

Aus dem II. Institut für Pathologische Anatomie
der Medizinischen Universität Budapest (Direktor: Prof. Dr. L. HARANGHY)

Eine neue Methode zur Herbeiführung der experimentellen Glomerulonephritis

Von

EDIT BEREGI

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 13. Februar 1957)

In früheren, gemeinsam mit I. FÖLDES und T. HOLLÒ durchgeführten Untersuchungen hatten wir festgestellt, daß durch chronische Verabreichung von Pilocarpin eine diffuse Glomerulonephritis (Gln.) erzeugt werden kann. Die hier besprochenen Versuche dienten zur Klärung folgender Fragen:

1. Wie läßt sich die Entwicklung der durch Pilocarpin hervorgerufenen Gln. beschleunigen und dadurch eine einfache und leicht anwendbare Methode finden, mit deren Hilfe Gln. zustande gebracht werden kann?

2. Wie lassen sich zur Herbeiführung der Gln. möglichst Mittel verwenden, die auch in der menschlichen Pathologie eine Rolle spielen; auf welche Weise kann gleichzeitig die benutzte Pilocarpinmenge herabgesetzt werden, damit seine toxische Wirkung möglichst gering sei?

3. Wie läßt sich die Entwicklung der durch Pilocarpin herbeizuführenden Gln. verhindern?

Kaninchen wurden mit Pferdeserum sensibilisiert, und nach Ablauf der Sensibilisierungszeit erhielten sie Pilocarpin. Die Sensibilisierung mit Pferdeserum erschien deshalb zweckmäßig, weil nach Literaturangaben die Empfindlichkeit gegenüber Pilocarpin durch die Sensibilisierung gesteigert wird. Im Hinblick darauf, daß einzelne Autoren in der Ätiologie der Gln., andere insbesondere in der der Kriegsnephritiden der Kältewirkung Bedeutung beimessen, wurden die Tiere nach der Pilocarpinverabreichung in kaltem Wasser gebadet. Gleichzeitig wurde die eingeführte Pilocarpinmenge im Vergleich zu den früheren Versuchen herabgesetzt.

Zur Verhinderung der Entwicklung der durch Pilocarpin zustande gebrachten Gln. wurden 2 Versuchsserien durchgeführt. Im 1. Versuch wurde das Baden der Kaninchen in Evipan- und Äthernarkose vorgenommen, und zwar mit Rücksicht darauf, daß Meerschweinchen nach Literaturangaben während der Narkose die Einführung einer anaphylaxieauslösenden Dosis völlig symptomfrei überstehen. Im 2. Versuch

erhielten die Tiere vor der Pilocarpingabe und vor dem Baden Atropin. Die Gln. suchte ich deshalb durch Atropingabe abzuwehren, weil einerseits nach Literaturangaben mit Atropin desensibilisiert und der anaphylaktische Schock abgewehrt, andererseits die Pilocarpinwirkung durch Atropin gehemmt werden kann.

Die Untersuchungen wurden an 95 Kaninchen, 14 Ratten und 18 Meer-schweinchen vorgenommen.

Experimenteller Teil

I. In der 1. Versuchsserie wurden 35 Kaninchen im Gewicht von 2500—3500 g verwendet. 3 Wochen nach Sensibilisierung mit normalem Pferdeserum (2mal 2 ml intravenös) erhielten die Tiere täglich subcutan 0,01 g Pilocarpin und wurden in kaltem Wasser (etwa 10° C) gebadet. Nach einer Behandlung von 1—60 Tagen wurden die Organe der verendeten bzw. durch Luftembolie getöteten Tiere aufgearbeitet. Wir untersuchten den Harn, Blutdruck, die Gewichtsveränderung und den Reststickstoffgehalt im Blut der Tiere.

Bei 15 der 35 Kaninchen erschienen am 3.—6. Tage Eiweiß und später rote Blutkörperchen, sowie hyaline und körnige Cylinder im Harn. Zwei Tiere wiesen massive Albuminurie auf, ferner enthielt das Sediment vereinzelte rote Blutkörperchen. Albuminurie, Hämaturie und Cylindrurie erreichten den Höhepunkt am 10. bis 14. Tage. Das Gewicht der Tiere zeigte während der Behandlung keine wesentliche Änderung. Der Reststickstoffgehalt des Blutes stieg bei 2 Tieren in geringem Maße — auf 70 und 84 mg-% —, bei 3 Kaninchen jedoch beträchtlich, auf 156, 101 und 142 mg-% an; diese Tiere gingen im urämischen Koma zugrunde (Tabelle 1). Der Blutdruck der Tiere wies keine wesentlichen Veränderungen auf.

Tabelle 1. *Klinische Angaben aus der Versuchsserie: Sensibilisierung + Pilocarpin + Baden*

Nr.	Behandlungs-dauer Tage	Gewicht des Tieres in Gramm		Harnbefund vor dem Verenden		Rest-stickstoff mg %
		zu Beginn des Versuches	am Ende des Versuches	Eiweiß	Sediment	
1	22	3000	3100	+++	1—2 r. Bl.	45
2	18	3200	3100	+++	10—12 r. Bl., Cylinder	156
3	13	3500	3500	++	6—8 r. Bl., Cylinder	84
4	56	3400	3600	++	4—6 r. Bl.	70
5	11	3000	3000	++	6—7 r. Bl.	38
6	13	3500	3600	++	4—5 r. Bl.	56
7	22	3300	3300	+++	10—12 r. Bl.	46
8	11	2800	3000	+++	8—10 r. Bl., Cylinder	101
9	15	3000	3000	++	4—5 r. Bl.	20
10	15	3100	3100	++	4—5 r. Bl., Cylinder	42
11	15	3300	3500	+++	10—12 r. Bl., Cylinder	142
12	7	3000	3200	+++	Ø Sediment	45
13	23	2600	2900	+++	6—8 r. Bl.	30,8
14	19	3200	3300	++	4—5 r. Bl.	38
15	60	2800	2700	++	3—4 r. Bl.	38

r. Bl. = rote Blutkörperchen.

Bei der Sektion war die Niere in 2 Fällen bedeutend vergrößert (Kaninchen Nr. 4 li. Niere 14,70 g, re. 14,71 g; Kaninchen Nr. 11 li. Niere 16 g, re. 16,2 g). In den

übrigen Fällen war nur eine geringe Vergrößerung festzustellen. Nierenoberfläche bräunlichrot mit punktierten Blutungen, auf Schnitt Rinde verbreitert.

Histologisch war bei 11 der 15 Tiere das charakteristische Gewebsbild der akuten diffusen Gln. wahrnehmbar: Proliferation der Endothel- und Epithelzellen in den Glomeruli, Vergrößerung der Glomeruli, Verdickung der Basalmembran der Glomerulusschlingen (Abb. 1), Eiweiß und rote Blutkörperchen im Bowmanschen Kapselraum (Abb. 2), hyalintropfige Degeneration in den Epithelzellen der Tubuli, im Interstitium Ödem. Bei 2 Kaninchen wird das Gewebsbild von der Verdickung der Basalmembran der Glomeruli beherrscht, und die proliferativen Veränderungen treten in den Hintergrund. Bei 2 Tieren entspricht der Befund einer subakuten Gln.: stark vergrößerte und bereits auch schrumpfende Glomerula (Abb. 3), Halbmondbildungen (Abb. 4), Tubuli sind teils atrophisch, teils hypertrophisch, Epithelzellen hier und da verfettet, in den Lumen der Tubuli hyaline Cylinder, im Interstitium rundzellige Infiltrate und Bindegewebsvermehrung.

Bei 8 der 35 Kaninchen waren weder klinisch noch bei der Sektion und histologischen Untersuchung wesentliche Veränderungen in der Niere feststellbar.

12 der 35 Kaninchen gingen am 1.—4. Tage unter schockähnlichen Symptomen zugrunde. Bei 6 dieser Tiere enthielt der Harn Eiweiß. Anlässlich der Sektion konnten in den inneren Organen der Tiere die für einen anaphylaktischen Schock charakteristische Veränderungen nachgewiesen werden: Lungenemphysem, Stauung und Blutung in der Leber und im Dünndarm sowie in 2 Fällen Nekrose der Dünndarmschleimhaut. Bei den erwähnten 6 Kaninchen mit Albuminurie wurde eine Verdickung der Basalmembran der Glomeruli ohne proliferative Veränderungen beobachtet.

II. Bei der 2. Versuchsserie gelangten 14 Albinoratten zur Verwendung. Die Ratten wurden mit normalem Pferdeserum sensibilisiert, nach 3 Wochen 16mal subcutan mit Pilocarpin behandelt und in kaltem Wasser gebadet. Schockähnliche Symptome traten bei den Ratten nie auf. An den Nieren waren keinerlei wesentliche Veränderungen festzustellen.

III. Die Tiere wurden in 3 Gruppen eingeteilt. Die 1. Gruppe umfaßte 10 Meerschweinchen, die nach Sensibilisierung mit normalem Pferdeserum subcutan 2 mg Pilocarpin erhielten und dann in kaltem Wasser gebadet wurden. Die Meerschweinchen vertrugen die Behandlung sehr schlecht, nach der 2.—3. Behandlung zitterten sie am ganzen Körper, ihr Fell sträubte sich, und nach einigen Stunden gingen alle 10 Tiere ein. Bei der Sektion sahen wir eine Erweiterung der rechten Herzkammer, Lungenemphysem und punktierte subepitheliale Blutungen in der Magen- und Dünndarmschleimhaut. Histologisch waren neben diesen Veränderungen in der Lunge peribronchiale mononucleäre Infiltration, ferner in der Umgebung sowie in der Wand der Arterien Ödem und in der Leber Vacuolendegeneration vorhanden.

Die 2. Gruppe bestand aus 4 Meerschweinchen, die nach Sensibilisierung mit normalem Pferdeserum nur mit Pilocarpin behandelt und nicht gebadet wurden. Die Tiere vertrugen die Behandlung gut, wurden nach 16 Behandlungen getötet. Ein pathologischer Befund war nicht zu erheben.

Die 3. Gruppe bestand gleichfalls aus 4 Meerschweinchen, die nach Sensibilisierung mit normalem Pferdeserum gebadet, jedoch nicht mit Pilocarpin behandelt wurden. Ergebnisse wie Gruppe 2.

Kontrolluntersuchungen

Kontrolluntersuchungen an Gruppen von je 10 Kaninchen: Sensibilisierung mit Pferdeserum — Sensibilisierung mit Pferdeserum, Injektion von Pilocarpin, aber keine Kältebehandlung — Sensibilisierung mit Pferdeserum, Kältebehandlung,

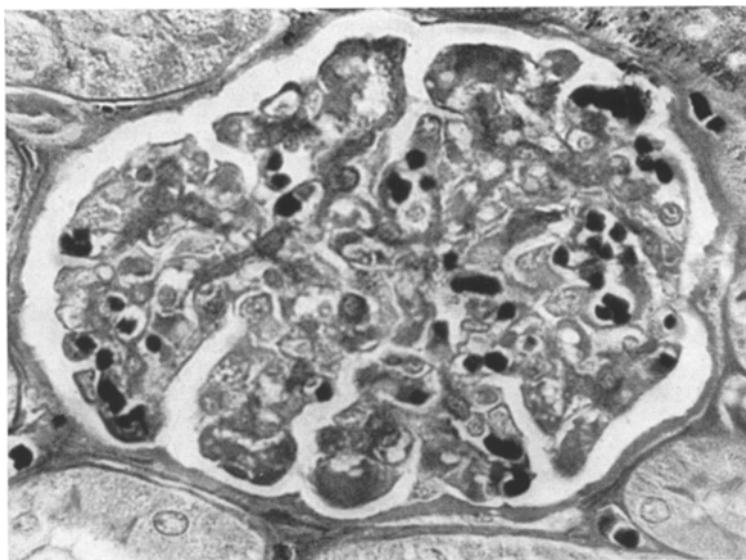


Abb. 1. Neben proliferativen Veränderungen ist die Basalmembran der Glomerulusschlingen erheblich verdickt. Die Basalmembran der Bowmanschen Kapsel ist verbreitert.
Heidenhainsche Azanfärbung

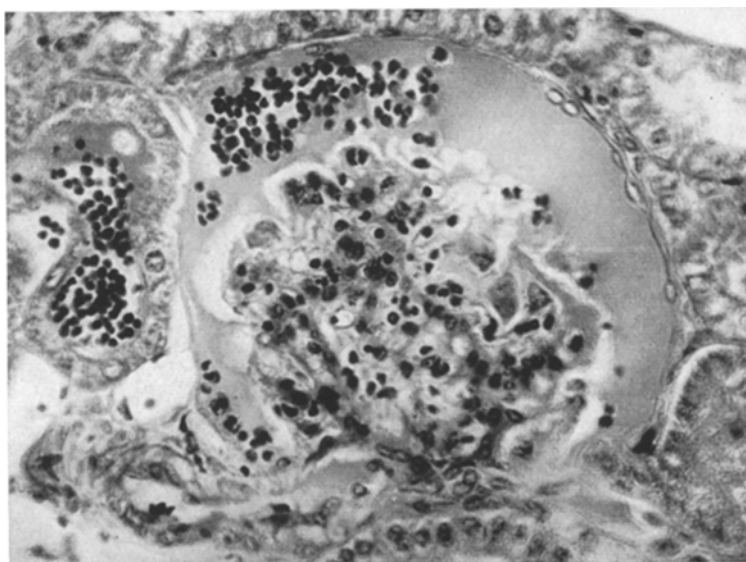


Abb. 2. In der Höhlung der Bowmanschen Kapsel sind Eiweiß und rote Blutkörperchen nachweisbar. Auch das Lumen der Tubuli enthält rote Blutkörperchen.
Hämatoxylin-Eosinfärbung

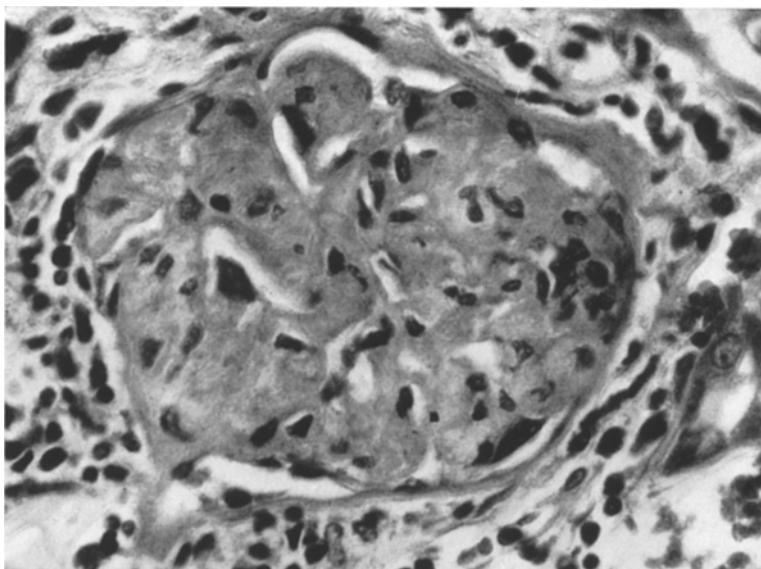


Abb. 3. Bindegewebig umwandelter Glomerulus, in dem das Lumen der Glomerulusschlinge stellenweise noch zu erkennen ist. In der Umgebung des Glomerulus lymphocytäre Infiltration. Hämatoxylin-Eosinfärbung

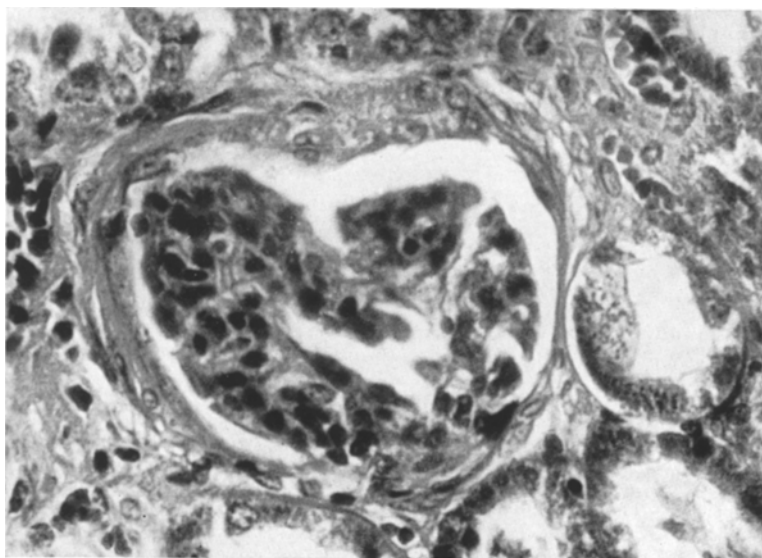


Abb. 4. Halbmondförmige Proliferation der Epithelzellen der Bowmanschen Kapsel. Hämatoxylin-Eosinfärbung

aber keine Pilocarpininjektionen ergeben nach 16tägiger Versuchsdauer makroskopisch und histologisch keine pathologischen Veränderungen an den inneren Organen.

Untersuchungen über die Hemmung der Glomerulonephritisentwicklung

I. 10 Kaninchen wurden 3 Wochen nach der Sensibilisierung mit intravenös gegebenem Evipan narkotisiert, erhielten sodann subcutan Pilocarpin und wurden in kaltem Wasser gebadet. Während des Badens wurde der Schlaf mit Äther vertieft. Wir behandelten die Kaninchen 1—14mal in dieser Weise. 4 der 10 Tiere verwendeten nach 1—3 Behandlungen unter anaphylaxieähnlichen Symptomen; das Sektionsergebnis war dementsprechend. 3 Kaninchen zeigten auf Grund der klinischen, Sektions- und histologischen Beobachtungen akute diffuse Gln., 3 andere Nephrosesyndrom. Die Entwicklung der Gln. war also nicht verhindert worden.

II. 20 Kaninchen behandelten wir 3 Wochen nach der Sensibilisierung subcutan mit 2 mg Atropinum sulfuricum. An den folgenden Tagen erhielten dann die Tiere 1 Std vor der üblichen Behandlung (Pilocarpin + Baden) stets 2 mg Atropin. Sie vertrugen die Behandlung gut, ein anaphylaxieähnlicher Schock trat niemals auf. Nach 15—20 Behandlungen wurden die Tiere getötet. Bei 5 Kaninchen war klinisch, pathologisch-anatomisch und pathohistologisch akute diffuse Gln. festzustellen. Nach der statistischen Analyse des Leiters der medizinisch-mathematischen Gruppe des Instituts für Angewandte Mathematik der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Dr. IRENEUS JUVANCZ, ist die Abweichung zwischen der Kontroll- und atropinbehandelten Gruppe, wenn man die Entwicklung der Nierenveränderungen an den den Schock überlebenden Tieren untersucht, stark signifikant (bei Anwendung des λ^2 -Verfahrens $P < 1\%$). Dr. JUVANCZ, dem auch an dieser Stelle für seine freundliche Hilfe gedankt sei, ist der Ansicht, aus dem Resultat gehe hervor, daß sich bei der atropinbehandelten Gruppe weniger Nierenveränderungen entwickelt haben.

Besprechung

Die im Laufe der Versuche erzielten Resultate lassen sich in 3 Gruppen einteilen:

1. Erzeugung der Gln. nach einer neuen Methode.
2. Hemmung der Gln.-Entwicklung.
3. Hervorrufen eines anaphylaxieähnlichen Schocks.

ad 1. Es ergab sich bei den Versuchen, daß an den mit normalem Pferdeserum sensibilisierten Kaninchen durch subcutane Pilocarpinverabreichung sowie Baden in kaltem Wasser akute und subakute Gln. herbeigeführt werden kann. Nach den Feststellungen von A. BOHLE und Mitarbeitern enthält die Literatur keine Angaben darüber, daß beim kleinen Laboratoriumstieren eine spontane diffuse Gln. vorkäme. Die auf oben beschriebene Weise hervorgerufene Gln. stimmt klinisch und anatomisch mit der menschlichen Gln. überein. Unter den klinischen Symptomen finden wir auch hier Albuminurie, Hämaturie, Cylindrurie, sowie in manchen Fällen die Erhöhung des Reststickstoffspiegels. Es fehlen dagegen Ödem und Hypertonie. Dies kann meiner Meinung nach folgende Ursache haben: Das Gewicht der Tiere verändert sich während der Behandlung deshalb nicht wesentlich, weil die Flüssigkeitssekretion

durch Pilocarpin hochgradig gesteigert wird, weshalb dieses Mittel früher auch zur Ödementleerung empfohlen wurde. Das Ausbleiben der Blutdruckerhöhung kann darauf zurückzuführen sein, daß die blutdrucksenkende Wirkung des Pilocarpins zur Geltung kam.

Verfolgen wir die Entwicklung der Gln. histologisch, so fällt auf, daß bei der Hälfte der im akuten Schock verendeten Tiere die Verdickung der Basalmembran der Nierenglomeruli schon zu einem Zeitpunkt zu erkennen ist, wo noch keine proliferativen Veränderungen vorhanden sind. Im Zusammenhang mit dieser Beobachtung ergab sich die Frage, ob nicht die Möglichkeit besteht, daß der Prozeß als Nephrose beginnt und dann in einem Teil der Fälle in Nephritis übergeht, in anderen jedoch die Nephrose bestehenbleibt, während es aber auch Fälle gibt, die bereits als Nephritis beginnen. Bei meinen Versuchen fand ich nämlich unter den längere Zeit behandelten Tieren solche, bei denen neben der Verdickung der Basalmembran auch proliferative Veränderungen vorhanden waren. Es gibt auch Kaninchen, bei denen die Verdickung der Basalmembran ohne proliferative Veränderungen beobachtet werden kann, und schließlich finden sich Tiere, bei denen nur die Proliferation der Endothel- und Epithelzellen wahrzunehmen ist. Diese Veränderungen sind auch von entsprechenden Harnveränderungen begleitet. Um aus diesen Befunden auf die zeitliche Reihenfolge schließen zu können, müßte man naturgemäß aus der Niere der länger behandelten Tiere in gewissen Zeitabständen Probeexcisionen vornehmen, um so zu beweisen, daß die Nephrose schließlich in Nephritis übergeht.

Nach P. ENDES und L. TAKÁCSY-NAGY stellen Nephrose und Nephritis auf die gleiche Schädigung folgende Reaktionen verschiedenen Typs dar, und es hänge lediglich vom Alter und der Reaktionsfähigkeit des Organismus ab, ob eine zur Heilung neigende Nephrose oder eine schwer progredierende Nephritis zustande kommt. Dies geht auch aus Tierversuchen hervor, da mit Nephrotoxin in einzelnen Fällen Gln., in anderen Nephrose hervorgerufen werden konnte.

Auf welchen Pathomechanismus mag die von mir herbeigeführte Gln. beruhen? Es ergeben sich meiner Ansicht nach zwei Möglichkeiten:

a) In der Pathogenese der Gln. schreiben wir auch der Sensibilisierung des Organismus, den allergischen und parallergischen Prozessen eine Bedeutung zu. Bei den Versuchen wurden die Kaninchen mit normalem Pferdeserum sensibilisiert und in kaltem Wasser gebadet. A. D. ADO und Mitarbeiter wiesen an Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden nach, daß bei der Sensibilisierung die Empfindlichkeit des Gesamtorganismus, aber auch der einzelnen Organe Acetylcholin gegenüber stark zunimmt, ebenso aber auch Eserin, Pilocarpin und anderen Pharmaka gegenüber. I. WENT und K. LISSÁK beobachteten, daß der Herzmuskel, wenn das Herz eines sensibilisierten Tieres mit einem entsprechenden Antigen durchströmt wird, eine cholinähnliche Substanz sezerniert. Ferner stellten sie fest, daß das Herz des sensibilisierten Meerschweinchens Cholin gegenüber empfindlicher ist als das der normalen, nicht sensibilisierten Tiere. In der Ätiologie der Gln. wird seit langem auch

der Kälte- und Feuchtigkeitwirkung Bedeutung beigemessen. Nach A. I. FRANKFURTS Erfahrungen spielen in der Ätiologie der Gln. Grippe und Erkältung eine bedeutende Rolle. Laut D. A. TSCHERNOGUBOW fällt in der Ätiologie und Pathogenese der akuten Gln. der Abkühlung die führende Rolle zu. Auf Wirkung der Abkühlung tritt in den Nierengefäßen ein Spasmus auf, so daß die Erkrankung selbst mit einer hochgradigen Störung im Blutkreislauf der Niere beginnt. Nach diesem Autor kommt den infektiösen und allergischen Faktoren die geringste Rolle zu. Laut R. H. MORE und D. WAUGH nimmt die Progression der durch γ -Globulin herbeigeführten Gln. auf Kältewirkung zu. Ihrer Ansicht nach wird die Antikörperbildung durch die Kältewirkung gesteigert. Nach SELYE kommt der Kältewirkung bei zahlreichen Erkrankungen eine Bedeutung zu.

Es erhebt sich die Frage, ob es sich bei der von mir hervorgerufenen Gln. nicht ähnlicherweise um einen immunbiologischen Prozeß handelt. Im experimentellen Teil wurde bereits erwähnt, daß bei sensibilisierten Tieren durch Baden allein Gln. nicht herbeigeführt werden konnte; es war unbedingt nötig, auch Pilocarpin zu verabreichen. Welche Wirkung übt hier das Pilocarpin aus? Nach den Feststellungen von R. DOERE sowie A. D. ADO ist es heute nicht mehr als Spekulation zu betrachten, daß Acetylcholin bei den allergischen Erscheinungen eine Rolle spielt.

Diese Tatsache wurde durch experimentelle Beobachtungen bestätigt. DANIELOPOLU hatte in die Trachea von Kaninchen Acetylcholin gespritzt und dadurch einen Asthmaanfall zustande gebracht. Nach den Feststellungen von BELLÁK, SÁGHY und CSERESZNYÉS (1926) sowie ILLÉNYI und BORSÁK läßt sich auf Wirkung von Pilocarpin eine Erhöhung der Antikörperproduktion nachweisen. BELLÁK und Mitarbeiter (1931) beobachteten fernerhin, daß es sich bei den im Organismus anläßlich der Immunisierung entstehenden Antikörpern um parasymphathikoergische Substanzen handelt. Auch SALOMONSEY und MADSEN sahen auf Wirkung von Pilocarpin eine Erhöhung der Antikörperbildung. K. FARKAS hatte nachgewiesen, daß sich der Verlauf des histaminbedingten Asthmas auf Wirkung von Pilocarpin oder Kälte verschlimmert. Nach GORECZKY und LUDÁNY wird der Opsonin-, Agglutinin- und Präcipitintiter durch die auf das vegetative Nervensystem wirkenden Substanzen verändert.

Akzeptieren wir diese Ergebnisse, so gelangen wir zu der Feststellung, daß die auf Wirkung des vorher verabreichten Antigens zur Entwicklung gekommene immunbiologische Reaktion sowohl durch das Baden in kaltem Wasser als auch durch die Einführung des Pilocarpins tiefgehend beeinflußt worden sein dürfte und diese Faktoren im Zustandekommen der Gln. eine Rolle spielten. Diese Annahme bedarf jedoch naturgemäß noch der Bestätigung durch weitere Untersuchungen.

b) Die andere bei der Erklärung des Pathomechanismus der zustande kommenden Gln. zu berücksichtigende Möglichkeit wäre folgende:

Sowohl die Kälte wie das Pilocarpin wirkten auf die Nierengefäße. Wie wir seit langem wissen, besteht zwischen der Innervation der Haut und der Niere ein Zusammenhang. Die Einengung der Hautgefäße ist von der Kontraktion der Nierengefäße begleitet. Nach M. FÖLDI, GY. GÁBOR und I. KOMÁROMY wird diese Auffassung auch durch neuere Untersuchungen bestätigt. Auch diese Verfasser konnten nachweisen, daß sowohl die Konstriktion wie die Dilatation der Hautgefäße zur Konstriktion der Nierengefäße führt. Dieser Tatsache kommt in der

Entstehung der Nephritis möglicherweise eine Bedeutung zu, da die Niere bei einer Erkältung durch die Abkühlung der Haut ischämisch wird und den Locus minoris resistentiae bildet. Laut KNEPPER und WAALER läßt sich die allergische Reaktion nach Belieben auf jedes Organ lokalisieren, wenn wir im Organ durch Erwärmung, Abkühlung, funktionelle Belastung usw. oder medikamentös Kreislaufstörungen hervorrufen. Nach den Feststellungen von G. FILIPP und A. SZENTIVÁNYI führt die Störung der Gefäßinnervation bei vorhandener Allergie und Anwesenheit der im Blut zirkulierenden Antigene auf den lädierten oder von gereizten Nerven innervierten Gebiet zu hyperergischer Entzündung. Laut G. CZONICZER und T. ZSÓTÉR besteht die Ursache der akuten Gln. im generalisierten Gefäßspasmus. Ihrer Ansicht nach tritt die Gln. nach Streptokokkeninfektion als zweite Krankheit, d. h. Teilerscheinung der allgemeinen Angiopathie, auf.

Bei meinen Untersuchungen habe ich zwar keine generalisierten Gefäßveränderungen beobachtet. Es ist jedoch anzunehmen, daß das verwendete kalte Wasser auf die Nierengefäße wahrscheinlich eine Wirkung ausübte. Während sich jedoch die Nierengefäße auf Kältewirkung kontrahierten, dürfte Pilocarpin die entgegengesetzte Wirkung gehabt haben. Auf diese Weise ist — naturgemäß nur auf Grund theoretischer Voraussetzung — in der Niere möglicherweise eine vasomotorische Störung aufgetreten.

Verbinden wir jedoch die beiden obigen Voraussetzungen miteinander, so besteht die Möglichkeit, daß in dem infolge der vasomotorischen Störung geschädigten Nierengewebe durch die Erhöhung des Antikörpertiter eine Antigen-Antikörperreaktion zustande kommt, die zur Entwicklung der Gln. führt. Es sei betont, daß es sich hier nur um eine theoretische, praktisch noch nicht bewiesene Annahme handelt.

ad 2. Die Hemmung der Gln.-Entwicklung wurde — wie aus dem experimentellen Teil hervorgeht — durch Verabreichung von Atropin erzielt. Auf Atropinzufuhr traten signifikant geringere Nierenveränderungen auf als in der Kontrollgruppe.

Nach D. DANIELOPOLU kann Atropin auf zweierlei Art wirken: einerseits hemmt es die Wirkung der acetylcholinspaltenden Cholinesterase (acetylcholinolytische Wirkung), anderseits hemmt es die parasymphomimetische Funktion des Acetylcholins, indem es die Zellen Acetylcholin gegenüber unempfindlich macht. Bei zunehmender Atropindosierung wird die erste, aber auch die zweite Funktion gesteigert. Wird jedoch eine zu geringe Atropinmenge verabfolgt, nimmt die Acetylcholinwirkung zu, und es kann zum Schock kommen. Bei der Analyse der Atropinwirkung müssen diese Tatsachen unbedingt berücksichtigt werden.

Bei den in Narkose vorgenommenen Untersuchungen waren im Vergleich zur Kontrollgruppe keine wesentlichen Unterschiede nachweisbar.

ad. 3. Im Verlaufe der Versuche machten wir die interessante Beobachtung, daß bei einem Teil der Tiere, sofern den mit normalem Pferdeserum sensibilisierten Kaninchen 1—4mal Pilocarpin verabreicht und sie in kaltem Wasser gebadet wurden, nach klinischen und pathologisch-anatomischen Feststellungen ein anaphylaxieähnlicher Schock zur Entwicklung kam. Erhielten die sensibilisierten Tiere nur Pilocarpin oder

wurden sie nur gebadet oder wurden die Versuche nach Vorbehandlung mit Atropin durchgeführt, trat der anaphylaxieähnliche Schock niemals auf. Ganz ähnlich waren die Ergebnisse bei den Meerschweinchen. Aus der Literatur ist bekannt, daß bei Tieren verschiedener Art die Anaphylaxie nicht in gleicher Weise zustande kommt. Mäuse, Ratten und Ziesel sind verhältnismäßig refraktär. Es besteht die Wahrscheinlichkeit, daß es aus diesem Grunde nicht gelungen ist, mit der hier beschriebenen Methode den Schock auch bei Ratten hervorzurufen. Auch das Zustandekommen des anaphylaxieähnlichen Schocks scheint für die Annahme zu sprechen, daß in der Pathogenese der von mir hervorgerufenen Gln. immunbiologische Prozesse eine entscheidende Rolle spielen.

Zusammenfassung

An Kaninchen läßt sich eine diffuse akute und subakute Glomerulonephritis hervorrufen, wenn die Tiere mit normalem Pferdeserum sensibilisiert, hiernach subcutan mit Pilocarpin behandelt und anschließend in kaltem Wasser gebadet werden. Bei Anwendung dieser Methode treten bei einem Teil der Tiere dem anaphylaktischen Schock ähnliche Symptome und pathologisch-anatomische Veränderungen auf. Hingegen kommt es weder zu Glomerulonephritis, noch zu anaphylaxieähnlichen Veränderungen, wenn die Tiere nur nach Sensibilisierung untersucht werden oder nach der Sensibilisierung nur eine geringe Pilocarpindosis erhalten bzw. wenn sie nach der Sensibilisierung nur in kaltem Wasser gebadet werden.

Die im Zusammenhang mit der Hemmung der Glomerulonephritis vorgenommenen Untersuchungen ergaben, daß die Entwicklung der mit der beschriebenen Methode erzeugten Glomerulonephritis sowie des anaphylaxieähnlichen Schocks durch Narkotisierung der Tiere nicht verhindert werden kann. Erhielten die Kaninchen neben der üblichen Behandlung aber Atropin, so trat der anaphylaxieähnliche Schock niemals auf, und es entwickelten sich, wie die mathematisch-statistische Analyse zeigt, signifikant geringere Nierenveränderungen.

Literatur

- ADO, A. D.: Der heutige Stand der Allergielehre. *Orv. Hetil.* **1951**, 1618. — BELÁK, A., S. SÁGHY u. J. CSERESZNYÉS: Vegetatives Nervensystem und Immunität. I. Mitt. *Z. exper. Med.* **52**, 559 (1926). — BELÁK, A., u. J. SIEGLER: Vegetatives Nervensystem und Immunität. IV. Mit. *Z. exper. Med.* **75**, 443 (1931). — BEREGI, E., I. FÖLDES u. T. HOLLÓ: Neue Methode zur Erzeugung experimenteller Glomerulonephritis. *Kisér. Orvostud.* **3**, 202 (1953). — BOHLE, A., H. J. KRECKE, H. KLEINMAYER u. K. GERGEN: Über die tierexperimentelle Glomerulonephritis unter besonderer Berücksichtigung der sog. Cavelti-Nephritis. *Arch. Kreislaufforsch.* **21**, 245 (1954). — CZONICZER, G., u. T. ZSÓTÉR: Nephritis ohne Albuminurie. *Orv. Hetil.* **1954**, 1266. — DANIELOPOLU, D.: *Zit. R. DOERR*, Die Immunitätsforschung.

1951. — DOERR, R.: Die Immunitätsforschung. 1951. — ENDES, P., u. L. TAKÁCS-NAGY: Über die Speicherungsfunktion des Glomerulusepithels und das Verhältnis zwischen Nephritis und Nephrose. *Orv. Hetil.* **1954**, 1299. — FARKAS, K.: Mündliche Mitteilung. — FILIPP, G., u. A. SZENTIVÁNYI: Über die organische Lokalisation allergischer Reaktionen. *Orv. Hetil.* **1952**, 334. — FÖLDI, M., GY. GABOR u. I. KOMÁROMY: Zur Frage der vasomotorischen Reaktion der Haut und der inneren Organe. *Orv. Hetil.* **1949**, 398. — FRANKFURT, A. I.: K. Klinike nefritov. *Klin. Med. (Moskau)* **11**, 55 (1949). — GORECZKY, L., u. G. LUDÁNY: Zit. L. A. ZILBER, *Osnowü Immuniteta Medgiz. Moskau* 1948. — ILLÉNYI, L., u. L. BORSÁK: Der Einfluß des Vegetativtonus auf die Bildung des Hämolytins. *Z. Immun.forsch.* **94**, 79 (1938). — KNEPPER, R., u. H. WAALER: Hyperergische Arteritis der Kranz- und Lungengefäße bei funktioneller Belastung. *Virchows Arch.* **294**, 587 (1952). — MORE, R. H., and D. WAUGH: Effects of exposure to cold and of dietre restriction upon globulin nephritis in rabbits. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **79**, 593 (1952). — SALAMONSEV, J., u. D. MADSEN: Zit. L. A. ZILBER, *Osnowü Immuniteta Medgiz. Moskau* 1948. — SELYE, H.: Textbook of endocrinology. Montreal, Canada 1947. — TSCHERNOGUBOW, I. H.: Zit. E. M. TARAJEW, *Akute diffuse Nephritis.* 1949. — WENT, I., u. K. LISSÁK: Über die Rolle des Cholins in den am Meerschweinchenherzen auslösbaren Schockerscheinungen. *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **182**, 509 (1936).

Die ausführlichen Literaturangaben stehen beim Verfasser zur Verfügung.

Dr. EDIT BEREGLI, II. Inst. für Path. Anatomie, Budapest IX, Üllői ut 93. sz.