

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

## Über die Nephrotoxinwirkung bei der Maus.

Von  
**LISELOTTE GÖBEL-SCHMITT.**

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen an 23. November 1949.)

Versuche, mit spezifischem „Nephrotoxischem“ Serum Nierenveränderungen hervorzurufen, gehen schon ziemlich weit zurück.

1900 wandte LINDEMANN das Nephrotoxin, welches er durch Behandlung von Meerschweinchen mit Kaninchennierenemulsion gewann, am Kaninchen an. ASCOLI und FIGARO (1902) berichteten über klinische Erfahrungen der Nephrotoxin-, oder wie sie es bezeichnen „Nephrolysin“-Wirkung. Sie bestätigten die Erhebungen von NÉFÉDIEFF und BIERRY (1901) über die Autonephrolysinbildung. SATA (1906) experimentierte mit Meerschweinchen+Kaninchen, Ziegen+Kaninchen und Kaninchen+Hunden (das erstgenannte Tier war Serumspender). Schon er erzeugte sekundäre Schrumpfniere mit Hypertrophie an seinen Tieren. SAKURABAYASHI (1916), WILSON und OLIVER (1920), TAKEDA (1928) kamen mit ähnlicher Methodik und denselben Tieren zu Befunden, die offenbar schon als Vorläufer der Ergebnisse MASUGIS (1933) angesehen werden können. Seit den Arbeiten MASUGIS geht auch die Diskussion vermehrt um die Frage, ob die Masugi-Nephritis als eine hyperergische Entzündung auf der Grundlage einer Antigen-Antikörper-Reaktion anzusehen sei, was MASUGI bekanntlich bejaht, andere wie WEISS (1935) und TSUJI aber bestreiten.

In den bisher beschriebenen Experimenten wurden als Versuchstiere immer nur Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunde benutzt. Uns interessierte aus verschiedenen Gründen, ob sich bei der Maus durch Nephrotoxinbehandlung ebenfalls eine Glomerulonephritis erzielen lassen würde, oder ob das Ergebnis entsprechend der andersartigen Reaktionsbereitschaft der Maus im Vergleich zu anderen Versuchstieren ebenfalls ein anderes sein würde. So ist doch die Maus besonders disponent zur Amyloidose (LETTERER) und unterscheidet sich somit nicht un wesentlich von Ratte, Meerschweinchen und Kaninchen. Entsprechend der Versuchsanordnung MASUGIS injizierten wir also Serum mit Mäusenierenextrakt vorbehandelter Kaninchen teils intravenös, teils intraperitoneal bei weißen Mäusen. Einige Abänderungen waren wegen der geringen Größe des Versuchstieres erforderlich. Im einzelnen gingen wir folgendermaßen vor:

Nach Dekapitieren der Maus: Freilegen der Nieren, Einbinden einer Knopfkanüle in die Vena cava inferior und Anlegen einer Ligatur oberhalb der Einmündung der Vv. renales. Durchschneiden der Aorta bzw. der Aa. iliaca. Es

wird soviel physiologische Kochsalzlösung von der Vena aus durchgespritzt, bis die Nieren äußerlich blutfrei erscheinen. Dann werden sie herausgenommen, mit der Schere zerkleinert und im Mörser verrieben. Der Nierenbrei wird mit Kochsalzlösung aufgefüllt, so daß in 1 cm<sup>3</sup> Flüssigkeit jeweils 1 Paar Nieren enthalten ist. Die mikroskopische Kontrolle zeigt, daß das Blut aus der Niere zwar maximal aber doch nicht total entfernt ist.

Die intravenöse Injektion der Aufschwemmung wird von den Kaninchen schlecht vertragen. Eines kommt unmittelbar nach der 1. Injektion von 3,6 cm<sup>3</sup> um, ein zweites nach der 3. Injektion. Histologisch fand sich in den Lungen des ersten Kaninchens stärkste Hyperämie mit Auffüllung und Ausweitung sämtlicher Capillaren. Keine Capillarembolien nachzuweisen. Also scheint es sich um eine giftige Wirkung des Nierenbreies zu handeln (vgl. ASCOLI und FIGARI). Zwei weitere Kaninchen erhalten nun eine einmalige intravenöse Injektion von 1 cm<sup>3</sup> und weitere intraperitoneale Injektionen, die zunächst gut vertragen werden. Nach 7 bzw. 8 Injektionen gehen aber beide Tiere an einer Peritonitis zugrunde. Deshalb wird nun so verfahren, daß die Aufschwemmung scharf zentrifugiert wird und kleine Mengen des Zentrifugates intravenös injiziert werden und zwar jeweils 0,5—1 cm<sup>3</sup>. Der Eiweißgehalt des Nierenbreizentrifugates beträgt 1,5%.

Der Präzipitintiter des zum erstenmal zur Injektion bei weißen Mäusen verwandten Kaninchenserums beträgt

100	gegen	Mäuseniere
200	„	Mäuseserum
4,5	„	Mäusehämoglobinlösung.

Im weiteren Verlauf der Injektionsbehandlung steigt der Titer auf

500	gegen	Mäuseniere
500	„	Mäuseserum
9	„	Mäusehämoglobinlösung.

Es zeigt sich nun eigentümlicherweise, daß die Injektion des durch Erwärmen auf 56° inaktivierten Kaninchenserums in die Schwanzvene von Mäusen in Dosen von 0,5 bis herunter zu 0,1 cm<sup>3</sup> je 13 g Körpergewicht der Maus berechnet tödlich wirkt, und zwar erfolgt der Tod bei den großen Dosen innerhalb weniger Minuten, bei den Mengen von 0,1 cm<sup>3</sup> nach 15 min, verdünnt mit der doppelten Menge Ringerlösung nach 60 min unter starken tonisch-klonischen Krämpfen und stärkstem Lungenödem. 0,05 cm<sup>3</sup> je 13 g Maus werden vertragen.

Bei späteren Versuchen wird das Kaninchenserum, um seine giftige Wirkung herabzusetzen, mit Mäuseerythrocyten versetzt und erst das Zentrifugat injiziert. Eine Mischung von Kaninchenserum mit Mäuseerythrocyten im Verhältnis 10:1 wirkt noch sehr hämolytisch, erst eine Mischung von 4:1 wird in einer Menge von 0,2 cm<sup>3</sup> je 13 g Maus im allgemeinen vertragen, jedoch kommen auch hierbei noch gelegentlich Todesfälle an Lungenödem und Hämolyse vor (Mäusecitratblut wird zentrifugiert, das Plasma abgegossen und auf das entsprechende Blutvolumen nach mehrmaligem Auswaschen mit physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt, durchgeschüttelt, mit Kaninchenserum gemischt und 1 Std. bei 37° aufbewahrt).

Die Wirkung auch des stark abgesättigten nephrotoxischen Serums auf die Tiere ist sehr stark. Unmittelbar nach der intravenösen Injektion ist die Atmung entweder beschleunigt oder sehr mühsam. Schwänze, Pfoten und Schnauzen sind blau verfärbt, ein Tier entleert 10 min nach der Injektion dünnflüssigen Kot. Nach einigen Stunden machen die Tiere wieder einen normalen Eindruck. Im weiteren Verlauf werden die Injektionen besser vertragen. Vermutlich steigt und fällt die Toxität mit dem Titer, der bei diesem besser vertragenen Serum niedriger war als zu Anfang. Nach Mengen von intravenös 0,3 cm<sup>3</sup> zeigen die

Tiere nach der Injektion stark gerötete Ohren und beschleunigte Atmung, haben sich jedoch nach 30 min wieder völlig beruhigt. Intraperitoneale Injektionen von 0,5 cm<sup>3</sup> inaktiviertem und aktivem nephrotoxischem Serum rufen keine unmittelbare Reaktion hervor.

Von den 55 Tieren des Versuches wurden 26 getötet, 17 starben unmittelbar an den Folgen der Injektion wenige Minuten bis zu 1 Tage nachher an Hämolyse und Lungenödem. Bei 2 weiteren Tieren kann der Tod mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit als Folge der Serumbehandlung angesehen werden, während bei 5 Tieren, die im Abstand von wenigen Tagen bis zu 3 Wochen nach der Injektion eingingen, Lebernekrosen und periportale Infiltrate gefunden wurden, die eine latente Infektion nicht ausschließen lassen. Der Tod von weiteren 5 Tieren erfolgte durch interkurrente Ereignisse.

*Makroskopisch* sichtbare Veränderungen an den Nieren fanden sich aber nur in wenigen Fällen, waren dann aber sehr deutlich. Die Nieren waren größer als gewöhnlich, von blaßbläulichrötlicher Farbe, gelegentlich mit feinen roten Pünktchen an der Oberfläche besetzt.

*Mikroskopisch* fehlten bei den Tieren, die bald nach der Injektion an Hämolyse und Lungenödem starben, Nierenveränderungen völlig. Tubuläre Schäden ohne sichtbare Veränderungen an den Glomeruli fanden sich bei 3 Tieren, von denen 2 nur eine Injektion erhielten und bald nachher an Lähmungserscheinungen eingingen. Bemerkenswert ist aber ein drittes Tier, das mit nur leichten Schäden am tubulären Apparat trotzdem 2 Monate im Versuch gewesen war und in dieser Zeit 6 Injektionen mit insgesamt 1,35 cm<sup>3</sup> Antiserum erhalten hatte. Einige Beispiele aus den Versuchsprotokollen sollen die Art der Nierenveränderungen veranschaulichen. Nach dem Schweregrad der Läsion teilten wir das Material in 5 Gruppen mit leichten, mittelschweren und schweren Nierenschäden. Aus diesen 3 Gruppen folgen einige histologische Beschreibungen, sowie Angabe der Injektionsmengen, Lebensdauer und Todesart. Makroskopische Befunde sind nur erwähnt, sofern sie vom Normalen abweichen. Die Organe wurden nach Formalinfixierung in Paraffin eingebettet und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

### *I. Leichte Nierenveränderungen.*

#### *Nr. 26.*

0,5 cm<sup>3</sup> inaktives Antiserum intraperitoneal (Titer 500). Tod nach 2 Std. Die Nieren sind verhältnismäßig groß, blaß mit feinsten roten Pünktchen.

Mikro: Leichte Aufquellung der Glomerulusschlingen, sowie öfters Vergrößerung der Kapselendothelen. Häufig kernlose Epithelien in den Hauptstücken, die Zellen sind oft vergrößert und gehen ohne scharfe Grenze über in die im Lumen befindlichen geronnenen Eiweißmengen. Die Nierengefäße enthalten wenig Blutkörperchen, fast nur geronnenes Plasma. Austritt von Plasma ins interstitielle Gewebe.

Zahlreiche Nekrosen in der Leber. Übrige Organe o. B.

## Nr. 52.

18. 4. 44	0,23 cm <sup>3</sup>	abgesättigtes Antiserum intravenös	(Titer 500)
18. 5. 44	0,20	„	(Titer 300)
3. 6. 44	0,30	„	(Titer 300)
9. 7. 44	0,30	„	(Titer 200).

Getötet 18 Tage nach der letzten Injektion.

Leichte Aufquellung der Glomerulusschlingenwände. Ab und zu kernlose Hauptstückepithelien.

Die Milz hat sehr große Follikel. Übrige Organe o. B.

## II. Mittelschwere Nierenveränderungen.

## Nr. 37.

14. 4. 44	0,15 cm <sup>3</sup>	abgesättigtes Antiserum intravenös	(Titer 500)
19. 4. 44	0,30 cm <sup>3</sup>	inaktives „ intraperitoneal	(Titer 500)
28. 4. 44	0,25 cm <sup>3</sup>	inaktives „ intraperitoneal	(Titer 500).

Tod 1 Monat nach der ersten, 17 Tage nach der letzten Injektion.

Starke Blutfülle der größeren Nierenvenen. Die Glomeruli sind fast alle sehr groß und haben stark verquollene Schlingenwandungen mit wechselndem Blutgehalt. Bei einigen Glomeruli sind noch verschiedene relativ weite, stark blutgefüllte Capillarschlingen zu sehen, manche haben weitgehend eingeeigte Lichtungen, die gleichmäßig durchströmt sind, andere Glomeruli zeigen nur wenig durchströmte Schlingen in den Randbezirken. Eine Kernverarmung ist sehr deutlich, Kerntrümmer sind nirgends zu sehen. Gelegentlich Austritt von Eiweiß in den Kapselraum und Verklebung von Glomerulusschlingen mit der Kapselwand. Die Tubuli sind schwer geschädigt, Zellgrenzen nicht mehr erkennbar. Vielfach kernlose Epithelien und solche mit pyknotischen Kernen, häufig hyaline Cylinder. Im ganzen ist das Tubulusepithel sehr niedrig. Eine Verquellung der Arteriolenwandungen ist deutlich festzustellen.

Zahlreiche Nekrosen, Hyperämie und Stauung in der Leber. Blutfülle der Milzpulpa, viele vergrößerte Reticulumzellen. Starke Hyperämie der Lungen, interstitielle Zellvermehrung.

## Nr. 53.

18. 4. 44	0,20 cm <sup>3</sup>	abgesättigtes Antiserum intravenös	(Titer 500)
18. 5. 44	0,25	„	(Titer 300)
3. 6. 44	0,30	„	(Titer 300)
22. 6. 44	0,50	„ aktives intraperitoneal	(Titer 300).

Tod am 9. 7. 44 durch Schaden im Injektionskäfig, 82 Tage nach der ersten Injektion, 17 Tage nach der letzten.

Deutliche Verquellung der Glomerulusschlingenwandungen, Lumen meist nur noch für einen Erythrocyten durchgängig. Auch hier neben normal gefüllten Gefäßen solche, die fast nur geronnenes Plasma enthalten. Plasmaseen im Interstitium. Das Gewebe sieht hier förmlich durchtränkt aus. Auch die Gefäßwandungen sind aufgequollen. Gelegentlich finden sich Rundzellenansammlungen entlang den Gefäßen. Ab und zu wird ein Größerwerden der Kapselendothelien beobachtet. In den unteren Abschnitten der HENLESCHEN Schleifen öfters hyaline Cylinder. Amyloid der Milz. Zellinfiltrate in der Leber. Blutreiche Lungen mit verbreiterten Interstitien. Herz o. B.

## III. Schwere Nierenveränderungen.

Nr. 24.

24. 2. 44 0,50 cm<sup>3</sup> inaktives Antiserum intraperitoneal (Titer 500)1. 3. 44 0,30 cm<sup>3</sup> inaktives Antiserum intraperitoneal (Titer 500).

Tod 19 Tage nach der ersten Injektion.

Die Glomeruli sind fast alle stark vergrößert. Manche zeigen stärkste *Verquellung der Capillarschlingen* mit Verödung des Lumens. In den Randbezirken der Glomeruli finden sich öfters noch gut durchströmte, teilweise sogar verhältnismäßig weite Schlingen. Wenige, teils pyknotische, teils sehr blasses, unscharf konturierte Kerne und Kerntrümmer in den Glomeruli (Abb. 1). Daneben sieht man andere noch sehr gut durchblutete Glomeruli mit nur geringer Verquellung

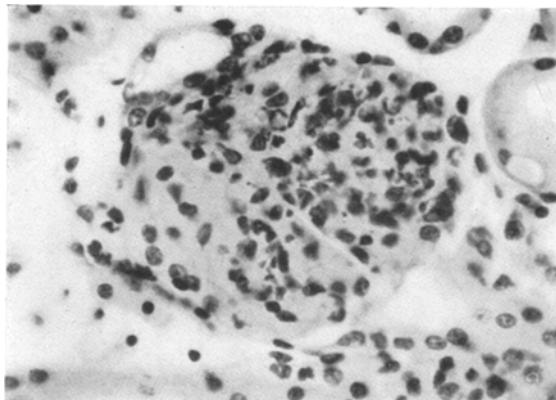


Abb. 1. Maus Nr. 24. Starke Karyolyse und Karyorhexis mit beginnender Hyalinisierung der Schlingenbündel.

der Schlingenwandungen, in ihnen ebenfalls vereinzelte Kerntrümmer. Einige dieser Glomeruli sind sogar als außerordentlich hyperämisch zu bezeichnen, hierbei ist auch das Vas afferens prall mit Blut gefüllt. In einem dieser hyperämischen Glomeruli massenhaft *Erythrocyten im Kapselraum* sowie in den angrenzenden Tubuli. Häufig ist auch in den hyperämischen Glomeruli ein Schlingenbündel völlig kernlos und homogen aussehend. Die Tubulusepithelien sind oft auffallend niedrig, häufig kernlos, ab und zu vacuolig. Im Lumen geronnenes Eiweiß entweder als Cylinder, oder in einzelnen dicken und kleinen undurchsichtigen, basophilen Tropfen. Gelegentlich sieht man *Wucherung des Kapselendothels*. In der Leber zahlreiche Nekrosen und Rundzelleninfiltrate. In den Nekrosen ganz vereinzelt Kokken, meist als Diplokokken. Ebenfalls flächenhafte Nekrosen in der Milz, die auch sehr viele Riesenzellen aufweist. Herz und Lunge o. B.

Nr. 42a.

0,35 cm<sup>3</sup> abgesättigtes Antiserum intravenös (Titer 500).

10 min nach der Injektion entleert das Tier dünnflüssigen Kot, atmet stark beschleunigt, hat bläulich verfärbte Pfoten, Schnauze und Schwanz. Nach 3 Std wieder völlig normal.

Getötet 16 Tage nach der Injektion.

Die Nieren sind vergrößert, von blasser, bläulichrötlicher Farbe, etwas gefleckt. Mit der Lupe sind an der Oberfläche kleinste rote Pünktchen zu erkennen.

Mikro.: Sämtliche Glomeruli sind mehr oder weniger vollständig *hyalinisiert* und fast völlig blutleer. Sie sind sehr verschieden groß und entsprechend dem

Grade der Hyalinisierung kernarm. Die *Kapselendothelien* sind *stark vergrößert* und ab und zu mehrschichtig. Glomerulus und Kapsel sind oft miteinander verbacken, und nicht mehr voneinander abzugrenzen (Abb. 2). Die *Tubuli* haben sehr niedrige Epithelien und enthalten massenhaft kompakte, leuchtend rot gefärbte *homogene Zylinder*. In den Glomerulusschlingen sind oft dieselben roten hyalinen Massen zu sehen. Man hat gelegentlich den Eindruck, als ob in den Cylindern noch schattenhaft die Umrisse von Erythrocyten zu erkennen seien. In der Leber einzelne Zellinfiltrate, Nekrose im Herzmuskel.

Blutreiche Milzpulpa. Lunge o. B.

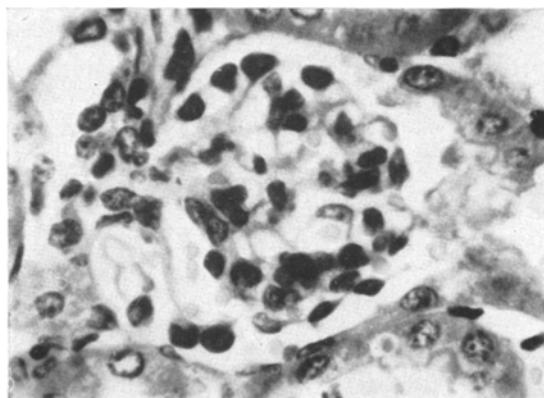


Abb. 2. Starke Hyalinisierung der Glomerulusschlingen, Verlust vieler Kerne, vergrößerte Endothel- und Deckzellen, Verklebung der Schlingebündel mit der BOWMANSchen Kapsel. 0,35 cm<sup>3</sup> abgesättigtes Antinierenserum intravenös. Titer 1: 500. Getötet nach 16 Tagen (s. Nr. 42a).

Wenn wir ganz absehen von der Art der gefundenen Nierenveränderungen, so fällt auf, daß von einer gesetzmäßigen Abhängigkeit der Schwere der erzeugten Organläsion von der Größe der Injektionsdosis, wie sie von MASUGI betont wird, keine Rede sein kann. Kleine Mengen rufen unter Umständen stärkere Veränderungen hervor als mehrmals gegebene große. Auch die Stärke des Serums spielt offenbar keine entscheidende Rolle. Übereinstimmend mit MASUGI erhielten auch wir mit nur einmaliger Injektion selbst schwerste Nierenschädigung. Die intraperitoneale Applikation kann ebenso zum Erfolg führen wie die intravenöse, wobei erstere den Vorteil bietet, daß größere Mengen nicht abgesättigten und nicht inaktivierten Serums gegeben werden können.

Die Reaktionsform ist also individuell außerordentlich verschieden.

Außer den Nierenveränderungen finden sich wesentlichere Befunde nur an Leber und Milz. Aus den vorher schon erwähnten Gründen (latenter Infekt) können die Leberveränderungen nicht sicher als Nephrotoxinschäden bewertet werden. Von 55 Versuchstieren hatten 7 ein Milzamyloid. Während man bei einem Tier, welches 9 Tage nach einer einmaligen Injektion gestorben ist, das Amyloid nicht mit Be-

stimmtheit auf die Behandlung mit Nephrotoxin beziehen kann, muß bei den übrigen 6 Amyloidfällen ein solcher Zusammenhang doch angenommen werden. Diese Tiere waren 18 Tage bis 3 Monate in Versuch und erhielten 2—5 Injektionen. Wenn im Amyloidversuch der Prozentsatz der mit einem Amyloid reagierenden Tiere bei Fütterung mit dem auch in diesem Versuch von uns benutzten Mischfutter 17% beträgt, in unserem Versuch aber 13%, so muß man daraus schließen,

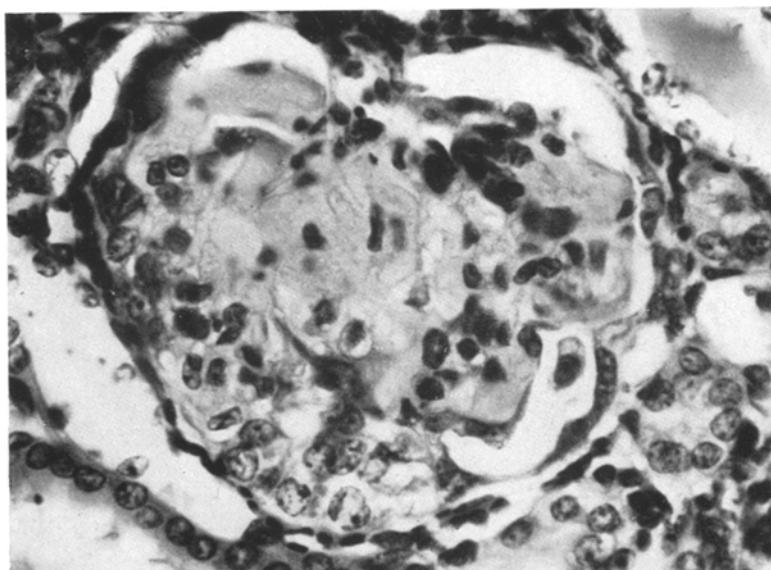


Abb. 3. Maus Nr. 29. Starke Capillarerweiterung. Lichtung nur mit Plasma gefüllt, beginnender Kernverlust.

daß mehrmalige Nephrotoxingabe zur Amyloidbildung führen kann. Eine Beziehung zwischen Schwere der Amyloidbildung, Nierenveränderungen und Amyloid liegt nach unseren Beobachtungen nicht vor, da es sich bei verschiedenen Graden der Nierenläsion findet. Vier dieser 7 Fälle an Milzamyloid waren kombiniert mit Lebernekrosen bzw. periportalen Zellinfiltraten.

Die Veränderungen an den Glomeruli unterscheiden sich stark von der experimentellen Glomerulonephritis MASUGIS. Während dort die celluläre Exsudation und Proliferation das Bild beherrschen, haben wir niemals entzündliche Vorgänge beobachtet (abgesehen von 1 Fall, der aber insofern schlecht zu bewerten ist, als das Tier eine hypoplastische Niere hatte, in der außerdem massive Rundzelleninfiltrate entlang der großen Gefäße und im gesamten Interstitium waren), sondern im Gegenteil eine frühzeitige Kernverarmung (Abb. 3) der Glomeruli, die zusammen mit der Aufquellung der Capillarschlingen

und den Veränderungen am tubulären Apparat dem entspricht, was FAHR als Glomerulonephrose definierte, hervorgerufen durch eine „Capillarschädigung degenerativer Art am Glomerulus, die allmählich in Form von Verbreiterung und Quellung der Schlingen deutlichen Ausdruck findet.“

Die Maus reagiert also auf die Behandlung mit nephrotoxischem Serum nicht mit einer entzündlichen Erkrankung des Glomerulus, sondern mit einer Glomerulonephrose bzw. Glomerulotubulonephrose.

Unsere Versuche zeigen an der Maus, daß das erste morphologische Substrat der Nephrotoxinwirkung am tubulären Apparat zu finden ist in Form von Abschilferung und Kernverlust von Epithelien, Aufquellen der Epithelzellen, sowie geronnenen Eiweißmassen und hyalinen Cylindern im Kanälchenlumen. Nach der heutigen Ansicht ist aber die Ursache einer Tubulonephrose immer im Glomerulus zu suchen, denn „Nephrosen sind primäre Durchtrittsveränderungen durch die Glomeruluscapillaren, die ohne oder mit Schädigung der Capillarwand einhergehen können und die sekundär zu morphologischen Veränderungen an den sog. Nierenepithelien der Harnkanälchen und an den Glomeruli führen können“ (RANDERATH). Die glomeruläre Funktionsstörung hat in diesen Fällen noch nicht zu histologischen Veränderungen geführt, was einmal zu erklären wäre aus der Kürze der Lebensdauer nach der Injektion, zum anderen aus der infolge individueller Faktoren geringen toxischen Wirkung des Nephrotoxins.

Bei längerer und stärkerer Nephrotoxinwirkung — wobei immer wieder betont werden muß, wie verschieden die einzelnen Tiere reagieren — kommt es zur Ausbildung glomerulärer Veränderungen, beginnend mit Verquellung einzelner Capillarschlingen. Wie die verschiedenen Elemente der Capillarwand an dieser Verquellung beteiligt sind, können wir nicht sagen, dazu wären besondere Färbemethoden erforderlich (ZOLLINGER), die wir zu dieser Zeit (1944) noch nicht ausführen konnten. Wir stellten lediglich statt der normalerweise zarten, strichförmigen Kontur des Schlingengrundhäutchens eine homogene Verdickung der Wand fest, die allmählich das ganze Knäuel befüllt und infolge Einengung der Capillarlumina zu einer herabgesetzten Durchblutung führt. Exsudation von Eiweiß in den Kapselraum, Aufquellung der Kapselendothelien — in den meisten Fällen mit Vergrößerung und Vacuolisierung ihrer Kerne — Verkleben von Capillarschlingen mit der Kapselwand und eine immer deutlicher werdende Kernverarmung der Glomeruli beherrschen das Bild im weiteren Verlauf. Am Schluß steht die Hyalinisierung mehr oder weniger größer Schlingenanteile sämtlicher Glomeruli. Die in einem Fall beobachtete glomeruläre Blutung mit Erythrocyten in den Harnkanälchen sehen wir ebenfalls als Ausdruck einer toxischen Capillarschädigung an, wie sie als

glomerulonephrotische Blutung z. B. bei Diphtherie (RANDERATH) beschrieben ist.

Nach diesen Beobachtungen ist für die Maus weder ein Zusammenhang zu erblicken zwischen Quantität und Qualität des injizierten Antiserums einerseits und dem Ausmaß der Organschädigung andererseits, noch läßt sich etwas über die Bedeutung des zeitlichen Faktors aussagen. Wenn beginnende Verquellung der Glomeruluscapillaren schon wenige Stunden nach der Injektion nachweisbar ist, wie lange dauert es dann, bis sich schwere Schäden entwickelt haben? Als Folge experimenteller Serumhämolyse bei der Maus erhielt MASSHOFF ebenfalls eine Glomerulonephrose. Er stellte fest, daß diese bis zum dritten Tag nach der Injektion des artfremden Blutes ihren Höhepunkt erreichte, und vom 4. Tage an die Glomeruli morphologisch wieder intakt waren. Wenn in unserem Falle die Glomerulonephrose ebenfalls in wenigen Tagen ihren stärksten Grad erreichen konnte, so ist es doch sehr verwunderlich, daß im weiteren Bestehen niemals die Zeichen einer anschließenden cellulären Reaktion zu finden sind. Andererseits ist nicht einzusehen, warum man bei diesen Tieren eine „Inkubationszeit“ der Nephrotoxinwirkung annehmen sollte, während doch klar erwiesen ist, daß diese schon unmittelbar nach der Injektion beginnen kann. Gerade im Vergleich zu Nr. 42a wird dies besonders deutlich bei einem anderen Tier, annähernd gleichen Gewichtes, welches die gleiche Menge des gleichen Serums erhält und 3 Std nach der Injektion an Hämolyse zugrunde geht. Wir haben demnach keine Veranlassung, eine langsame Giftbildung im Organismus durch nephrotoxisches Serum anzunehmen (TSUJI), sondern stellen fest, daß schon im Augenblick der Applikation das nephrotoxische Serum eine außerordentlich allgemeintoxische Wirkung entfaltet, die nur abgeschwächt werden kann durch eine Absättigung mit Mäuseerythrocyten.

Die Frage, inwieweit Hämolysine bzw. ein hämolytischer Zustand als Teilursache der Nierenveränderung eine Rolle spielen, drängt sich naturgemäß hier auf. Trotz hinreichender Durchspülung war es nicht vollkommen gelungen, die Erythrocyten restlos aus der Niere zu entfernen, woraus der zusätzliche hämolytische Effekt des nephrotoxischen Serums sich erklärt. Bemerkenswert ist auch die Höhe des Serumpräzipitintiters, der in unserem Versuch gleich hoch ist wie derjenige der Niere, ja im Anfang sogar höher liegt. MASUGI hatte in seinem ersten Versuch bis auf ein Serum nur solche, bei denen der Präzipitintiter gegen Serum meist wesentlich höher lag als gegen Niere selbst. Diese Tatsache im Zusammenhang mit der Feststellung TSUJIS, daß myotoxisches Serum ebenfalls Nierenveränderungen hervorruft, führt entweder zu dem Schluß, daß trotz Spülung noch reichlich Serum-Plasma-Bestandteile in der Niere bzw. im Muskel zurückgeblieben sind, oder

daß ihr Zelleiweiß Verwandtschaftsreaktionen zum Serum eiweiß gibt (vgl. hierzu v. GODIN, der Kaninchen mit Rindermucin sensibilisierte, die gegen Rindermucin 1:3000 gegen Rinderserum 1:20000 präzipitierten). KASHIWABARA fand einen Verlust der nephrotoxischen Wirkung des Antiserums nach Absättigung mit Erythrocyten, während nach TSUJI von einer spezifischen Wirkung der Hämolsine auf die Nierenglomeruli nichts bekannt ist.

Eine solche spezifische Glomeruluswirkung müßte aber zum Zustandekommen der Glomerulonephrose gar nicht angenommen werden, wenn man das Krankheitsgeschehen primär nicht in der Niere, sondern in einer extrarenalen Eiweißstoffwechselstörung sucht, es sei, daß diese hervorgerufen ist durch eine hämolytische Krise, die zu dem führt, was MASSHOFF als „humorale Dekomposition“ bezeichnet oder durch einen lang dauernden Ikterus, eine Gicht, einen Morbus Kahler usw. Ausführliche Untersuchungen hierüber an einem großen autoptischen Material stellte ZOLLINGER an. Er verfolgte weiter die Entwicklung der Glomerulonephrose, die er experimentell beim Kaninchen durch parenterale Fremdserumgaben erzeugen konnte. Durch Anwendung besonderer Färbemethoden konnte er die Beteiligung sämtlicher Elemente des Glomerulus an der nephrotischen Schädigung gesondert erfassen, und er fand bei Injektionen in 1—2tägigen Intervallen beginnende Veränderungen am 6. Tag, die bis zum 20. Tag immer stärkere Grade annehmen und schließlich nach 85 Tagen zu einer schweren Störung des Aufbaues der Nierenrinde führen. ZOLLINGER deutet die Schwellung der Glomerulusbestandteile als Folge der Infiltration mit pathologischen Eiweißstoffen, welche die Glomeruli teilweise passieren und zur Albuminurie führen. „Durch Schädigung der Basalmembran kommt sekundär eine Permeabilitätsstörung zustande, welche den Durchtritt von primär nicht im Urin erscheinenden Stoffen erleichtert.“

Ob bei der experimentellen Kaninchenglomerulusnephrose eine Sensibilisierung eine Rolle spielt, wäre zu erwägen. Unsere Versuche geben für die Annahme einer Sensibilisierung keine Stütze. Handelt es sich nun lediglich um einen Fremdeiweißschaden der möglicherweise durch die capillarschädigende Wirkung der „nephrotoxischen“ Komponente verstärkt wird?

Schließlich erhebt sich noch die Frage, wie sich schwerere Grade der Glomerulonephrose bei der Maus auf den Gesamtorganismus auswirken. Ob der Tod von Nr. 24 (Gruppe III) Folge einer Niereninsuffizienz war, wäre nach dem histologischen Bild möglich, ist aber keineswegs bewiesen. Auffallend ist jedenfalls, daß Nr. 42a mit einer derartig schwer geschädigten Niere, in der sämtliche Glomeruli bis zum Funktionsausfall oft des überwiegenden Anteils des Schlingenbündels verändert sind, in Aussehen und Verhalten keinen kranken Eindruck machte und am 13. Tag nach der Injektion *getötet* wurde. Allerdings wurde

ein Gewichtsverlust von 3 g = 20 % des Anfangsgewichtes festgestellt. Zur Beantwortung dieser Frage müßte eine fortlaufende „klinische“ Kontrolle des Urins durchgeführt werden.

Wenn wir uns nun zusammenfassend zu der Frage der nephrotoxischen Glomerulonephrose, der Nephrose überhaupt und der Beziehung der von uns erzielten Glomerulonephrose zu der Glomerulonephritis MASUGIS äußern sollten, so möchten wir voranstellen, was RANDERATH auf Grund seiner Untersuchungen menschlicher nephrotischer Nieren und der experimentellen Kaninchennephrose durch Injektion mit BENCE-JONESSchem Eiweißkörper und Salyrganinjektionen über die Glomerulonephrose ausführt:

„Es gibt funktionell tatsächlich keine tubuläre Nephrose ohne vorgeschaltete glomeruläre Funktionsstörung im Sinne einer Permeabilitätsstörung und einer glomerulären Ausscheidung pathologischer Bestandteile des Blutplasmas“.

Bei den unmittelbar nach der Injektion zugrundegegangenen Tieren finden sich *keine* Nierenveränderungen. Tiere, welche die Injektion aber kurze Zeit überleben, zeigen schon leichte tubuläre Schäden. Veränderungen an den Glomeruli können also schon 1 Std nach der Injektion sichtbar werden, es können aber bis zu ihrem Auftreten mehrere Tage vergehen. Sie beginnen mit einer Verbreiterung der Capillarwand durch Aufquellung und Untergang der Endothelzellen und führen schließlich zur Hyalinisierung. Wie verläuft aber nun die Nephrotoxinwirkung? Das Nephrotoxin ist offenbar ein außerordentlich starkes Blut- und Capillargift. Ist seine Dosierung so gewählt, daß nicht der sofortige Tod erfolgt, so kann seine nierenschädigende Wirkung in den Vordergrund treten, die aber nicht so zu verstehen wäre, daß eine besondere Affinität des Nephrotoxins zum Glomerulus in ihr manifest wird, sondern der Schaden ist begründet in besonderen Kreislaufverhältnissen und der Ausscheidungsfunktion der Niere selbst. Die Ausscheidung des Nephrotoxins durch den Glomerulus aggraviert seine cytotoxische, oder wie SCHÜERMANN sagte „endotheliotoxische“ Wirkung am Ort der Ausscheidung, führt zur Permeabilitätsstörung der Glomeruluscapillaren und damit zum Durchtritt pathologischer Bestandteile des Blutes, wobei gleichzeitig eine Imbibition der Capillarwand mit denselben stattfindet. Diese pathologischen Blutbestandteile wären zunächst — da ja das Nephrotoxin zugleich ein artfremdes Serum ist — exogener Herkunft. Gleichzeitig kommt es aber auch infolge der Nephrotoxinwirkung auf das Blut des Empfängertieres zu einer humoralen Dekomposition und damit zum Auftreten pathologischer Blutbestandteile endogener Herkunft. Wie schnell und in welchem Maße die Nephrotoxinwirkung eintritt, hängt weitgehend von der individuellen und artgemäßen Reaktionsform der einzelnen Tiere ab, welche starke Unterschiede zeigen kann. Daher treten die nephrotischen Veränderungen bald früher, bald später auf.

Die Nephrose ist also Folge der Eliminierung pathologischer Eiweißkörper durch den Glomerulus, wobei die offensichtliche Capillarschädigung, welche den Durchtritt der Eiweißkörper erst ermöglicht, allein durch die Änderung der Blutbeschaffenheit hervorgerufen oder verstärkt wird durch ein Capillargift. Dieses letztere aber beschleunigt die Erkrankung der Niere durch die Eiweißstoffwechselstörung. Wie ZOLLINGER und MASSHOFF gezeigt haben, gelingt es durch Fremdserumbzw. Fremdblutgaben allein, eine Nephrose hervorzurufen. Allerdings handelt es sich in beiden Fällen um Eingriffe, die zu einer erheblichen Störung des humoralen Gleichgewichtes führten. Daß die nephrotoxischen Schäden bei MASSHOFF so früh auftreten, liegt daran, daß er mit einer einmaligen großen Fremdblutinjektion eine hämolytische Krise und damit die humorale Dekomposition erzeugt. Es wäre auch möglich, daß Eiweißabbauprodukte aus dem Zerfall der roten Blutkörperchen als Capillargifte wirken. Bei ZOLLINGER dauert es immerhin 13—20 Tage bis zur Ausbildung deutlicher nephrotischer Veränderungen. In dieser Zeit hat er mindestens 5—7 mal sehr große Mengen Fremdserum gegeben. Ihre Anwesenheit im Blut aber kann nicht ohne Folgen für dasselbe und sein Verhältnis zum Gefäßsystem bleiben. Ganz abgesehen davon, daß im weiteren Verlauf seines Versuches — er führt ihn 85 Tage lang durch mit mindestens 28 Injektionen — auch eine extreme Sensibilisierung stattfindet und die Möglichkeit einer Wirkung toxischer Eiweißabbauprodukte ebenfalls gegeben ist.

Damit möchten wir die Entstehung der Nephrose ganz allgemein dahin formulieren, daß pathologische Blutzusammensetzungen aus mannigfaltigen Ursachen zur Permeabilitätsstörung der Capillarwände führen, die besonders an den Glomeruluscapillaren aus strukturellen und funktionellen Gründen besonders zur Geltung kommt.

Wie erklärt es sich aber nun, daß MASUGI, WEISS, TSUJI, SARRE u. a. mit dem Nephrotoxinversuch an der Ratte und am Kaninchen keine Nephrose sondern eine Nephritis erhalten?

Nach einmaliger oder mehreren kurz aufeinander folgenden Nephrotoxininjektionen beschreibt MASUGI schon nach wenigen Tagen auftretende Veränderungen wie ödematóse Schwellung der Glomerulusschlingen und hyaline Verklumpung derselben. TSUJI fand in diesem Frühstadium Glomeruli, die in eine völlig homogene strukturilose Masse umgewandelt waren. Seine Beschreibung von der Verdickung der Schlingenwände mit Anschwellung der Glomerulusendothelzellen, mit Kernaufblähung und Lumeneinengung, Übergängen in Kernauflösung, daneben andere Schlingen mit gut erhaltenen zarter Kontur mit hochgradig erweitertem Schlingenraum hat große Ähnlichkeit mit unseren Befunden. In diesem Zusammenhang ist noch eine Arbeit von KLINGE wichtig. KLINGE „zerlegte den Versuch MASUGIS gewissermaßen in 2 Teile“, indem er Kaninchen intraperitoneal Kaninchennierenbrei

injizierte und sie daneben mit intravenösen Schweineseruminjektionen sensibilisierte. Bei Tieren, die bald nach der intravenösen Erfolgsinjektion mit Schweineserum starben, fanden sich nur geringe Glomerulusschäden, sonst trat Stase mit fließenden Übergängen in hyaline Nekrose einzelner Schlingen oder des ganzen Glomerulus auf. Tiere, welche die Erfolgsinjektion am längsten überlebten, zeigten zugleich Wucherung der Kapsel- und Capillarendothelien. Er schließt daraus, daß die durch das Schweineserum entstandene Serumhyperergie durch das Nephrotoxin — in diesem Falle Autonephrotoxin — an die Niere fixiert wird. Eine seiner Abbildungen, die einen fast völlig nekrotischen Glomerulus zeigt, erinnert sehr an glomerulonephrotische Schäden. Dazu würde passen, daß es sich um einen Frühfall handelt, während proliferative Vorgänge nur bei länger überlebenden Tieren auftreten. FAHR sieht in den von KLINGE gezeigten Nierenveränderungen eine der toxisch bedingten herdförmigen Glomerulonephritiden (wie z. B. durch Uran). In einzelnen Fällen fand KLINGE aber nur Endothelproliferationen und Halbmondbildung *ohne* Nekrose der Glomerulus-schlingen. Wenn FAHR hervorhebt, daß bei der toxisch bedingten herdförmigen Glomerulonephritis das alternative Moment viel mehr das Bild beherrscht als bei der diffusen Glomerulonephritis, so scheint es doch, als hätte KLINGE in seinen Experimenten beide Formen erzielt.

Wenn wir von diesem Standpunkt aus noch einmal die histologischen Befunde MASUGIS betrachten, so stellen wir fest, daß er die der menschlichen diffusen Glomerulonephritis ähnlichsten Bilder in seinen Versuchen mit mehrfachen Injektionen von Bakterienaufschwemmungen erhielt, während in seinen früheren Experimenten bei Anwendung oft nur einmaliger oder weniger an aufeinanderfolgenden Tagen vorgenommener Injektionen schon bald Alterationen auftreten, die denen bei der „toxisch“ bedingten Glomerulonephritis gleichen. Berücksichtigt man hierzu noch die sowohl von MASUGI als auch von TSUJI erhobenen klinischen Befunde der im Anfang 10—20fach stärkeren Albuminurie, so läßt sich der Gedanke nicht abweisen, daß bei diesen Fällen *am Anfang des krankhaften Geschehens* eine *Nephrose* bzw. *Glomerulonephrose* steht.

Die von den Untersuchern im Nephrotoxinversuch beschriebenen frühen Glomerulusveränderungen würden demnach einem toxischen Fremdeiweißschaden entsprechen, welcher je nach Stärke und Dauer der Toxinwirkung herdförmig oder diffus sein kann. Wie ja auch MASUGI sagt, daß er in Fällen, in denen er mit einem weniger stark wirksamen Nephrotoxin nur Veränderungen einzelner Glomeruli erzielte, durch wiederholte Nephrotoxininjektionen aber schließlich alle Glomeruli schädigen zu können glaubt.

Es ist also mindestens zu fragen, ob dieser sog. Glomerulonephritis die Bedeutung einer reaktiven Entzündung oder die einer primären

hyperergisch-entzündlichen Reaktion oder beides zukommt. Versuchsergebnisse, welche der menschlichen Glomerulonephritis nicht nur ähnlich sind, sondern formal mit ihr übereinstimmen und bei welchen nicht alterative Schäden an den Glomeruli, sondern *Proliferationen* im Vordergrunde stehen, entsprechen immer den Tieren, bei denen eine *Sensibilisierung* stattgefunden hat. Hierher gehören die Versuche MASUGIS mit Strepto-Staphylokokkensensibilisierung sowie die Glomerulonephritis AHLSTROEMS beim Kaninchen, die er durch Behandlung mit kleinsten Staphylotoxingaben und wiederholten Pferdeserum-injektionen erzeugte. Ebenso wie KLINGE hält er diese Erscheinungen für eine Serumhyperergie, die durch das besonders auf die Niere wirkende Staphylotoxin an dieselbe „gebannt“ wird, wobei unseres Erachtens die besondere Nierenwirksamkeit des Staphylotoxins wie diejenige des Nephrotoxins, als allein bedingt durch die funktionell-strukturelle Eigenart des Glomerulus zu verstehen ist. Diese diffuse Glomerulonephritis wäre demnach „das Produkt einer (schwachen) Toxinwirkung bei entsprechender Reaktionslage“ (FAHR). Diese Definition FAHRS möchten wir dahin erweitern, daß die Reaktionslage durch das Toxin bedingt sein kann = *spezifische Allergie* (MASUGI Versuch III), oder zu einer geänderten Reaktionslage eine Toxinwirkung hinzutritt = *Parallergie* (KLINGE, AHLSTROEM).

Zum Schluß möchten wir die Möglichkeiten der Nephrotoxinwirkung noch einmal schematisch skizzieren und damit unsere Versuchsergebnisse, sowie die eingangs erwähnten Nephrotoxinexperimente mit denen **MASUGIS** verknüpfen:

### 1. Vorgang:

### Einmalige Nephrotoxingabe

```

graph TD
    A[Degenerativer Capillarschaden] --> C[Permeabilitätsänderung]
    B[humorale Dekomposition] --> C
    C --> D["mit Ausscheidung zunächst blutfremder, später auch bluteigener Eiweißkörper."]
    
```

Klinisch: Starke Albuminurie.

#### Pathologisch-anatomisch:

## Glomerulo- und Tubulo-Nephrose

2 *Vargaana*:

#### Wiederholte Nephrotoxingaben

## Allgemeine Umstimmung und Sensibilisierung

## Chromaffin and Sertoli Cells

## Glomerulonephrose und ihre Folgen ⇔ Proliferative entzündliche Erscheinungen.

Daß wir in unseren eigenen Versuchen niemals eine Glomerulonephritis sahen, möchten wir darauf zurückführen, daß die Maus für hyperergische Reaktionen nur sehr schlecht geeignet ist.

In der oben erwähnten Definition der Glomerulonephritis spricht FAHR ganz allgemein von einer Toxinwirkung bei entsprechender Reaktionslage, später sagt er, daß die Glomerulonephritis zustande kommt durch das Zusammentreffen einer geänderten Reaktionslage mit dem *Antigen besonderer Eigenart*. Ob diese besondere Eigenart aber nicht nur darin besteht, daß das „Antigen“ durch den Glomerulus ausgeschieden wird?

#### Zusammenfassung.

1. Die geschilderten Versuche befassen sich erstmals mit der Anwendung des Masugi-Nephritis-Experimentes an der Maus.
2. Dabei ergibt sich, daß an der Maus eine Glomerulonephritis wie sie an den sonst üblichen Versuchstieren erzeugbar ist, nicht hervorgerufen werden kann.
3. Die Maus erweist sich aber als außerordentlich empfindlich gegenüber dem Anti-Mäusenieren-Kaninchenserum, doch sind
4. die damit zu erzeugenden Veränderungen an der Mäuseniere nicht allein individuell außerordentlich wechselnd, sondern auch quantitativ und zeitlich fast völlig unabhängig von den verabreichten Mengen nephrotoxischen Serums.
5. Die Veränderungen an der Mäuseniere können als Glomerulonephrose mit ihren Folgeerscheinungen gedeutet werden.
6. Das Nephrotoxin ist auf Grund seiner Wirkungen als ein sehr starkes Capillargift anzusehen, wobei sich Capillarschäden am Glomerulus und Blutplasmaveränderungen in dem morphologischen Bilde addierten. Die primäre allergisch-hyperergische Natur erscheint daher diskutabel.

#### Literatur.

- AHLSTROEM: Zbl. Path. **65** (1936). — ASCOLI u. FIGARI: Berl. klin. Wschr. **1902**. — BIERRY: C. r. Acad. Sci. Paris **132** (1901). — FAHR: Virchows Arch. **289**, 32 (1922). — In HENKE-LUBARSCH, Bd. VI/2. 1934. — Klin. Wschr. **1936**, 505. — KLINGE: Verh. dtsch. path. Ges. **1935**, 28. Tagg. — LINDEMANN: Ann. Inst. Pasteur **14** (1900). — MASSHOFF: Frankf. Z. Path. **1944**. — MASUGI: Beitr. path. Anat. **91**, 82 (1933); **92**, 429 (1934). — MASUGI u. ISTBASI: Beitr. path. Anat. **96**, 391 (1936). — NÉFÉDIEFF: Ann. Inst. Pasteur **15** (1901). — RANDERATH: Zbl. Path. **59**, 193. — Klin. Wschr. **1941**, Nr 14. — Beitr. path. Anat. **95**, 403 (1935). — SAKURABAYASHI: Tohokuigakuzassi **9** (1926). — SATA: Beitr. path. Anat. **98**, 483 (1937). — TAKEDA: Tohokuigakuzassi **13** (1928). — TSUJI: Beitr. path. Anat. **98**, 483 (1937). — WEISS: Beitr. path. Anat. **98**, 111 (1935). — WILSON and OLIVER: J. of exper. Med. **32** (1920). — Zbl. Path. **1921/22**, 129. — ZOLLINGER: Helvet. med. Acta **12**, H. 1 (1945).

Dr. LISELOTTE GÖBEL-SCHMITT, Tübingen, Patholog. Institut der Universität.