

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

Experimentelle Untersuchungen über die Resorption von artfremdem Eiweiß in Harnblase und Nierenbecken und über die allergisch-hyperergische Cystitis und Cystopyelitis.

Von

MANFRED SIESS.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. November 1949.)

Frühere Arbeiten von BINGEL, LETTERER und SEYBOLD erwiesen die Brauchbarkeit der Meerschweinchenharnblase als Modellorgan für die experimentell erzeugte Ruhr und Diphtherie durch Erreger und Toxine dieser Erreger. Dabei tauchte die Frage der Durchlässigkeit des Blasenepithels für großmolekulare kolloidale Lösungen auf. Denn im Gegensatz zu den BINGELSchen Arbeiten haben LETTERER und SEYBOLD gezeigt, daß das Epithel im Beginn der Entzündung immer unversehrt war, die Toxine also zuerst durch das Epithel diffundiert sein mußten und es erst sekundär über den Weg einer Entzündung der Blasenwand durch Exsudation und Erythrodiapedese zur Abhebung des Epithels und zur ulcerösen Cystitis kam.

Im Zusammenhang damit interessierte nun die Frage, ob sich an der Harnblase des Meerschweinchens analog dem ARTHUSSchen Phänomen eine hyperergische Entzündung auslösen lassen würde und ob sich hierbei ein gleichartiges histogenetisch verfolgbares Prinzip der entzündlichen Erscheinungen zeigen würde, wie bei der experimentellen Ruhr und Diphtherie. Bei diesen Versuchen hat sich, wie sich aus der Arbeit von LETTERER und SEYBOLD ergibt, die Endstrombahn als der Angriffspunkt der Toxine gezeigt.

Für die Prüfung der Resorption großmolekularer kolloidalen Lösungen schien nun der anaphylaktische Versuch besonders geeignet, da er gewissermaßen als biologischer Test den Nachweis der Resorption auch sehr geringer Eiweißmengen möglich macht. Weiter sollten mit unseren Versuchen zugleich tierexperimentelle Grundlagen für die Klinik zur Frage der allergischen Cystitis und der Sensibilisierungsmöglichkeit bei Blasenspülungen gegeben werden.

Bevor wir auf unsere Versuche eingehen, werden die Resorptionsverhältnisse in der Harnblase, soweit in der Literatur darüber berichtet wird, erörtert.

Die Resorption in Harnblase und Nierenbecken.

A. Anatomische Vorbemerkungen. Die Blasenschleimhaut besitzt wie die der Ureteren und Nierenbecken ein Übergangsepithel, das nach PETERSEN meist aus 2 Zellschichten besteht. Die untere Lage ist aus kleineren, die obere aus sehr großen, oft zweikernigen Zellen aufgebaut. Ist die Blase leer und die Schleimhaut gefaltet, so ist das Epithel dick und ähnelt einem Plattenepithel. Doch ist insofern ein Unterschied vorhanden, als die untere Schicht, die breit ist, aus mehrreihigen Epithelien besteht, deren Zellprotoplasma der Basalmembran aufsitzt. Die obere Schicht besteht nur aus einer Lage kubischer Zellen. Bei gefüllter Blase ist das Epithel nur noch sehr dünn, die untere Schicht wird einreihig, die obere zu flachen Platten ausgezogen. Dicht unter dem Epithel folgt eine kollagene Faserschicht, die von einem engen Netz von Capillaren und Lymphgefäßen durchsetzt ist. Diese treten von der Submucosa senkrecht und schräg in die Faserschicht, um dann tangential der Basis des Schleimhautepithels zu folgen, bis der venöse Schenkel ebenso wieder seinen Abfluß in der Submucosa nimmt. Nach v. MÖLLENDORF weisen diese auffällig engen Beziehungen der Capillarschicht zum Epithel darauf hin, daß die Harnwege nicht nur als Leitungssystem und Sammelsystem für den fertigen Urin angesehen werden können. Im kontrahierten Zustand können wir in der Blase nach der Faserschicht eine Schicht sehr lockeren Bindegewebes erkennen, die im Unterschied zum Menschen beim Meerschweinchen von einer dünnen Muscularis mucosae von der ebenfalls sehr locker zusammengesetzten Submucosa — der eigentlichen Verschiebeschicht — getrennt ist. Die Muscularis mucosae ist aber nur in den ventralen und seitlichen Teilen der Blasenschleimhaut ausgeprägt, während sie dorsal von der übrigen Muskulatur der Blasenwand nicht mehr deutlich zu trennen ist. In Submucosa und perivesicalem Gewebe erkennt man zahlreiche Ganglienzellen. Das Lymphgefäßsystem der Ureteren steht in direktem Zusammenhang mit dem der Blase. Das Bindegewebe der Submucosa ist im Kontraktionszustand der Blase entsprechend dem Faltenreichtum locker und weitmaschig und offenbar befähigt, sich dem jeweiligen Dehnungszustand anzupassen. Für die Beurteilung eines Ödems ist wesentlich, daß hier offenbar auch sehr leicht physiologischerweise sich Gewebsflüssigkeit ansammeln kann und so Übergänge zu einem entzündlichen Ödem als pathologischem Prozeß bestehen können.

Das Nierenbecken zeigt beim Meerschweinchen nur eine Papille, die in dasselbe hineinragt. Ein flaches kubisches Epithel umgibt die Papille bis zur Umschlagsstelle auf das Nierenbecken, dem Fornix, der in engster Beziehung zu Gefäßen und Lymphgefäßen steht, die in das Nierenparenchym aufsteigen. Hier beginnt auch die Muskulatur des Nierenbeckens in einer Ring- und Längsschicht. Die Schleimhaut des Nierenbeckens wird von demselben Epithel gebildet, wie dasjenige der Ureteren und der Blase, nur wird die der Faserschicht folgende Submucosa ohne Muscularis mucosae unmittelbar von der Muskulatur des Nierenbeckens umgeben. Am Übergang des Nierenbeckens in die Ureteren tritt eine längsverlaufende Faltenbildung auf, hier wird auch das subepithiale Bindegewebe lockerer und gefäßreicher, wie es nachher im Ureter auch ist. Das Bindegewebe des Sinus renalis zeigt einen lockeren Aufbau, durchsetzt von Fettgewebe. Wir finden außer zahlreichen Capillaren auch im normalen Nierenbeckenbindegewebe reichlich Histiocyten und in geringer Zahl Plasmazellen, ferner auch vereinzelt Lymphocyten im Gewebe liegen, besonders im Bereich des Fornix und des Faltengebietes. Ob lymphoides Gewebe in Form von Zellknötchen bereits physiologischerweise in der Submucosa vorkommt, ist in der Literatur nicht entschieden. Die Möglichkeit dazu besteht jedenfalls.

B. Resorption in der Harnblase. Überblickt man die Literatur über die Resorptionsverhältnisse der Harnblase bei Mensch und Tier, so ergibt sich nur

für die entzündlich veränderte Blasenwand eine einheitliche Beurteilung. Hier wird von allen Untersuchern eine Resorption bejaht und entsprechend vor der Verwendung von Medikamenten mit toxischer Allgemeinwirkung gewarnt. Über die Resorptionsverhältnisse der normalen Schleimhaut der Blase sind die Urteile geteilt, von einzelnen (z. B. CONRADT) wird sie auch für krystalloide Lösungen und Wasser verneint. Eine der letzten ausführlichen Arbeiten auf diesem Gebiet von SCHÄR beweist aber durch eingehende, zum Teil quantitative Untersuchungen an weiblichen Hunden und Kaninchen die Resorption für bestimmte ionendispers- und molekulardisper gelöste Stoffe, sowie für kolloidale Lösungen, gasförmige Stoffe und corpusculäre Elemente (chinesische Tusche). Er zeigte auch, daß die Rückresorption von Eigenurin bei den Tieren möglich ist. Als Resorptionswege nimmt er für corpusculäre Stoffe die Lymphbahnen, für ionen- und molekular-disperse Lösungen die Capillaren an, während kolloidale Lösungen entsprechend ihrer Teilchengröße auf Lymph- oder Capillarweg abtransportiert werden. Nach SCHÄR handelt es sich nicht um einen rein physikalischen Vorgang, sondern um eine aktiv biologische Tätigkeit, die besonderen Gesetzen unterworfen ist. Er erklärt so die elektive Resorption für verschiedene Stoffe und die Abhängigkeit von der chemischen Konstitution. Wichtige Faktoren der Resorptionsgröße seien ferner Aggregatzustand, Lösungsart, Konzentration, Einwirkungsduer, anatomische Beschaffenheit der Schleimhaut, Füllungszustand der Blase und Allgemeinzustand des Körpers (größere Wasserresorption beim durstenden Tier). Ob eine Resorption von kolloidal gelöstem Eiweiß möglich ist, wird in der Arbeit weder referiert noch untersucht. Die Versuche von SCHÄR sind später von MONTICONE und für Harnstoff von STELLER und VOUDRA nachgeprüft und bestätigt worden.

Über die Resorption von Proteinen konnten in der Literatur nur 3 japanische Arbeiten gefunden werden, die leider nur im Referat einzusehen waren:

In Untersuchungen über die Permeabilität der Harnblase und der Nieren kam so zu dem Ergebnis, daß Serumweißkörper von der Harnblase nicht in nennenswerter Weise resorbiert werden. SHOJI instillierte zur Entscheidung, ob Proteine von der Harnblase resorbiert werden, Menschen-, Pferde- und Schafserum mittels Katheder in die Harnblase von Kaninchenböcken. Die Lösung blieb 6 Std in der Blase. Die Präcipitationsprobe ergab für Menschenserum Antikörper in geringer Menge im Blut, die übrigen Proteine konnten nicht nachgewiesen werden. Kaninchen, die längere Zeit mit Eiweiß immunisiert waren, wurde nach Verschwinden des Präcipitationstiters Eiweiß in die Harnblase instilliert. Diese Tiere zeigten nach 5 Tagen einen abnorm hohen Titer als Zeichen der Eiweißresorption. AKAEDA gab verschieden prozentige Erythrocytenaufschwemmungen von Ziegen- und Rinderblut in die Harnblase von Kaninchen. Es zeigte sich keine Hämagglutination, aber eine spezifische Hämolysebildung, während die Präcipitinreaktion fast immer negativ verlief.

Wichtig erscheint noch, daß die hintere Urethra eine leicht resorbierende Schleimhaut besitzt, wie von verschiedenen Untersuchern übereinstimmend berichtet wird. Da unter physiologischen Versuchsbedingungen nie vermieden werden kann, daß der Blaseninhalt die Urethra berührt, ist diese Fehlerquelle bei allen Resorptionsversuchen zu berücksichtigen. Es muß dabei aber betont werden, daß bei vorsichtiger Katheterisierung die Verweildauer auf der Urethra so kurz ist, daß eine nennenswerte Resorption sicher nicht stattfindet.

C. Resorption im Nierenbecken. Im Verlauf unserer Versuche zeigten sich in einem Teil der Fälle nicht nur entzündliche Veränderungen in der Harnblase, sondern auch im Nierenbecken, so daß die Frage auftaucht, ob ein Reflux von der Blase in das Nierenbecken und eine Resorption des Eiweißes vom Lumen hier stattfindet, oder ob sich die Entzündung auf lymphogenem Wege von der Harnblase her ausbreitet.

LEWIN und GOLDSCHMIDT versuchten 1893 schon die Frage des vesicorenalen Refluxes zu klären. Sie fanden, daß bei toten Kaninchen, denen man Methylenblau oder Milch in die Blase gibt, nie ein Reflux auftritt; bei lebenden Tieren zeigte sich dagegen meist eine Füllung des Ureters mit kräftigem Hochschießen des Inhalts bis ins Nierenbecken, das prall gefüllt wurde. Peristaltische und antiperistaltische Wellen beförderten im Wechselspiel die Lösungen auf und ab. Als Ursache wird von ihnen ein Zusammentreffen von Ureterenöffnung und Blasendrucksteigerung angesehen, dadurch werde der normale Schließungsautomatismus außer Kraft gesetzt und durch Reizung kämen antiperistaltische Wellen zustande.

Während von der menschlichen Harnblase bekannt ist, daß unter normalen Verhältnissen kein Reflux in die Ureteren stattfindet (BÖMINGHAUS), sind die Versuche von LEWIN und GOLDSCHMIDT später noch bestätigt worden. Wichtig erscheint eine Angabe von AUER und SEAGER, die einen Blasenureterenrückfluß bei Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden konstant erzeugen konnten, wenn sie durch Injektion von Kochsalzlösung oder Magnesiumsulfat in die Umgebung des intramural verlaufenden Ureteranteiles ein Ödem der Harnblasenwand hervorriefen. Es genügte dann der normale Druck des Blaseninhaltes von 2—12 mm Hg, um einen Reflux ins Nierenbecken hervorzurufen. Durch das Ödem wurde der Klappenmechanismus des Ureters gestört.

Wie die Versuche von FUCHS und seinen Mitarbeitern zeigen, ist eine Resorptionsmöglichkeit im Nierenbecken durchaus vorhanden. FUCHS spricht von einer bereits physiologischen Resorption im Nierenbecken, die nach seinen Untersuchungen fast ausschließlich im Fornixgebiet stattfindet. Es braucht dabei nicht zu einer Fornixruptur zu kommen, die aber bei Drucksteigerung leicht eintreten kann. FUCHS weist auf die engen Beziehungen des Fornix zu Gefäßen hin. Wie ferner aus diesen Untersuchungen hervorgeht, tritt ein Reflux vom Nierenbecken in die Sammelröhren unter normalen Bedingungen nicht ein. Hierzu ist ein Umbau des Nierenbeckens wie bei der Hydronephrose nötig. Da wir in unseren Versuchen nie Anzeichen eines pelvorenalen Refluxes feststellen konnten und Tubuli wie Glomeruli nicht verändert erschienen, soll darauf nicht weiter eingegangen werden.

Daß eine direkte Verbindung zwischen den Lymphbahnen der Blase über die der Ureteren zu den Nierenbecken besteht, haben REISER und andere beschrieben. GIRGENSOHN hat in seinen Arbeiten gezeigt, daß eine Blaseninfektion ohne Harnstauung auch auf lymphogenem Wege bis ins Nierenbecken aufsteigen kann, daß aber bei Harnstauung eine Infektion von der Lichtung des Nierenbeckens her wahrscheinlich ist. In weiteren Versuchen beobachtete GIRGENSOHN die Ausbreitungswege der Pyelitis vom Nierenbecken aus. Er fand dabei immer bei kurzdauernder Harnstauung Beginn und Ausbreitung der Infektion vom Nierenbeckenlumen aus über den Fornix entlang den perivasculären Lymphspalten. Erst bei hydro-nephrotischem Umbau nach 2—8 Wochen dauernder Harnstauung trat auch ein tubulärer Ausbreitungsweg hinzu. Er zeigte ferner in einem Tierversuch an mit Schweineserum sensibilisierten Kaninchen nach Reinstillation des homologen Serums in den Ureter und Unterbindung desselben eine diffuse, vom Fornix ausgehende Entzündung, die vorwiegend aus einer rundzelligen Infiltration der perivasculären Lymphräume bestand. Die Glomeruli waren nicht befallen. Ebenso zeigte das Interstititium des Nierenparenchyms keine Veränderung.

Es geht daraus hervor, daß ein vesicorenales Reflux bei Tieren unter gewissen Bedingungen durchaus möglich ist und daß ebenso auch die Resorption vom Lumen her im Nierenbecken beobachtet wurde. Andererseits kann aber auch ein lymphogener Ausbreitungsweg entlang den Ureteren von der Blase her zunächst nicht ohne weiteres abgelehnt werden. Die Entscheidung darüber werden wir aus der Lokalisation der Veränderungen in unseren Versuchen treffen müssen.

Eigene Versuche.

Fassen wir die für unsere Fragestellung wichtigsten Punkte zusammen, so ist zu sagen, daß eine Resorption von kolloidalen Eiweißlösungen durch die Schleimhaut von Harnblase und Nierenbecken möglich erscheint. Die wenigen bestehenden Arbeiten lassen jedoch keine eindeutigen Schlüsse zu. Bei der Molekülgröße des Eiweißes ist eine nennenswerte Resorption nur bei einer genügend langen Kontaktzeit zu erwarten.

Die Resorption kann angenommen werden, wenn eine *Sensibilisierung* durch *intravesicale Seruminstillation* gelingt. Dies wollen wir durch Schockauslösung oder durch Hervorrufen einer allergisch-hyperergischen Entzündung prüfen (Versuchsreihe I).

Umgekehrt wollen wir feststellen, ob bei intraperitonealer Vorbehandlung auf *intravesicale* Erfolgsinstillation eine allergisch-hyperergische Entzündung auftritt und ihren Verlauf histogenetisch verfolgen (Versuchsreihe II). Als Gradmesser der Hyperergie einer Versuchsreihe soll jeweils die minimale tödliche Schockdosis an Vergleichstieren festgestellt werden.

Unter Abstufung der Dosis (Herabsetzen der *intravesicalen* Kontaktzeit und Verdünnung des Serums) sollen unspezifische Reizwirkungen beim normergischen Tier durch Bestimmung der nicht entzündungserregenden Testdosis abgegrenzt werden und die unter dieser Dosis auftretenden entzündlichen Veränderungen in Harnblase und Nierenbecken sensibilisierter Tiere beobachtet werden (Versuchsreihe III).

In weiteren Versuchen (Versuchsreihe IV) wird die Frage des Refluxes von der Blase in das Nierenbecken nachgeprüft werden.

Methodik (in Stichworten).

1. Als *Antigen* wurde Pferdeserum von frisch geschlachteten Tieren verwandt, nach Absetzen des Blutkuchens das Serum durch Seitz-Filter keimfrei filtriert, in Ampullen oder Reagensgläser abgefüllt, im Eisschrank gelagert. Vor Gebrauch jeweils Sterilitätsproben. Bei Versuchsreihe II inaktiviertes Serum (30 min bei 56° C). Alter des Serums schwankte zwischen 8 Tagen und 6 Wochen. Zur Verdünnung und bei Kontrollen sterile physiologische Kochsalzlösung verwandt.

2. *Sensibilisierung* intraperitoneal oder *intravesical*, *immer in gleicher Weise*.

a) *Intraperitoneale Sensibilisierung*: 1. Tag 0,2 cm³, 2. Tag 0,1 cm³, 4. Tag 0,1 cm³ Serum. Höchste Sensibilisierung zwischen dem 24.—31. Tag von der letzten vorbereitenden Injektion an gerechnet.

b) *Intravesicale Sensibilisierung*: 2mal täglich 10 min 0,5—1,0 cm³ Serum durch 7 Tage.

Intravesicale Sensibilisierung durch Instillation mittels eines fein ausgezogenen Glaskatheters mit seitlicher Öffnung, nach den Angaben von BINGEL.

Die Meerschweinchen — nur weibliche Tiere können dazu verwandt werden — wurden aufgespannt, Becken durch Zellstoffrolle hoch gelagert, das äußere Genitale

mit $1/2$ %igem Sagrotan abgewaschen, dann der sterile Katheder eingeführt. Zuerst Urin abgelassen, um eine Überdehnung der Blase zu vermeiden, dann langsam instilliert. Die Menge des körperwarmen Instillats richtete sich nach der Größe der Meerschweinchen. Im Anfang einheitlich $1,0 \text{ cm}^3$. Später bei Tieren zwischen 300 und 400 g $0,8 \text{ cm}^3$, zwischen 200 und 300 g $0,5 \text{ cm}^3$. Dabei trat fast nie ein Miktionsreiz auf.

Das Fassungsvermögen der Harnblase ist auch bei kleineren Tieren größer als diese Volumenmenge. Um eine Kontrolle über die Größe der Kontaktzeit zu haben, ließen wir die Tiere aufgespannt, da sie erfahrungsgemäß nach dem Abnehmen Wasser lassen. Im aufgespannten Zustand halten sie das Instillat lange zurück. Kam es trotzdem zu vorzeitigem Ablassen, so wurde nachinstilliert. Schleimhautverletzungen wurden bei vorsichtigem Einführen des Katheters nie gefunden. Bei der intravesicalen Sensibilisierung hielten wir uns im Prinzip an Angaben, die HAMM in Nachuntersuchung UHLENHUTHScher Versuche zur intravaginalen Sensibilisierung gemacht hatte. HAMM hatte $3-4 \text{ cm}^3$ Pferdeserum in 1-2tätigem Intervall 10-14 Tage lang instilliert und die Erfolgsinjektion nach 14 Tagen durchgeführt. Dabei erhielt er von 17 Tieren bei 8 einen deutlichen Schock.

3. Erfolgsinjektion intrakardial odcs intravesical.

Mit der intrakardialen Erfolgsinjektion versuchten wir uns an die niederste tödliche Schockdosis heranzutasten. Die Schockprobe ist nach praktischer Erfahrung und nach theoretischen Betrachtungen die sicherste Methode, um über den Sensibilisierungsgrad Auskunft zu erhalten. Wir bestimmten daher in unseren Versuchen als Maß der Sensibilisierungshöhe einer Versuchsreihe an mitsensibilisierten gleichschweren Tieren die Schockdosis.

Die intravesicale Instillation wurde als Erfolgsgabe zur Auslösung der hyperergischen Cystitis durchgeführt. Die Kontaktzeit wurde variiert. Der Urin der Tiere wurde jeweils auf Leukocyten und Bakterien im Sediment untersucht, um eine etwaige vorher bereits bestehende Cystitis festzustellen. Wir konnten nie einen krankhaften Befund finden.

Bei einigen Tieren versuchten wir zur Verstärkung des Arthusphänomens wiederholte Instillationen in die Blase oder wir gaben in Analogie zum Shwartzmann-Phänomen nach der intravesicalen Instillation 24 Std später noch eine intrakardiale Injektion von Serum.

Die im Schock verstorbenen Tiere wurden sofort seziert, die übrigen Versuchstiere nach der jeweils angegebenen Zeit in Chloroformnarkose dekapitiert. Nach Eröffnung der Bauchhöhle wurde die Blase entleert und mittels des Katheters durch die Urethra einige Tropfen ZENKERScher Flüssigkeit als Fixierungsmittel instilliert. Es empfiehlt sich, die Blase in halbkontrahiertem Zustande zu fixieren, da das Faltenbild übersichtlicher wird und entzündliche Vorgänge besser zu erkennen sind. Die Blase wurde mit dem Beckenbindegewebe, Rectum und Uterus herausgenommen, zusammen mit den Nieren in ZENKERScher Flüssigkeit 7-10 Std fixiert und über Alkohol-Benzol in Paraffin eingebettet. Färbung mit Hämalaun-Eosin, nach Bedarf mit Azan; außerdem in einigen Fällen Fibrinfärbung und Färbung nach VAN GIESON. Dabei ergab die Darstellung der fibrinoiden Verquellung der Bindegewebsfasern durch die Azanfärbung besonders eindrucksvolle Bilder, wie sie auch von BAHRMAN, WU u. a. beschrieben wurden. Man erkennt deutlich wie normal blaugefärzte kollagene Fasern sich im Gebiet der fibrinoiden Verquellung unter Farbumschlag zu Rot verdichten.

4. Der Präcipitintiter wurde nach der von UHLENHUTH angegebenen Methode bestimmt.

Versuchsreihe I.

1. Sensibilisierungsversuche.

Um die Frage zu klären, ob eine *Sensibilisierung durch die Blase* möglich ist, wurden 4 Tiere, wie oben beschrieben, intravesical durch Seruminstillation vorbereitet. 19 Tage nach der letzten intravesicalen Serumgabe wurde die intrakardiale Erfolgsinjektion mit $0,5 \text{ cm}^3$ Serum durchgeführt. Alle 4 Tiere starben im Schock nach etwa 3 min. Die Symptome und der Sektionsbefund waren typisch: überblähte, steife Lungen, die Organe der Bauchhöhle tief dunkelrot, mit Blut angefüllt. Die Harnblase zeigt histologisch bei unversehrtem Epithel und reichlicher Faltenbildung der Schleimhaut ein zu richtigen Blutseen erweitertes Capillargebiet in der Mucosa und Submucosa, ebenso sind die Venen stark erweitert. Die Mucosa und Submucosa erscheint ödematos aufgelockert. Die Erythrocyten sind strukturell erhalten, färben sich aber mit Eosin verschieden an. Die Leukocyten sind intravasal fast völlig zerfallen oder zeigen einen übersegmentierten Kern. Meist sind sie in den Capillaren randständig. Die Lymphocyten erscheinen morphologisch nicht beeinflußt. Die Capillarendothelien sind maximal gedehnt, ihr Kern ist platt. Die Pericyten um die Capillaren zeigen einen hellen, blasigen, vergrößerten Kern. Die kleineren Arterien sind mittelweit (Abb. 1). Im Nierenbecken finden sich ebenfalls die stark erweiterten, mit Erythrocyten gefüllten Capillaren und Venen, daneben aber eine dichte subepitheliale Zellansammlung von Histo- und Lymphocyten und Plasmazellen im Fornix-, sowie im Faltengebiet des Nierenbeckens. Leukocyten lassen sich darin nur vereinzelt nachweisen. — Die Niere selbst zeigt außer der beschriebenen Hyperämie keine Veränderungen am Parenchym.

Zum *Vergleich* wurden 5 *intraperitoneal* sensibilisierte Tiere nach 24 Tagen intrakardial in aufsteigender Dosierung ($0,1$ — $0,6 \text{ cm}^3$) *reinjiziert*. 2 Tiere starben im Schock nach 3 min, 2 Tiere überlebten einen deutlichen Schock und 1 Tier zeigt keine Reaktion. Histologisch findet man hier die *gleichen Erscheinungen* in der *Blase* wie bei den vorherigen Tieren, nur sind die Capillarseen und das Ödem *nicht so stark ausgeprägt*. Der intravasale Leukocytenzerfall zeigt sich auch hier sehr deutlich. Im Nierenbecken ist der Fornix- und Faltenbereich frei von massiven Zellansammlungen bis auf eine physiologische Anzahl von Histo- und Lymphocyten. Im Bereich der Submucosa des Ureters vereinzelt lympho-histiocytäre perivasculäre Zellknötelchen.

4 Kontrolltiere, die nicht sensibilisiert waren, erhielten in steigender Dosierung Pferdeserum intrakardial bis zu 1 cm^3 . Sie zeigten überhaupt keine Symptome.

Die Sensibilisierungsmöglichkeit durch die Harnblase und die ableitenden Harnwege ist also mit diesen Ergebnissen sicher zu bejahen. Der histologische Befund in der Harnblase und im Nierenbecken im Schock weist deutlich auf eine Capillarlähmung und eine akute Stauung hin. Den Leukocytenzerfall sehen wir als Folge einer zellständigen Antigen-Antikörperreaktion an. Die histio-lymphocytäre Zellreaktion

im Nierenbecken intravesical sensibilisierter Tiere kann als proliferativer Endzustand einer Pyelitis gedeutet werden, die auf resorptivem Wege über Reflux von der Harnblase und Serumresorption zustande kam. Man könnte sie aber auch als örtlichen Ausdruck einer Sensibilisierung auffassen im Sinne einer primären histio-lymphocytären Zellproliferation nach Antigenresorption. Ob einzelne lymphohistiocytäre Zellknötchen



Abb. 1. Intravesical sensibilisiertes Meerschweinchen. Nach 19 Tagen intrakardiale Erfolgsinjektion mit $0,5 \text{ cm}^3$ Serum. Schocktod nach 3 min (Tier Nr. 1). Die Blasenschleimhaut zeigt zu großen Blutseen erweiterte Capillaren neben stark gefüllten Venen. Ödem der Submucosa und Mucosa. Die Leukocyten sind intravasal großenteils zerfallen. Hämalaun-Eosin. Es empfiehlt sich, die Abbildungen auch mit der Lupe zu betrachten.

im Bindegewebe des Nierenbeckens und in der Submucosa bei intraperitoneal sensibilisierten Tieren als morphologisches Zeichen der Sensibilisierung anzusehen sind, kann nicht sicher entschieden werden.

2. Hyperergische Cystitis und Pyelitis.

Im folgenden werden Testversuche beschrieben, welche die Frage klären sollten, ob eine Cystitis auf allergischer Grundlage möglich ist. Ferner wollten wir sehen, ob ein Unterschied zwischen intraperitoneal und intravesical vorbehandelten Tieren dabei besteht. Die Versuchsanordnung wurde so gewählt, daß 2 intraperitoneal und 2 intravesical sensibilisierte Tiere nach einem Intervall von 30 bzw. 19 Tagen homologes Serum in die Blase instilliert wurde. Die Kontaktzeit betrug

60 min. Bei 2 Tieren wurde nach 24 Std die Erfolgsinstallation mit kürzerer Kontaktzeit (15 min) wiederholt. 14 und 28 Std nach der Erfolgsinstillation wurde untersucht.

Bei einer weiteren verschiedenen vorbehandelten Gruppe von 5 Tieren gaben wir bei gleichem Intervall wie oben 24 Std nach der Erfolgsinstallation (60 min Kontaktzeit) noch eine zusätzliche intrakardiale Seruminkjektion, wobei wir unter der tödlichen Schockdosis zu bleiben versuchten, was uns bei 2 Tieren nicht gelang, die nach 3 min im Schock starben. Wir wollten dabei sehen, ob auf diese Weise eine Verstärkung der Reaktion in der Blase möglich ist. APITZ, ALBUS und SCHWARZ haben in Analogie zum Shwartzmann-Phänomen eine Steigerung des Arthus-Phänomens beschrieben, wenn sie einem sensibilisierten Tier 24 Std nach der intracutanen Serumgaben homologes Serum intravasal injizierten. Es tritt dabei am Ort der intracutanen Injektion in wenigen Stunden eine Blutung auf. Diese Verstärkung tritt offenbar durch eine Umstimmung des örtlichen Gefäßsystems ein und kann sowohl spezifisch allergisch, wie im echten SHWARTZMANN-schen Versuch unspezifisch hervorgerufen werden. Uns kam es hier nur auf die mögliche Verstärkerwirkung an. Die Tötung der überlebenden Tiere erfolgte nach weiteren 24 Std (48 Std nach der intravesicalen Instillation).

Betrachten wir die Versuchsbefunde im Zusammenhang, so finden wir in 6 von 9 Fällen entzündliche Veränderungen in der Harnblase sensibilisierter Tiere. Diese Veränderungen sind an Intensität in den einzelnen Fällen verschieden, entsprechend der verschiedenen Behandlung und der verschiedenen Zeitspanne der Entzündung. Wir finden im Beginn der Entzündung hier nach 14 Std starkes *Ödem* mit Stase im Capillargebiet, starker *Leukocytenemigration* in der Submucosa und Mucosa bei unversehrtem Epithel, das nur an einzelnen Stellen eine gewisse Auflockerung erkennen lässt. Es treten zahlreiche Leukocyten und Erythrocyten durch die Intercellularspalten ins Blasenlumen. Bei einzelnen Tieren stehen die Blutaustritte besonders im Vordergrund. Es sind dies hauptsächlich Tiere, die eine zusätzliche intrakardiale Injektion erhalten haben. Die Entzündung greift auf das perivesicale Bindegewebe über und zeigt in einem Falle auch eine Thrombosierung einer Vene (dieses Tier war nicht intrakardial reinjiziert). In späteren Phasen der Entzündung nach 24 Std treten die Histiocyten mit großen geschwollenen Kernen auch zahlenmäßig hervor. Der im Anfang sehr ausgedehnte Kernzerfall der Leukocyten tritt zurück, statt dessen finden wir reichlich erhaltene Leukocyten im Gewebe. Neben der Auflockerung des Bindegewebes durch das Ödem zeigt sich eine deutliche fibrinoide Verquellung der kollagenen Fasern, die besonders in der Nähe der Blasenmuskulatur in der Submucosa wie im perivesicalen Bindegewebe lokalisiert ist und dort beginnt. Man erkennt eine Verdickung der Fasern, die sich mit Eosin stark rot färben und bei Azanfärbung eine leuchtend rote Farbe geben. Während in den Randgebieten dieser Verquellungsherde die Fasern oft büschelförmig auseinanderstreben und dazwischen noch vereinzelt normalblaugefärzte Fasern erkennen lassen,

verdichten sie sich im Zentrum zu einer fast homogenen roten Masse. Bei starker Vergrößerung erkennt man aber zwischen den dicht beeinanderliegenden roten Fasern noch kleinste fixierte Eiweißkörnchen gleicher roter Farbintensität, genau so wie in den Blutgefäßen. Sie umgeben anscheinend gelöst die Fasern. Fibro- und Histiocytenkerne erscheinen zum Teil blasig vergrößert. In späteren Stadien findet man auch pyknotische Kernreste. Auch Leukocytenansammlungen kommen vor, doch sind meist die Herde fibrinoider Verquellung im Verhältnis zur Umgebung sehr zellarm. In der van-Gieson-Färbung stellen sich diese Herde gelb dar, wobei man bei starker Vergrößerung noch die einzelnen Fasern in schwach rötlich-gelber Farbe erkennt und die Eiweißkörnchen in gelber Farbe dicht dazwischen gelagert sind. Die Fibrinfärbung zeigt keine eindeutigen Ergebnisse. Fasern wie Körnchen färben sich auch bei verschiedenem Differenzieren schwachblau an und geben gegenüber normalem Bindegewebe keine sehr deutlichen Unterschiede. Bei einem Tier kommt es nach 48 Std an einer Stelle zu einem Defekt im Epithel, im Geschwürsgrund reichlich zerfallende Leukocyten und eine beginnende histiocytäre Abgrenzung. Die überhängenden Randgebiete des Epithels geben zum Teil keine Kernfärbung mehr und sind von Leukocyten durchsetzt. Ferner finden sich am Rand subepitheliale Blutungen. Bakterien sind nirgends zu erkennen. Eine Fibrinausschwitzung ist nicht nachweisbar. Bei 2 Tieren, die im Schock nach der intrakardialen Injektion verstorben waren, findet man außer den entzündlichen (24 Std alten) Veränderungen stärkste Hyperämie im Capillargebiet und reichlich Blutaustritte ins Gewebe. In Lymphknoten des Beckenbindegewebes, die stark vergrößert waren, fanden wir außer deutlichem Ödem in den aufgelockerten Reticulummaschen Leukocytenansammlungen und Blutungen. Die Vasa afferentia der Lymphknoten sind stark erweitert und zum Teil mit amorphen Eiweißkörnchen angefüllt. Im Reticulum selbst Kerntrümmer und Erythrophagocytose. Die Lymphfollikel sind meist auseinandergedrängt und zeigen ein großes Keimzentrum.

Entzündliche Veränderungen im *Nierenbecken* zeigen sich bei allen Tieren, die Reaktionen in der Harnblase haben. Bei 5 Tieren besteht eine deutliche leukocytäre Zellreaktion mit Stase im Capillargebiet, randständigen und emigrierenden Leukocyten, Ödem und Faserverquellung, und zwar besonders im Fornixgebiet und Faltenbereich des Nierenbeckens. Bei intravesical sensibilisierten Tieren findet sich dazu eine starke histiolymphocytäre Zellvermehrung in diesen Gebieten. Auch finden wir in einem Falle eine Thrombenbildung in einer Vene des Fornixgebietes. Der Leukocytenzerfall ist nicht so ausgeprägt wie in der Blase. Die Intensität der Pyelitis geht nicht immer mit den Blasenveränderungen konform. Sie ist manchmal schwächer und neigt

zu produktiver Zellreaktion. In einem Falle finden wir aber auch bei nur geringen Blasenveränderungen stärkere, akut entzündliche Erscheinungen im Nierenbecken.

Bei 2 Kontrolltieren, die in nicht sensibilisiertem Zustand entsprechend behandelt waren, fanden wir 25 Std nach der letzten Instillation nur einen leichten Reizzustand in der Harnblase mit wenigen ins Gewebe ausgetretenen Leukocyten. Auch im Nierenbecken ließ sich nur eine ganz geringe Zellreaktion erkennen.

Wir können aus diesen Vorversuchen schließen, daß es möglich ist, eine Cystitis durch Seruminstillation in die Harnblase eines sensibilisierten Tieres zu erzeugen und daß diese meist mit einer Pyelitis verbunden ist. Gegenüber den Kontrolltieren erscheinen diese Veränderungen bei sensibilisierten Tieren deutlich als durch Hyperergie bedingt. Während in der Harnblase die leukocytär-exsudative Komponente mit hämorragischen Extravasaten vorherrscht, finden wir im Nierenbecken eine Neigung zu proliferativen Vorgängen, besonders bei Tieren, die intravesical vorbehandelt wurden. Zur Frage der Entstehung der Pyelitis deutet die Lokalisation an Stellen starker Resorptionsmöglichkeit in Fornix- und Faltengebiet auf eine Resorption vom Lumen aus hin. Dazu fanden sich auch bei starken Veränderungen im Anfangsteil des Ureters nur geringe Zellreaktionen, so daß der lymphogene Entstehungsweg nicht wahrscheinlich ist. Die hämorragische Komponente der Entzündung in der Blase kann durch eine 24 Std nach der Instillation erfolgende intrakardiale Injektion mit homologem Serum verstärkt werden. Ein Unterschied zwischen intravesical und intraperitoneal vorbereiteten Tieren besteht hinsichtlich der örtlichen Reaktionsbereitschaft nicht.

Versuchsreihe II.

Nachdem sich aus den Vorversuchen ergeben hatte, daß eine Cysto-Pyelitis auf allergisch-hyperergischer Grundlage überhaupt möglich ist, wird in einer größeren Serie der Verlauf dieser Entzündung noch näher untersucht. Um einheitliche Bedingungen zu schaffen, wählten wir die intraperitoneale Sensibilisierung. An einigen Tieren wurde durch Bestimmung der tödlichen Schockdosis der Grad der Hyperergie festgestellt. Wir führten nur eine einmalige Erfolgsinstillation mit einer Kontaktzeit von 60 min durch und untersuchten Blase und Niere nach 2, 6, 16, 24 und 48 Std, nach 3 und nach 6 Tagen an je 2 Tieren. Ferner wurden nichtsensibilisierte Kontrolltiere mit Serum oder physiologischer Kochsalzlösung auf dieselbe Weise behandelt und nach entsprechenden Zeiten untersucht.

1. Seruminstillation in die Harnblase sensibilisierter Tiere.

Der Sensibilisierungsgrad der Versuchsreihe zeigt, daß nach 29 Tagen wie in den vorhergehenden Versuchen die tödliche Schockdosis $0,6 \text{ cm}^3$

beträgt. Die im Schock verstorbenen 3 Tiere zeigen in Harnblase und Nierenbecken dieselben Veränderungen wie in den vorhergehenden Versuchen.

Bei sensibilisierten Tieren, die ohne Erfolgsinjektion nach demselben Intervall getötet wurden, sehen wir völlig normale Verhältnisse in Blase und Nierenbecken. Im letzteren einzelne histiolymphocytäre Zellknötchen im lockeren Bindegewebe um kleine Gefäße.

Sensibilisierte Tiere zeigen nach intravesicaler Erfolgsinstillation folgende Veränderung:

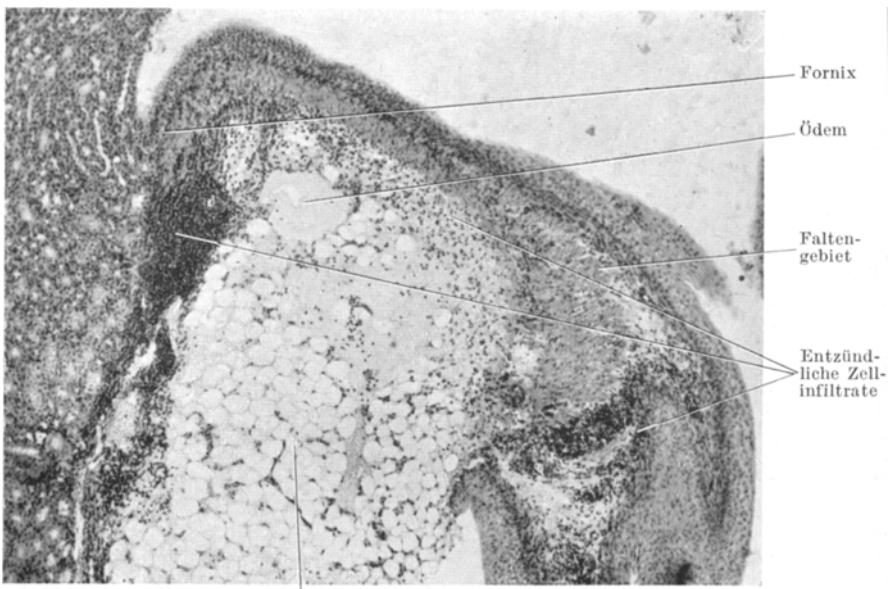
a) Ein Tier starb 4 min nach intravesicaler Erfolgsinstillation im akuten Schock. Es ist das einzige Tier in unseren Versuchen, das auf diese Weise zugrunde ging. Außer den typischen Schockveränderungen der Organe in der Harnblase aufs stärkste erweiterte Capillaren und Venen, die Arterien sind mittelweit. Die *Leukozyten* sind fast durchweg zerfallen, zum Teil sind sie bereits in das stark *ödematos* aufgelockerte *Bindegewebe* durchgetreten, auch eine deutliche *Erythrodiapedese* hat stattgefunden. Kein Farbumschlag der Fasern bei Azanfärbung. Das *Epithel* ist überall völlig unversehrt. Auch im Nierenbecken Ödem und einzelne Blutungen in das Gewebe, Leukocytenaustritte fehlen aber, einzelne perivasculäre Zellknötchen. Zur Erklärung dieses Vorfallen können wir sagen, daß das Serum sicher sehr rasch in die Blutbahn gekommen sein muß. Ob dies über einen pyelovenösen Reflux erfolgt ist, ist nicht sicher zu entscheiden. Für eine Fornixruptur fanden wir keinen Anhalt. Es bleibt die Erklärung einer raschen Resorption in die Blutbahn, in Harnblase und Nierenbecken. Es ist dies offenbar ein seltener Vorgang, da wir ihn in allen unseren Versuchen nur einmal beobachten konnten.

b) Nach 2 Std finden wir ubiquitär bei beiden Tieren eine in der Intensität gleiche Entzündung der Blasenwand. Das *Epithel* zeigt keine degenerativen Veränderungen und ist *unversehrt*. In Submucosa und Mucosa *Stase* im Capillargebiet mit *Leukocyten*, die in Schwärmen um die Gefäße liegen. Ferner besteht eine starke *ödematöse* Auflockerung des *Bindegewebes*. Die *Bindegewebsfasern* zeigen an einzelnen Stellen deutlich *fibrinoide Verquellung*. Die Muskelfasern selbst geben vereinzelt eine verwäschene Anfärbung mit Eosin bei deutlicher Kernfärbung. Die *Histio- und Lymphocyten* sind nicht vermehrt, die ersten zeigen wie die übrigen Bindegewebzellen einen aufgelockerten vergrößerten Kern. Sehr stark ist das *perivesicale Ödem* mit deutlicher leukocytärer Emigration. Die Leukocyten zeigen einen starken Zerfall. Im Nierenbecken finden wir nur bei einem Tier einen geringen Reizzustand in der Nähe des Fornix.

c) Nach 6 Std gesteigerte leukocytäre Reaktion, Ödem und Erythrodiapedese. Das *Epithel* weist auch jetzt keine Schädigung auf, nur an einzelnen Stellen verbreiterte Intercellularspalten, die von durchwandernden Leuko- und Erythrocyten ausgefüllt werden. Hier treten auch um die *Epithelkerne Aufhellungsbezirke des Plasmas* als Zeichen beginnender Degeneration auf. Das Ödem und die fibrinoide Verquellung entspricht den früheren Befunden. Auch jetzt noch starker Leukocytenzerfall. Die *Histiocyten* zeigen deutliche Aktivität. Sie liegen nun besonders um Gefäße auch schon zahlenmäßig vermehrt. Im Nierenbecken im Fornix- und Faltengebiet eine zum überwiegenden Teil histiolymphocytäre Zellinfiltration und Ödem. Dazwischen in reichlicher Zahl Leukocyten (Abb. 2). Im Ureterbeginn ist die Zellvermehrung nur gering. Beim zweiten Tier ist die Entzündung nicht angegangen. Nur fibrinoide Verquellung des Bindegewebes und eine geringe Zellreaktion deuten hier auf die erfolgte Resorption.

d) Nach 16 Std zeigt sich die entzündliche Reaktion in derselben Intensität. Jetzt tritt die *histiocytäre Reaktion* weiter *hervor*. Die Leukocyten zeigen noch

reichlich Zerfallserscheinungen, daneben aber vermehrt nicht zerfallende Leukozyten. Das Ödem ist noch immer ausgeprägt. Ebenso auch die fibrinoide Verquellung an einzelnen Stellen in Mucosa und Submucosa. Das Epithel weist ähnliche aufgelockerte Bezirke, wie vorher beschrieben, auf, ohne daß es aber zu einer Abhebung kommt. Im Nierenbecken sind die Veränderungen sehr gering, nur einzelne Leukocytenaustritte und eine geringe histiolymphocytäre Zellvermehrung. Das zweite Tier zeigt eine geringere Intensität der Entzündung. Der Höhepunkt scheint hier überschritten zu sein.



Fettgewebe des Sinus renalis

Abb. 2. Intraperitoneal sensibilisiertes Meerschweinchen 6 Std nach intravesicaler Erfolgsinstillation mit Serum bei 60 min Kontaktzeit (Tier Nr. 47). Dichte Zellinfiltration in Fornix und Faltenbereich des Nierenbeckens, bestehend aus Lympho-, Histio- und Leukocyten, neben Ödem des Bindegewebes. Hämalaun-Eosin.

e) Nach 24 Std bei beiden Tieren entsprechende Befunde in der Blase. Die Entzündung entspricht an Intensität der starken Reaktion, die wir nach 16 Std gesehen haben. Die Leukocyten liegen diffus im Gewebe verteilt, besonders stark in Mucosa und Submucosa. Um Gefäße histiolymphocytäre Zellvermehrung. An einigen Stellen Erythrocyten im Gewebe. Das Ödem und die fibrinoide Verquellung sind noch ausgeprägt, das Epithel zeigt keinen Defekt, nur vereinzelt Durchtritt von Leuko- und Erythrocyten. Im Nierenbecken bei einem Tier eine deutliche histiolymphocytäre Zellinfiltration im Fornixgebiet.

f) Nach 48 Std bei einem Tier sehr starke leukocytäre hämorrhagische Entzündung mit ausgeprägter Stase. Das Epithel ist an einzelnen Stellen aufgelockert, doch findet sich kein Defekt. Starkes Ödem und an charakteristischen Stellen fibrinoide Verquellung der Fasern. Im Nierenbecken besteht nur bei dem zweiten Tier, das geringere Blasenveränderungen aufweist, eine deutliche leukocytäre Zellreaktion in Fornix- und Faltengebiet mit Ödem, die zum Teil entlang den Gefäßen ins Nierenparenchym aufsteigt. Auch die proliferative Komponente ist ausgeprägt.

g) Nach 3 Tagen zeigt ein Tier noch eine sehr starke Entzündung in der Blase. Wir finden an einer Stelle eine Ulceration. Am Rande des Geschwürs vacuolige Epithelzellen mit verdichteten pyknotischen Kernen und durchwandernden Leukozyten, im Geschwürsgrund ein dichter Wall von Leuko- und Lymphocyten, die gegen das Lumen zu verfallen. Dahinter zeigt sich bereits eine ausgeprägte histiocytäre Reaktion mit Fibrocytenbildung und Hyalinisierung der Fasern. In den Randgebieten des Ulcus unter dem Epithel Blutungen. Bakterien sind nicht nachweisbar. Keine Fibrinausschwitzung. Die übrige Wand der Blase zeigt noch eine akut entzündliche Reaktion. Nahe der Blasenmuskulatur eine geringe fibrinoide Verquellung der Bindegewebefasern, in deren Zentrum man pyknotische Kerne und Kernreste erkennt. Im Nierenbecken an charakteristischer Stelle eine leukocytäre und histiolymphocytäre Infiltration. Beim anderen Tier ist die akute Entzündung nahezu abgeklungen. Nur noch wenige Leukozyten liegen in der Mucosa und in der Submucosa der Blase. Die histiolymphocytäre Zellreaktion ist dagegen deutlich ausgeprägt. Auch im Nierenbecken sieht man dieses Bild.

h) Nach 6 Tagen ist die akute Entzündung offenbar ganz im Abklingen. Wir sehen noch dichte histiolymphocytäre Zellmäntel um Gefäße der Mucosa und Submucosa, außerdem vereinzelt Leukozyten im Gewebe. Nur ein Tier weist dazu noch ein leichtes Ödem und einen schmalen Bezirk fibrinoider Verquellung mit wenigen pyknotischen Kernresten auf. Das Epithel ist unversehrt. Im Nierenbecken im Bereich des Fornix bei einem Tier noch eine lymphocytäre Zellinfiltration mäßigen Grades.

2. Instillation von physiologischer Kochsalzlösung oder Serum in die Harnblase nicht sensibilisierter Tiere (Kontrollen).

An Kontrollen wollten wir feststellen, ob eine entzündliche Reaktion durch einen Dehnungsreiz der Blase verursacht werden kann und ob entzündliche Veränderungen nicht auch unspezifisch nach Verabfolgung von Normalserum auftreten können.

Wir instillierten zur Klärung der ersten Frage bei 4 Tieren 1,0 bis 1,5 cm³ physiologischer Kochsalzlösung 60 min lang, also ein größeres Volumen als sonst und untersuchten nach 5 und 16 Std. Als Ergebnis zeigte sich in der Blase eine geringe Auflockerung des Bindegewebes mit vereinzelten ausgetretenen Leukozyten. Nur an einzelnen Bindegewebefasern eine geringe Verdickung und Verquellung gegenüber der Norm. Es besteht also nur ein geringer kurzdauernder Reizzustand, der noch nahe der Grenze des Physiologischen liegt. Auch die Histiozyten zeigen etwas geschwollene Kerne, jedoch keine Proliferation. Im Nierenbecken nur vereinzelt ausgetretene Leukozyten und bei einem Tier im Faltengebiet eine subepithiale histiolymphocytäre Zellproliferation: Ein Zeichen, daß auch unspezifische Reize mit denselben Gewebsreaktionen beantwortet werden, jedoch mit viel geringerer Intensität gegenüber den hyperergischen Vorgängen.

Bei 6 Normaltieren instillierten wir 0,8 cm³ Serum mit einer Kontaktzeit von 60 min und untersuchten je 2 Tiere nach 4, 6 und 16 Std. Dabei zeigten 3 Tiere entzündliche Veränderungen in der Blasenwand, die wiederum nur durch Intensität und Verlauf von den hyperergischen Vorgängen verschieden waren.

Die Entzündung zeigte sich nach 4—6 Std auf dem Höhepunkt. Wir finden eine fibrinoide Faserverquellung, Ödem in Submucosa, Mucosa und im perivesicalen Gewebe mit zahlreichen Leukocyten. Auch Erythrocyten liegen vereinzelt extravasal. Die Leukocyten zeigen ebenfalls Zerfall, doch an Intensität nicht so ausgeprägt. Nach 6 Std ist die Entzündung in der eben beschriebenen Form nur bei einem Tier vorhanden, das andere Tier zeigt einen ganz geringen Reizzustand. Nach 16 Std bei beiden Tieren noch ganz geringe Reizzustände in der Harnblase. Wir können daher auch verstehen, daß wir bei unseren ersten Kontrollen nach 25 Std keine Entzündung feststellen konnten.

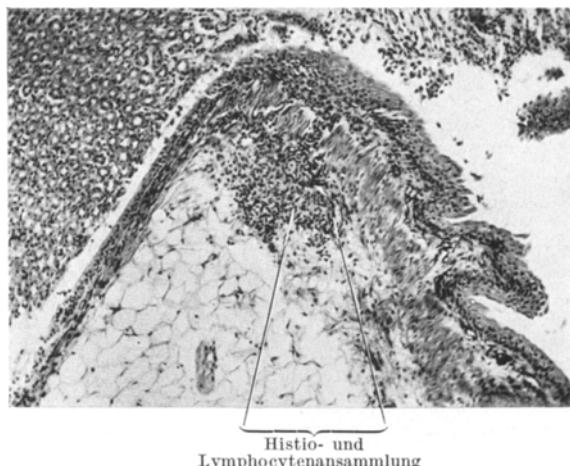


Abb. 3. Nichtsensibilisiertes Meerschweinchen 4 Std nach intravesicaler Seruminstillation bei 60 min Kontaktzeit (Tier Nr. 54). Im Faltenbereich und im Fornix des Nierenbeckens nur eine geringe Vermehrung der Histio- und Lymphocyten. Hämalaun-Eosin.

Bei der Kontaktzeit von 60 min sehen wir beim normergischen Tier einen unspezifischen Reiz, der nur bei einzelnen Tieren angeht und zu einer Entzündung führt, die nach 4—6 Std ihren Höhepunkt hat, während sie nach 25 Std bei schwächeren Reaktionen offenbar im Abklingen ist. Eine ähnliche unspezifische Entzündung beschreibt auch GERLACH nach Seruminkjection am normergischen Tier. Im Nierenbecken nur ein geringer Reizzustand mit geringem Ödem, der an Intensität vom hyperergischen Geschehen wesentlich verschieden ist (Abb. 3).

Ergebnisse aus Versuch II.

1. Bei sensibilisierten Tieren zeigte sich in fast allen Fällen eine sehr ausgeprägte Entzündung der Blasenschleimhaut, in einem kleineren Teil der Fälle auch des Nierenbeckens. Die Entzündung erreicht sehr rasch eine hohe Intensität, die über längere Zeit nachweisbar bleibt. Sehr starkes Ödem, Leukocytenmigration mit starkem Leukocytenzerfall und Erythrodiapeze, sowie fibrinoide Verquellung herrschen im Anfang vor. Später tritt die histiolymphocytäre Komponente in

den Vordergrund (Abb. 4). Das Epithel ist im Anfang immer erhalten, erst sekundär kann es durch subepitheliale Blutungen und Leukocyten-durchwanderung zu Auflöckerung und Abhebung und damit zu Ulceration kommen. Die Intensität der Entzündung ist in unseren Versuchen nach 2 Std bereits sehr stark ausgeprägt und hält in dieser Intensität bis zum 3. Tage etwa an, um dann langsam bei schwächeren Reaktionen abzuklingen. Die fibrinoide Verquellung tritt mit Abklingen der Entzündung ebenfalls zurück und ist dann nur noch in Spuren nachweisbar. Wir müssen daher wenigstens für leichtere Grade annehmen, daß es sich bei dieser physikochemischen Störung des Bindegewebes um eine Erscheinung handelt, die auch ohne Narbenbildung verschwinden kann.

Die Veränderungen im Nierenbecken können auf eine Resorption von Antigen vom Lumen her zurückgeführt werden. Sie liegen wieder an charakteristischen Stellen in Fornix- und Faltengebiet und nehmen an Intensität gegen den Ureter zu ab. Das nur teilweise Angehen einer Entzündung müssen wir auf die unsichere Dosierung im Nierenbecken zurückführen. Die Neigung zu produktiver Gewebsreaktion liegt wohl in den strukturenanatomischen Eigenheiten des Nierenbeckens begründet; außerdem dürfte auch in einzelnen Fällen die geringe Dosierung ihre Rolle spielen.

2. Bei *nicht sensibilisierten Tieren* zeigten sich nach einer Kontaktzeit von 60 min entzündliche Erscheinungen, die nur in einem Teil der Fälle auftreten, ihren Höhepunkt nach etwa 6 Std haben, während nach 25 Std schwächere Reaktionen offenbar abgeklungen sind. Wir sind daher mit dieser Kontaktzeit an der Grenze eines unspezifischen Entzündungsreizes (Abb. 5). *Morphologisch* besteht zur *anaphylaktischen* Entzündung kein *Unterschied* qualitativer, sondern *nur quantitativer Art*. Kochsalzinstillationen ergaben bei derselben Kontaktzeit und bei starker Füllung der Blase nur einen geringfügigen Reizzustand in Blase und Nierenbecken in den ersten Stunden.

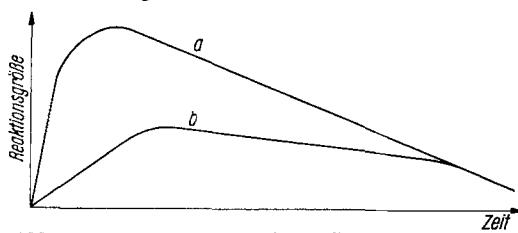


Abb. 4. Stärke und Verlauf der Cystitis nach Seruminstillation beim sensibilisierten Tier. *a* leukocytär-exsudative Reaktion; *b* histiolymphocytäre.

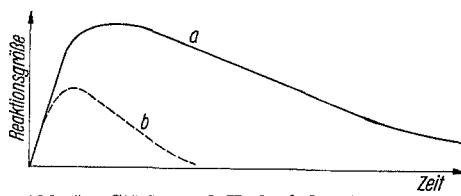


Abb. 5. Stärke und Verlauf der Cystitis nach Seruminstillation beim sensibilisierten (*a*) und beim normergischen (*b*) Tier.

Versuchsreihe III.

In diesem Versuch wollten wir die Frage klären, welche Stärke einer entzündlichen Reaktion in unseren bisherigen Versuchen als spezifische und welche als unspezifische Reizantwort angesehen werden kann. Dazu mußte mit Verkürzung der Kontaktzeit und Verdünnung des Serums die unterste Grenze des unspezifischen Entzündungsreizes ermittelt werden, um dann mit dieser am normergischen Tier sicher

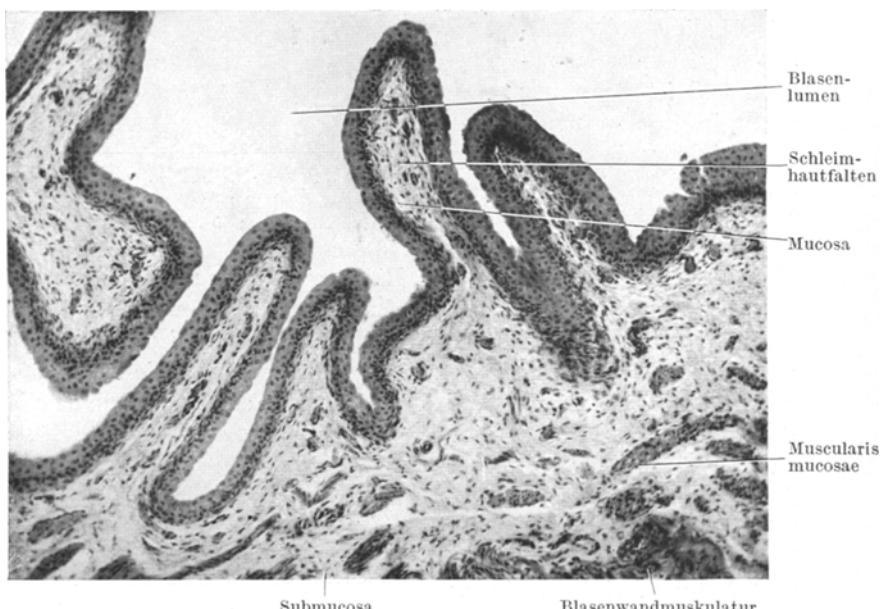


Abb. 6. Nichtsensibilisiertes Meerschweinchen 6 Std nach intravesicaler Instillation mit 1:4 verdünntem Serum bei 15 min Kontaktzeit (Tier Nr. 80). Die Blasenschleimhaut zeigt außer einer leichten Auflockerung des Bindegewebes der Mucosa und Submucosa normale Verhältnisse. Hämalaun-Eosin.

nicht mehr entzündungserregenden Dosis am sensibilisierten Tier die Erfolgsinstillation durchzuführen. Auf diese Weise sollte die unspezifische Reizwirkung ausgeschaltet und am sensibilisierten Tier auftretende Entzündungen mit Sicherheit als hyperergisch erkannt werden. Wir verwandten inaktiviertes Serum, um auch eine etwaige „primäre Toxicität“ auszuschließen. Um es vorwegzunehmen, wir konnten keinen Unterschied in der Verwendung inaktivierten Serums gegenüber unseren früheren Versuchen feststellen.

1. Intravesicale Seruminstillation beim normergischen Tier mit Abstufung der Kontaktzeit.

Vier Gruppen von je 3 Tieren mit verdünntem Serum und mit Vollserum in Mengen von 0,5 und 0,8 cm³ unter Abstufung der Kontaktzeit. Alle Tiere einheitlich nach 6 Std getötet.

a) Bei der niedrigen Dosis, $0,5 \text{ cm}^3 1:4$ verdünnten Serums und einer Kontaktzeit von 15 min nach 6 Std nur eine geringe Auflockerung der Mucosa und Submucosa in der Blase. Ein Tier hat eine beginnende fibrinoide Verquellung der Bindegewebsfasern. Capillaren sind von normaler Weite, keine emigrierenden Leukocyten. Histiocytē sind in normaler Zahl, Kerne etwas geschwollen, die Fibrocyten von normaler Beschaffenheit (Abb. 6). Nur bei einem Tier ganz vereinzelt einige Leukocyten im Gewebe. Das Epithel zeigt nie Veränderungen. Im Nierenbecken in der Fornixgegend eine geringe histiolymphocytäre Zellvermehrung neben wenigen Leukocyten und geringem Ödem.

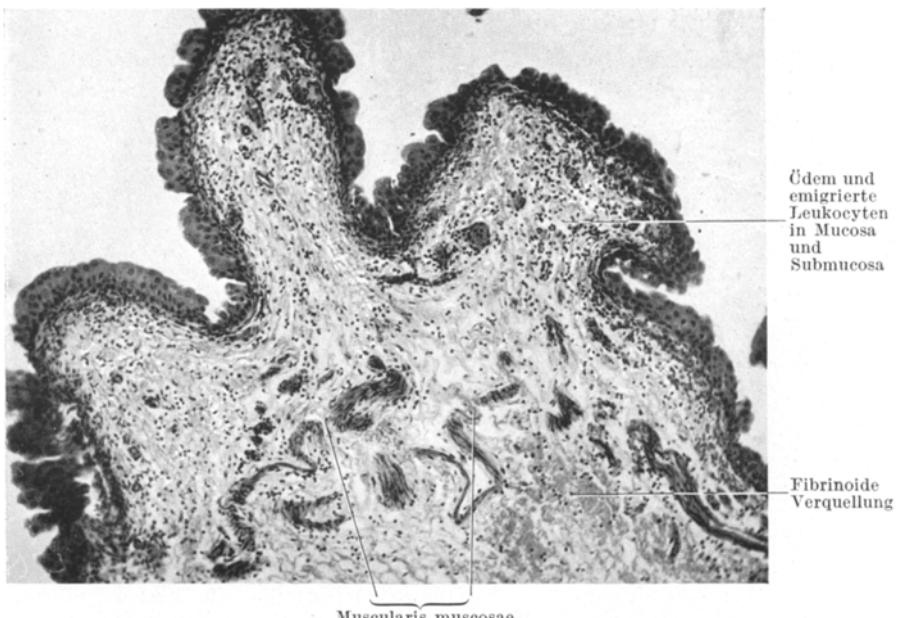


Abb. 7. Nichtsensibilisiertes Meerschweinchen 6 Std nach intravesicaler Instillation mit Vollserum bei 60 min Kontaktzeit (Tier Nr. 82). Deutliche leukocytäre Infiltrate mit Ödem und fibrinoider Verquellung des Bindegewebes der Blasenschleimhaut. Hämalaun-Eosin.

b) Mit Vollserum ist bei einer Kontaktzeit von 15 min die Auflockerung in Mucosa und Submucosa ausgeprägter. Auch die fibrinoide Verquellung wird an einzelnen Stellen deutlicher, besonders in der Nähe von Lymphgefäßen im perivesiculären Bindegewebe in der Nähe der Muskulatur. Hier geben die Bindegewebsfasern mit Eosin eine starke rote Anfärbung, sie sind verdichtet und geben mit Azan einen Farbumschlag zu rot und zeigen zwischen den Fasern die vorausbeschriebenen, ebenfalls rot gefärbten Eiweißkörnchen. Im ganzen das gleiche Bild wie in der vorhergehenden Gruppe. Auch hier bei einem Tier vereinzelt Leukocyten im Gewebe. Im Nierenbecken keine entzündlichen Veränderungen.

c) Nach 30 min Kontaktzeit in der Blase die fibrinoide Verquellung des Bindegewebes besonders in der Nähe der Muskulatur noch deutlicher, das Ödem ist nicht wesentlich verstärkt. Keine entzündliche Zellreaktion. Im Nierenbecken bei einem Tier wenige Leukocyten in Fornix- und Faltenbereich und etwas Ödem.

d) Nach 60 min Kontaktzeit bei 2 Tieren eine entzündliche Reaktion in Submucosa und Mucosa, an Intensität den früheren Kontrollversuchen in diesem Zeitpunkt entsprechend. Dazu noch Stase, Leukocytenmäntel um Gefäße, auch Austritt einiger Erythrocyten, geschwollene Histiocytē, Ödem und fibrinoide

Verquellung mit typischer Lokalisation. Das Epithel ist völlig erhalten (Abb. 7). Ein Tier zeigt nur Ödem ohne jede celluläre Reaktion und eine geringe fibrinoide Verquellung. Im Nierenbecken nur bei einem Tier eine histiolymphocytäre Zellreaktion im Fornixgebiet mit wenigen Leukocytenaustreten.

Als erstes Zeichen der Schädigung finden wir also Verdichtung der Bindegewebsfasern und fibrinoide Verquellung, die zusammen mit Ödem bei ansteigender Kontaktzeit zunimmt. Erst nach einer Kontaktzeit von 60 min können wir nach 6 Std eine deutliche, wenn auch an Intensität geringe celluläre Entzündung bei einem Teil der Tiere feststellen. Wir sind daher mit diesen Zeiten an der Grenze einer unspezifischen Reaktion. Mit 15 min Kontaktzeit und 1:4 verdünntem Serum aber finden wir mit Sicherheit noch keine Entzündung. Im Nierenbecken sehen wir nur geringe Reizzustände im Fornixgebiet bei einem Teil der Tiere.

2. *Intravesicale Seruminstillation bei sensibilisierten Tieren.*

Wir instillierten nun 7 intraperitoneal sensibilisierte Tiere mit der für das normergische Tier nicht entzündungserregenden Dosis von 0,5—0,8 cm³ 1:4 verdünnten Serums bei einer Kontaktzeit von 15 min und einer Versuchsdauer von 6 Std. Um ein Maß für den Grad der Sensibilisierung zu haben, bestimmten wir außer der Schockdosis noch den Präcipitintiter der Tiere 6 Std nach der Erfolgsinjektion.

a) Erfolgsinstillation nach 14 Tagen Intervall. Mit der üblichen tödlichen Schockdosis von 0,6 bzw. 0,8 cm³ intrakardial konnte man bei 2 mitsensibilisierten Tieren keine Schocksymptome hervorrufen. Erst als 5—10 min später nochmals je 0,8 cm³ Serum intrakardial nachgespritzt wurden, entstand ein Schock, den ein Tier überlebte. Das optimale Intervall war also noch nicht erreicht.

Bei 3 Tieren dieser Reihe betrug der Präcipitintiter 1:50 und 1:1000. Bei einem Tier konnte wegen Hämolyse der Titer nicht bestimmt werden. In der Harnblase zeigte nur das Tier mit dem höheren Titer eine leukocytär-exsudative Cystitis mit leichter hämorrhagischer Komponente. Das Bild entspricht den früher beschriebenen und ist an Intensität stärker als beim normergischen Tier. Der Leukocytenerfall und die hämorrhagische Komponente der Entzündung sind ausgeprägter. Das Epithel aber ist völlig erhalten. Die beiden anderen Tiere zeigen nur wenig Veränderungen, das eine nur ein deutliches Ödem, fibrinoide Verquellung und Hervortreten der Histiozyten, wie wir es bei den Kontrolltieren bei dieser Dosis nicht sahen (Titer 1:50); das 3. Tier hatte einen völlig normalen Befund in der Blase. Im Nierenbecken außer Ödem und einem geringen histiolymphocytären Reizzustand im Fornixgebiet nur bei dem Tier mit dem Titer 1:1000 eine geringe Leukocytenmigration festzustellen.

b) Erfolgsinstillation nach 27 Tagen Intervall. Tödliche Schockdosis 0,1 cm³ gegenüber 1,4—1,6 cm³ nach 14 Tagen. Präcipitintiter der behandelten 4 Tiere im Durchschnitt höher: 1:2000 und 1:1000.

Bei 4 Tieren zeigte sich nach 6 Std folgender Befund:

Nr. 96 mit dem Titer 1:2000 nach 6 Std makroskopisch äußerst starkes Ödem, das auf das ganze Beckenbindegewebe übergreift. Äußerlich zeigt das Tier auch bereits Nässe. Punktformige Blutungen sind unter der Serosa sichtbar. Mikroskopisch sehr starkes Ödem, das alle Blasenwandschichten durchsetzt und sich im perivesicalen Gewebe aus-

breitet. Fibrinoide Verquellung in muskelnahen Bezirken und in der Submucosa. Sonst ist das ganze aufgelockerte Interstitium durchsetzt von zerfallenden, emigrierten und emigrierenden Leukocyten und massenhaften Erythrocyten (Abb. 8). Besonders auffällig sind subepithiale Blutaustritte, die an einer Stelle bereits zur Abhebung des

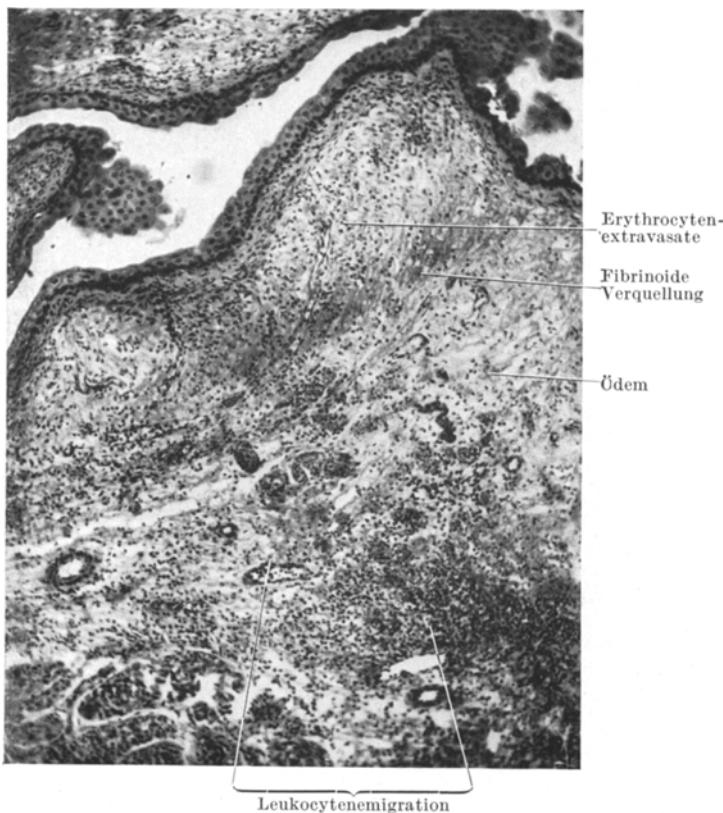


Abb. 8. Intrapерitoneal sensibilisiertes Meerschweinchen (Titer 1: 2000), 6 Std nach intravesicaler Erfolgsinstillation mit 1:4 verdünntem Serum bei 15 min Kontaktzeit (Tier Nr. 96). Stärkste leukocytär-exsudativ-hämorrhagische Entzündung der Blasenschleimhaut. Starke fibrinoide Verquellung des Bindegewebes. Das Epithel ist hier noch völlig erhalten. Hämalaun-Eosin.

Epithels geführt haben (Abb. 9). Man erkennt an den überhängenden Rändern einer kleinen Geschwürsstelle noch subepithiale Blutungen, während im Geschwürsgrund Leukocytenansammlungen auftreten. Diese zeigen starken Kernzerfall, an einer Stelle sieht man von durchwandernden Leuko- und Erythrocyten aufgelockerte Epithelreste, deren Kernstrukturen aber noch erhalten sind. Auch in anderen Blasenwandabschnitten kommt es zu starken hämorrhagischen Reaktionen, die zu einer Auflockerung des Epithels in einigen Abschnitten führen. Daß

keine traumatische Epithelläsion vorliegen kann, geht daraus hervor, daß das Tier in dem nach 15 min wieder abgelassenen Instillat keine Blutung zeigte und eine Überdehnung bei der geringen Menge nicht in Frage kommt. Bei Kontrolltieren fanden wir nie eine Epithelläsion, die auf traumatischem Wege zustande gekommen war. Die Intensität der Entzündung, die reichlich Stase und mit Leukocyten vollgepropfte



Abb. 9. Dasselbe Tier wie in Abb. 8 (Tier Nr. 96). Beginnende Ulceration der Blasenschleimhaut. Man erkennt starke subepitheliale Blutungen neben Ödem und Leukozyten, sowie eine Auflockerung des darüberliegenden Epithels, das verschiedene Kern-anfärbarkeit und Leukocyteneinwanderung zeigt. An einer Stelle ist es bereits zur Abhebung des Epithels, zur Ulceration gekommen. Hämalaun-Eosin.

Capillaren erkennen läßt, geht weit über das Maß dessen hinaus, was wir auch bei längster Kontaktzeit beim normergischen Tier gesehen haben. Es entspricht etwa der Intensität der hyperergischen Entzündungen früherer Versuche mit 60 min Kontaktzeit. Im Nierenbecken Ödem und im Fornix- und Faltengebiet eine leukocytäre Entzündung, jedoch schwächer als in der Blase, und histiolymphocytäre Zellvermehrung. Um den Ureter sind die Erscheinungen sehr gering.

Bei Tier Nr. 97 und 98 mit einem Titer von 1:1000 ist die entzündliche Reaktion im ganzen etwas schwächer. Die hämorrhagische Komponente tritt zurück. Das Ödem auch hier sehr stark, ebenso die leukocytäre Emigration. Im Capillargebiet Stase. Perivasculär tritt eine histiocytaire Zellvermehrung hervor. Im Nierenbecken nur geringe

leukocytäre Zellreaktion bei geringer Vermehrung der histiolymphocytären Elemente.

Das an Gewicht stark zurückgebliebene Tier Nr. 99 mit einem Titer von 1:50 zeigte weder in Blase noch Nierenbecken krankhafte Befunde.

Beim normergischen Tier kommt es also nach einer Instillation von $0,5 \text{ cm}^3$ 1:4 verdünnten Pferdeserums und einer Kontaktzeit von 15 min nach 6 Std zu keiner entzündlichen Reaktion in Blasenwand und Nierenbecken. Es zeigen sich nur Veränderungen im Sinne einer beginnenden Dyskolloidität des Bindegewebes, die aber noch in der Grenze des Physiologischen liegen (Abb. 6).

Es bestätigt sich somit, daß mit 60 min Kontaktzeit für Serum beim normergischen Tier die Reizschwelle für eine unspezifische Entzündung in Blase und Nierenbecken erreicht wird. Diese aber weist eine geringere Intensität auf als hyperergische Reaktionen bei derselben Kontaktzeit (Abb. 7).

Sensibilisierte Tiere hingegen zeigen nach Behandlung mit einer bei normergischen Tieren sicher nicht entzündlichen Testdosis ($0,5 \text{ cm}^3$ 1:4 verdünnt, Kontaktzeit 15 min) in der Harnblase entzündliche Reaktionen (Abb. 8 und 9). Diese gehen mit dem Präcipitintiter und der hyperergischen Bereitschaft — gemessen an der tödlichen Schockdosis — an Intensität konform und übertreffen an Stärke die Entzündung beim normergischen Tier nach 60 min Kontaktzeit. Die hämorragische Komponente tritt bei hochsensibilisierten Tieren stark hervor. Geringere Grade der Entzündung zeigen nur histiolymphocytäre Reaktionen. Das Epithel ist primär immer unversehrt. Eine Spezifität in der Morphologie der Erscheinungen besteht nicht. Die Unterschiede sind nur quantitativ. Eine Spezifität kann daher entsprechend den Anschauungen von RÖSSLE nur in der Auslösung und in der Intensität im Vergleich zum normergischen Tier gesehen werden. Nach Ausschaltung der unspezifischen Reizkomponente können wir die allergisch-hyperergische Genese sicherstellen.

Die Erscheinungen im Nierenbecken sind schwerer zu beurteilen. Wir müssen hier wieder die nicht kontrollierbare Dosierung beim vesicorenalen Reflux beachten. So nur können wir verstehen, daß in einem Teil der Fälle keine Erscheinungen auftreten, in anderen Fällen nur geringe leukocytäre oder histiolymphocytäre Reizzustände sich bilden. Man gewinnt den Eindruck, daß mit abnehmender Kontaktzeit die Veränderungen im Nierenbecken wesentlich geringer werden. Im ganzen können wir aber sagen, daß auch bei niederer Kontaktzeit beim normergischen Tier ein geringer Reizzustand auftritt, der sich beim hyperergischen Tier zu stärkeren entzündlichen Reaktionen steigern kann.

Versuchsreihe IV.

Der Rückfluß von Blase in Ureteren und Nierenbecken.

Zur Frage des Refluxes aus der Blase in die Nierenbecken instillierten wir 3 Tieren $0,5-1,0 \text{ cm}^3$ mit Serum verdünnte Tusche in die Blase. Die Kontaktzeit betrug 60 min, 2 Tiere wurden kurz danach in Narkose getötet. Es fand sich im Nierenbecken, besonders im Fornixanteil, noch reichlich schwarze Tusche, während Blase und Ureteren vom Urin bereits bis auf Reste wieder frei gespült waren. Auch histologisch konnten wir im Fornix kleine Tuschepartikel am Epithel feststellen, eine Resorption der Tusche hatte nicht stattgefunden.

Bei dem dritten so behandelten Tier wurde, während es die Tusche noch in der Blase hatte, nach 60 min Kontaktzeit die Bauchhöhle in Narkose eröffnet, der Darm mit feuchten Tupfern nach der rechten Seite verlegt und der linke Ureter von der Blase bis an den unteren Pol des Nierenbeckens beobachtet. Das Nierenbecken selbst verschwindet im umgebenden Fettgewebe. Es zeigt sich die mit Tusche gefüllte schwärzliche Blase und von ihr als feiner schwarzer Strang der Ureter bis ins Nierenbecken. Peristaltische Wellen beförderten mit grauem Urin vermischt die aufsteigende Tusche blasenwärts, umgekehrt sieht man wieder Tusche mit einer retroperistaltischen Welle hochschießen. Dies wiederholt sich öfter und kann durch leichten Druck auf die Blase beschleunigt werden. Bei der anschließenden Sektion des Tieres zeigten sich schwarze Tuschereste im Fornix beider Nierenbecken. Einen Tuschedurchtritt durch die Schleimhaut der Blase und des Nierenbeckens konnten wir nicht feststellen.

Bei einem 4. Tier stellten wir in der Narkose wie oben Blase und Ureteren dar und instillierten dann Tusche in die Blase. Wir beobachteten etwa 10 min, konnten aber in dieser Zeit keinen Eintritt der Tusche in den Ureter beobachten. Auch bei Druck auf die Blase fand kein Reflux statt. Durch den Tod des Tieres unterblieb eine weitere Beobachtung. Wir fanden keine Tusche im Nierenbecken.

Es ist also ein Reflux aus der Blase in beide Nierenbecken möglich, und es können die Versuche von LEWIN und GOLDSCHMIDT bestätigt werden. Bei 60 min Kontaktzeit findet bei allen Tieren ein Reflux statt, während bei einem Tier unter kurzer Kontaktzeit ein Rückfluß noch nicht stattfand. In Übereinstimmung mit unseren Versuchsergebnissen können wir daraus ersehen, daß nach längerem Verbleiben eines Instillats in der Blase offenbar regelmäßiger und häufiger ein Reflux stattfindet als bei kurzer Kontaktzeit. Ob dabei entzündliche Veränderungen der Blasenwand begünstigend oder ursächlich mitspielen, kann aus dieser Anordnung nicht eindeutig geklärt werden. Nach der Untersuchung von AUER und SEAGER erscheint dies durchaus möglich.

Daß keine Resorption von Tusche in unserem Fall stattfand, steht nur scheinbar in Widerspruch zu den Untersuchungen SCHÄRS. SCHÄR verwandte chinesische Tusche, die nach den Untersuchungen von LAMBERT einen Molekülhalbmesser von 10,6 Å hat, während uns leider nur Perltusche mit einem Halbmesser von 1200 Å zur Verfügung stand. So ist aus der Teilchengröße die verschiedene Resorption erklärlich.

Die eigenartige Reaktionsfähigkeit des Nierenbeckens wird noch durch folgende Beobachtung beleuchtet: Wir spritzten intraperitoneal sensibilisierten Tieren nach dem üblichen Intervall zusammen Serum mit Tusche ein, alle 3 Tiere zeigten sofort einen deutlichen Schock, in dem 2 verstarben. Schon 1 min nach dieser intrakardialen Erfolgsinjektion sind Tuscheteilchen gespeichert in den Endothelien der Capillaren des Nierenbeckens, besonders in der Submucosa des Faltengebietes zu finden. Diese Speicherung zeigen die meisten Endothelien, während wir weder in der Blase, noch in den Capillargebieten des Nierenparenchyms gespeicherte Tusche finden. Diese Erscheinung ist bei den 2 verstorbenen Tieren völlig gleichmäßig. Das 3. Tier töteten wir nach 6 Std, auch hier fand sich die elektive Tuschespeicherung, nicht nur in den Endothelien, sondern auch in den Adventitiazellen der Capillaren nachweisbar. Im Capillargebiet der Blase und der Niere war keine Tusche zu finden. Im Zusammenhang mit der Sensibilisierung und dem Zellbild des Nierenbeckens beim Meerschweinchen mag diese Erscheinung als besondere örtliche Aktivität des Mesenchyms gedeutet werden.

Schlußfolgerungen.

A. Durch das anaphylaktische Experiment als dem feinsten biologischen Indicator für die Resorption geringer Eiweißmengen glauben wir bewiesen zu haben, daß eine *Resorption von kolloidal gelöstem Eiweiß* durch die Schleimhaut von Harnblase und Nierenbecken beim Meerschweinchen möglich ist. Wir können daher die Ergebnisse SCHÄRS auch auf die Resorption von kolloidal gelöstem Eiweiß ausdehnen. Ob es sich dabei allerdings um eine aktive Tätigkeit der Schleimhaut handelt, wie SCHÄR annimmt, möchten wir dahingestellt sein lassen. Die physikalischen Momente stehen zweifellos im Vordergrund, wenigstens für Stoffe mit höherer Teilchengröße. Die Abhängigkeit der Resorption von physikalischen Momenten wie Druck, Lösungsart, Kontaktzeit und Teilchengröße spricht in gewissem Sinne gegen eine biologische Zelltätigkeit. Eher möchten wir annehmen, daß die Resorption auf dem Wege der Intercellularspalten vor sich geht. Hier sind durch das Übergangsepithel besonders günstige anatomische Verhältnisse geschaffen, da dasselbe im gedehnten Zustande nur zweischichtig ist. Der weitere Abtransport des Serums dürfte zum größten Teil über die Saftspalten auf dem Lymphwege erfolgen. Eine direkte Aufnahme durch die

Capillaren könnte wohl nur für bestimmte niedermolekulare Bestandteile des Serums angenommen werden. Wir finden in unseren Versuchen oft die Lymphgefäß stark erweitert und gefüllt. Ferner zeigen die Reaktionen in Lymphknoten den Resorptionsweg an. Die Epithelien der Schleimhaut aber sehen wir primär nie geschädigt oder verändert.

B. Beim Meerschweinchen gelingt von der Blase aus eine *Sensibilisierung*, wie eine anschließende intrakardiale Schockauslösung zeigt. Umgekehrt zeigen Cystitis und Pyelitis, die bei intraperitoneal oder intravesical sensibilisierten Tieren gleichermaßen hervorzurufen sind, wenn als Erfolgsgabe Serum in die Blase instilliert wird, die lokale Anaphylaxie an. Dabei erwies sich der Zeitfaktor der Einwirkung (die Kontaktzeit) für die Intensität der lokalen Erscheinungen neben dem Grade der Sensibilisierung als ausschlaggebend.

Beim *normergischen* Tier kann man nach einer Kontaktzeit von 60 min einer physiologischen Kochsalzlösung höchstens eine geringfügige Auflockerung des Bindegewebes der Submucosa und Mucosa und vereinzelte ausgetretene Leukocyten als Ausdruck eines geringfügigen Reizzustandes in der Harnblase finden. Das Nierenbecken gibt dabei geringe subepitheliale lymphohistiocytäre Zellproliferationen in Fornix- und Faltengebiet zu erkennen. Damit mögen die sichtlich geringfügigen traumatischen Komponenten, Kreislaufstörungen durch die lange Kontaktzeit, Urineigenresorption oder auch vielleicht eine gewisse Milieuänderung des Gewebes durch das fortlaufende Einströmen der Kochsalzlösung zum Ausdruck kommen. Die gleichen Veränderungen etwa erkennt man bei 1:4 verdünntem Serum, das 15 min in der Harnblase bleibt. Dagegen steigert sich dieses Bild mit Zunahme des Ödems, Auftreten einer fibrinoiden Verquellung des Bindegewebes bis zur leukocytären Entzündung, wenn man mit Vollserum die Kontaktzeit bis auf 60 min verlängert, einer Dosierung also, die bei Verwendung von Kochsalzlösung keine Reaktion zeigt. Diese Entzündung ist als unspezifischer Reizzustand aufzufassen und erreicht nach 4—6 Std ihren Höhepunkt, um nach etwa 25 Std wieder abzuklingen. Sie geht auch nicht bei allen Tieren gleichmäßig an. Es ist also eine unspezifisch ausgelöste resorative Entzündung, deren Verlauf den von GERLACH nach Seruminkjektionen beim normergischen Tier gemachten Erfahrungen entspricht. Die Veränderungen im Nierenbecken sind bei längerer Kontaktzeit ebenfalls stärker, hier aber mit Vorherrschen der produktiven Komponente.

C. Beim *sensibilisierten* Tier zeigt sich nach Seruminstillation mit der beim normergischen Tier nicht entzündlich wirkenden Testdosis eine starke exsudativ-leukocytäre Entzündung mit Hervortreten einer hämorrhagischen Komponente bei hochsensibilisierten Tieren. Die Beziehungen zwischen Titer und tödlicher Schockdosis zur Intensität

der Entzündung kann man außer der im Vergleich zum Normaltier erheblichen Stärke der Entzündung überhaupt als Beweis der allergisch-hyperergischen Bedingtheit der Erscheinungen ansehen. Längere Kontaktzeiten führen zu stärkeren Entzündungsscheinungen. Auch der Verlauf der Entzündung ist entsprechend der stärkeren Reaktion beim sensibilisierten Tier länger als beim gleichermaßen behandelten normergischen Tier. Im Nierenbecken verlaufen die Veränderungen ähnlich. Der lymphogen aufsteigende Weg der Entzündung von der Blase her erscheint unwahrscheinlich, da die Veränderungen immer zuerst und am stärksten an Orten größter Resorptionsmöglichkeit im Fornix- und Faltengebiet des Nierenbeckens auftreten, während die Veränderungen im Anfangsteil des Ureters an Intensität geringer sind. Für die resorative Entstehung der Entzündung spricht ferner die Tatsache, daß ein Reflux von der Blase in das Nierenbecken bei längerer Kontaktzeit mit Regelmäßigkeit auftritt. Die Abhängigkeit der Entzündungsintensität von der hyperergischen Bereitschaft spricht gegen einen unspezifisch hervorgerufenen Reiz. Die strukturanatomische Beschaffenheit des Nierenbeckens und zu einem Teil die geringe Reizbildung erklären die Bevorzugung lymphohistiocytärer Zellreaktionen dort.

D. Vergleicht man die Histiogenese dieser allergisch bedingten Cystitis mit den bei experimenteller Ruhr und Diphtherie hervorgerufenen Entzündungen in den Versuchen von LETTERER und SEYBOLD, so ist zu sagen, daß auch hier das gleiche Entstehungsprinzip vorherrscht. Auch hier greift primär der Schaden nicht am Epithel, sondern an der Endstrombahn an. Während dort das Toxin den Reiz verursacht, geht dieser in unseren Versuchen über eine zellständige Antigen-Antikörperreaktion in der hyperergischen Phase. Das morphologische Erscheinungsbild aber ist in beiden Fällen das gleiche. Bei Bacillenanwendung besteht über einen längeren Zeitraum gehend ein langsam ansteigendes Einströmen von Toxinen entsprechend der Toxicität und dem Wachstum der Bakterien in der Blase, während bei einmaliger reiner Toxinanwendung oder bei Serumgabe im allergisch-hyperergischen Versuch ein kurzdauernder aber starker Reiz gesetzt wird. Die Reizantwort kann daher in beiden Fällen je nach Reizstärke verschieden sein. In beiden Fällen kann es bei stärkeren Reaktionen sekundär zur nekrotisierenden Entzündung und zur Abhebung des Epithels kommen, das primär unbeteiligt bleibt. Ein entscheidender Faktor in den Versuchen ist die Zeitdauer der Einwirkung, die Kontaktzeit: bei geringer Toxicität ist eine längere Einwirkungsdauer nötig, um eine Reizantwort zu erhalten, bei starker Toxicität genügt eine sehr geringe Kontaktzeit. Ebenso tritt bei Serum, das nur eine geringe toxische Komponente besitzt, die Reizwirkung erst nach langer Kontaktzeit auf, während bei einem sensibilisierten Tier im hyperergischen Zustand

ein kurzes Verbleiben des Instillats in der Harnblase genügt, um stärkste Entzündungsscheinungen hervorzurufen. Die Relativität aller Reizwirkungen oder die „Spezifität im Sinne der Vorgeschichte“ (LETTERER) kommt hiermit treffend zum Ausdruck. Die Meerschweinchenharnblase erscheint damit aber auch infolge der verschiedenen Dosierungsmöglichkeiten als ein empfindliches biologisches Testorgan, um Reizwirkungen an der Endstrombahn zu überprüfen.

E. Für die Klinik ergibt sich aus unseren Versuchen zur Frage der allergischen Cystitis und Pyelitis, daß die Resorption von Antigenen aus Harnblase und Nierenbecken möglich ist, und daß bei Durchführungen von Blasenspülungen mit antigenwirkenden Substanzen eine Sensibilisierungsmöglichkeit besteht.

Literatur.

- APITZ, K.: Z. exper. Med. **89**, 699 (1933). — AKAEDA, M.: Z. urol. Chir. Ref. **41**, 392 (1936). — ALBUS u. SCHWARZ: Z. Immun.forschg **93**, 403. — AUER, I., u. L. SEAGER: J. of exper. Med. **66**, 741 (1937). — BAHRMANN, E.: Virchows Arch. **300**, 342 (1937). — BINGEL: Z. Hyg. **125**, 110, 574, 610 (1943/44). — BÖMINGHAUS, H.: Arch. klin. Chir. **154**, 114 (1928). — CONRADT, I.: Arch. internat. Physiol. **45**, 325 (1937). — FUCHS, F.: Z. urol. Chir. **42**, 80 (1936). — GERLACH: Virchows Arch. **247**, 294 (1923). — GIRGENSOHN, H.: Klin. Wschr. **1936**, 1361. — GIRGENSOHN u. MILETTI: Klin. Wschr. **1939**, 673. — HAMM: Z. Immun.forschg **24**, 1 (1916). — KLINGE, F.: Allergie. Leipzig: Georg Thieme 1943. — Erg. Path. **27**, 33 (1933). — LAMBERT, P.: Archives de Biol. **47**, 125 (1936). — LETTERER: Ärztl. Wschr. **1948**, Nr 13/14. — LETTERER u. SEYBOLD: Z. Hyg. usw. **120**, 466 (1949). — LEWIN u. GOLDSCHMIDT: Virchows Arch. **134**, 36 (1893). — MÖLLENDORF, v.: Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. VII/1, S. 268. 1930. — MONTICONE: Z. urol. Chir. Ref. **46**, 294 (1943). — PETERSEN, H.: Histologie und mikroskopische Anatomie. München: J. F. Bergmann 1935. — REISER, B.: Münch. med. Wschr. **1939**, 1290. — RÖSSLE, R.: Wien. klin. Wschr. **1932**, Nr 20. — Klin. Wschr. **1935**, 574; **1936**, 809. — SCHÄR, W.: Z. urol. Chir. **44**, 183 (1939). — SHOJI, G.: Z. urol. Chir. Ref. **23**, 179 (1927). — SO, F.: Z. urol. Chir. Ref. **27**, 103 (1929). — STELLER u. VOUDRA: Z. urol. Chir. **46**, 57 (1943). — WU, T.: Virchows Arch. **300**, 373 (1937).

Dr. MANFRED SIESS, Tübingen,
Pathologisches Institut der Universität.