

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
(Direktor: Prof. Dr. E. LETTERER).

Bioptische und histologische Studien zur Masugi-Nephritis am Frosch.

Von

ERICH LETTERER und GERHARD SEYBOLD.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. November 1949.)

Auf Grund seiner Studien an der terminalen Strombahn hat RICKER auch für die akute Glomerulonephritis bestimmte Kreislaufphänomene am Glomerulus als Beginn des pathischen Prozesses gefordert. Nach seiner Ansicht besteht zu Anfang der Glomerulonephritis „eine peristatische Hyperämie, die sich zu vorübergehender Stase roten Blutes steigert.“ RÖSSLE und FRÖHLICH beobachteten in den Studien über „die Merkmale der Entzündung im allergischen Organismus“ am lebenden Tier charakteristische Gefäßreaktionen des durch Sensibilisierung anaphylaktisch gewordenen Frosches.

Durch die Arbeiten von FRÖHLICH, FRIEDBERGER und MITA, HEFFTER, KRITSCHESKY und BIRGER, FRIEDE und EBERT, in neuerer Zeit von RIENMÜLLER, sowie HEINZEL ist die Möglichkeit anaphylaktisch zu reagieren, für Kaltblüter sichergestellt.

LETTERER unternahm 1932 den Versuch, unter bioptischer Betrachtung den Glomerulus auf seine Fähigkeit zu hyperergischer Reaktion zu prüfen, d. h. zu untersuchen, ob am sensibilisierten Tier die Gefäßschlingen der Glomeruli im Falle des Zusammentreffens mit dem Antigen der Vorbehandlung eine reaktive Änderung ihrer Tätigkeit zeigen. Teils vor, teils nach diesen Versuchen hat MASUGI seine bekannten Arbeiten veröffentlicht.

Auf den eben erwähnten Arbeiten aufbauend, stellten wir die Frage, ob man die von MASUGI beschriebene Nephritis auch beim Kaltblüter erzeugen und in vivo die einzelnen Phasen verfolgen könne. Der Vorteil für den Gewinn an Verständnis für diese Vorgänge liegt auf der Hand und die Wahl des Kaltblüters mit seiner allgemein verlängerten Reaktionszeit ließ es vielleicht ermöglichen, den doch sehr komplexen Prozeß der Masugi-Nephritis in seiner Mischung aus regressiven und progressiven Phänomenen aufzulösen. Der dem Kaltblüter eigene langsamere Ablauf der Reaktionen konnte vielleicht zeitlupenartig das ganze Geschehen auseinander rollen und so den sonst ineinander geschlungenen Komplex der Erscheinungen der Beobachtung und dem Verständnis leichter zugänglich machen. Unsere Erwägungen gewannen ihre besondere Berechtigung durch die Ergebnisse der Arbeit GOEBEL aus unserem Institut.

GOEBEL hat die Masugi-Nephritis an der Maus zu erzeugen versucht und gefunden, daß das sonst bekannte Bild in Form einer Glomerulonephritis an der Mäuseniere nicht oder nur sehr unvollkommen eintrat. Dafür entwickeln sich sehr eindrucksvolle regressive Veränderungen, beginnend mit Kreislaufstörungen innerhalb der Schlingencapillaren, hyalinen Verquellungen, Zell- und Kernverlust. Erst nach wiederholter Verabreichung von Nephrotoxin ließen sich proliferativ entzündliche Erscheinungen in mäßigen Ausmaßen feststellen. GOEBEL deutet die ersteren als zum Bilde der Glomerulonephrose gehörig, die letzteren sind nicht mit absoluter Eindeutigkeit zu klassifizieren, denn sie können als reparatorisch-entzündlich, als durch primäre Antigen-Antikörperreaktion entwickelt oder schließlich als durch Sensibilisierung während der längeren Behandlung mit Nephrotoxin erst entstanden angesehen werden. Die Maus als ein für die morphologische Manifestation allergisch-hyperergischer Effekte recht wenig geeignetes Tier zeigt, wie GOEBEL darstellt, nun auch in diesen Experimenten nur mehr oder weniger unspezifische, als Glomerulonephrose (RANDERATH, FAHR) zu deutende Schäden, während die proliferativ und exsudativ entzündlichen Reaktionen fehlen.

Es lag daher auch von dieser Seite gesehen nahe, durch Wahl eines noch anderen Versuchstieres das Erscheinungsbild der Masugi-Nephritis zu deuten, denn es hat ja auch nicht an Stimmen gefehlt (Lit. s. Arbeit GOEBEL), welche der Masugi-Nephritis überhaupt den Charakter einer allergisch-hyperergischen Reaktion zugunsten einer unspezifischen toxisch-degenerativen Schädigung mit nachfolgender reaktiver Entzündung abgesprochen haben.

Als Versuchstiere verwandten wir Grasfrösche (*Rana temporaria*) und machten dabei wie schon ELLINGER und HIRTH die Erfahrung, daß diese im Herbst und Winter eine wesentlich bessere und gleichmäßigere Durchblutung der Niere zeigen als im Sommer.

Wie LETTERER in seinen ersten Arbeiten versuchten wir zunächst die Masugi-Nephritis lokal an der Froschniere zu erzeugen, indem wir nephrotoxisches Serum (Kontrollen mit Normalserum) auf einzelne oberflächennahe Glomeruli gaben und die Niere in vivo beobachteten.

In einer weiteren Versuchsreihe gaben wir unter gleichzeitiger bioptischer Beobachtung der Niere nephrotoxisches oder Normalkaninchenserum in die Bauchvene.

Eine dritte Reihe umfaßt Lebensbeobachtungen, bei denen nacheinander sowohl nephrotoxisches als auch Normalkaninchenserum unter Durchstechung des Mundbodens in den Brustlymphsack gegeben wurde.

Bei der bioptischen Beobachtung der Nieren über einen Zeitraum von maximal 24 Std, über den hinaus der Versuch sich nicht verlängern läßt, zeigte sich nun, daß in dieser Zeitspanne nicht alle Stadien bis zur vollen Entwicklung der Veränderungen durchlaufen werden. Dadurch wurde es nötig, den ursprünglichen Rahmen der Arbeit zu erweitern und die Versuchsreihen durch die histologische und bioptische Untersuchung der Nieren von Tieren zu ergänzen, denen 5—14 Tage vorher Normal- bzw. nephrotoxisches Serum gegeben worden war.

Unsere *Methode* der bioptischen Beobachtung ist im einzelnen früher schon von SEYBOLD beschrieben. Hier sei nur nochmals auf die Frage der Narkose eingegangen. Wir verwandten Curare, kombiniert mit Lockelösung. Vor der Operation wurde noch ein wenig Urethan (20 mg je 10 g Frosch) auf die Haut des Versuchstieres gestrichen.

In einer neueren Arbeit über „Narkose und allergisch-hyperergische Entzündung“ hat EICKHOFF gezeigt, daß die *intravenöse* Urethannarkose die allergisch-hyperergische Entzündung hemmt. Wir glauben, daß dieser Feststellung für unsere Versuchsanordnung keine große Bedeutung zukommt, denn, wie EICKHOFF selbst betont, *lokalisiert* und *fördert* Urethan gerade die allergisch-hyperergische Entzündung in der Niere. Da wir zudem durch die Kombination von Urethan mit Curare nur die halbe narkotische Dosis (etwa 20 mg je 10 g Frosch) benötigten, so glauben wir die Feststellung EICKHOFFS für unseren Bereich vernachlässigen zu dürfen.

Bei der Herstellung des zur Sensibilisierung der Kaninchen benötigten Froschnierenextraktes gingen wir folgendermaßen vor:

Die Frösche werden nach der üblichen Methode durch Abschneiden des Kopfes getötet und auf dem Rücken liegend auf einer Wachsplatte aufgespannt. Eröffnen der Leibeshöhle durch Medianschnitt, wobei die in der Mittellinie verlaufende Vene durchtrennt wird. Nach Umschlingen des linken Astes der Aorta ascendens wird in dieselbe eine über dem Mikrobrenner knopfsondenartig ausgezogene, vorn stumpfe Kanüle eingebunden. Die Glaskanüle ist durch einen dünnen, weichen Schlauch mit einem 1,5 m über dem Präpariertisch stehenden Standgefäß verbunden, das mit 0,64 %iger NaCl-Lösung gefüllt ist. Wie die Skizze (Abb. 1) zeigt, wird das Tier von dem linken Aortenast aus nach der Peripherie mit NaCl-Lösung durchspült. Das aus dem Herzen herausbeförderte Blut fließt durch den angeschnittenen Aortenast nach außen ab. Die Spülung geschieht also mit dem Druck der hochgestellten Flasche, während die Tätigkeit des überlebenden Herzens nur die aus der Peripherie ankommenden Mengen von Blut und Spülflüssigkeit auszuwerfen hat. Bei der Gefahr einer Überdehnung des Herzens und dem daraus folgenden Herzstillstand werden einige Entlastungsschnitte in die Leber gemacht. Nach 2—3 min wird aus dem Herzen nur noch klare physiologische NaCl ausgeworfen. Die Nieren haben bei maximal gedehnten Venen ein blaßgelbes Aussehen und zeigen auch mit Lupenbetrachtung keine roten Blutpunkten mehr. Die nach völliger Entblutung mit der Schere zerstückelten Nieren werden im Mörser auf der Kohlensäurebombe eingefroren und unter Zugabe von wenig feinem Sand zerrieben. Anschließend kommt der Nierenbrei unter Zugabe von 2—3 cm³ physiologischer NaCl-Pufferlösung (p_H 7,9—8) je Gramm Froschniere 1 Std in die Schüttelmaschine. Dann 10 min Zentrifugieren bei mittlerer Tourenzahl. Abnutschen durch weiches Filter an der Wasserstrahlpumpe. Von diesem Extrakt können Kaninchen zur Sensibilisierung 3 Tage nacheinander je 1 cm³ je Kilogramm ohne Gefahr intravenös erhalten. Bei Reinjektion nach 7 und 14 Tagen usw. kann höchstens 1½ cm³ über den ganzen Tag verteilt (0,5 cm³ pro dosi) in die Ohrvene gegeben werden, da die Gefahr eines Schockes ziemlich groß ist. Wir gewannen

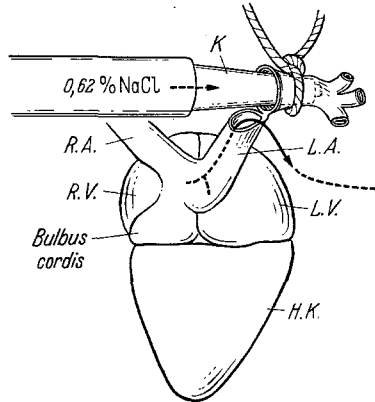


Abb. 1. H. K. Herzkammer; L. V. Linker Vorhof; R. V. Rechter Vorhof. L. A. Linker Ast der Aorta; R. A. Rechter Ast der Aorta; K. in den angeschnittenen linken Aortenast eingebundene Kanüle; Pfeilrichtung Blutauslauf aus dem Herzen.

die in unten stehender Tabelle aufgeführten Sera. Insgesamt sensibilisierten wir 10 Kaninchen. Ein Teil der Tiere ging im anaphylaktischen Schock sofort, ein anderer infolge einer zu hohen Anfangsdosis nach wenigen Tagen zugrunde. Bei Einhaltung oben angegebener Dosen überstehen die Tiere die intravenösen Injektionen gut und es kommt auch zu keinen weiteren Organschäden. Wir haben uns davon durch die histologische Untersuchung der Organe überzeugt. Dagegen fanden sich bei den im anaphylaktischen Schock und infolge Überdosierung zugrunde gegangenen Tieren histologisch schwere Organveränderungen.

Bei den wenige Minuten nach der wiederholten Injektion von Nierenbrei im anaphylaktischen Schock gestorbenen Kaninchen beschränken sich je nach Häufigkeit der Vorbehandlung die Organveränderungen nur auf den für die Tiere typischen Befund beim Schocktod. Man findet eine maximale Kontraktion der Bronchien und Lungenarterien, wobei die Lichtung der letzteren so gut wie verschlossen ist. Gleichzeitig besteht ein hochgradiges Lungenemphysem mit stark erweiterten Alveolen. Ein Teil dieser im anaphylaktischen Schock gestorbenen Tiere zeigt allerdings gleichzeitig außer diesen Schocksymptomen noch Organveränderungen, wie sie bei Tieren, die mehrmals mit Froschnierenextrakt intravenös behandelt wurden, auftraten und die meist 3—4 Tage nach der letzten Injektion spontan ad exitum kamen.

Bei diesen Tieren war an der Lunge außer einer geringen Ödemisierung der Arterienwände keine Besonderheit. Dagegen zeigen alle eine sehr schwere Myokarditis mit starker Histiocytenproliferation, Untergang von Herzmuskelfasern und einer relativen Vermehrung des Herzmuskelbindegewebes. In den Infiltraten traten neben Histiocyten auch reichlich Eosinophile auf.

Die Leber zeigt starke Zellinfiltrate in der Glissonkapsel lymphohistiocytärer Natur. Zahlreiche vergrößerte KUPFFERSche Sternzellen; nicht selten sind kleine endotheliale Zellproliferationen in der Capillare mit kleinen Zellhäufchen. Bei einem Tier ausgedehnte unregelmäßige Nekrosen in der ganzen Leber.

Die Milz zeigt meist hochgradige Blutüberfüllung, große Follikel, mäßige bis starke Eisenablagerung.

Für die Niere ist charakteristisch eine vacuoläre Degeneration der Tubulusepithelien, häufig Eiweiß in der Glomeruluskapsel, Schwellung und Vergrößerung der Schlingendeckzellen, häufig sehr kleine Endothelien mit starker Hämatoxylinophilie, mäßige interstitielle Infiltratbildung.

Kaninchen, welche mehrmals und, wie es anfänglich geschah, zu viel Nierenextrakt erhalten hatten, zeigten regelmäßig eine Myokarditis, vorwiegend aber mit Histiocytenproliferationen, dazu eosinophile Leukocyten, Untergang von Muskelfasern war nicht selten. Desgleichen traten in den GLISSONschen Dreiecken der Leber starke lympho-histiocytäre Zellinfiltrate auf, die KUPFFERSchen Sternzellen waren vergrößert, gelegentlich sah man endotheliale intracapilläre Proliferationen. Einmal kam es zu unregelmäßig verteilten Nekrosen im Leberparenchym, für die ein anderer Grund als die Extraktinjektion nicht gefunden werden konnte. Vacuoläre Degeneration der Nierenepithelien, Eiweißgerinnsel in der Glomeruluskapsel, Schwellung und Vergrößerung der Schlingendeckzellen waren regelmäßige Veränderungen an den Nieren.

Von den überlebenden Tieren wurden jeweils 10—14 Tage nach der letzten Nierenbreiinjektion Blut aus der Ohrvene im Unterdruckverfahren entnommen und daraus das benötigte Serum hergestellt. Ein Teil desselben wurde im Exsiccator getrocknet, zu einem feinen Pulver zerrieben und bis zum Gebrauch in Glasröhrchen eingeschmolzen. Das flüssige Serum gaben wir durch Seitz-Filter in Ampullen (Eisschrank).

Tabelle 1. Übersicht der „froschnephrotoxischen“ Kaninchensera.

Nr. des sensibilisierten Kaninchens	Nr. des Serums	Zahl der Nierenbreiinjektionen	Präzipitiert gegen			Hämo-lyse	Injiziert bei Versuchstier Nr.
			Niere	Leber	Serum		
			bis zur Verdünnung				
3	3	3	1:400 +	—	1:10 +	(?)	1, 2
6	6	2	1:300 +	—	1:10 +	(+ ?)	11, 12, 13, 14, 15
7	7	4	1:500 +	—	1:10 ?	(+ ?)	8, 8a, 9, 9a, 10, 10a, 24, 25, 26, 46, 47
8	8	6	1:10000 +	—	—	(+ ?)	16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 22a
8	9	7	1:1200 +	1:500 +	—	(+)	35, 36, 37, 38, 39, 40, 41

Zur Erläuterung des Experimentalvorganges und der Befunde werden im folgenden eine Reihe von Versuchsbeispielen gegeben:

I. Trockenserum auf Glomerulus.

Versuch a (erst normales, dann nephrotoxisches Trockenserum): 30 g schwerer männlicher Frosch. Narkose mit Urethan auf die Haut. Dosis etwa 50 mg im Verlaufe des Versuches. Versuchsdauer 10 Std, Beobachtungszeit 8 Std.

Nachdem ein im Blickfeld liegender Glomerulus längere Zeit auf gleichmäßig gute Durchströmung beobachtet wurde, wird auf diese *Stelle a* mit einer Spezialkanüle von LETTERER *Normaltrockenserum* gegeben. Einwirkungszeit 5 min, dann Abspülen des Blickfeldes mit froschphysiologischer NaCl.

Das ganze Blickfeld wird zunächst in toto unscharf. Mit dem Binokular sieht man aber durch diese unscharf verquollene Schicht hindurch schattenhaft eine *etwas verringerte* Durchströmung des Glomerulus. Nach 10 min ist das Blickfeld wieder klar. Der dort liegende Glomerulus ist deutlich besser durchblutet als zu Beginn des Versuches. Mehrere entsprechende Versuche an Glomeruli in der Umgebung der oben erwähnten Stelle a haben das gleiche Ergebnis. Diese Stelle a liegt im Bereich des unteren Nierenpoles. Hier ist das von der Niere zum Hoden ziehende Peritoneum nicht wie in der Mitte der Niere und dem oberen Nierenpol mit der Oberfläche verwachsen, sondern leicht abhebbar. Zur besseren Betrachtung der Glomeruli des unteren Nierenpoles haben wir deshalb in späteren Versuchen nach Hochziehen des Hodens dieses Stück Peritoneum des öfteren durchtrennt, zumal es vor allem bei etwas größeren Tieren an dieser Stelle oft fibrösundurchsichtig erscheint.

An zwei weiteren Glomeruli im Bereich des mittleren Nierenabschnittes (*Stelle b*) wird nun der gleiche Versuch angestellt. Wiederum sofortige Unschärfe des Blickfeldes. In beiden Glomeruli kommt es diesmal aber zu einem Stop des Blutstromes in den Schlingenbündeln, sie laufen leer.

Nach 5 min wieder stoßweise Durchströmung zunächst einzelner Schlingenteile mit zelligen Blutelementen.

Nach 10—15 min bei klarem Blickfeld im Glomerulus etwa wieder dieselben Durchströmungsverhältnisse wie zu Beginn des Versuches. Eher zunächst sogar etwas stärkere Durchblutung.

Der gleiche Versuch wird daraufhin mit *nephrotoxischem Trockenserum* (Titer 1:10000) an der oben erwähnten Stelle a und b nach etwa $\frac{1}{2}$ Std wiederholt. Die Ergebnisse sind ungefähr dieselben wie mit *Normaltrockenserum*.

Auf das Gebiet von drei sehr oberflächennah gelegenen, gut durchbluteten Glomeruli wird getrocknetes Serum gegeben. Einwirkungszeit 5 min. Das ganze Blickfeld wird sofort wie üblich unscharf, Stase in allen 3 Glomeruli (Glomeruli laufen dabei bis auf einzelne Schlingenabschnitte leer).

15 min später ist das Blickfeld wieder klar, alle 3 Glomeruli werden jedoch *nicht wieder durchströmt*.

$\frac{1}{2}$ Std nach Gabe von nephrotoxischem Serum werden diese 3 Glomeruli für etwa 10 min wieder von zelligen Blutelementen durchströmt. 4 Std später Wiederholung der Trockenserumaufstreuung, daraufhin Sistieren jeglicher Durchströmung mit zelligen Blutelementen bis zum Abbruch des Versuches nach 10 Std. Der umgekehrte Versuch mit *Normaltrockenserum* konnte daher in diesem Gebiet nicht gemacht werden.

Versuch b (erst nephrotoxisches, dann normales Trockenserum). 25 g schwerer männlicher Frosch. Versuchsdauer 10 Std, Stilllegung mit Curare-Lockelösung 1:3000, 1 cm³ je 40 g Frosch.

Es liegen drei gut und gleichmäßig durchströmte Glomeruli im Blickfeld (Stelle a). Davon der erste und zweite ziemlich oberflächennahe, der dritte deutlich tiefer. Gabe von *nephrotoxischem Trockenserum* (Titer 1:10000), Einwirkungszeit 2 min.

Es ergibt sich wieder das übliche Bild: Unschärfe des Blickfeldes, die oberflächennahe gelegenen Glomeruli 1 und 2 laufen bis auf einzelne Schlingenabschnitte leer, Stase. Der dritte, tiefer gelegene Glomerulus zeigt eine deutlich raschere und bessere Durchströmung. (Der Befund, daß tiefer gelegene Glomeruli nach Serumauflage plötzlich viel rascher und stärker durchströmt werden als die im gleichen Blickfeld liegenden oberflächennahen Glomeruli — in denen es meist zum Leerlaufen und Stase kommt — ist fast regelmäßig zu erheben). Nach 2 min zeigt sich im ersten Glomerulus eine wiedereinsetzende, unregelmäßige Durchströmung mit zelligen Blutelementen in einzelnen Schlingenteilen (Kurzschlußdurchströmung), während die übrigen Schlingenabschnitte wohl nur von Plasma durchströmt werden.

Die Kerne der Capillarendothelien sind deutlich zu sehen. Nach 15 min wieder gleichmäßige, eher etwas verstärkte Durchblutung des ganzen Glomerulus bei klarem Blickfeld. Nach 25 min wird auch der zweite Glomerulus wieder von zelligen Blutelementen durchströmt. Dabei haben bei stärkerer Vergrößerung die Capillarwände neben deutlich sichtbaren Zellkernen ein körniges, unscharfes Aussehen, ein Befund, der auch sonst in Gebieten einer länger dauernden Stase oder gegen Ende des Versuches bei allmählichem Herz- und Kreislaufversagen erhoben wird. Wiederholung derselben Versuchsanordnung mit nephrotoxischem Trockenserum an zwei weiteren gut und gleichmäßig durchströmten Glomeruli (Stelle b). Das Blickfeld wird nach Aufbringen des Trockenserums sofort unscharf, nach 3 min (nicht sofort!) Leerlaufen der Glomeruli, Stase. Diese beginnt sich nach 5 min in üblicher Weise wieder zu lösen (zunächst stoßweise, Kurzschlußdurchströmung). Nach 10 min klares Blickfeld bei guter Durchströmung beider Glomeruli.

Zwei Stunden nach Beginn der Beobachtung wird nun oben erwähnte Stelle a mit *Normaltrockenserum* bestreut.

Nach 2 min Abspülen des bereits unscharf gewordenen Blickfeldes mit frosch-physiologischer NaCl-Lösung.

Nach 3 min Stase in diesmal allen 3 Glomeruli, wobei die Schlingen zum größten Teil leergelaufen sind. Einzelne Abschnitte erscheinen erweitert und sind reichlich mit zusammengesinterten Erythrocyten gefüllt.

Sieben Minuten später Neubelebung der Durchströmung der Schlingenbündel mit zelligen Blutelementen in schon mehrfach beschriebener Form.

Nach *10 min* gleichmäßige Durchströmung aller Schlingenteile wie bei Versuchsbeginn.

An dieser gleichen *Stelle a* wird nun nochmals 4 Std nach Beobachtungsbeginn dasselbe Experiment wie zu Anfang mit demselben nephrotoxischen Trockenserum ausgeführt. Bei der anfänglichen *Einwirkungszeit von 2 min* ist keine Veränderung der Glomerulusdurchströmung festzustellen.

Bei *5 min* Einwirkungszeit vollständige Stase in allen 3 Glomeruli, wobei diesmal die Schlingenbündel meist nicht leerlaufen, sondern zum Teil prall mit Erythrocyten ausgestopft sind.

Zwischen der *7.—9. min* allmählicher Wiederbeginn des Blutstromes im Glomerulus, wobei auch die großen Erythrocytenhaufen in einzelnen Schlingenteilen wieder verschwinden.

Nach *15 min* Verhältnis wie bei Versuchsbeginn.

Es ergibt sich also für diese erste Versuchsreihe, daß *Normal-kaninchentrockenserum* und *nephrotoxisches Kaninchentrockenserum* auf die Nierenoberfläche gestreut von dort her gleicherweise auf die Durchströmungsverhältnisse im Glomerulus wirken können. Dabei kommt es meist über eine Stromverlangsamung zur kurzdauernden Stase und „Leerlaufen“ des Glomerulus. Bei mehrmaliger längerer Einwirkung der Sera kann es aber auch zur Stase mit praller Füllung der Capillaren und Erythrocyten kommen. Nach Wiederherstellung der Durchströmung häufig vorübergehende Hyperämie. Der Eintritt dieser Effekte ist abhängig von der *Einwirkungsdauer*, wobei letztere wiederum *proportional* der *Entfernung* des betreffenden Glomerulus von der Nierenoberfläche sein muß, um gleichartige Wirkung zu erzielen. Glomeruli, die in der Nähe der von Trockenserum betroffenen liegen, zeigen meist sofortige Hyperämie mit Beschleunigung des Blutstromes.

Ein *zeitlicher Unterschied* in bezug auf Eintritt und Dauer der *Wirkung* zwischen *Normal-* und *nephrotoxischem* Trockenserum ist *nicht* mit Sicherheit zu fassen. Man hat aber den Eindruck, als käme es bei nephrotoxischem Trockenserum *rascher* und zu einer etwas länger dauernden Stase als bei Normalserum. Beide Trockensera wirken dabei nicht nur elektiv auf die Strömungsverhältnisse usw. im Glomerulus, sondern rufen auch Veränderungen am umgebenden Gewebe im Sinne einer Verquellung hervor. Das ganze Gesichtsfeld wird vorübergehend unscharf. Eine Rückwirkung auf die Durchströmung in den größeren Arterien vom Glomerulus aus ist bioptisch nicht feststellbar.

II. Normalserum und nephrotoxisches Serum intravenös.

Versuch c. Normalserum bei bioptischer Beobachtung: Frosch Nr. 33, 30 g schwer, männlich. Stilllegung 12 Std vor Versuchsbeginn mit $0,75 \text{ cm}^3$ Curare 1:3000 und Lockelösung, vor Operation Aufstreichen von wenig Urethan auf den Rücken. Versuchsdauer 10 Std. Nach einstündiger Beobachtung einer guten und gleichmäßigen Nierendurchströmung wird in einem Zeitraum von 2 min $0,5 \text{ cm}^3$

Normalserum in die Bauchvene gegeben. Es kommt zum Blutstromstop und *maximaler Verengung* der großen Nierenarterien, vorübergehend sogar geringer Rückfluß in den großen Arterien. Das Schlingenbündel wird deutlich kleiner und zieht sich zum Pol zurück. Die Kapselräume erscheinen daher sehr groß.

Nach 10 min wieder Erweiterung der größeren Arterien und beste Durchströmung der Glomeruli, so daß fast der ganze Kapselraum von dem Schlingenbündel ausgefüllt wird.

$1\frac{1}{2}$ Std später wird der Blutstrom bei sehr weit gestellten Arterien unregelmäßig und stärker pulsierend. 7 Std nach Serumgabe gleichmäßige Durchströmung der Glomeruli bzw. eines großen Teiles derselben. Die Schlingenzellkerne erscheinen größer, im Lumen sind häufig Leukocyten zu sehen. Tötung 10 Std nach Versuchsbeginn.

Die Technik der anschließenden histologischen Untersuchung war folgende:

Fixierung der sofort nach Tötung des Tieres mit möglichster Schonung entnommenen Niere in Zenker, nach 4 Std Beginn der Einbettung in Paraffin über Alkohol und Benzol. Schnittdicke 7–8 μ , Färbung: Hämatoxylin-Eos n, van Gieson, Weigerts Fibrinfärbung und Kimmelstiel.

Histologischer Befund: Reichliche Leukocyten in zahlreichen Glomeruluschlingen. Ebenso in einzelnen Kapselräumen und in verschiedenen Tubuluslumina. Sehr feine hyalintropfige Degeneration in den Tubulusepithelien.

Versuch d, Frosch Nr. 39. 24 g schwer, männlich. Stillegung wie bei Nr. 33, aber ohne Urethan. Es werden 0,5 cm³ *nephrotoxisches Serum* in die Bauchvene gegeben. Kurzer Stop des Blutstromes in allen Nierenabschnitten.

20 min später Auftreten einzelner Stasen in verschiedenen Schlingenabschnitten, wobei diese prall mit Erythrocyten angefüllt und von der Durchströmung ausgeschlossen bleiben (nur noch Kurzschlußdurchströmung der betreffenden Glomeruli).

Nach weiteren 15 min wieder gleichmäßige Nieren- und Glomerulusdurchströmung, die Stasen in einzelnen Schlingenabschnitten lösen sich aber nicht mehr alle vollständig.

Sechs Stunden nach Injektion des *nephrotoxischen* Serums und 8 Std nach Versuchsbeginn Tötung des Frosches, Nierendurchblutung ziemlich gleichmäßig, die Schlingenzellen sind deutlicher sichtbar und anscheinend auch etwas größer als zu Beginn des Versuches.

Histologischer Befund: In den Glomeruluschlingen findet man neben reichlichen Leukocyten Haufen von kleinkernigen Zellen (abgestoßene Epithelien?). Ein Teil der Schlingen ist stark erweitert und „leergelaufen“. Die Schlingendeckzellen (Pericyten) zeigen im allgemeinen sehr großblasige Kerne, sonst kein auffälliger Befund. Wenig feinste hyalintropfige Degeneration der Tubulusepithelien.

Versuch e, Frosch Nr. 18, Versuchsanordnung und Vorbehandlung wie oben. Gabe von 0,4 cm³ nephrotoxischem Kaninchenserum im Verlauf von 2,5 min.

Nach 5 min langsamere und unregelmäßig pulsierende Blutströmung in allen Gefäßen. 15 min später werden die Glomeruli rascher und besser durchströmt als bei Versuchsbeginn, sie werden deutlich größer. Nach 30 min Verengung der größeren Arterien, manchmal Stockung im venösen Blutstrom. Nach 45 min gute und gleichmäßige Nierendurchströmung bei enggestellten Arterien, in einzelnen Glomeruli tritt Stase auf, wobei aber die Schlingenbündel nicht wie bei normaler Ruhigstellung des Glomerulus mehr oder weniger vollständig von zelligen Blutelementen leerlaufen, sondern einzelne Schlingenbündel prall mit Blut gefüllt werden (vgl. RICKER!).

Nach einer Stunde noch stärkere Engerstellung der Arterien, Stase in einer ganzen Reihe von Glomeruli. Dabei werden diese Glomeruli zunächst sehr gut

durchströmt, immer größer und fast den ganzen Kapselraum ausfüllend, dann wird der Blutstrom deutlich langsamer, es kommt zur Stase, wobei die Schlingenbündel prall mit Blut gefüllt sind. Dieser Zustand bleibt ungefähr bestehen, bis das Tier 10 Std nach Versuchsbeginn getötet wird. Es ist noch auffällig, daß gegen Ende des Versuches die Capillarwände der Schlingenbündel sehr deutlich zu sehen sind und von reichlich großen Zellkernen besetzt sind.

Histologischer Befund. Deutliche Verquellung der Grundhäutchen, sowie geringe Schlingendeckzellenvermehrung (Pericytenvermehrung). Leukocytenaustritte in einzelne Kapselräume fehlen. Dagegen sind in einzelnen Schlingenabschnitten reichlich Leukocytenhaufen neben Zellen, die wir als abgestoßene Endothelien ansprechen möchten. Deutliche hyalintropfige Degeneration einzelner Tubulusepithelien, vereinzelt hyaline Cylinder im Tubuluslumen. Ein Unterschied im histologischen Bild zwischen der bioptisch beobachteten und der in situ belassenen Niere besteht insofern, als die bioptisch festgestellte pralle Füllung einzelner Glomeruluschlingen mit Erythrocyten im histologischen Bild nicht so auffällig wird.

Normalkaninchenserum und nephrotoxisches Kaninchenserum rufen also beide, intravenös gegeben, mehr oder weniger starke Kreislaufstörungen hervor. Zunächst Blutstromverlangsamung bis zu oft völligem Aufhören der Strömung in allen Nierenteilen mit mehr oder weniger starker Kontraktion der größeren Arterien; anschließend Hyperämie in allen Nierenteilen, besonders deutlich aber am Glomerulus selbst. Das Schlingenbündel wird dabei größer und füllt fast den ganzen Kapselraum aus. Im Anschluß daran füllt sich das weite Lumen einzelner Schlingenabschnitte prall mit Erythrocyten, es kommt zur *Stase*. Normalerweise läuft der Glomerulus bei Ruhigstellung leer (Kurzschlußströmung im Glomerulus).

Ein deutlicher Unterschied zwischen *Normalserum* und *nephrotoxischem* Kaninchenserum ist in der Beobachtungszeit also *nicht* festzustellen.

Größere Veränderungen außer den eben beschriebenen treten an der Niere innerhalb einer 12—24stündigen Beobachtungszeit nicht auf. Sehr feine Störungen, wie langsames und geringes Verquellen der Grundhäutchen, Zellvermehrung geringeren Grades im Schlingenbündel usw. werden bei einem über Stunden gehenden und ganz allmählich fortschreitenden Prozeß mit dem Erinnerungsbild des Auges nicht mit genügender Sicherheit erfaßt. Durch die Schlingengrundmembran austretendes Eiweiß könnte nur fluorescenz-mikroskopisch gesehen werden.

Die histologisch untersuchten Nieren ergeben die Bestätigung der bioptischen Befunde. Kam es unter anderem während der bioptischen Betrachtung zu einer besonders starken Kreislaufstörung, so ergab der histologische Schnitt in einzelnen Kapselräumen eine reichliche Ansammlung von Leukocyten. Bioptisch wurde der Austritt von Leukocyten nur einmal an 2 Glomeruli gleichzeitig festgestellt.

Die nach Seruminjektion beiderlei Art zu beobachtenden Kreislaufphänomene entsprechen also recht weit der von RICKER für die akute Glomerulonephritis geforderten *Engerstellung der großen Arterien und der peristatischen Hyperämie im Glomerulus*. Erythrodiapedese fand sich nicht, jedoch eine wenn auch nicht immer diffuse Leukodiapedese im histologischen Bilde.

Um nun Veränderungen feststellen zu können, welche erst nach einer 24stündigen Beobachtungszeit eventuell sich entwickeln könnten, wurde den Tieren eine einmalige intravenöse Gabe von Normalserum in einer Menge von 0,2—0,5 cm³ in die Vorderbeinvene verabreicht und die Niere in Abständen von 1—7 Tagen histologisch untersucht. Dabei zeigte sich, daß durch die einmalige intravenöse Gabe von Normalkaninchenserum keinerlei Veränderungen erzeugt werden, die von den Befunden am unbehandelten Normaltier abweichen.

Der gleiche Versuch wird mit nephrotoxischem Serum angestellt. Die Auswertung dieser Reihe ergibt deutlich faßbare Unterschiede zwischen den Tieren, welche mit Normalkaninchenserum und denen die mit nephrotoxischem Serum intravenös behandelt worden waren. Zudem sind die Einzelreihen aber noch unter sich insofern verschieden, als die geweblichen Veränderungen am Glomerulus, je nachdem man nephrotoxisches Serum mit einem hohen (1:10000) oder solches mit einem niederen (1:400) Titer anwandte, unterschiedliche sind.

Mit dem Serum 1:400 zeigen die Glomeruli in der Zeit nach dem 5. bis zum 10. Tage charakteristische Veränderungen. Es kommt zu einer partiellen Weitstellung der Capillarschlingen in einem Teile des Glomerulus. Niemals ist davon der gesamte Glomerulus ergriffen. Die Lichtung der erweiterten Capillare ist mit Plasma gefüllt, ein Symptom, das verglichen mit der bioptischen Untersuchung als Leerlaufen der Capillare gedeutet werden kann.

Die *Schlingendeckzellen* und *Epithelien* der BOWMANSchen Kapsel lassen einen eigenartigen Befund erkennen, der sich über den ganzen Glomerulus oder auch auf einzelne meist erweiterte Capillarschlingen erstrecken kann. Es kommt zum Auftreten ganz großer Deckzellen und Epithelien der BOWMANSchen Kapsel, welche das Normalvolumen um ein Vielfaches überschreiten, die Zelle wird groß und rund, der Kern tritt an den Zellrand und innerhalb des Protoplasmas häufen sich hyaline Eiweißkugeln an von wechselnder, im Maximum bis zu etwa normaler Zellkerngröße. Die Kugeln haben eine hyaline Beschaffenheit, ausgesprochen runde Form, färben sich nach WEIGERT tiefblauschwarz, nach KIMMELSTIEL goldgelblich und mit Eosin kräftig rosa. Mit zunehmender Ablagerung kommt es zur Zerstörung der Zelle, anscheinend platzt dieselbe und die hyalinen Kugeln entleeren sich in deren unmittelbare Umgebung, so daß sie frei in den Kapselraum zu liegen

kommen. Diese hyalinkugelige Eiweißablagerung erstreckt sich nicht diffus über alle Glomeruli der Niere, sondern erfaßt regelmäßig nur einzelne Glomeruli und innerhalb derselben häufig wiederum nur einzelne Schlingendeckzellen. Im Mesoangium des Glomerulus kann man eine zunehmende Blaufärbung und Verdichtung der Fasern bei Kimmelstiel-Färbung feststellen, womit eine Verquellung der Fasern deutlich wird. Zu einer vollausgebildeten Hyalinisierung kommt es

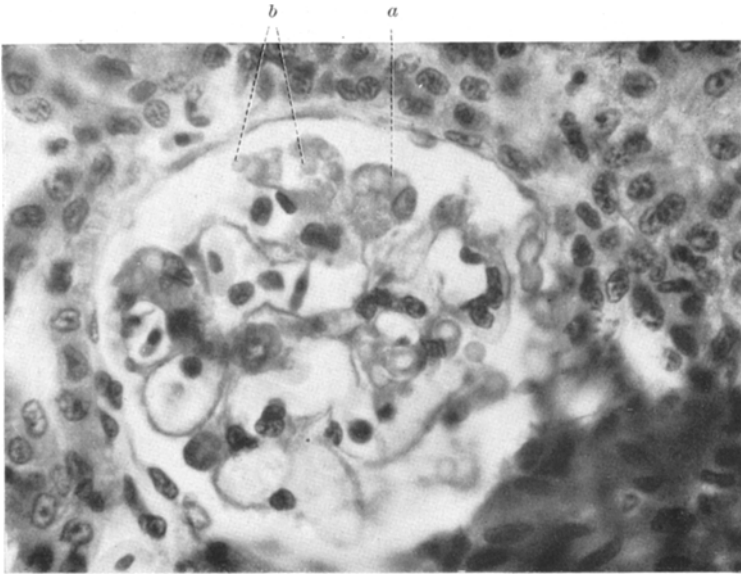


Abb. 2. Frosch Nr. 8. 0,4 cm³ nephrotoxisches Serum. Titer 1 : 400 intravenös. Einzelner Glomerulus mit reichlichen hyalinen Kugeln in den Schlingendeckzellen. (a) Zum Teil sind diese Zellen zerstört und die Eiweißkugeln liegen frei im Kapselraum. (b) (H.-E.-Färbung).

indes nicht. Es erscheint nicht unwichtig zu bemerken, daß die zu den Glomeruli gehörigen *Tubulusabschnitte*, an deren Deckzellen die eben beschriebenen Befunde zu erheben sind, sowohl innerhalb ihrer Lichtung als auch innerhalb ihrer Epithelien hyaline Eiweißkugeln enthalten, welche in ihrem physikalischen und färberischen Verhalten den eben beschriebenen Eiweißkugeln durchaus gleichen (s. Abb. 2 und 3).

Wenn auch in sehr viel geringerem Maße, so tritt diese eigentümliche hyalinkugelige Eiweißablagerung in den Deckzellen auch schon bei Anwendung von Normalkaninchenserum in den Glomeruli des Frosches auf. Die Unterschiede sind also auf das Serum bezogen nicht qualitativ, sondern nur *zeitlich* und quantitativ. Jahreszeitliche Einflüsse scheinen für diese Beobachtung ebenfalls eine gewisse Rolle zu spielen. Winterfrösche mit einer längeren Hungerzeit zeigen die Erscheinung eher und besser als frisch gefangene Sommerfrösche.

Einmalige Injektion eines nephrotoxischen Serums mit *hohem Titer* führt zu *anderen Befunden*. Gemeinsam ist beiden Versuchsreihen das Auftreten stark erweiterter, nur mit Plasma gefüllter Capillarschlingen. Eigentümlich für diese Reihe ist eine stärkere Hyperämie der Glomerulusschlingen und das Auftreten von Leukocyten und großen monocytenartigen Zellen innerhalb der Gefäße. Zuweilen scheinen die Schlingendeckzellen, die Mesoangiomzellen und die Epithelien der BOWMANSchen Kapsel vermehrt zu sein. In 2 von 7 Beobachtungen

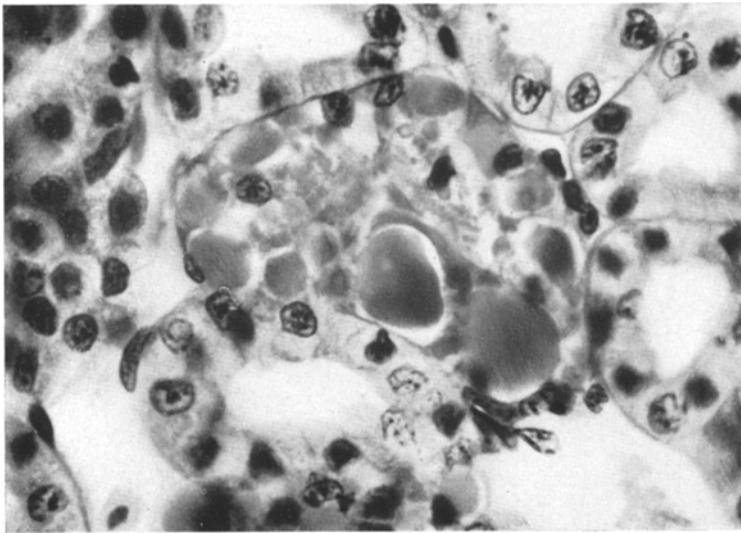


Abb. 3. Tubulusabschnitt mit hyalinen Eiweißkugeln im Lumen und den Tubulusepithelien. Er liegt in der Nähe des in Abb. 2 wiedergegebenen Glomerulus (H.-E.-Färbung).

wurden innerhalb des Kapselraumes Leukocyten gefunden. In diesen Fällen treten sie auch im zugehörigen Tubuluslumen auf. Die eigentümlichen hyalinen Eiweißkügelchen innerhalb der Deckzellen und Kapselepithelien werden bei dieser Versuchsgruppe aber vermißt.

Es erscheint uns wichtig, daß vom Titer des nephrotoxischen Serums abhängig nach einmaliger intravenöser Injektion also 2 deutlich unterscheidbare Veränderungen auftreten. Im Falle des Serums mit niederem Titer hyalinkugelige Ablagerungen in den Schlingendeckzellen, im Falle des Serums mit hohem Titer Leukocytenansammlungen und -emigrationen im Schlingen- bzw. Kapselgebiet. Gemeinsam sind beiden Arten der Versuche die starke Erweiterung der Capillarschlingen, eine Beobachtung, die wir auch im Biopsieversuch gemacht und beschrieben haben. Während diese letztere Veränderung noch innerhalb der ersten 24 Std und zwar schon sehr bald auftritt, entwickeln sich die übrigen Erscheinungen erst jenseits dieser Zeit zwischen den 2. und 7. Tage.

Wie stark die Erweiterung der Capillarschlingen auf die Gesamtgröße des Glomerulus sich auswirken kann, zeigen die folgenden beiden Bilder, welche bei gleicher Vergrößerung aufgenommen sind. Das erste zeigt die Niere eines unbehandelten Frosches, das zweite die Niere eines Frosches nach Injektion von $2 \times 0,1 \text{ cm}^3$ nephrotoxischen Serums 1:10000, untersucht nach 5 Tagen. Während die Größenverhältnisse des tubulären Apparates in beiden Bildern die gleichen geblieben sind, erscheinen die Glomeruli infolge der Ausweitung ihrer Capillaren maximal vergrößert (s. Abb. 4 und 5).

Um den Tieren die Fremd-eiweißstoffe in einer langsamer und gleichmäßiger resorbierbaren Form und auch des öfteren und auf längere Zeit hin einzuverleiben, haben wir als weitere Versuchsart die Injektion der Sera in den *Lymphsack* vorgenommen.

Die Beobachtungen teilen sich wiederum in eine Gruppe mit biotischer Untersuchung innerhalb der ersten 24 Std nach der Injektion und in histologisch untersuchte Gruppen mit verschiedenen Zeitabständen nach ein- und mehrmaliger Injektion.

Die *biotische Untersuchung* von Tieren, welche Serum gleichgültig welcher Art in den Lymphsack injiziert bekamen, zeigt, daß bei einer Menge von $0,3\text{--}0,5 \text{ cm}^3$ im Verlaufe von 15—20 min nach der Injektion deutlich wahrnehmbare Durchströmungsänderungen in der Niere bzw. dem Glomerulus auftreten. Nach einer plötzlich einsetzenden Erweiterung der größeren Arterien werden dieselben bald wieder enger, im Anschluß daran werden die Schlingenbündel der Glomeruli deutlich weiter, es kommt zu Hyperämien, ein Teil der Schlingenbündel läuft bei fortgesetzter Weitstellung der Lichtung leer, d. h. er wird nur plasmatisch durchströmt und bleibt frei von zelligen Elementen des Blutes. In anderen Abschnitten der Schlingen kommt es zur Stase mit maximaler Erweiterung der Capillaren und Ausfüllung derselben durch Erythrocyten. Es ist gleichgültig, ob man *Normalserum*, *Blutplasma* oder *nephrotoxisches Serum* verwendet hat, die Phänomene der Kreislaufänderung bleiben dieselben. Entsprechende Mengen

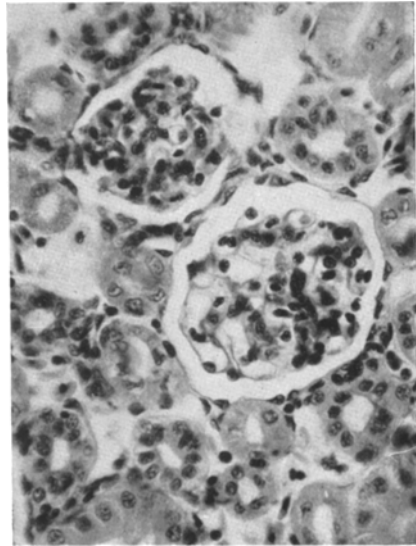


Abb. 4. Histologischer Schnitt der Niere eines 25 g schweren unbehandelten Frosches (H.-E.-Färbung).

physiologischer Kochsalzlösung in den Lymphsack gegeben, rufen dagegen keine deutlich faßbaren Kreislaufveränderungen hervor.

Die *histologische Untersuchung* erstreckt sich auf Tiere, welchen verschieden große Serummengen (zwischen $3 \times 0,3$ bis $4 \times 0,5$ cm³ bei täglich einer Injektion) in den Lymphsack injiziert worden war. Getötet wurde nach 5—11 Tagen. Die Unterschiede zwischen Normalserum und nephrotoxischem Serum müssen gesondert besprochen werden.

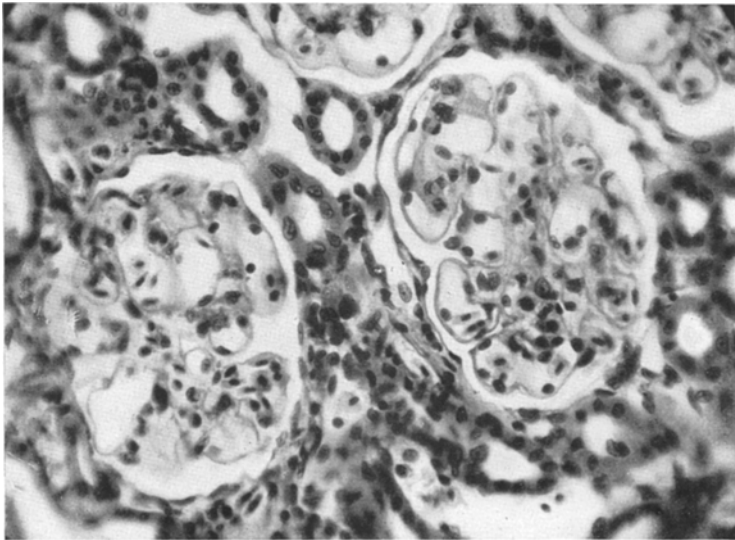


Abb. 5. Bei gleicher Vergrößerung wie bei Abb. 4 aufgenommene Niere eines 27 g schweren Frosches nach intravenöser Injektion von $2 \times 0,1$ cm³ nephrotoxischen Serums. Titer 1:10000 im Abstand von 24 Std, getötet nach 5 Tagen (H.-E.-Färbung).

Die Normalseruminjektion führt zu einer Veränderung der *Mesoangiumzellen*, welche sich nicht selten in *mehrkernige Riesenzellen* umwandeln. Die Zellkerne sind sehr chromatinreich, dunkel und polymorph, zuweilen bizarr gestaltet. In den Tubulusepithelien wird eine feinsttropfige und auch gröbere hyaline Eiweißablagerung regelmäßig festgestellt. Bei Betrachtung der Schlingendeckzellen kommt in vereinzelten Fällen die gleiche hyalinkugelige Eiweißablagerung zur Beobachtung wie sie in ausgeprägter Form bei Anwendung von nephrotoxischem Serum und in schwacher auch nach Normalserum bei intravenöser Injektion als regelmäßiger Befund oben beschrieben wurde.

Unsere Befunde mit der Injektion größerer Serummengen normaler Kaninchen in den Rückenlymphsack führten noch zu einer weiteren sehr eigentümlichen Beobachtung, welche uns anfänglich unter dem Eindruck der Paraproteinoideen zu einer Fehldeutung der Befunde verleitete. Nach der Injektion von 2 bis mehrmals 0,5 cm³ Serum treten in den Glomeruli eigentümliche Veränderungen auf, die sich im Hämatoxylin-Eosinpräparat etwa folgendermaßen darstellen:

Bis auf wenige noch freie Schlingenbündel ist der ganze Glomerulus von einer eigentümlich bläulichgrauen und mehr oder weniger feingranulierten Masse ausgefüllt, welche, wie geeignete Färbungen beispielsweise nach KIMMELSTIEL erkennen lassen, innerhalb der Capillarlichtung liegen. Sie geben mit Weigerts Fibrinfärbung eine rotviolette Tönung. Die gleichen Ablagerungen können in der Leber in einem allerdings viel geringeren Maße innerhalb der Lebercapillaren als dünne Schichten auf der Gefäßinnenwand gefunden werden, doch führen sie niemals wie im Glomerulus zu einer völligen Verlegung der Capillaren. Auf Grund des färberischen Verhaltens glaubten wir zunächst Eiweißablagerungen vor uns zu haben, welche infolge der doch sehr massiven Injektionen von Fremdserum im Glomerulus zur Abscheidung gekommen waren. Ihre Basophilie veranlaßte die Anwendung von Methylgrün-, Pyronin-, Kresylviolett- und Toluidinfärbung, die guten Erfolg hatten. Weitere Untersuchungen ließen in uns daher die Vermutung aufkommen, daß es sich nicht um homogene oder körnige Eiweißablagerungen, sondern der sehr distinkten feingranulären und stark basophilen Darstellung dieser Ablagerungen wegen möglicherweise um Konglomerate von Bakterien handeln könne. Die bakteriologische Untersuchung von Fröschen, die nun in gleicher Weise vorbehandelt waren, ergab dann auch, daß aus Nierengewebsausstrichen bei Anwendung geeigneter Kulturverfahren ein Kaltblütercolibacillus gezüchtet werden konnte, von dem anzunehmen war, daß er in agglutinierte Form in den Capillaren der Glomeruli und zum Teil auch der Leber unter den geschilderten Versuchsbedingungen sich abschied. Die von LETTERER im Verlauf seiner Demonstration auf der Karlsruher Tagung über die Masugi-Nephritis damals gegebene Deutung dieser Einzelbefunde ist also nicht zutreffend. Daß es sich nicht um postmortale Veränderungen, sondern um ein zweifelsfrei intravitales Geschehen handelte, zeigt die Feststellung dieser Veränderungen bei Tieren, welche getötet und sofort histologisch oder kulturell verarbeitet wurden. Daß es fernerhin keine gelegentliche Spontanveränderung bei Fröschen war, ergab die Kontrolluntersuchung, bei welcher wir die Nieren von 100 Fröschen, also 200 Nieren, histologisch untersuchten und niemals gleichartige Veränderungen nachweisen konnten. Da wir keimfreies Serum injizierten und die Sera dann auch speziell auf diese Erreger kontrolliert wurden, konnte derselbe nicht aus einer exogenen Quelle stammen. Das abundante Wachstum dieses Keimes und seine Ablagerung in den Nierenglomeruluscapillaren konnte somit nur eine Folge der Seruminjektion sein. Dies um so mehr, als wir den auf der Kulturplatte gezüchteten Keim normalen Fröschen injizierten und nach Keiminjektionen allein trotz vielfacher zeitlicher und mengenmäßiger Abwandelung der Versuche niemals die oben geschilderte Veränderung fanden. Wenn man Froschnieren mit Keimaufschwemmungen des Kaltblütercolibacillus durchspülte, konnte man ähnliche, aber viel schwächere Agglutinationsbilder in den Glomeruli finden. Wir kommen daher zu dem Schluß, daß die massive Injektion von Fremdserum den in der Blutbahn als Saprophyten vorhandenen Keim entweder selbst oder seine Lebensbedingungen so verändert, daß es zu einem Überwuchern der Keime und schließlich zu einer Agglutination derselben in den Glomerulus- und zum Teil auch in den Lebercapillaren kommt. Die Seruminjektion spielt auf jeden Fall eine ursächliche und auslösende Rolle, sei es, daß die Wachstumsbedingungen für den Keim selbst wesentlich verbessert wurden, sei es, daß die Änderung der Kreislaufverhältnisse im Glomerulus für die Abscheidung der Keime besonders günstig geworden sind, sei es schließlich, daß die Kolloidbeschaffenheit des Serums durch die Injektion der Fremdeiweißstoffe die Agglutination der stark gewucherten Erreger hervorrief oder begünstigte. Wir sind für wertvolle Hilfeleistungen bei diesen Untersuchungen dem Direktor des Hygieneinstituts, Herrn Prof. Dr. STICKL, und den Assistenten Herrn Dr. KNAPP und Frl. Dr. RUNZE zu großem Dank verbunden.

Unsere Abb. 6 zeigt einen Froschnierenglomerulus nach Applikation von nephrotoxischem Serum 1:400 in einer Menge von $4 \times 0,5 \text{ cm}^3$, getötet 9 Tage nach der ersten Injektion, mit zwei wesentlichen Veränderungen: Die eben geschilderten Bakterienagglutinate einerseits und die Ablagerung von hyalinen Eiweißkugeln in den Schlingendeckzellen andererseits. Gleichzeitig geht daraus hervor, daß sowohl die Anwendung von Normalserum wie von nephrotoxischem Serum bei entsprechender Menge das Wachstum der Kaltblütercoli und seine Agglutination (Abb. 7) innerhalb der Glomerulusschlingen hervorruft.

Die Anwendung letzteren Serums aber mit einem Titer von 1:400 brachte noch weitere markante Veränderungen am Glomerulus zur Darstellung. Wieder kommt die Ablagerung hyaliner Eiweißkügelchen in den Schlingendeckzellen der Glomeruli und der Epithelien der BOWMANSchen Kapsel in gleicher Weise wie früher zur Beobachtung. Dazu kommt es jetzt aber erstmals zu *Proliferationserscheinungen* von *Zellen*, wie wir sie bei der menschlichen Nephritis einerseits und bei der Masugi-Nephritis andererseits in den originalen Beobachtungen MASUGIs geschildert sehen. Die *Mesoangiumzellen* entwickeln synplasmatische *Riesenzellen*, wie sie oben schon als Folge von Normalserum beschrieben worden sind, andere dieser Zellen beginnen aber eine deutliche *Proliferation* und schließlich kann die gleiche Proliferation an den *Epithelien* des BOWMANSchen Kapselraumes festgestellt werden (Abb. 8 und 9). Die Einwirkung massiver Serummengen für längere Zeit scheint Grund für diese Reaktion zu sein, wobei zu bemerken ist, daß dieser Versuch zeitlich der längste überhaupt ist, den wir ausgeführt haben. Unter Umständen könnten ähnliche proliferative Erscheinungen an den Zellen auch nach einmaliger Injektion *nephrotoxischen* Serums in Erscheinung treten, wenn man die Tiere nur lange genug nach der Injektion leben läßt. Unsere Beobachtungszeit in diesem Falle beträgt maximal 11 Tage. Gibt man dagegen ein Serum mit sehr hohem Froschnierentiter (1:40000) in der gleichen Menge ($4 \times 0,5 \text{ cm}^3$) in den Lymphsack des Frosches, dann bleibt diese eben geschilderte Zellproliferation aus.

Wenn wir nun die in den verschiedenen Versuchen gemachten Beobachtungen kritisch betrachten, so ist unter Berücksichtigung der eingangs gestellten Frage nach der Möglichkeit einer Masugi-Nephritis am Kaltblüter und ihrer Beobachtung im bioptischen Experiment zu sagen, daß es auf Grund unserer Arbeit als feststehend zu gelten hat, daß am *Frosch* eine *Masugi-Nephritis erzeugbar* ist. Die bioptische Untersuchung hat aber gezeigt, daß ihre Beobachtung *in vivo* nur bedingt möglich ist, weil die sich entwickelnden Veränderungen an der Niere erst in einer Zeit entstehen, in welcher die Möglichkeiten für diese Betrachtungsart nicht mehr gegeben sind. Länger als 24 Std läßt sich nach den schon früher (SEYBOLD) gemachten Erfahrungen die Lebendbeobachtung einer Froschniere nicht durchführen, doch ist es während

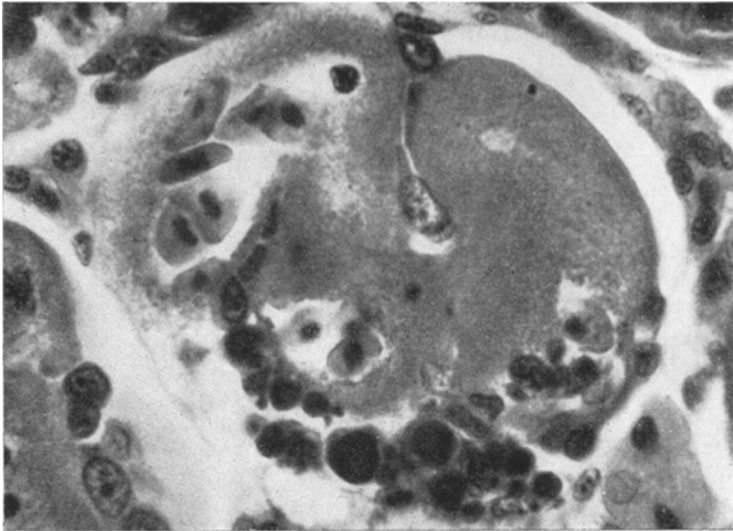


Abb. 6. Frosch Nr. 35. $4 \times 0.5 \text{ cm}^3$ nephrotoxisches Serum, Titer 1:400 im Abstand von 24 Std, getötet nach 9 Tagen. Einzelner Glomerulus mit Bakterienagglutinaten im Capillarlumen, dasselbe fast ausfüllend. In den Schlingendeckzellen und Epithelien der Bowman-Kapsel hyaline Eiweißkugeln, die bei der hier angewandten Fibrinfärbung nach WEIGERT tief blauviolett gefärbt sind.

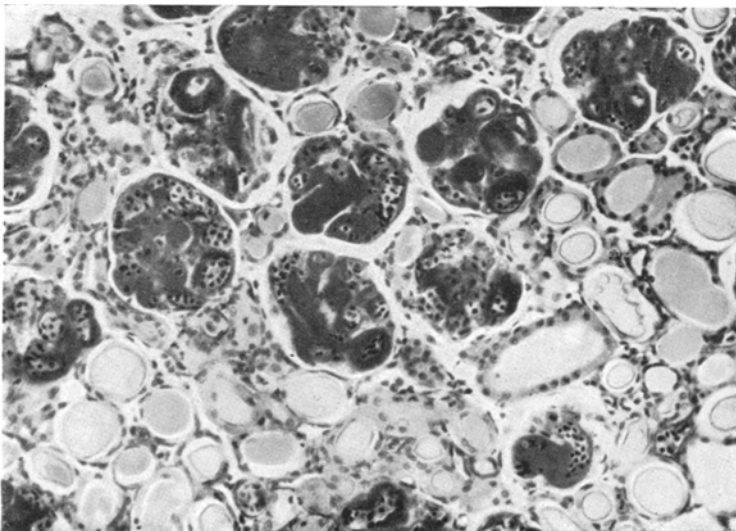


Abb. 7. Übersichtsaufnahme eines histologischen Schnittes derselben Niere wie in Abb. 6. Bakterienagglutinate in den Glomerulusschlingen. Hyaline Cylinder in fast allen Lumina der Tubuli (H.-E.-Färbung).

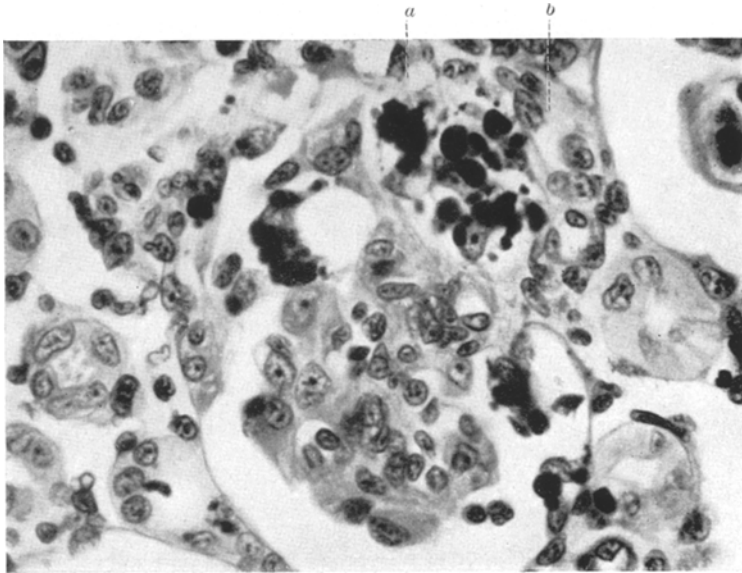


Abb. 8. Frosch Nr. 36. $4 \times 0,5 \text{ cm}^3$ nephrotoxischen Serums im Abstand von 24 Std mit einem Titer von 1 : 400. Proliferation der Zellen des Mesoangiums und der Epithelien der BOWMANSchen Kapsel. „Halbmondbildung“. Daneben hyaline Eiweißablagerung in den Schlingendeckzellen und den Kapselepithelien besonders deutlich bei *a*. Grenze der BOWMANSchen Kapsel bei *a* und *b*. Fibrinfärbung (vgl. Abb. 2 bei H.-E.-Färbung).

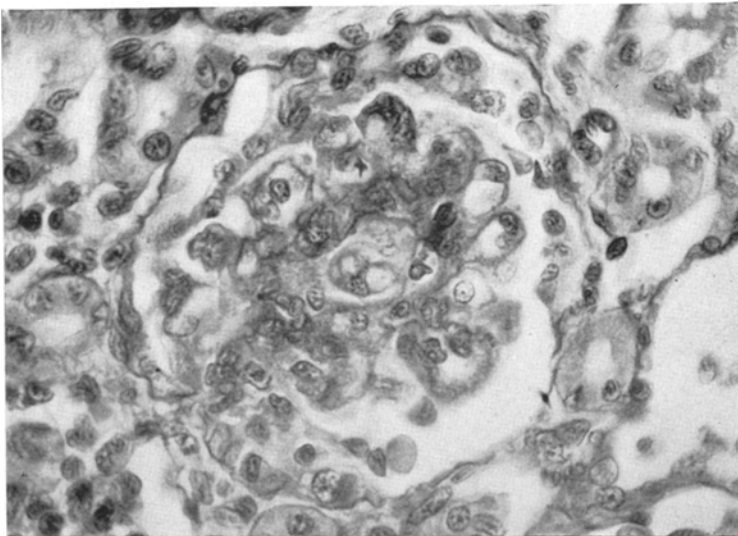


Abb. 9. Schnitt der gleichen Niere wie in Abb. 8. Verquellung und teilweise Aufsplitterung des Grundhäutchens und des Mesoangiums. „Halbmondbildung“. (Modifizierte Mallory-Färbung nach KIMMELSTIEL.)

dieser Zeit leicht möglich, die im Anschluß an die Verabreichung von Normal- und nephrotoxischem Serum auftretenden Kreislaufphänomene zu studieren.

Es erscheint uns zweckmäßig, die Gesamtphänomene, die wir teils biotisch, teils histologisch als Folge unserer experimentalen Eingriffe am Frosch festzustellen in der Lage waren, sowohl als Ganzes, aber auch in ihren Einzelheiten zu betrachten. Sie beziehen sich auf folgendes: Es kommt zu *Kreislaufveränderungen* innerhalb und auch außerhalb des Glomerulus, im Capillargebiet und im Gebiete der vorgeschalteten Arterien. RICKER hat, wie oben gesagt, Kreislaufphänomene als erste für die Nephritis gefordert und nach unseren Beobachtungen muß diese Forderung als berechtigt und als erfüllt angesehen werden. Damit soll aber nicht gleichzeitig zum Ausdruck gebracht werden, daß an die Kreislaufphänomene sich zwangsläufig ein Zustand anschließen muß, den wir Nephritis nennen. Wir halten dieselben im Hinblick auf die Nephritis für deren notwendige Voraussetzung, die Nephritis selbst aber keineswegs für deren notwendige Folge.

Es kommt ferner zu *Stoffwechselveränderungen* in den Zellen des Glomerulus und zwar innerhalb seiner Deckzellen und der Epithelien der BOWMANSchen Kapsel mit dem Auftreten hyaliner Eiweißkügelchen. Diese eigentümliche Erscheinung wurde schon von KRYLOW nach mehrmonatlicher Zwangsfütterung mit Eiweiß an Normalfröschen in morphologisch gleichartiger Weise gesehen. Er bezeichnet dies als hyalintropfige Entartung der Schlingendeckzellen. Im Grundsätzlichen haben wir derartiges in allen unseren Versuchen, d. h. also auch bei der Injektion von Normalserum sehen können, nur mit dem Unterschiede, daß es bei der Anwendung von Normalserum in viel geringerem Maße auftritt als mit nephrotoxischem Serum. Unter dem Gesichtspunkte der Hyperergie wäre also zu sagen, daß dieser Vorgang kein spezifisches Merkmal der Hyperergie selbst sein kann, sondern lediglich seine Verstärkung durch sie erfährt. Seine Deutung bleibt indes trotzdem schwierig. Es liegt aber nahe anzunehmen, daß zwei Faktoren maßgebliche Wichtigkeit besitzen, nämlich die Tatsache, daß Eiweiß die Capillarbahn verläßt und die einen solchen Eiweißdurchtritt ermöglichende Undichte der Glomeruluscapillarwand. Wir möchten glauben, daß es verschiedene Gründe sind, welche für die „*Eiweißspeicherung*“ der Deckzellen und Epithelien der BOWMANSchen Kapsel ausschlaggebend werden. Vermehrte Durchlässigkeit der Glomeruluscapillaren kann durch Kreislaufirritation entstehen. Bestimmte, primär dem Plasma eigene oder primär nicht eigene Eiweißkörper können je nach ihrer Molekülgröße den Durchtritt durch die Capillaren erlangen. Somit sollte also schon die Durchlässigkeit der Capillaren allein oder die Beschaffenheit der Eiweißkörper allein den Durchtritt bedingen können,

unter Umständen beide zusammen. Das morphologische Bild gestattet uns nicht, hier eine Entscheidung zu treffen. Es liegt nur nahe anzunehmen, daß aus der Blutbahn ausströmendes Eiweiß von den Deckzellen und Bowman-Epithelien aufgenommen und durch den Vorgang der „Koazervation“ zu kugelig-hyalinen Gebilden verdichtet wird und damit in den Bereich morphologischer Nachweisbarkeit tritt, ein Vorgang, den wir ja in den Tubulusepithelien in vielfacher Weise auch unter anderen Umständen zu beobachten Gelegenheit haben und der sich überdies dort auch in unseren Versuchen zu erkennen gibt. Die im Tubuluslumen unserer Froschnieren frei liegenden hyalinen Eiweißkugeln, welche auch in den Tubulusepithelien gespeichert auftreten, bedeuten entweder ein Produkt der Verarbeitung noch gelösten Eiweißes in den Zellen selbst oder möglicherweise auch die Aufnahme von Eiweißkügelchen aus zugrunde gegangenen Deckzellen. Wenn ZOLLINGER in seinen Versuchen mit Injektion größerer Serummengen bei Kaninchen fast regelmäßig auch am Normaltier Verquellungen des Mesoangiums feststellen konnte, eine Beobachtung, die wir aus unseren Versuchen bestätigen können, so ist nach unserer Ansicht auch diese Erscheinung ein Beweis für den Durchtritt von Eiweiß in den jenseitigen Raum der Glomeruluscapillare, wobei es für den Frosch charakteristisch zu sein scheint, daß es einmal zur Koazervierung in den Zellen und zum anderen aber auch zur Verquellung der Mesoangiumfasern kommt.

Das nächste Symptom, das wir feststellten, war das Auftreten von *Leukocyten*, und zwar entweder ihre vermehrte Ansammlung in der Lichtung der Capillarschlingen oder ihr Durchtritt in den Kapselraum oder beides. Diese Beobachtung konnten wir nur an Tieren mit hohem Serumtiter machen (1:10000), sie war weder in Versuchen mit Normalkaninchenserum, noch in solchem mit Serum niederen Titters zu treffen. Nephrotoxisches Serum mit hohem Titer, gleichgültig ob dieses in den Lymphsack ($4 \times 0,5 \text{ cm}^3$) oder nur einmal intravenös (0,3 bis $0,5 \text{ cm}^3$) gegeben wurde, rief das Erscheinen von Leukocyten hervor.

Um es hier vorwegzunehmen, so sind wir geneigt das Auftreten von Leukocyten im Glomerulus bei Anwendung von Serum mit sehr hohem Titer mit dessen hohen Antikörpergehalt in Zusammenhang zu bringen und sozusagen eine mehr und höher akute Reaktion zu vermuten, deren Äquivalent die Leukocyten wären. Jede akute hyperergische Entzündung verläuft intra- und extravasal mit einem erheblichen Aufwand von Leukocyten und die akute Glomerulitis zeigt fast nur Leukocyten im Glomerulus im Gegensatz zu der schon subchronisch beginnenden.

Die nächste regelmäßige Beobachtung ergab sich mit der Feststellung einer *Zellproliferation*, welche von den Mesoangiumzellen und Deckzellen der Capillaren einerseits und von den Kapsel-epithelien andererseits ausging. Die oben geschilderte Riesenzellbildung im Ge-

biete des Mesoangiums fassen wir als ein Teilsymptom dieser Proliferation auf. Damit vertreten wir die heute wohl allgemein anerkannte Anschauung gleichfalls, daß die Riesenzelle nicht Äquivalent für einen besonderen Zellschaden, sondern für besondere Zellarbeitsleistung ist. Dazu tritt eine deutliche Vermehrung von Zellen im Mesoangium, deren Kerne hell, blasig und mit feinem Chromatinnetz versehen sind. Qualitativ gleichartig zu werten ist eine Zellproliferation, die von den Epithelien der BOWMANSchen Kapsel ausgeht, wobei es zu der auch aus der menschlichen Pathologie bekannten und in der Pathologie der Masugi-Nephritis des öfteren an anderen Objekten schon gesehenen Halbmondbildung kommt.

Für *alle* bisher geschilderten *Erscheinungen* gilt, daß sie in Quantität und Qualität abhängig von der Menge des angewandten Serums sind und daß geringe Mengen nur an einzelnen Glomeruli oder deren Teilen hervorrufen, was größere Mengen und insbesondere nephrotoxisches Serum an allen Glomeruli bewirken können. Qualität, d. h. Normalserum oder nephrotoxisches, und Quantität spielen also für Stärke und Art der Reaktion eine bestimmende Rolle insofern als schon geringe Mengen nephrotoxischen Serums dasselbe erzeugen wie hohe Mengen Normalserums. Soweit Folgen in Frage kommen, die nur durch nephrotoxisches Serum hervorzurufen sind, gelten direkte quantitative Abhängigkeiten.

Wir glauben die Phänomene in 2 Gruppen teilen zu dürfen, deren erste mit aller Sicherheit als unspezifisch zu gelten hat, deren zweite aber Anzeichen eines spezifischen Charakters nicht abzusprechen sind. Die Injektion von Fremdserum, gleichgültig ob normal oder nephrotoxisch, ruft in unseren Versuchstieren eine kürzer oder länger dauernde Irritation der Nierendurchströmung hervor, die sich im vorgeschalteten Arterien- und im Glomerulusendstromgebiet gleichermaßen auswirkt. Dabei kommt dem nephrotoxischen Serum die stärkere, rascher einsetzende und auch länger anhaltende Wirkung zu. Die einfache Auffüllung der Gefäßbahn mit zusätzlicher Flüssigkeit kann also mindestens nicht der alleinige Grund für diese Art Reaktion sein. Das morphologische Äquivalent finden wir im bioptischen Versuch in der Erweiterung der Capillaren, welcher im histologischen Schnitt die oft maximale Erweiterung gewisser Schlingenbündel und funktionell die Verlangsamung der Stromgeschwindigkeit sowie die rein plasmatische Durchströmung gewisser Schlingenbündel entspricht. Diese Kreislaufreaktionen sind also unspezifisch.

Aus den gleichen Gründen muß die Ablagerung der kleinen hyalinen Eiweißkugeln in den Schlingendeckzellen und Bowman-Epithelien als unspezifisch gelten. Demgegenüber ist das Erscheinen vermehrter Leukocyten in den Capillarschlingen und ihr Austritt in den Kapselraum

sowie die Proliferation der Schlingendeckzellen, Mesoangiumzellen und Bowman-Epithelien als alleinige Folge nephrotoxischen Serums nach unserer Ansicht spezifischen Charakters und der Ausdruck einer hier im „umgekehrten Sinne“ verlaufenden Antikörper-Antigenreaktion.

In diesem Sinne muß man also die Wirkung des Serums und die damit hervorgebrachten gestaltlichen und funktionellen Veränderungen getrennt und *zum Teil* als *unspezifisch*, *zum Teil* als *spezifisch* betrachten. Die Benutzung des Frosches als Experimentalobjekt gibt, wie eingangs schon vermutet, in der Tat wertvolle Aufschlüsse für die Analyse des Gesamtkomplexes „Masugi-Nephritis“ und zugleich eine Erklärung dafür, warum die einen der Masugi-Nephritis eine absolute Spezifität mit allen ihren Erscheinungen zusprechen möchten, die anderen aber sie jeder Spezifität entkleiden. Aber es zeigt sich nun bei Verwendung verschiedener Experimentaltiere mit verschiedenartiger Reaktionsweise, daß in dem Komplex der Masugi-Nephritis unspezifische und spezifische, d. h. Antikörper-Antigenreaktionen, miteinander verbunden sind. In den Untersuchungen von GOEBEL, die im einzelnen zu schildern hier unnötig ist, kommt sehr deutlich zum Ausdruck, daß die für Sensibilisierungen und gewebliche Antigen-Antikörperreaktionen wenig geeignete Maus in erster Linie die regressiven Vorgänge, die in diesen Komplex eingeflochten sind, zur Erscheinung bringt; es sind katabiotische Prozesse an Zellen und Gewebe, welche in diesem Falle im ganzen Körper als Folge von Fremdeiweißaufnahme oder Fremdeiweißentstehung im Organismus (humorale Dekompensation) sich entwickeln, an der Niere als Ausscheidungsorgan mit ihrer dafür besonderen Struktur aber besonders deutlich werden und bei Anwesenheit von Antigen-Antikörpersystemen eine nicht unwesentliche Aggravierung erfahren können. Mit einem Stichwort bezeichnet, gehört dies alles in das Gebiet der Glomerulonephrose. In unseren Froschversuchen, welche alle Phänomene zusammen ohne gegenseitige Überdeckung gut analysierbar nebeneinander zeigen, kommt die Glomerulonephrose als unspezifisches „Fremdeiweißsymptom“ in der hyalintropfigen Ablagerung in den Deckzellen und der Quellung der Mesoangiumzellen besonders gut zum Ausdruck, ebenso aber auch die Möglichkeit ihrer Aggravierung bei Anwesenheit von Antikörpern, denn die Anwendung von nephrotoxischem Serum verstärkt sie. Trotzdem haben sie als unspezifisch zu gelten. Aber man darf deshalb weder sagen, die Masugi-Nephritis ist ein unspezifisch regressiver Prozeß im Sinne einer Glomerulonephrose, noch darf man ihr die „Spezifität“, d. h. die Mitwirkung von Antigen-Antikörperprozessen mit der Symptomatik des „Entzündlichen“ absprechen. Es kommt eben nur darauf an, ob letzteres zur morphologischen Auswirkung gelangt. An der Maus kommt es nicht dazu, am Kaninchen überdecken sich die Einzelercheinungen, wie offenbar auch

an Ratte und Hund, aber der Frosch zeigt uns bei entsprechender Dosierung und Titerhöhe an seinem Glomerulus recht deutlich durch die hier mögliche Auseinanderlegung der Symptome ihre Verbundenheit.

Für die menschliche Pathologie aber, die uns ja nur immer Momentbilder vorführt, aus denen wir auf das Zuvor und Dahinter nur aus Vergleichen schließen können, wäre daraus zu entnehmen, daß die Glomerulonephrose Antwort auf einen endogenen oder exogenen Eiweißschaden sein kann, ohne jede Mitbeteiligung einer Allergiekomponente, es kann aber auch ebenso gut in diesem Befunde der Glomerulonephrosen die potentielle Möglichkeit zu einem allergischen Geschehen mitenthalten sein. Wieweit dieses sich manifestiert, bleibt zeitlichen, quantitativen, qualitativen und individuellen Gegebenheiten zu entscheiden vorbehalten. Da RANDERATHS Meinung „keine Nephrose ohne Glomerulonephrose“ durchaus beizustimmen ist, sollte die Statuierung eines Krankheitsbildes der reinen Nephrose, das wir indes für durchaus möglich halten, immer mit Zurückhaltung geschehen. Hier versagt die reine Morphologie wegen ihrer „Einfalt“ und der daraus hervorgehenden Vieldeutigkeit.

Worin aber bestehen nun die Symptome, welche für eine Antikörper-Antigenreaktion bezeichnend sind? Das Experiment lehrt uns, daß Leukocytenvermehrung im Glomerulus und Zellproliferationen *nur* bei Verabreichung nephrotoxischen Serums auftreten, letzteres bei schwachem, ersteres bei hohem Titer. Wir haben auf diese Unterschiedlichkeit und ihre mögliche Deutung oben schon hingewiesen. Als Arbeitshypothese erscheint uns wie gesagt die Ansicht vertretbar, daß der einem hohen Antikörpergehalt entsprechende stärkere toxische Reiz eher den Leukocyten in das Wirkungsfeld ruft, während der geringe Antikörpergehalt die mesenchymalen Zellen des Glomerulus zur Verarbeitung der angebotenen Eiweißfremdstoffe anregt. Zellen, welche Arbeit leisten, vergrößern sich infolge des gesteigerten Stoffwechselgeschehens. An der Grenze der Vergrößerungsmöglichkeiten (Hypertrophie) beginnt die Vermehrung der Zellen (Hyperplasie). Diese beiden Symptome aber werden von dem Begriff der Proliferation umschlossen. So betrachtet, müßte daraus hervorgehen, daß die Proliferation als ein Zeichen vermehrter Zellarbeit gedeutet werden kann, wie dies bei jeder unspezifischen Entzündung der Fall ist. Gerade aber bei der Nephritis ist die Zellproliferation der chronischen Nephritis gerne als ein Zeichen der „Reparation“, als sog. reparative Entzündung gedeutet worden (FAHR). Wir haben Bedenken, ob diese Deutung nicht zu primitiv und letzthin zu unklar ist. Man kann den Verlust der Deckzellen in unseren Experimenten deutlich sehen. Man sieht aber außer ihrer Vermehrung noch die der Mesoangiumzellen und die Bildung von Riesenzellen. „Reparation“ verlangt nicht zwangsläufig eine

Leistung über den entstandenen Schaden hinaus, ihr Sinn ist mit der Regeneration, d. h. dem einfachen Ersatz abgeschlossen, wenigstens in der orthologischen Biologie. Wenn mehr gebildet wird als primär vorhanden war, und das gilt z. B. für die chronische proliferierende Entzündung, dann muß der Schaden und damit der Reiz zur Neubildung noch andauern. Auf den Glomerulus bezogen, würde das heißen, daß der eine vermehrte Zellarbeit fordernde Reiz mit der Verarbeitung spezifischer Eiweißkörper, ihrer Zwischen- und Endprodukte noch anhält, und mit Berücksichtigung des ARNDT-SCHULZschen biologischen Grundgesetzes wäre zu sagen, daß es in diesem Falle ein schwacher bis mittlerer Reiz sein muß, welcher die Stoffwechseltätigkeit anfacht und fördert, was sich wiederum mit unseren Befunden bei Verwendung von Serum niederen Antikörpertiters decken würde. Wir glauben somit, daß man die chronische Glomerulitis nicht ohne weiteres und nur als reparative Entzündung ansprechen kann, ein Schluß, der uns weniger für den Glomerulus und sein an sich besiegeltes Schicksal, als für das Verständnis des Krankheitsgeschehens der Nephritis bedeutend zu sein scheint.

Als Zusammenfassung geben wir folgende Schlußsätze:

1. Es gelingt am Frosch durch Behandlung mit einem Kaninchen-Froschnieren-Antiserum das Erscheinungsbild einer Masugi-Nephritis grundsätzlich zu erzeugen.

2. Ein Teil der Symptome ist am lebenden Tier und der sichtbar gemachten Niere zu beobachten, ein anderer nur histologisch.

3. Die *Symptome* am Glomerulus sind regressiver und progressiver Natur. Sie bestehen in Kreislaufänderungen in den Schlingen und den vorgeschalteten Arterien, in Verquellung des Mesoangiums und Ablagerung hyalintropfiger Eiweißkugeln in Schlingendeckzellen und Bowman-Epithelien und der Tubulusepithelzellen, ferner in der Proliferation von Mesoangiumzellen und Deckepithelien, sowie Vermehrung der Leukocyten im Glomerulus. Die beiden ersten Erscheinungen sind unspezifisch und können, zwar schwächer, aber doch wesensgleich durch Normalserum ebenfalls hervorgebracht werden. Die beiden letzten sind an die Verabreichung von nephrotoxischem Serum mit hohem (Leukocyten) und niederem (Proliferation) Titer gebunden.

4. Die beiden letzten Symptome sind an eine Umstimmung bzw. das Vorhandensein von Antikörpern gebunden. Die Proliferation der Zellen bedeutet nicht „Reparation“ eines Schadens, sondern Leistungssteigerung der Zellen im Rahmen eines hyperergischen Zustandes.

5. Die vergleichende Experimentalpathologie mit Benutzung verschiedener Tierarten zu gleichartigen Versuchen gestattet besser als die Arbeit mit nur einer Tierart die Analyse krankhafter Zustände.

Literatur.

EICKHOFF: Virchows Arch. **299**, 300 (1937). — ELLINGER u. HIRT: Z. Anat. **90**, 803. — Arch. exper. Pathol. u. Pharmacol. **145**, 193; **150**, 285; **159**, 111. — FAHR, TH.: Verh. dtsh. path. Ges. **1935**, 179. — Klin. Wschr. **1936**, 505. — Virchows Arch. **309**, 16 (1942). — FRIEDBERGER u. MITA: Z. Immun.forsch **10** (1911). — FRIEDE u. EBERT: Z. Immun.forsch **49** (1927). — FRÖHLICH: Z. Immun.forsch **20** (1914). — GOEBEL: Über die Nephrotoxinwirkung bei der Maus (im Druck). — HEINZEL: Virchows Arch. **317** (1949). — HEFFTER: Arch. exper. Pathol. u. Pharmacol. **29**, 50. — KRYLOW: Beitr. path. Anat. **94**, 126 (1934). — KRITSCHESKY and BIRGER: J. Immun.forsch **9** (1924); **12** (1926). — LETTERER: Zbl. Path. (Festschrift für M. B. SCHMIDT) **1932**. — MASUGI: Beitr. path. Anat. **91**, 82; **92**, 429. — Virchows Arch. **296**, 615. — MASUGI u. ISIBASI: Beitr. path. Anat. **96**, 391 (1936). — RANDEATH: Zbl. Path. **59**, 193. — Beitr. path. Anat. **95**, 403 (1935). — Klin. Wschr. **1941**, Nr 14. — RICKER: Sklerose und Hypertonie der innervierten Arterien. Berlin: Springer 1927. — RIENMÜLLER: Z. Immun.forsch **102** (1942). — RÖSSLE: Verh. dtsh. path. Ges. **1914**, 281. — SEYBOLD: Virchows Arch. **317**, 103 (1949). — ZOLLINGER: Helvet. med. Acta **12** (1945).

Prof. Dr. E. LETTERER, Tübingen,
Pathologisches Institut der Universität.
