Aus der Medizinischen Klinik der Universität in Königsberg i. Pr. (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Lichtheim.)

Erzeugung chronischer Nierenerkrankungen mit folgender Blutdrucksteigerung und Arteriosklerose.²⁾

Von Prof. Dr. E. Rautenberg.

Vor mehreren Jahren habe ich in einer größeren experimentellen Untersuchung¹⁾ eine operative Methode ausgearbeitet, durch welche es gelingt, Nierenerkrankungen zu erzeugen, die Monate und Jahre hindurch andauern können und zum Tode der Versuchstiere führen.

Als ich auf Anregung von Herrn Geheimrat Lichtheim an jene Untersuchungen im Jahre 1904 herantrat, gingen wir von der Frage aus, welchen Einfluß die zeitweilige Unterbindung des Ureters auf die betreffende Niere in funktioneller und anatomischer Hinsicht ausübe, ob sich daraus eine nur vorübergehende, eventuell eine bleibende Schädigung entwickle. Auch hatten wir damals die Absicht, bei dieser Gelegenheit zu untersuchen, ob die Dekapsulation der Niere diesen Prozeß in günstiger Richtung zu beeinflussen vermöge. Die zu jener Zeit von Edebohls publizierten Mitteilungen forderten zu derartiger Nachprüfung heraus. Es mag jedoch hier gleich erwähnt werden, daß ich bereits in der genannten Publikation eine günstige Beeinflussung der experimentellen Nierenerkrankung durch Dekapsulation verneint habe.

Dagegen stellte sich im Laufe meiner Untersuchungen heraus, daß sie andere bemerkenswerte Resultate zutage förderten, die imstande waren, das allgemeinste Interesse zu erregen. Diese Befunde machten es notwendig, nach Abschluß der ersten Versuchsreihen weitere Nachprüfungen anzustellen, die erst vor kurzem zu Ende geführt wurden, und so kann ich erst jetzt nach mehr als fünfjähriger Dauer der Untersuchungen über die endgültigen Resultate Bericht erstatten.

Die Art der Versuchsanordnung, die notwendigen Voruntersuchungen und die ersten Resultate habe ich in der genannten Publikation bereits genauer beschrieben, und so fasse ich mich in folgendem kurz, indem ich auf jene Arbeit verweise.

Als Versuchstiere dienten Kaninchen. Ein Ureter (der linke) wurde an seinem Eintritt in die Blase unterbunden und nach bestimmter Zeit wieder eröffnet, sodaß eine neue, bleibende Kommunikation zwischen Ureter und Blase entstand. Dazu bedurfte es wegen der Schwierigkeit der vorliegenden Verhältnisse und vieler anfänglicher Mißerfolge eines eigenen Operationsverfahrens, nach dessen Anwendung etwa die Hälfte der operierten Kaninchen zu den weiteren Versuchen brauchbar war. — Der von den Tieren nach Beseitigung der Harnstauung erhaltene Urin war stets eiweißhaltig, da er aus einem Uringemisch beider Nieren, der gesunden rechten und der kranken linken bestand. Zur genaueren Funktionsprüfung der kranken Niere konnte dieses Uringemisch jedoch nicht genügen, und deshalb wurde später die gesunde Niere exstirpiert.

Eine Reihe von Vorversuchen gab zunächst einen Anhaltspunkt bezüglich der Wirkung der Unterbindungsdauer auf Funktion und anatomisches Verhalten der betreffenden Nieren. Es stellte sich heraus, daß bei einer Unterbindungsdauer von vier Wochen und darüber hinaus die Niere erheblich geschädigt und fast völlig funktionsunfähig gemacht wurde. Denn

¹⁾ Siehe Prowazek, Taschenbuch der mikroskopischen Technik der Protistenuntersuchung. 1. Auflage. 1907.

²⁾ Nach einem Vortrage auf der 81. Naturforscherversammlung zu Salzburg. September 1909. — ³⁾ Rautenberg, Die Folgen des zeitweiligen Ureterverschlusses. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie 1906, Bd. 16.

nach Exstirpation der gesunden Niere starben diese Kaninchen innerhalb dreier Tage unter fast völliger Anurie. Dagegen genügte eine Unterbindung von nur zwei Wochen nicht, um nennenswerte Schädigungen der Niere hervorzurufen. Zwar war der Urin nach Eröffnung des Ureters eiweißhaltig, jedoch blieben die Tiere nach Herausnahme der gesunden Niere am Leben, und der Eiweißgehalt des Urins verschwand späterhin. Auch ließen sich bei der Autopsie dieser Tiere weder makroskopische noch mikroskopische Veränderungen der Nieren nachweisen.

Ganz verschiedene Resultate erhielt ich bei dreiwöchentlicher Unterbindungsdauer. Es zeigte sich, daß der Urin nach Beseitigung der 21—22—24tägigen Harnstauung eiweißhaltig war und eiweißhaltig blieb, ein Zeichen, daß die Schädigung der Niere nicht ausheilte. Trotzdem blieben die Tiere viele Monate, ja mehrere Jahre lang am Leben, auch nach Herausnahme der gesunden Niere.

Sie selbst zeigten in den meisten Fällen trotz der dauernden Eiweißausscheidung in ihrem Befinden, ihrer Freßlust etc. zunächst keine Abweichung von dem gewöhnlichen Verhalten. Im Gegenteil, sie nahmen zum Teil erheblich an Gewicht zu und saßen dann faul und träge in ihrem Käfig. Bei weiblichen Tieren hatte nicht einmal die Zeugungsfähigkeit gelitten, sie warfen öfters mehrere Junge, die allerdings in kürzester Zeit starben, zum Teil tot zur Welt kamen. — So gelang es mir, eine Reihe dieser Tiere lange Zeit, ein und zwei Jahre, ein Tier noch längere Zeit am Leben zu erhalten. Schließlich starben sie, indem sie abmagerten, Freßunlust zeigten und so im Laufe von mehreren Wochen unter Erscheinungen von schwerer Kachexie zugrunde gingen. Bei einem anderen Teile der Kaninchen traten schon früher, mehrere Wochen oder Monate nach Exstirpation der gesunden Niere, Zeichen erheblicher Schwäche und Abmagerung auf, sodaß die Tiere sich nicht länger am Leben erhalten ließen.

Zu erwähnen ist fernerhin, daß Zeichen von Oedem nicht beobachtet wurden und daß Krampferscheinungen nur bei einem Tiere in den letzten Stunden vor dem Tode auftraten. — Der Beobachtung des Augenhintergrundes wurde besondere Aufmerksamkeit gewidmet, doch konnte Herr Kollege Dr. Pick nur bei einem Tiere nach zweijähriger Erkrankung gewisse Veränderungen an den Gefäßen nachweisen, die aber einen bestimmten Schluß, etwa auf eine Arterienkrankung, nicht zuließen. Einmal wurde eine Blutung gesehen.

Der Urin aller dieser Tiere wurde in regelmäßigen Zeitabständen untersucht und zu diesem Zwecke bei Haferfütterung im Trichterkäfig aufgefangen, zum Teil wurde er direkt durch Druck auf die Blase (zur mikroskopischen Untersuchung) entleert. Er war, wie schon gesagt, stets eiweißhaltig, und zwar schwankte der Eiweißgehalt bei den verschiedenen Tieren von geringen Mengen, die etwa $\frac{1}{4}\%$ betrugen, bis zu Mengen von 3—4, sogar 5%. Auch zeigte sich, daß bei einzelnen Tieren Perioden nachweisbar waren, in denen eine große Urinmenge von 160—200 ccm und leichtem spezifischen Gewicht entleert wurde, und daß sie mit anderen Perioden wechselten, in denen der spärliche konzentrierte und dunkle Urin von spezifischem Gewicht 1025 einen hohen Eiweißgehalt zeigte. Z. B. war bei einem der besonders lange lebenden Tiere der Urin anfangs stark eiweißhaltig (etwa 1%), im zweiten Lebensjahre sehr hell und sehr reichlich (oft über 200 ccm) und enthielt nur Spuren von Eiweiß. Gegen Ende des Lebens wurde er dann wieder eiweißreicher. — Direkte Sistierung der Urinausscheidung wurde bei einigen Tieren an den zwei bis drei letzten Lebenstagen wahrnehmbar, bei einem Tiere trat zum Schlusse des Lebens starker Blutgehalt des Harns auf. Ferner konnten bei den meisten Tieren neben anderen zelligen Bestandteilen (Epithelien der Blase und Niere, Leukozyten) Zylinder nachgewiesen werden, meistens hyaline Zylinder, und zwar immer nur in verhältnismäßig geringer Menge, sehr selten dagegen granulierten Zylinder.

Besonders eingehende Studien habe ich den anatomischen Veränderungen der erkrankten Nieren gewidmet.

Diese lassen sich etwa folgendermaßen beschreiben: Aus dem atrophischen Stadium der Hydronephrose mit enormer Dilatation der Harnkanälchen, Abplattung der Epithelzellen und Verbreiterung des interstitiellen Gewebes geht die Niere über in ein Stadium der Restitution. Dabei zeigt sich, daß die durch die Hydronephrose erzeugte

Schädigung keine gleichmäßige, sondern eine ausgesprochen herdförmige ist. Es wechseln Stellen von fast normalem Aussehen mit solchen, die erhebliche Atrophie zeigen. Besonders stark ergriffen sind stets das Mark und die sogenannte Uebergangszone. Die Glomeruli sind stets gut erhalten. — Später treten in den atrophischen Partien oft lebhaft eigentümliche Regenerationsprozesse auf, die ich an anderer Stelle¹⁾ bereits beschrieben habe.

Folgende Typen von Regenerationsvorgängen können unterschieden werden: 1. Regeneration ganzer Kanälchen durch Neubildung von Zellen aus den in der kollabierten Tunica liegenden, völlig atrophischen Kernen (oft ist eine Tunica nicht mehr sichtbar, die Kerne scheinen frei im Gewebe zu liegen). Dabei treten öfters beträchtliche Riesenzellbildungen auf. Vornehmlich habe ich diese Prozesse an gewundenen Kanälchen beobachtet. 2. Knospenbildungen, ausgehend vom Epithel gut erhaltener gestreckter Kanälchen. 3. Wucherungen solider, knospenartiger Zellstränge, ausgehend vom Epithel des Nierenbeckens. Sie wuchern in die kollabierten Kanälchen des Markes und haben eine ausgesprochen zentrifugale Tendenz, denn an einzelnen Stellen, wo scheinbar ein Hindernis den Zellstrang zur Umkehr zwingt, sehen wir ihn wieder in zentrifugaler Richtung kehrtmachen. Dabei ist am Uebergang des Beckenepithels in die Kanälchen eine sehr lebhaft Zellteilung sichtbar; Kernteilungsfiguren waren nachweisbar.

In diesem Stadium bietet die Niere mikroskopisch ein buntes Bild, indem regenerative Prozesse wechseln mit fortschreitenden atrophischen und degenerativen Vorgängen. Zwischen den erhaltenen Parenchymsinseln finden sich breite Streifen von Bindegewebe mit spärlichen Parenchymresten. Schließlich, im letzten Stadium, nehmen die atrophischen Vorgänge an Ausdehnung zu, und selbst die Glomeruli, die bisher meist normales Aussehen behalten haben, werden in den Untergang mit hineingezogen. Zeichen von interstitieller Entzündung, kleinzellige Infiltrationen sind nicht nachweisbar. — Das makroskopische Aussehen der Niere erinnert an das einer Schrumpfniere.

Demnach stellen sich die in der Niere neben- und nacheinander stattfindenden Vorgänge dar als ein Versuch der Restitution und Regeneration des Organes, die aber den langsam fortschreitenden definitiven Untergang nicht aufzuhalten vermögen. Der Prozeß hat dabei einen ausgesprochen degenerativen Charakter. An die Stelle des untergehenden Parenchyms tritt derbes, in Hyalinisierung übergehendes Bindegewebe.

Das Resultat dieser Untersuchungen war demnach sehr interessant gewesen und war um so erfreulicher, als die bisherigen zahlreichen Versuche anderer Autoren zur Erzeugung chronischer indurativer Nierenerkrankungen fast alle fehlgeschlagen waren.

Besonders hatte man versucht, auf dem Wege der Intoxikation, ferner durch Unterbindung resp. Einengung der Nierengefäße, auch durch subkutane Eiweißinjektionen derartige Prozesse zu erzeugen. Meines Wissens waren bisher nur die von Aufrecht²⁾ mitgeteilten Untersuchungen als erfolgreich zu betrachten; er konnte durch wiederholte Darreichung von Cantharidin beim Kaninchen indurative Entzündungsprozesse hervorrufen. In neuester Zeit ist es Ellinger³⁾ gelungen, durch einmalige Darreichung mittlerer Cantharidindosen beim Igel fortschreitende Nierenerkrankungen zu erzeugen, die ihrem Verlaufe und ihrem anatomischen Verhalten nach an die gleichen menschlichen Erkrankungen lebhaft erinnern. — Endlich hätte ich noch zu erwähnen, daß Schlayer⁴⁾ in der Diskussion zu diesem Vortrage behauptete, es wäre ihm gelungen, gleiche Nierenerkrankungen, wie ich sie erzeugt habe, auf weniger mühevollen Wege zu erreichen, nämlich durch Injektion von Adrenalinlösungen in das Nierenparenchym. Als die Tiere nach viermonatlicher Albuminurie getötet wurden, so berichtet Schlayer, wären in den Nieren hochgradige atrophische Prozesse erkennbar gewesen. Mir scheint es nicht angängig, diese Erscheinungen mit den von mir mitgeteilten Befunden in Parallele zu stellen, solange nicht nachgewiesen ist, daß der durch jene Eingriffe erzeugte Prozeß ein dauernd fortschreitender, allmählich zum Tode führender ist.

Diese Untersuchungen erhielten nun aber ein erhöhtes und unerwartetes Interesse durch folgende Feststellung: Bei den beiden ersten Tieren, die längere Zeit ($1\frac{1}{4}$ und $2\frac{1}{2}$ Jahre) am Leben gehalten werden konnten, wurde bei der Autopsie

¹⁾ Experimentelle Untersuchungen über die Regenerationsfähigkeit der Niere. Schriften der physikalisch-ökonomischen Gesellschaft zu Königsberg i. Pr. 1906, 47. Jahrgang. — Deutsche medizinische Wochenschrift 1909, No. 7.

²⁾ Aufrecht, Pathologische Mitteilungen 2. Heft. Magdeburg 1883.
³⁾ Ellinger, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd. 45, S. 90; ebenda Bd. 58, S. 424.

⁴⁾ Siehe Berichte der 81. Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte zu Salzburg, September 1909. Diskussion zu meinem Vortrage.

eine ausgebreitete Sklerose und Aneurysmenbildung der Aorta festgestellt, und zwar war diese sklerotische Veränderung derartig hochgradig und ausgebreitet, wie wir sie sonst nur kennen als Folge der Behandlung der Kaninchen mit subkutanen Adrenalininjektionen. Die ganze Aorta dieser Tiere bis herab zur Pars abdominalis war nämlich durch sklerotische Herde, zum großen Teil auch durch aneurysmatische Aussackungen verändert, sodaß schätzungsweise etwa nur die Hälfte der Aortenwand noch normales Aussehen zeigte. An den peripherischen Gefäßen konnten Veränderungen nicht nachgewiesen werden.

Auch das histologische Bild entsprach den durch Adrenalinbehandlung auftretenden Erkrankungen, denn die Veränderung betraf vornehmlich die Media und bestand in zuerst auftretender Nekrose und späterer Verkalkung der Muskulatur.

Da der pathologische Prozeß bei der menschlichen Arteriosklerose sich von diesem Krankheitsbilde erheblich unterscheidet — er ergreift beim Menschen vornehmlich die Intima der Gefäße — so ist von einigen Autoren¹⁾ der beim Tiere auftretende Prozeß im Gegensatz dazu absichtlich als Arterionekrose bezeichnet worden. Ich habe jedoch in folgendem den Ausdruck Arteriosklerose absichtlich beibehalten, um damit zu betonen, daß diese Krankheitserscheinungen in beiden Fällen, bei Mensch und bei Tier, das funktionelle Ergebnis gleicher Krankheitsursachen sind, in funktioneller Hinsicht also als gleichartig angesehen werden müssen. Die weiter unten zu erörternden Untersuchungen sprechen in meinen Fällen ebenfalls dafür. Auch möchte ich an dieser Stelle zusammen mit anderen Autoren darauf hinweisen, daß es uns wahrscheinlich niemals gelingen wird und nicht gelingen kann, beim Tiere eine der menschlichen Arteriosklerose völlig identische Erkrankung zu erzeugen. Die anatomische Struktur der tierischen Arterienwand ist völlig andersartig, sie besitzt im Gegensatz zur menschlichen Arterie nur eine äußerst dünne Intima, die eigentlich nur aus einer Endothelschicht besteht.

Außer den genannten Gefäßveränderungen konnten bei den Tieren noch Veränderungen des Herzens nachgewiesen werden, nämlich Wandverdickungen, die den gewöhnlichen Durchschnitt wohl um 1 bis 2 mm übertrafen, und Gewichtszunahmen von etwa 2—3 g. Wie ich in meiner ersten Arbeit bereits betonte, sind aber gerade bei den Kaninchen die Größe und das Gewicht der einzelnen Organe von so variabler Größe, daß ich die beobachteten, verhältnismäßig geringen Veränderungen nicht als völlig sicher hinstellen möchte.

Mit dem Nachweis der eben beschriebenen Veränderungen bei den nierenkranken Tieren trat eine Reihe von Fragen auf, die eine weitere Untersuchung erforderlich machten. Zunächst mußte angenommen werden, daß bei den beiden Tieren, bei denen ich nach jahrelanger Dauer der Nierenerkrankung die beschriebene Arteriosklerose zuerst nachwies, ein ursächlicher Zusammenhang bestehe zwischen der chronischen Nierenerkrankung und der Arteriosklerose. In welcher Weise aber dieser Zusammenhang zu denken wäre, ob als Folge einer toxischen Einwirkung auf die Arterienwand²⁾ oder als Folge etwaiger Blutdrucksteigerung, das blieb zunächst unklar. Diese Fragen konnten nur an einer weiteren Versuchsreihe beantwortet werden.

Es gelang mir nun im Laufe der nächsten Jahre, sechs weitere Tiere derartig lange Zeit am Leben zu erhalten, daß an eine Prüfung dieser Fragen herangetreten werden konnte. Eins der Tiere blieb neun Monate am Leben, ein anderes ein Jahr, vier weitere 1¼, 1½ und 1¾ Jahre. Dabei zeigte sich, daß Veränderungen der Arterienwand erst nach etwa neun Monate langer Krankheitsdauer auftraten. Sie bestanden dann in nur wenigen punktförmigen bis stecknadelkopfgroßen Sklerosen. Ausgedehnte Veränderungen der Aorta waren dagegen erst erkennbar nach mehr als einjähriger Dauer der Erkrankung, und sie waren dann ein regelmäßiger Befund. Dementsprechend konnte an dem anfangs vermuteten ursächlichen Zusammenhang zwischen Nierenerkrankung und Arteriosklerose nicht mehr gezweifelt werden.

¹⁾ Die umfangreiche Literatur über experimentelle Arteriosklerose ist ausführlich enthalten in dem Sammelreferate von W. Heubner. Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde, Bd. I.

²⁾ Siehe Heubner l. c., S. 292.

Messungen des Blutdruckes, die ich bei den letztgenannten sechs Tieren und zur Kontrolle bei einer Reihe gesunder Tiere vornahm, hatten nun folgendes Ergebnis: Während ich bei gesunden Tieren als mittleres Maß des Blutdruckes 110 mm Quecksilber, als höchstes Maß 122 mm feststellte, ergab sich, daß bei allen diesen kranken Tieren eine Steigerung des Blutdruckes nachweisbar war, und zwar betrug dieser bei kürzerer Dauer der Erkrankung nur wenig mehr als jenes Durchschnittsmaß (s. Tier 1 und 2 der Tabelle), bei längerer Krankheitsdauer dagegen zeigte er eine Höhe von 160 und 170 mm Hg, mußte also als beträchtlich erhöht bezeichnet werden.

Eins der Tiere (No. 4) mit 1½ jähriger Krankheitsdauer machte eine Ausnahme, da der Druck nur 110 mm betrug, jedoch darf diese Ausnahme wohl nur als scheinbare betrachtet werden, da das Tier zur Zeit der Untersuchung äußerst schwach war und offenbar kurz vor dem Tode stand.

Die Versuchsanordnung war folgende: In Chloralhydratnarkose Freilegung der Carotis dextra, Einführung einer mit Hirudinlösung gefüllten Kapillarröhre, direkte Messung mit dem angeschlossenen Quecksilbermanometer. Nach dem Versuche Verblutung des Tieres. Das aufgefangene Blut wird zentrifugiert und zum Nachweis pupillenerweiternder Substanz benutzt (siehe unten).

So ergaben meine Untersuchungen weiterhin, daß bei chronischer Nierenerkrankung der Kaninchen eine Blutdrucksteigerung bereits nach neun bis zwölf Monaten aufzutreten beginnt und daß sie einen ausgesprochenen Charakter annimmt nach einer Krankheitsdauer von 15 bis 18 Monaten. Sie ist dann — ebenso wie die Arteriosklerose — eine regelmäßige Krankheitserscheinung.

No. des Tieres	Krankheitsdauer (Monate)	Sklerose der Aorta	Blutdruck (mm Hg)	Pupillenerweiterung bei Verdünnung
1	9	kleiner Herd	130	1:15
2	12	3–4 kleine Herde	132	1:10
3	15	ausgebreitet	162	1:20
4	17	sehr stark u. ausgebreitet	110	1:15
5	18	ebenso	171	1:20
6	20	ebenso	160	1:15

So weisen auch diese Versuche auf den engen Zusammenhang hin, der zwischen chronischer Nierenerkrankung, Blutdrucksteigerung und Arteriosklerose entsteht. Von einer gewissen Schwierigkeit erscheint dem gegenüber die Entscheidung der Frage, in welchem ursächlichen Zusammenhange die beiden letztgenannten Krankheitserscheinungen untereinander stehen, welche von beiden als die frühere anzusehen sei, welchen gegenseitigen Einfluß sie eventuell auf ihre Ausbildung haben.

Auf Grund meiner Protokolle ist es am wahrscheinlichsten anzunehmen, daß die Blutdrucksteigerung der primäre Vorgang ist, der als unmittelbare Folge der Nierenerkrankung angesehen werden kann. Diese Hypertension ist nämlich bereits nach neun- bis zwölfmonatlicher Dauer der Erkrankung nachweisbar (Tier 1 und 2), und wenn sie hier auch noch nicht hochgradig ist, so ist sie doch jedenfalls als solche erkennbar. Andererseits besteht wohl kaum ein Zweifel darüber, daß der arteriosklerotische Prozeß nicht als ursächliches Moment dieser Drucksteigerung angesehen werden kann. Die zu dieser Zeit nachweisbaren punktförmigen Herde sind zu wenig ausgebreitet, als daß sie den Gefäßdruck schon beeinflussen könnten.

Von diesem arteriosklerotischen Prozesse wird man also annehmen müssen, daß er die spätere Krankheitserscheinung ist. Vielleicht wird seine Entstehung schon vorbereitet durch toxische Produkte der Nierenerkrankung und deren schädliche Einwirkung auf die Arterienwand. In unmittelbarer Erscheinung aber scheint er erst zu treten durch die nunmehr erfolgte Blutdrucksteigerung.

Mit dem Fortschreiten der Nierenerkrankung nehmen, wie meine Protokolle erweisen, beide Krankheitserscheinungen, Drucksteigerung und Sklerose der Aorta, schnell zu, und es liegt nahe anzunehmen, daß sie nunmehr Hand in Hand miteinander gehen, d. h. daß sie sich gegenseitig in ihrer weiteren Ausbildung beeinflussen.

Ein tieferer Einblick in den Zusammenhang der beschriebenen Erscheinungen war eventuell zu erwarten von Untersuchungen über das Vorhandensein blutdrucksteigernder Substanzen

bei diesen Tieren. Dahingehende Prüfungen über die von Schur und Wiesel¹⁾ entdeckten Adrenalin-ähnlichen Substanzen stellte ich nun im Anschluß an die Blutdruckmessung an, indem ich die Tiere verbluten ließ und das Serum in verschiedenen Verdünnungen zur Anstellung der Ehrmannschen²⁾ Reaktion benutzte. — Wie die Tabelle zeigt, fielen die Versuche positiv aus, denn es konnte Pupillenerweiterung des enukleierten Froschauges durch Behandlung mit dem Blutserum dieser Tiere nachgewiesen werden.

Am ausgesprochensten war die Reaktion bei Behandlung der Froschaugen mit dem Serum der lange krank gewesenen Tiere, denn die Pupille erweiterte sich ad maximum bei unverdünntem Serum, und bei Verdünnung von 1 : 20 traten noch deutliche Verziehungen auf, wie sie von genannten Autoren als Zeichen einer positiven Reaktion beschrieben worden sind.

Aber auch nach kürzerer Krankheitsdauer (Tier 1 und 2), von neun und zwölf Monaten, ließ das Blutserum eine spezifische Wirkung erkennen. Und gerade dieser Nachweis der Wirkung nach kürzerer Erkrankung scheint mir von besonderem Interesse zu sein. Er deutet nämlich auf das Vorhandensein blutdrucksteigernder Substanzen im Blute hin zu einer Zeit, in der die direkte Messung des Blutdruckes selbst eine nennenswerte Steigerung noch nicht erkennen ließ. So ist der Ausfall dieser Probe nur folgendermaßen zu deuten: Der Nachweis pupillenerweiternder, d. h. blutdrucksteigernder Substanzen gelingt bei den nierenkranken Kaninchen früher als der Nachweis ausgesprochener Blutdrucksteigerung.

Die Feinheit der Ehrmannschen Reaktion scheint tatsächlich außerordentlich zu sein und scheint uns in den Stand zu setzen, die Vorbereitung von Drucksteigerungen zu erkennen. So ist z. B. nach den Untersuchungen von Schur und Wiesel ein positiver Ausfall der Reaktion erkennbar zu Zeiten, in denen Blutdrucksteigerungen gewöhnlich nicht nachweisbar sind. In demselben Sinne sprechen meine eben erwähnten Untersuchungen. Auch verfüge ich über eine weitere Beobachtung, die eine gleiche Deutung zuläßt und eines gewissen Interesses nicht entbehrt. Ein Kaninchen lebte mit nur einer gesunden Niere (nach Exstirpation der anderen) 1½ Jahre. Blutdruck 128 mm Quecksilber, also nicht mit Sicherheit erhöht. Dagegen übte sein Serum auf die Froschpupille eine deutliche maximal-mydriatische Wirkung aus bei Verdünnung von 1 : 5. Das Vorhandensein blutdrucksteigernder Substanz mußte also angenommen werden.

Mit dem Nachweis dieser Adrenalin-ähnlichen Substanzen im Blute meiner Versuchstiere erscheint die Reihe der Untersuchungen vervollständigt, und wir können nunmehr mit noch größerer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß sich während der Nierenerkrankung im Anschluß an das Auftreten jener toxischen Substanzen zuerst die Blutdrucksteigerung entwickelt. Erst in zweiter Reihe treten, so wie oben ausgeführt, arteriosklerotische Prozesse auf und damit jener verhängnisvolle Circulus vitiosus, der zu gegenseitiger weiterer Ausbildung dieser beiden Krankheitserscheinungen führt.

Hiermit schließe ich die zusammenfassende Mitteilung meiner experimentellen Untersuchungen und füge zum Schlusse nur kurz hinzu, daß ich an einer weiteren Reihe von Tieren die Frage der Kochsalz- und Wasserausscheidung, die Frage des Auftretens von Oedemen etc. studiert habe. Im großen und ganzen zeigten die Tiere eine prompte Salz- und Wasserausscheidung. Zum Auftreten von Oedemen kam es nur bei gleichzeitiger Zufuhr großer Salz- und Wassermengen.

Zusammenfassung: Dreiwöchentliche Harnstauung führt beim Kaninchen zu chronischer Erkrankung der betreffenden Niere und schließlichem Untergang dieses Organs. Die Tiere können (nach Entfernung der gesunden Niere) mit der kranken Niere allein unter dauernder Albuminurie mehrere Jahre leben und sterben unter Erscheinungen von Kachexie. Bereits nach 1 bis 1½ jähriger Dauer der Erkrankung ist ausgedehnte Sklerose der Aorta und Aneurysmenbildung ein regelmäßiger Sektionsbefund. Wahrscheinlich ist die Blutdrucksteigerung, die sich ebenfalls regelmäßig entwickelt, der primäre Vorgang, der sich weiterhin an der

Ausbildung der Arteriosklerose ursächlich beteiligt. Früher noch als die vollzogene Blutdrucksteigerung lassen sich im Blute pupillenerweiternde Substanzen nachweisen.

¹⁾ Schur und Wiesel, Wiener klinische Wochenschrift 1907, No. 23, 27, 40. — 1908, 8. — ²⁾ Ehrmann, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1905, Bd. 53, S. 97. — Deutsche medizinische Wochenschrift 1908, 1909. — Archiv für die gesamte Physiologie 1909, Bd. 129.