VIII.

Aus der III. medicinischen Klinik (Vorstand: Prof. Chvostek) u. d. Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie (Vorstand: Hofrat Paltauf) der k. k. Universität Wien.

Ueber experimentellen Morbus Brightii.

Von

- J. Wiesel und L. Hess.

(Hierzu Tafeln I—IV und 7 Abbildungen im Text.)

Eine der Hauptursachen, warum die Ergebnisse der experimentellen Nierenforschung nur mit Vorsicht zur Aufklärung der Folgen der pathologischen Nierenfunction beim Menschen herangezogen werden dürfen, ist in dem Umstande begründet, dass die bis jetzt im Tierversuche hervorrufbaren Nierenveränderungen sich mit den beim Menschen vorkommenden kaum vergleichen lassen. Vor allem war es bis jetzt nicht möglich, durch Gifte regelmässig pathologische Processe am glomerulären Apparat in einer Form hervorzurufen, die in Analogie mit den Folgen der Glomerulonephritis des Menschen zu setzen wäre. Denn der beim Menschen vorkommende Morbus Brightii, die sogenannte „glomeruläre Schrumpfniere“, die ja die häufigste chronische Nierenerkrankung darstellt, entwickelt sich bekanntlich aus einem Prozesse, an dem von Haus aus die Glomeruli hervorragend beteiligt sind. Schrumpfnieren auf dem Boden einer derartigen primären Glomeruluserkrankung zu erzeugen, wobei natürlich auch der tubuläre Apparat nicht ungeschädigt bleibt, ist bis jetzt nicht gelungen.

Acute, der menschlichen Glomerulonephritis vergleichbare Processe konnte Baehr zwar in einigen Fällen dadurch erzeugen, dass er Urannitrat direct in die Nierenarterien seiner Versuchstiere injizierte; aber die behandelten Kaninchen gingen ausnahmslos schon in acuten Stadien zugrunde, so dass es ihm nicht möglich war, Schrumpfnieren zu sehen.

Bis auf Baehr war es zwar gelungen, mittels verschiedener Gifte den tubulären Apparat in seinen verschiedenen Abschnitten zu schädigen, wodurch wohl schwere Krankheitsbilder entstehen, aber in Formen, wie sie die menschliche Pathologie kaum kennt, denn eine tubuläre Nephrocirrhose kommt beim Menschen sehr selten — wenn überhaupt je — zur Beobachtung. Eben der Umstand, dass die experimentellen Nierenschädigungen den glomerulären Abschnitt regelmässig verschonen, nimmt auch den Functionsprüfungen derartig kranker Nieren insofern ihren Wert, als sie ebenfalls nur wenig für die menschliche Pathologie beweisen, da sie bis jetzt an in einer Form erkrankten Nieren vorgenommen wurden, die die menschliche Pathologie kaum je aufweist. Zwar sahen

einzelne Beobachter, vor allem bei der Urannierte, hier und da Mitbeteiligung der Glomeruli, aber nur ausnahmsweise und in sehr geringem Umfange. Wie schon erwähnt, konnte Baehr mittels directer Injection von Urannitrat in die Nierenarterie in den Glomeruli Prozesse erzeugen, die mit denen der acuten und subacuten Glomerulitis des Menschen vergleichbar sind. Die Endausgänge des Processes konnte er jedoch nicht studieren. Auch ist seine Methode nicht zweckmässig, da sie immerhin einen grösseren operativen Eingriff voraussetzt. Jedenfalls aber war er der erste, dem es in nicht zufälliger Weise gelang, die menschliche Glomerulitis bis zu einem gewissen Grade zu imitieren.

Versuche beim Tiere, die Glomeruli primär zu schädigen, liegen schon aus früherer Zeit vor. So unternahm es Ribbert, durch Injection verdünnter Jodlösungen in die Nierenarterie Glomerulitis hervorzurufen. Aber diese Versuche schlugen fehl, auch in den analogen Baehrs, der mit dieser Methode bloss tubuläre Nephrocirrhosen erhielt.

Nach subcutanen Uraninjectionen sah man bloss gelegentlich Glomerulusveränderungen. So beobachtete Christian bei einzelnen uranvergifteten Tieren hyaline, tropfige Gebilde in den Capillarschlingen der Glomeruli, einmal Fibrinthromben, Mackenzie (nach Baehr) stellenweise Blutungen, die sich aber nicht im Kapselraum selbst, sondern innerhalb der visceralen Lagen der Kapsel fanden. Suzuki, dem wir die ergebnisreichste Darstellung über experimentelle Nephritis verdanken, beobachtete einmal, gleichfalls nach Uranvergiftung, Hämorrhagien in dem Kapselraume, sowie Nekrosen einzelner Schlingen. Bei der chronischen Uranvergiftung sah Suzuki secundäre Erweiterung der Glomeruluskapseln und Compressionsatrophie des Glomerulus, aber bis zuletzt gar keine entzündlichen Veränderungen dieser Gebilde, so dass er sagt, dass die sogenannte Uran-Schrumpfniere mit der beim Menschen häufigsten Form der Schrumpfniere, der sogenannten secundären, nicht in Beziehung gebracht werden kann. Auch bei Scheel findet sich eine kurze Notiz über Schlingennekrose nach Uranvergiftung. Baehr selbst sah einmal nach subcutaner Uraninjection (0,00035 g Urannitrat) bei einem Kaninchen, das am 10. Versuchstage einging, eine Glomerulonephritis catarrhalis, ferner Schlingennekrosen und deutliche Epithelproliferation am äusseren Blatte der Bowmanschen Kapsel mit Bildung von typischen Halbmonden. Diesen einmaligen Befund führt Baehr auf eine Uranüberempfindlichkeit des Tieres zurück. Alle übrigen Autoren, die experimentelle Nephritiden erzeugten (Ophüls, Dickson, Smith, Suzuki), waren wohl in der Lage, tubuläre Schrumpfnieren hervorzurufen, glomeruläre dagegen nicht. Die Versuche mittels anderer Substanzen — Sublimat, Chrom, Cantharidin (Ellinger) usw. — glomeruläre Nierenschrumpfungen zu erzeugen, schlugen ebenfalls fehl. Auch in den an sich sehr bedeutenden Untersuchungen von Schlayer und seinen Mitarbeitern fanden sich selbst nach Verwendung von „vasculären“ Giften keinerlei nennenswertere Gefässveränderungen.

Baehr gelang es, wie bereits angeführt, durch Injection von Urannitrat in die Nierenarterie Glomerulusveränderungen zu erzielen. Er spritzte seinen Tieren 0,00035—0,0008 g Urannitrat in 0,5—1,0 g Wasser

ein. Die so behandelten Tiere lebten 2 Tage bis zu ca. 3 Monaten. Er unterscheidet mehrere Stadien: im ersten Stadium fand er das Bild der Coagulationsnekrose. Die Epithelkerne waren nicht mehr färbbar, die Schlingen geschwollen und blutarm, im Lumen fand sich Fibrin, in einzelnen Schlingen degenerierte weisse und rote Blutkörperchen. Der Epithelüberzug der Schlingen war stellenweise nekrotisch. Gelegentlich beobachtete er totale Zerstörung des Glomerulus infolge Blutaustrittes aus den Schlingen. Das zweite Stadium war charakterisiert durch deutliche Schwellung und Proliferation der glomerulären und capsulären Epithelien mit Bildungen syncytialer Structuren. Die proliferierten epithelialen Elemente zeigen Mitosen. Die nekrotischen Schleifen werden in diesem Stadium in streifige hyalin aussehende Massen umgewandelt. Im dritten Stadium sah Baehr Dilatation und Ektasien der Capillarschlingen mit Ausbildung von Lacunen durch Blutaustritt in die Kapselräume sowie syncytiale Adhäsionen zwischen beiden Kapselblättern. Im vierten Stadium endlich konnten Bilder gesehen werden, die an die Glomerulitis adhaesiva erinnerten, Schrumpfungen waren aber, da die Tiere zu früh starben, nicht stark ausgebildet.

In einer früheren Arbeit¹⁾ studierten wir den Einfluss des Adrenalins auf das klinische Verhalten uranvergifteter Tiere. Bei der anatomischen Untersuchung der Nieren von Kaninchen, welche acut oder chronisch mit Uran, beziehungsweise Chrom und Adrenalin behandelt wurden, fanden wir regelmässig Veränderungen in den Glomerulis (neben mehr minder ausgeprägten tubulären Processen), die sich sehr wohl mit den Vorgängen bei der acuten, subacuten und, da wir einzelne Tiere durch viele Monate am Leben erhielten, auch mit der chronischen Glomerulusnephritis vergleichen lassen. Es gelingt also durch diese kombinierte Behandlungsmethode Schrumpfnieren unter hervorragender Beteiligung der Glomeruli und, wie wir hervorheben wollen, auch oft recht erheblicher des übrigen Nierengefässsystems zu erzeugen.

Durch intravenöse Adrenalininjection allein gelang es uns ebenso wenig wie der Mehrzahl der anderen Autoren, charakteristische Veränderungen hervorzurufen. Bloss Braun sah atherosklerotische Processe an den Nierengefässen; über Veränderungen an Glomerulis wird nichts erwähnt, ebensowenig wie von anderen Untersuchern. Schlayer sah nach Injection von Adrenalin direct in das Nierenparenchym schrumpfnierenähnliche Vorgänge, wobei es sich aber doch wohl nicht um Ausgänge von Nephrosen oder Nephritiden, sondern bloss von Infarcten handelte. Uns selbst gelang es niemals, durch intravenöse Injection von Adrenalin die Nierengefässe oder die Glomeruli zu schädigen. Erst die Combination des Adrenalins mit Uran oder Chrom führt zu constanten Glomerulusschädigungen. Wir versuchten auch Cantharidin, Blei, Sublimat und andere Nierengifte, aber mit negativem Erfolge.

Wie schon in unserer ersten Mitteilung hervorgehoben wurde, konnten wir auch in dieser Versuchsreihe sehen, dass die Adrenalindarreichung sehr oft imstande ist, klinisch die Uranschädigung zu bessern, selbst in

1) Ueber die Wirkung von Adrenalin bei acuten experimentellen Nephropathien.

sehr schweren Fällen. Bei der genauen histologischen Untersuchung ergab sich aber die Tatsache, dass trotz der klinischen Besserung die Nieren schwer erkrankt waren. Auch scheint es uns hervorhebenswert, dass nach einer gewissen Anzahl von Injectionen, die individuell variiert, falls weiterer Vergiftung schwerere acute Nachschübe in den kranken Nieren sich nicht finden lassen, selbst dann nicht, wenn kurz vor der Autopsie noch einmal oder mehrere Male grössere Gaben von Uran bzw. Chrom oder Adrenalin gereicht wurden, sondern dass sich bloss die Anzeichen der chronischen Entzündung ergeben. Es scheint sich also nach unserer Auffassung eine Art Gewöhnung an die Gifte ausgebildet zu haben. Dass es gelingt, durch die gleichzeitige Injection von Adrenalin neben den Parenchymgiften ausserordentlich grössere Gaben letzterer dem Tiere einzuverleiben als ohne Adrenalin, haben wir gleichfalls bereits in unserer ersten Publication hervorgehoben.

Was die angewandte Methodik anbelangt, so sei bemerkt, dass nach einer oder mehreren Uraninjectionen entweder sofort durch mehrere Tage 2—4 Tropfen einer 1 prom. Adrenalinlösung intravenös injiziert wurden oder nach einigen Uraninjectionen eine Pause in der Dauer von mehreren Tagen eingeschaltet und erst dann mit der Adrenalininjection begonnen wurde. In einer zweiten Versuchsreihe gaben wir gleichzeitig von vornherein Adrenalin und Uran ebenfalls durch verschieden lange Zeit, wobei die Tiere entweder unmittelbar im Anschluss an die letzte Injection getötet wurden oder die letzte Vergiftung durch verschieden lange Zeit überlebten. Um dem Einwande zu begegnen, dass die klinische Besserung auf Sistieren der Urandarreichung beruhe, haben wir wieder in anderen Fällen trotz der schweren Symptome, die die reine Uranvergiftung zur Folge hat, weiter Uran, aber nunmehr auch Adrenalin, gegeben. Die brauchbarsten Resultate in bezug auf die Erzeugung typischer Glomerulusveränderungen erhielten wir dann, wenn wir von vornherein Adrenalin mit Uran kombinierten oder dadurch, dass wir nach Abklingen der Symptome der acuten Uranvergiftung Adrenalin durch mehrere Tage injizierten, dann eine Pause durch 3—4 Wochen eintreten liessen und dann nochmals während mehrerer Tage Adrenalin entweder allein oder kombiniert mit einer neuerlichen Urandosin injizierten. Das Uran wurde ausnahmslos in Form einer 5 proc. Nitratlösung intraperitoneal und zwar jedesmal $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ ccm gegeben, Chrom als doppelt-chromsaures Kalium in 5 proc. Lösung subcutan. Um zu zeigen, wieviel von den Parenchymgiften gegeben werden kann, ohne dass die Tiere zugrunde gehen, einzelne ganz besonders empfindliche Exemplare ausgenommen, falls nur gleichzeitig Adrenalin injiziert wird, sei hervorgehoben, dass eine Anzahl unserer Kaninchen bis zu 150 mg Uran innerhalb mehrerer Monate erhielten. Einige unserer Tiere beobachteten wir bis zu 8 Monaten; von unseren Versuchstieren leben einzelne nunmehr seit etwa einem Jahre trotz oft wiederholter Uran-Adrenalininjection.

Da es zu weit führen würde, unsere sämtlichen Versuchsprotokolle in allen ihren verschiedenen Combinationen hier wiederzugeben, so beschränken wir uns darauf, einzelne Typen herauszugreifen, die für gewisse Stadien der Erkrankung als charakteristisch anzusehen sind. Die Zahl

unserer Versuche beträgt im ganzen gegen 70, darunter Serien gleichbleibender Versuchsanordnung, deren Resultate sich fast vollständig decken. Zunächst ein Beispiel einer acuten Uran-Adrenalinvergiftung:

Versuch 28. Ein 1500 g schweres Tier erhielt am 26. 12. $\frac{1}{2}$ ccm Urannitrat intraperitoneal und 3 Tropfen der Adrenalinlösung intravenös. Am 27., 28. und 29. wird die gleiche Dosis verabreicht. Am 28. ist der Harn klar, ziemlich reichlich und enthält zum erstenmal geringe Mengen von Eiweiss. Am 31. steigt die Eiweissmenge auf etwa $1\frac{1}{2}$ pM. an. An diesem Tage wieder 4 Tropfen Adrenalin. Am 1. 1. ist das Tier krank, der spärliche Harn enthält grosse Eiweissmengen und Blut. Das Tier erhält abermals 4 Tropfen Adrenalin, stirbt aber am 2. 1. Makroskopisch erschienen die Nieren unverändert. Am tubulären Apparate finden sich nur mässige degenerative Veränderungen, von denen hauptsächlich, wie Suzuki nachgewiesen hatte, die Uebergangsabschnitte der gewundenen Kanälchen betroffen sind. Die Glomeruli sind diffus erkrankt. Vor allem finden sich Blutungen verschiedener Grösse in den Kapselräumen neben Nekrose der Schlingen. In den einzelnen Malpighischen Körperchen, die auch dadurch besonders vergrössert erscheinen, ist der Blutaustritt ein ziemlich mächtiger. Neben derartigen Glomerulis finden sich solche, deren Schlingen gebläht, plump erscheinen, blutleer sind. Das ganze Gebilde ist sehr zellreich und füllt den Kapselraum völlig aus. Die Kapselepithelien selbst erscheinen gequollen. Vielfach sieht man hier bereits interstitielle Herde.

Versuch 62. Ein 1700 g schweres Kaninchen erhält am 4. 6. $\frac{1}{4}$ ccm Uran und 3 Tropfen Adrenalin, am 6. 1 Tropfen Adrenalin. Am 8., als in dem reichlichen Harne Eiweiss deutlich erkennbar war, abermals $\frac{1}{4}$ ccm Urannitrat und 3 Tropfen Adrenalin. Am 10. ist die Eiweissmenge ungefähr unverändert geblieben, das Tier erhält an diesem Tage sowie am 12., 14. und 16. gleichfalls 3 Tropfen, am 17., 18. und 19. je $\frac{1}{4}$ ccm Urannitrat und 3 Tropfen Adrenalin; am 20. und 21. je 3 Tropfen Adrenalin; am 23. wurde das Tier getötet. Bei diesem Tiere erwiesen sich die Glomeruli gleichfalls schwer erkrankt. Neben den schon beschriebenen ganz acuten Veränderungen sieht man im Kapselraum ein reichlich Fibrin enthaltendes Exsudat, das an einzelnen Stellen auch zahlreiche rote Blutkörperchen einschliesst, daneben Schlingennekrosen. An einzelnen Körperchen sind die Blutungen so beträchtlich, dass der Kapselraum fast durch Blut ausgefüllt erscheint, dem peripher die comprimierten Gefässschlingen kappen- oder halbmondförmig aufsitzen. In den Glomerulis, deren Inhalt nicht hämorrhagisch ist, sieht man einen schwach eosinfärbbaren zellarmen Inhalt. Meist handelt es sich bloss um geronnene Massen, nur sehr selten konnten wir das Auftreten von Epithelhalbmonden beobachten. Die Kapseln beteiligen sich insofern am Prozesse, als das Kapselepithel am äusseren Blatte zu wuchern scheint. An anderen Stellen sieht man aber auch Exsudation zwischen die beiden Kapselblätter.

Versuch 17. 1400 g schweres Kaninchen. Am 1., 2. und 3. 12. je $\frac{1}{2}$ ccm Uranlösung, als am 6. reichlich Eiweiss und Blut im spärlichen Harn gefunden wird, 2 Tropfen Adrenalin. Ebenso am 7. und 8. je 2 Tropfen Adrenalin. 6 pM. Eiweiss. Am 9. $\frac{1}{2}$ ccm Uran, am 10. ist die Eiweissmenge wesentlich gesunken. Am 11. 2 Tropfen Adrenalin, am 12. bloss Spuren von Eiweiss. Am 16. wieder $\frac{1}{4}$ ccm Uran, die Eiweissmengen steigen an, im Sediment Cylinder. Am 21.—23. Eiweiss. Starke Oligurie, viel Blut. Am 27. 2 Tropfen Adrenalin. Am 31. wird das Tier getötet. Am tubulären Apparat finden sich nur geringfügige Veränderungen, dagegen ausgedehnte interstitielle. Die Schlingen der Glomeruli sind collabiert, die Gliederung des Knäuels verwischt. Das collabierete Knäuel liegt der Kapsel an, wobei es mit dem visceralen Blatte der Bowmanschen Kapsel verwachsen scheint. Die Kapsel selbst ist verdickt, zellarm; an anderen Glomerulis wieder sieht man gleichfalls die verdickte

Kapsel, die dem Knäuelinhalte dicht anliegend, denselben zu comprimieren scheint. Stellenweise hyalin degenerierte Schlingen und beginnende Bindegewebsproliferation.

Versuch 16. 1270 g schweres Kaninchen. Dieses Tier erhält am 2. 12. $\frac{1}{4}$ ccm Urannitrat intraperitoneal, am 3. und am 7. je $\frac{1}{2}$ ccm Urannitrat. Am 12. geringe Eiweissmenge. Am 14. $\frac{1}{2}$ ccm Uran, 2 Tropfen Adrenalin, ebenso am 15. und 16. Am 17. Oligurie, reichlicher Harn, 2 Tropfen Adrenalin. Am 18. weniger Eiweiss, die Harnmenge ist gestiegen, 2 Tropfen Adrenalin und $\frac{1}{2}$ ccm Uran. Am 19. grosse Harnmenge, viel Eiweiss, 3 Tropfen Adrenalin. Im Harn reichlich Cylinder. Die Eiweissmenge steigt bis zum 25. auf 2 pM. Vom 22.—30. täglich je 3 Tropfen Adrenalin. An letzterem Tage kein Eiweiss mehr nachweisbar. Neuerliche Verabreichung von Uran durch 3 Tage. Am 3. Tage reichlich Eiweiss. Vom 4.—16. Adrenalin, worauf der Harn eiweissfrei wird. Nunmehr bleibt das Tier trotz Injection von $\frac{3}{4}$ ccm Uran fast eiweissfrei. Am 17. Uran, worauf die Eiweissmenge auf 2 pM. anstieg; im Sediment Cylinder, rote Blutkörperchen. Am 19., 21., 22. Adrenalin, von da an bekommt das Tier täglich $\frac{1}{2}$ ccm Uran und 3 Tropfen Adrenalin. Vom 24. 1. bis 8. 2. je 4 Tropfen Adrenalin. Die Eiweissmengen erreichen höchstens 1 pM. Nach einer weiteren einmaligen Urangabe stieg die Eiweissmenge so hoch, dass sie am Esbachschen Röhrchen nicht mehr abgelesen werden konnte. Vom 24. 2. bis 5. 4. täglich je 3 Tropfen Adrenalin, worauf die Eiweissmenge wieder absank. Am 27. 4. wurde das Tier getötet. Die Nieren waren kleiner, an der Oberflache finden sich zahlreiche seichte Einkerbungen, die Kapsel ist nur sehr schwer abziehbar, auf dem Durchschnitte ist die Rinde deutlich verschmälert. Histologisch erweist sich das Nierenparenchym in weitem Umfange schwer verändert, die Tubuli theils atrophisch, theils regeneriert, die Glomeruli an Zahl vermindert; an den erhaltenen sind die Kapseln verdickt, die Schlingen kaum in ihrer ursprünglichen Anordnung mehr erkennbar, die zugrunde gegangenen durch Bindegewebe ersetzt, das peripher einwächst. Eine Reihe von Glomerulis hat sich bereits vollständig in hyaline Gebilde mit undeutlichen Grenzen umgewandelt.

Aehnliche Verhältnisse finden wir bei einem Chrom-Adrenalinversuche. Das Kaninchen erhielt vom 22. 2. bis 14. 8. im ganzen $\frac{37}{4}$ ccm einer 5proc. Chromlösung und dazu regelmässig 2—3 Tropfen Adrenalin. Zeitweise bestand ausgesprochene Polyurie. Die Eiweissmengen stiegen niemals über 1 pM.

Wir wollen nunmehr die histologischen Veränderungen zusammenfassend besprechen, die wir an den Nieren unserer Versuchstiere beobachten konnten, wobei wir uns nicht nur auf die wenigen vorhergehend skizzierten Versuche berufen. Als erste sinnfällige Veränderung an den Glomerulis möchten wir das auffallende Plump- und Geblähtwerden der Schlingen und das Verschwinden der Schlingenzeichnung bezeichnen sowie eine Vergrösserung der Knäuel im ganzen, wodurch letztere den ganzen Kapselraum erfüllen und vielfach der sonst sichtbare schmale Spalt zwischen dem Glomerulus und dem visceralen Blatte der Bowmanschen Kapsel verschwunden ist (Abb. 1 u. 2). Dabei sind die Glomeruli ganz oder beinahe ganz blutleer. Das ganze Gebilde erscheint ausserordentlich kernreich. Ob die Kerne des epithelialen Glomerulusüberzuges gewuchert sind, lässt sich hier ebensowenig entscheiden wie in den Anfangsstadien der menschlichen Glomerulonephritis. Stellenweise sind die Lumina der Schlingen mit einer mehr oder weniger homogenen Masse gefüllt, die man gelegentlich auch im Vas afferens sieht; diese Masse enthält Erythrocytentrümmern. Wucherungen an den Endothelien der Bowman'schen Membran lassen sich nicht nachweisen.

Ein anderes Einsetzen des Processes ist durch das Auftreten von Exsudat im Kapselraum charakterisiert. Das Exsudat enthält auffallend viel Fibrin, kann aber auch hämorrhagisch sein. In einzelnen Fällen, wo der Kapselinhalt bloss aus Blut zu bestehen scheint, dürfte es sich wohl um directe Blutungen aus den geschädigten Schlingen handeln. Dieses fibrinös hämorrhagische Exsudat bzw. der Bluterguss ist an vielen Glomerulis so ausgedehnt, dass es zur Compression des Schlingenapparates kommt, welcher als zellreiche compacte Masse halbmondförmig der Blutung aufsitzt (Abb. 3). Etwa noch sichtbare Schlingen sind ganz blutleer. In jenen Glomerulis, wo das Exsudat weniger reichlich oder weniger hämorrhagisch ist, liegt der gesamte Knäuelinhalt als eine mehr

Abb. 1.

Abb. 2.

Versuch 28. $\frac{1}{2}$ cem Urannitrat + 16 Tropfen Adrenalin innerhalb 5 Tagen. Verschwinden der Schlingenzeichnung, beginnende Zellvermehrung.

Versuch 28. Dasselbe Tier wie bei Abb. 1. Der Glomerulus ist in toto vergrössert, sehr zellreich, erfüllt völlig die Kapsel; deutliche Anämie.

compacte Masse der gedehnten Kapsel fast vollständig an und es finden sich im Kapselraum ausserdem nur spärliche, feinkörnige, mit Eosin färbare geronnene Massen (Abb. 4). Das Exsudat enthält fast immer nur eine geringe Anzahl epithelialer und endothelialer Elemente, meist handelt es sich nur um fibrinöse Exsudation, so dass das Auftreten von Epithelhalbmonden kaum je zu sehen ist. In diesem Stadium findet sich bereits eine Beteiligung des Kapselendothels, indem dieses zu wuchern beginnt und auch die Kapsel schon an einzelnen Stellen verdickt erscheint, während an anderen Stellen eine homogene hyaline Schicht an das Kapsel-epithel grenzt.

In den weiteren Stadien schwindet das Exsudat aus der Mehrzahl der Glomeruli, deren Schlingen zum grossen Teile zugrunde gegangen sind und dadurch zu einer Verkleinerung der Glomeruli führen. An ihre

Stelle tritt ein mehr minder zellreiches Bindegewebe (Abb. 5). Der Glomerulus erscheint dann oftmals gegen die Umgebung nicht mehr

Abb. 3.

Versuch 62. $\frac{5}{4}$ ccm Urannitrat + 30 Tropfen Adrenalin innerhalb 19 Tagen. Hochgradige Blutung in den Glomerulus mit starker Compression der Schlingen.

Abb. 4.

Versuch 62. Dasselbe Tier wie bei Abb. 3. Der stark vergrösserte Kapselraum enthält ein kernarmes Exsudat; der Kapselinhalt liegt an einer Stelle, an der bereits von der Kapsel her Gewebe einzuwachsen scheint; Exsudation zwischen die Kapselblätter.

deutlich abgrenzbar. Dieses Stadium ist also durch Organisation des Exsudats, hyaline Degeneration und Verdickung der Kapsel charakterisiert.

Neben diesen älteren Veränderungen findet man aber immer auch recente anderer Glomeruli, charakterisiert durch Blutungen in den Kapselraum, Compression der zellreichen Schlingen usw. Am tubulären Apparate findet man jene Veränderungen, die bereits von anderen Autoren, vor allem besonders genau von Suzuki, beschrieben wurden. Je mehr Glomeruli verändert sind, desto erschwerter ist die Entfernung der geschädigten und abgestossenen Epithelien. Als Ausdruck der functionellen Störung findet man Verfettung der erkrankten Tubuluszellen, die auch teilweise zerfallen, so dass Verfettungsherde zustande kommen. Im Bindegewebe findet man als Ausdruck des durch das Zugrundegehen des Parenchyms gesetzten Reizes Rundzellen führende Herde, die auch Plasmazellen enthalten

Abb. 5.

Versuch 62. Dasselbe Tier wie bei Abb. 3. Der sehr zellreiche Knäuelinhalt liegt der verdickten Kapsel allseitig an. Zellwucherung, wodurch bei a die Kapsel nicht deutlich abgrenzbar ist.

(welch letztere Zellart übrigens sich auch in vereinzelt erkrankten Glomerulis findet). Diese offenbar grösstenteils reparatorischen Vorgänge haben schliesslich Neubildung von Bindegewebe zur Folge, welches um so stärker hervortritt, je mehr von dem eigentlichen Parenchym zugrunde gegangen ist. In dem Masse, als die beschriebenen Vorgänge am glomerulären und tubulären Apparate zum Untergange des Parenchyms führen, entwickeln sich Schrumpfungsvorgänge. Schon makroskopisch sehen derartige Nieren wie chagriniert aus, die verfetteten Parenchymabschnitte verraten sich durch ihre gelbliche Färbung, die sich besonders an der Aussenseite deutlich abheben. Die verschmälerte Rinde ist reichlich von Bindegewebe durchzogen, die Tubuli, die den erkrankten Glomerulis angehören, atrophieren bzw. collabieren und an den Glomerulis selbst sieht man in grosser Ausdehnung Kapselverdickungen, adhäsive

Processe und hyaline Degeneration. Es resultieren so histologische Bilder, die der secundären Schrumpfniere analog zu setzen sind. An den grösseren Gefässen sieht man in einzelnen Fällen Verdickungen, in einem Falle fanden wir eine eigenartige wie myxomatös degenerierte Media.

Es gelingt also durch die kombinierte Uran- bzw. Chrom-Adrenalinvergiftung nicht nur acute Schädigungen der Glomeruli mit ganz charakteristischen Veränderungen hervorzurufen, sondern auch chronische Nierenläsionen zu setzen, vorausgesetzt, dass die Tiere lange Zeit am Leben bleiben und ihnen so grosse Giftdosen verabreicht werden können.

Einer besonderen Erwähnung bedürfen noch die Veränderungen der kleinen Nierenarterien. Schon im subacuten Stadium sieht man Degenerationserscheinungen, die sich in erster Linie an den elastischen Fasern ab-

Abb. 6.

Versuch 51. Der Knäuelinhalt fast verschwunden; an seiner Stelle hyaline Massen und kernarmes Bindegewebe; interstitielle Entzündung.

spielen: Streckung derselben, teilweise körniger- und Querzerfall. In späteren Stadien erscheint besonders die Intima so stark verdickt, dass stellenweise das Lumen fast vollständig fehlt. An einzelnen Schrumpfnieren sehen die Gefässwände wie myxomatös verdickt aus. Es beteiligen sich also auch die kleinen Nierengefässe am pathologischen Prozesse.

Wenn wir die eben beschriebenen Nierenveränderungen mit den entsprechenden Stadien der acuten und chronischen Glomerulonephritis des Menschen vergleichen, so ist sicherlich eine Parallele gestattet. Das betrifft in erster Linie die Anfangsstadien des Processes, wie sie früher schon Löhlein, neuerdings wieder Fahr geschildert haben: das Verschwinden der Schlingengruppierung, ihr Plumpwerden, die Schlingenblähung, die relative Anämie (die wir aber gleich Fahr als nicht etwas unbedingt Charakteristisches für das Anfangsstadium halten), die Ausbildung eines oft hämorrhagischen Ergusses in den Kapselraum entspricht

den Anfangsstadien der menschlichen Nephritis. Die degenerativen Veränderungen am tubulären Apparate finden wir hier wie dort, dagegen möchten wir hervorheben, dass die in einzelnen Fällen ganz colossalen Blutergüsse in die Kapselräume mit consecutiver hochgradigster Compression der Schlingen und die offenbar dadurch bedingten Nekrosen bei der menschlichen Glomerulonephritis wohl nur ausnahmsweise gefunden werden dürften. Auch im zweiten Stadium, das beim Menschen durch die grosse Intensität der exsudativen Vorgänge, zu denen sich bereits Proliferationszustände gesellen, weiter durch stärkere Beteiligung der Kapseln am Entzündungsprocesse, sowie durch das Auftreten stärkerer interstitieller Vorgänge und durch ausgedehnte parenchymatöse Ver-

Abb. 7.

Versuch 16. Lebensdauer fast $\frac{1}{2}$ Jahr. Hyaline Umwandlung der Glomeruli in kugelartige Gebilde.

änderungen charakterisiert ist, lassen sich bei unseren experimentellen Nephritiden Analogien finden. Als Unterschied sei noch einmal hervorgehoben, dass sich bei der experimentellen Nephritis nur selten ausgesprochene Halbmondbildung auffinden lässt, sondern dass eher Formen zustandekommen, die sich der intracapillären Glomerulitis (Fahr) nähern. Diese Glomeruli können hierdurch ebenso wie beim Menschen vergrößert erscheinen und wir finden Verklebungen und bereits beginnende Hyalinisierung ebenso wie in den entsprechenden Stadien der menschlichen Nephritis. In diesem Stadium konnten wir aber noch nicht völlige Verödung der Glomeruli mit Umwandlung derselben in hyaline Kugeln sehen. Im letzten Stadium sahen wir ebenso wie bei der chronischen Glomerulonephritis des Menschen mit nur geringfügiger Granulierung, die Glomeruli in noch höherem Masse als vorher verödet, bei den nicht völlig ver-

ödeten starke Kapselverdickung ähnlich wie beim Menschen. Dagegen war es uns in unseren Fällen (Gefässverdickung) bis jetzt mit Ausnahme von einigen Tieren nicht möglich, mit Sicherheit eine sinnfällige Herzhypertrophie nachzuweisen; allerdings gibt es kaum eine Methode, die einwandfrei beim Kaninchen eine vorhandene Massenzunahme des Herzens festzustellen imstande ist. In einer zweiten Serie von Untersuchungen werden wir über die Resultate der Wägungsmethode des Herzens bei nierenkranken Hunden berichten. Es sei aber noch hervorgehoben, dass wir in einzelnen Fällen nicht nur Flüssigkeitsergüsse in Pleura- und Peritonealraum sahen, sondern auch Oedem des Unterhautzellgewebes an den hinteren Extremitäten. Die hierher gehörigen Fragen müssen einer späteren Mitteilung vorbehalten bleiben, es soll nur erwähnt werden, dass die Infusion schwacher Säuren bei unseren nierenkranken Tieren zu Oedem, ja sogar Gesichtsoedem, führte.

Wir wollen nunmehr untersuchen, inwieweit die vorher mitgeteilten acuten Befunde sich mit dem klinischen Verhalten der Tiere in Uebereinstimmung bringen lassen, möchten aber betonen, dass zum Studium der Klinik der Nierenerkrankungen das Kaninchen sicherlich nicht ein besonders geeignetes Tier darstellt. Besonders in den mehr subacuten und chronischen Stadien stehen die klinischen Befunde, wenigstens beim Kaninchen, bis jetzt nicht in klarem Abhängigkeitsverhältnisse vom anatomischen Verhalten. Hier liegt ein grosser Unterschied zwischen den klinischen und anatomischen Befunden insofern vor, als letztere sehr wohl im Gegensatze zu den ersteren Vergleichsmöglichkeiten mit der menschlichen Nephritis erlauben. Bloss in acuten Stadien entspricht der klinische Befund dem anatomischen. Bei der acut durchgeführten Vergiftung, wo es sich um Tiere handelte, die nur wenige Injectionen von Uran und Adrenalin erhalten hatten, entsprachen Hämaturie, Oligurie, Ausscheidung oft sehr beträchtlicher Eiweissmengen, Cylinderbildung, kurz vor dem Tode auftretende Anurie, die manchmal 1—1½ Tage anhält, ferner Krampfstände, die an urämische erinnern, Flüssigkeitsergüsse in den Pleuren und im Abdomen, seröse Durchtränkung des Unterhautzellgewebes der hinteren Extremitäten, die wir in einigen Fällen sahen, durchaus dem Bilde der hämorrhagischen Glomerulonephritis. Anders verhalten sich die Tiere bei den subacuten und chronischen Formen. So fiel es vor allem auf, dass, trotzdem sich bei der mikroskopischen Untersuchung die schweren Glomerulusveränderungen fanden, klinisch vor allem die Eiweissausscheidung modifizierbar ist. Wird nämlich ein derartiges Tier durch nochmalige Urandarreichung sehr stark albuminurisch, so genügen eventuell trotz weiterer Darreichung von Uran wenige Tropfen von Adrenalin, um nicht nur die Eiweissausscheidung herabzusetzen, sondern auch die Diurese zu heben und das Tier in seinem Allgemeinverhalten zu bessern. Bei der Nekropsie finden sich aber deutliche Glomerulusveränderungen, gelegentlich auch ein acuter Nachschub der parenchymatösen Erkrankung. Wie diese Tatsache zu erklären ist, können wir nicht mit Sicherheit sagen. Wir müssen aber annehmen, dass ebenso wie in manchen Formen menschlicher Glomerulonephritis des zweiten Stadiums nur eine feinere Analyse der Function die Nieren-

schädigung aufdeckt und jede Eiweissausscheidung fehlen kann, auch hier durch die vicariierende, durch das Adrenalin zu erhöhter Tätigkeit gebrachte Function der noch intacten Glomeruli die Schädigung ausgeglichen wird. Ebenso wenig können wir es bis jetzt erklären, warum eine sinnfällige Herzhypertrophie selbst bei weit fortgeschrittener Glomerulitis fehlt, obwohl auch derartiges beim Menschen beobachtet wird. Das Gleiche gilt von den Netzhautveränderungen. Während Oedeme in dem acuten Stadium bei der Uran-Adrenalin- weniger, bei der Chrom-Adrenalin-Intoxication des öfteren angetroffen werden, verlaufen die chronischen Formen ohne Oedeme sowohl bei gemischter gewöhnlicher Ernährung als auch bei Kochsalzzufuhr. Dagegen treten hier sofort Oedeme auf, auch Gesichtsoedem, wenn man schwache Säurenlösungen, z. B. $\frac{1}{10}$ Normal-salzsäure per os oder intravenös zuführt. Dieses Verhalten, das noch Gegenstand der Untersuchung bildet, scheint uns dafür zu sprechen, dass das Oedem nicht als directes Nierensymptom anzusprechen ist, sondern extrarenal bedingt ist, ein Standpunkt, den auch Volhard verteidigt. Von Wichtigkeit erscheint es uns aber, dass es möglich ist, durch Giftwirkung, nicht durch Bakterienwirkung, die Glomeruli so zu schädigen, dass chronische Krankheitsbilder der Niere resultieren.

Da es uns in dieser Mitteilung nur darum zu tun war darauf hinzuweisen, dass es durch Combination von Uran bzw. Chrom und Adrenalin möglich ist, Nierenprocesse hervorzurufen, die anatomisch sich sehr wohl mit der Glomerulonephritis des Menschen vergleichen lassen und die durch eine sehr einfache Technik zur Entwicklung gebracht werden können, so müssen alle weiteren Fragen aus der Lehre der Nephritis, soweit sie einem experimentellen Studium zugänglich sind, der Zukunft überlassen bleiben. Immerhin glauben wir nunmehr wenigstens eine sichere Basis für dieses Studium gefunden zu haben. Es wird sich zeigen, inwieweit die Ergebnisse der Functionsprüfung, die bis jetzt in pathologisch-anatomischer Weise ungeeignet veränderten Nieren vorgenommen wurde, zu Recht bestehen. Denn wir dürfen nicht ausser acht lassen, dass bis jetzt die experimentell vorgenommenen Functionsprüfungen an Nieren erfolgte, deren glomerulärer Apparat gar nicht oder nur ausnahmsweise, und dann nur in geringem Umfange, erkrankt war. Abgesehen von diesen Fragen wird es notwendig sein, die Beziehungen der menschlichen Nephritis zum Adrenalinstoffwechsel bzw. zur pathologisch veränderten Nebennierenfunction zu studieren.

Literaturverzeichnis.

1. Baehr, Ueber experimentelle Glomerulusnephritis. Zieglers Beitr. 1913. Bd. 55.
2. Christian, A glomerular lesion of experimental nephritis. Boston med. and surg. journ. 1908. Vol. 159.
3. Dickson, Report of the experimental production of chronic nephritis in animals by the use of uranium nitrate. Arch. of intern. med. 1909. Vol. 3.
4. Derselbe, A further report on the production of experimental chronic nephritis in animals by the administration of uranium nitrate. Ibidem. 1912. Vol. 9.
5. Ellinger, Studien über das Cantharidin und Cantharidin-Immunität. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901. Bd. 45.

6. Hess und Wiesel, Ueber die Wirkung von Adrenalin bei akuten experimentellen Nephropathien. Wiener klin. Wochenschr. 1913. Nr. 26.
 7. Löhrlin, Ueber die entzündlichen Veränderungen der Glomeruli der menschlichen Nieren usw. Arbeiten aus d. pathol. Institut in Leipzig. 1906. 4.
 8. Ophüls, Experimental chronic nephritis. Journ. of the American med. association. 1907. 48.
 9. Derselbe, Experimental nephritis in guinea-pigs by subcutaneous injections of chromates. Proc. of the soc. for exp. biology and med. 1911. 9.
 10. Derselbe, Experimental nephritis in rabbits by subcutaneous injections of chromates. Ibidem. 1911. 9.
 11. Schlayer und Takayasu, Untersuchungen über die Function kranker Nieren. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1909. Bd. 98. 1910. Bd. 101.
 12. Schlayer, Dasselbe. B. Chron. vaskul. Nephritiden. Ebenda. 1911. Bd. 102.
 13. Schlayer und Hedinger, Experimentelle Studien über toxische Nephritis. Ebenda. 1907. Bd. 91.
 14. Suzuki, Zur Morphologie der Nierensecretion usw. Jena 1912.
 15. Takayasu, Ueber die Beziehungen zwischen anatomischen Glomerulusveränderungen und Nierenfunctionen bei experimentellen Nephritiden. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1907. Bd. 92.
 16. Volhard und Fahr, Die Brightsche Nierenkrankheit. Berlin 1914.
-