908). — *Hemprich*: Z. exper. Med. **95**, 304 (1935). — *Masugi*: Beitr. path. Anat. **91**, 82 (1933); **92**, 452 (1934). — *Masugi u. Isibasi*: Beitr. path. Anat. **96**, 391 (1936). — *Möllendorf, v.*: Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. VII/1, 2. — *Monasterio*: Kongreßzbl. inn. Med. **74**, 277 (1934). — *Nonnenbruch*: Z. klin. Med. **131**, 524 (1937). — Münch. med. Wschr. **1942 I**, 146. — *Raab*: Z. exper. Med. **97**, 588 (1936). — *Randerath*: Erg. Path. **32**, 91 (1937). — *Schultz*: Münch. med. Wschr. **1922 I**, 371. — *Volhard*: Handbuch der inn. Medizin, Bd. VI, 1. — *Weiss*: Beitr. path. Anat. **96**, 111 (1935).