

(Mitteilung der Medizinischen Klinik der Kgl. Ung. Franz Josef-Universität in Szeged
[Vorstand: Prof. Dr. *Stefan Rusznyák*].)

Beiträge zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis (Blutdruck- und Permeabilitätsuntersuchungen bei der Masuginephritis).

Von

Dozent Dr. *Andreas Korányi* und Dr. *Arthur Hámori*.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. Juli 1936.)

Die prinzipielle Frage der Entstehung der diffusen Glomerulonephritis kann noch immer nicht als klargelegt betrachtet werden. Die diesbezüglichen Ansichten sind ungemein verschieden, und die Mehrzahl der Theorien trachtet, die pathologisch-anatomischen Veränderungen zu erklären; die histologischen Bilder sind eigenartig, denn die erweiterten Glomerulusschleifen sind statt roter Blutkörperchen mit desquamiertem Endothel, Leukocyten und einer eiweißartigen Masse ausgefüllt.

Auf Grund dieser Beobachtung vertritt *Volhard* die Auffassung, daß die Glomerulonephritis keine entzündliche Krankheit sei, zumal das Hauptsymptom der Entzündung, die Hyperämie, nicht vorhanden ist. Seiner Ansicht nach beginnt der Vorgang mit einer Ischämie der Glomeruli, welche von einem Angiospasmus verursacht wird, und als dessen Folge die verschiedenen Veränderungen zur Entfaltung kommen, die in mancher Hinsicht an einen entzündlichen Prozeß erinnern. *Fahr* ist hingegen der Meinung, daß die primäre Erscheinung eine Capillaritis der Glomeruli sei, und eine Hyperämie derselben ist nur aus dem Grund nicht nachzuweisen, weil die zunehmende Exsudation und Proliferation das Eindringen der roten Blutkörperchen verhindert. Da Kranke mit akuter Nephritis in den ersten Tagen der Erkrankung selten zur Obduktion gelangen, kann eine Klarlegung der Frage nur von Tierexperimenten erwartet werden. Die Bestrebungen, mit verschiedenen Chemikalien, mit Streptococcustoxin, mit Diphtherietoxin, mit Streptococcusemulsion, mit Dicktoxin eine diffuse Glomerulonephritis hervorzurufen, blieben ohne Erfolg. Die bekannten Nephrotoxine, das Uran und das Chrom, verursachten hauptsächlich eine Degeneration der Nierenepithelien. *Schlayer* berichtet über reine glomeruläre Veränderungen infolge von experimenteller Cantharidin- und Arsenvergiftung anhand verschiedener Funktionsprüfungen, seine Beobachtungen konnten jedoch nicht bestätigt werden. Nach der zusammenfassenden Arbeit von *Rieder* und *Balzer* ist es vor *Masugi* niemandem gelungen, eine zweifellose, experimentelle diffuse Glomerulonephritis hervorzurufen. *Masugi* rief mit dem von ihm hergestellten Nephrotoxin in den Nieren der behandelten Tiere dieselben Veränderungen hervor, die auf die diffuse Glomerulonephritis des

Menschen bezeichnend sind. *Er* verwies auf Grund seiner Experimente auf die Mangelhaftigkeit der bekannten Theorien und suchte das Wesen der Erkrankung in ganz anderen Richtungen. Die eigenartige Ischämie der Glomeruli hat er mit der Plasmalücke von *Fröhlich* verglichen, die die charakteristische histologische Erscheinung der allergischen Krankheiten darstellt, und ist der Ansicht, daß das anatomische Bild der Glomerulonephritis in jeder Hinsicht einer Manifestation der Gewebsallergie entspricht. Die Versuche *Masugis* wurden von *Hemprich* wiederholt und bestätigt. *Hemprich* untersuchte besonders die histologischen Bilder der ersten Vergiftungstage, wobei eine starke Hyperämie der Glomeruli auffiel; aus dieser Beobachtung schloß er auf einen entzündlichen Charakter des Vorganges, der mit einer allergischen Capillaritis beginnt. Im Laufe unserer Experimente erschien die Arbeit von *A. Weiß*, die die Untersuchungen von *Hemprich* ergänzte und bestätigte. *Weiß* führte seine Experimente auf solche Weise durch, daß das Kaninchen erst einige Kubikzentimeter Nephrotoxin erhielt; am folgenden Tage wurde eine Niere freigelegt, und die Einspritzung des Nephrotoxins wiederholt, wobei beobachtet werden konnte, ob ein Bläßwerden der Nieren eintritt. 15 Min. nach der Einspritzung wurde die Niere entfernt und fixiert. Die histologische Untersuchung zeigte, daß die Glomeruli mit Blutkörperchen reichlich gefüllt sind; andererseits konnte auch ein Bläßwerden der Nieren nach der Reinjektion nicht beobachtet werden, und so ist ein primärer Angiospasmus nach *Weiß* auszuschließen. Die Tiere erkrankten nach der einseitigen Nephrektomie an einer schweren diffusen Glomerulonephritis. Nach unserer Meinung kann die Bedeutung eines frühzeitigen Angiospasmus auf Grund von Untersuchungen, welche mit keiner Blutdruckmessung verbunden sind, *nicht* beurteilt werden.

Vom praktischen Standpunkt aus wäre die Kenntnis von Frühsymptomen vonnutzen, die frühzeitig an die Wahrscheinlichkeit einer nahenden Glomerulonephritis denken lassen, insbesondere bei gewissen Erkrankungen. Nach den Untersuchungen von *Koch und Kylin* geht der Nephritis eine Blutdrucksteigerung vor aus. Da der Arzt beim Krankenbett meistens eine vollentfalteten Nephritis gegenübersteht, sind zur Lösung dieser Frage tierexperimentelle Untersuchungen den klinischen Beobachtungen überlegen.

In unseren früheren Untersuchungen bezüglich der Entstehung der Albuminurie befaßten wir uns mit der Frage, wie das artfremde Eiweiß bei der glomerulären Erkrankung der Niere ausgeschieden wird. Aus diesem Grunde verursachten wir Masuginephritis — doch interessierte uns aus erwähntem theoretischen und praktischen Standpunkte auch die Entwicklung des Krankheitsbildes. Aus diesem Grunde bestimmten wir bei unseren Versuchstieren bereits vor der Vergiftung das Tagesquantum des Harns, das spezifische Gewicht, das Sediment; wir kontrollierten die täglichen Gewichtsschwankungen und den Blutdruck. Im vorgeschrittenen

Stadium der Krankheit bestimmten wir auch das Restnitrogen. In dieser Hinsicht beobachteten wir im allgemeinen ähnliche Erscheinungen wie *Masugi* und Mitarbeiter. In einigen Fällen erstreckten sich unsere Untersuchungen auch auf die Bestimmung der Plasmaeweißkörper. Nachdem das Krankheitsbild sich vollkommen entwickelt hat, wurden Permeabilitätsuntersuchungen vorgenommen, welche nicht nur die Frage der Entstehung der Albuminurie, sondern auch die Rolle des allgemeinen Gefäßspasmus bei der Nierenentzündung zu beantworten suchten.

Das *Nephrotoxin* wurde nach den Prinzipien von *Masugi* auf folgende Weise hergestellt: Das Serum wurde aus Enten gewonnen, die mit einer Emulsion von Kaninchennieren behandelt worden sind. Die Kaninchen wurden durch die Carotis entblutet, das in den Nieren gebliebene Blut mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen. Die Durchströmung geschah mit einem, in einer Höhe von 2 m angebrachten Infusionsapparat. Nach der Vorschrift sollte die Kanüle in die Aorta thoracalis eingeführt, die Iliaca und sämtliche abdominale Äste unterbunden werden, mit Ausnahme der beiden Nierengefäße. Das Wasser fließt durch die Vena cava heraus. Dieses ursprüngliche Verfahren änderten wir insofern, daß wir die Kanüle unmittelbar in die Nierenarterien einbinden haben. Auf diese Weise ist die Durchströmung einfacher, mit weniger Flüssigkeit (5 Liter) und in kürzerer Zeit gelungen als nach dem obenerwähnten Verfahren. Die Nieren wurden mit der Schere zerstückelt, im Mörser verrieben und mit physiologischer NaCl-Lösung auf 100 ccm aufgeschwemmt. Von dieser Emulsion, die durch Gaze filtriert wird, bekam jede Ente 10 ccm intraperitoneal. Die Enten wurden 4—8mal täglich, insgesamt 25mal injiziert. 6—8 Tage nach der letzten Immunisierung wurden die Tiere entblutet, das Serum durch einen *Seitz*-Filter filtriert, mit einer $\frac{1}{2}$ %igen Phenollösung konserviert, sodann $\frac{1}{2}$ Stunde in ein Wasserbad von 56° gesetzt, damit es die primäre Toxizität verliert. 6 Enten behandelten wir, eine starb infolge einer Darmverletzung, so daß wir schließlich über 5 verschiedene wirksame Sera verfügten; mit diesen wurden 10 Kaninchen behandelt. Jedes Tier bekam durchschnittlich 10 ccm intravenös. Sämtliche Symptome einer diffusen Glomerulonephritis kamen zur Beobachtung: Albuminurie, Hämaturie, Cylindrurie, Wasserretention und Blutdruckanstieg. Die Progression des Krankheitsbildes, die unzulängliche Nierenfunktion zeigte der Anstieg des Restnitrogens an.

Der *Blutdruck* der Kaninchen wurde nach der Methode von *Grant* und *Rotschild* bestimmt. Das Ohr des Tieres wird zwischen eine Glasscheibe und eine Trommel geklemmt, dessen eine Seite mit einem dünnen Gummiblatt, die andere mit einer Glasscheibe verschlossen ist. In die Trommel wird nun Luft gepreßt, wobei beobachtet werden kann, bei welchem Druck die Pulsation der in der Mitte des Ohres verlaufenden Arterie verschwindet. Es ist bekannt, daß die vasomotorische Innervation des Kaninchens sehr labil ist, aus welchem Grund *Masugi* die Durchschneidung des Nervus auricularis dorsalis et ventralis, ferner die Exstirpation des Ganglion cervicale superius empfiehlt. In unseren anderenorts darzulegenden Experimenten haben wir die Erfahrung gemacht, daß derartige Eingriffe unterlassen werden können, wenn die Blutdruckbestimmungen unter Berücksichtigung gewisser Kautelen vorgenommen werden. Dieselben müssen in vollkommener Ruhe, dunklem Zimmer derartig durchgeführt werden, daß das Ohr des Tieres von hinten durchleuchtet wird; nachdem das Versuchstier vollkommen beruhigt ist, werden mehrere Messungen vorgenommen, deren Mittelwert als maßgebend zu betrachten ist. Auf diese Weise beobachteten wir mehrere Tage hindurch Schwankungen von nur 5 mm Hg. Im Laufe unserer Experimente trafen wir auch auf Kaninchen, die sich für diesen Zweck als unbrauchbar erwiesen, indem ihr Blutdruck selbst bei peinlicher Einhaltung der erwähnten Kautelen große Schwankungen aufwies. Zur Untersuchung

kamen ausschließlich Tiere mit lichtigem Fell. Um geringe Änderungen des Blutdruckes verwerten zu können, bestimmten wir denselben vor Beginn der Experimente mehrere Tage hindurch. So kamen wir zu Durchschnittswerten von 45—60 mm Hg in der Arterie des Ohres. Amerikanische Autoren berichten über höhere Werte, was auf den Umstand zurückzuführen ist, daß sie die Trommel des Meßinstrumentes wahrscheinlich mit einem dickeren Gummi bespannten.

Unsere Experimente zeigten, daß nach der Vergiftung eine latente Periode der Krankheit folgt: die Tiere machen einen gesunden Eindruck. Im Harn ließ sich einige Tage lang nichts Pathologisches nachweisen. Am 4.—5. Tag zeigt sich mit Sulfosalicylsäure eine geringe Opaleszenz, im Sediment einige Erythrocyten. Das spezifische Gewicht blieb unverändert. Am 5.—9. Tag erschien plötzlich in den meisten Fällen viel Albumen im Harn, in einem Fall am Tage des Ausbruches der Nephritis sahen wir eine Albuminurie von 20⁰/₁₀₀. Später nahm die Eiweißmenge ab, manchmal blieb sie unverändert. Im Durchschnitt beobachteten wir bedeutend stärkere initiale Albuminurien, wie sie *Masugi* beschrieben hat. In einem Fall hat die Krankheit mit einer starken mikroskopischen Hämaturie eingesetzt. Was in den erwähnten kritischen Tagen im Organismus des Tieres vorgeht, können wir nicht sagen, doch erinnert der heftige Beginn der Erkrankung und die Tage der Inkubation an eine allergische Reaktion und besonders an die Serumkrankheit. Hierfür sprechen die Berichte von *Longcope*, der bei der Serumkrankheit und bei *Urticaria* eine bedeutende Salz- und Wasserretention, Albuminurie, Cylindrurie und eine eingeschränkte Nierenfunktion beobachtete, Symptome, die an eine Nephritis erinnern.

Gleichzeitig mit der Albuminurie erschienen rote Blutkörperchen im Harn, und in 5 Fällen entfaltete sich eine starke mikroskopische Hämaturie, im Sediment hyaline, gekörnte und Blutkörperchenzylinder, ferner weiße Blutkörperchen und Nierenepithelien in wechselnden Mengen. Eine makroskopische Hämaturie beobachteten wir nie.

Die Albuminurie wird von einem geringen Anstieg des Blutdruckes eingeleitet. Der Blutdruck stieg am 2.—3. Tag der Vergiftung um 5—10 mm Hg an, um wieder auf den normalen Wert zu fallen, in drei Fällen beobachteten wir jedoch einen weiteren Anstieg desselben. Es ist vorgekommen, daß der Blutdruck im Laufe einer 3tägigen Anurie von 48 mm Hg auf 90 mm Hg anstieg und auch weiter hoch blieb als die Diurese wieder einsetzte. Der präalbuminurische Blutdruckanstieg ist nicht bedeutend, wenn wir jedoch nach 10 Tage hindurch beobachteten Werten von 50—53 mm Hg einen Anstieg auf 60 mm Hg verzeichnen, dann ist wohl von einer Erhöhung zu sprechen, die als pathologisch betrachtet werden muß. Im latenten Stadium der Krankheit stieg das Körpergewicht der Tiere fast ausnahmslos früher oder später an. Inzwischen entleeren die Tiere etwas kleinere Harnmengen als vor der Erkrankung, oder es nimmt die Menge des Harns sukzessive ab; in 3 Fällen trat eine völlige Anurie ein. *Masugi* führt die Zunahme des Körpergewichtes unter allen Umständen auf eine latente

Ödembildung zurück, selbst wenn die Tagesmenge des Harns unverändert bleibt. In unseren 3 Fällen mit vollkommener Anurie — eine solche wurde von *Masugi* nie beobachtet — trat außer Zweifel eine frühzeitige Retention ein; über ähnliche Beobachtungen berichtet neulich auch *A. Weiß*. Im Stadium der voll ausgebildeten Nephritis oder unmittelbar vor dem Ausbruch derselben war ein Gewichtsverlust der Tiere zu verzeichnen. In diesem Gewichtsverlust mag zweifellos der Umstand eine Rolle spielen, daß die Tiere wenig Nahrung zu sich nahmen, jedoch muß auch mit der Entleerung des retinierten Wassers gerechnet werden, die in 3 Fällen zu einer Zunahme der Diurese führte. Das spezifische Gewicht des Harns blieb hierbei unverändert. Später entwickelte sich eine hypostenurische Polyurie: das spezifische Gewicht sank von 1050 auf 1010. Diese eigenartige Schwankung des Körpergewichtes, die wir in erster Reihe auf die Wasserretention zurückführen müssen, können wir zu den Anzeichen rechnen, die auf den Ausbruch der experimentellen Glomerulonephritis hinweisen.

Im vorgeschrittenen Stadium der Krankheit haben wir in 5 Fällen das Restnitrogen und in 3 Fällen die Eiweißfraktionen bestimmt. Das Restnitrogen zeigte sehr bedeutende Erhöhungen — in einem Fall 364mg-%. Als die Tiere die Krankheit überstanden hatten, näherten sich diese Werte wieder den normalen. In 3 Fällen bestimmten wir auch die Eiweißfraktionen nach dem nephelometrischen Verfahren von *Andreas Korányi* und *Hatz*. Von den drei Fällen zeigte sich nur in einem eine geringe Verschiebung zugunsten der Fibrinogenfraktion; in diesem Falle haben wir in den serösen Höhlen ausnahmsweise eine Flüssigkeitsansammlung gefunden. Die klinische Entfaltung des Krankheitsbildes schildern wir an Hand folgender Fälle:

1. Wir injizierten intravenös einem Kaninchen von 2250 g in zwei Dosen verteilt mit 9 ccm unseres Serums Nr. 4. Das Tier entleerte täglich 25 ccm Harn. Die Kaninchen erhielten Hafer und Wasser als Futter und entleerten unter diesen Bedingungen normal wenig und sehr konzentrierten Harn, dessen spezifisches Gewicht sich um 1050 bewegte. Am 6. Tag der Vergiftung beobachteten wir eine 11 $\frac{0}{100}$ ige Albuminurie, im Sediment rote Blutkörperchen, vereinzelte granuliert Zylinder und Nierenepithelien. Vorher zeigte sich im Harn Albumen nur in minimaler Opaleszenz und vereinzelt Erythrocyten. Die ersten 6 Tage der Vergiftung können also als eine Periode der Latenz aufgefaßt werden. Inzwischen stieg der Blutdruck am 3. Tage von 55 mm Hg auf 60 mm Hg, wobei das Körpergewicht von 2200 g auf 3000 stieg. Die tägliche Menge des Urins betrug 20 ccm, es bestand also eine minimale Oligurie. Am 6. Tag fing das Tier an, an Gewicht zu verlieren, die tägliche Menge des Harns stieg auf 40 ccm, das spezifische Gewicht änderte sich jedoch nicht. Mit der Albuminurie ging ein weiterer Anstieg des Blutdruckes einher und erreichte 70 mm Hg. Der allgemeine Zustand des Tieres ver-

schlechterte sich allmählich, es nahm wenig Nahrung zu sich, trank kaum, so daß das Körpergewicht rapid auf 2100 g gesunken ist, wobei eine Albuminurie von 13⁰/₁₀₀ und eine starke mikroskopische Hämaturie sich entwickelte, mit Erythrocytenzylindern. Das spezifische Gewicht des Harns sank von 1056 auf 1012. Am 9. Tag nach der Vergiftung, nachdem das schwere Krankheitsbild sich voll entfaltetete, nahmen wir die Permeabilitätsuntersuchungen vor. Hiernach verendete das Tier in kurzer Zeit.

2. An Hand dieses Falles demonstrieren wir den Typus der frühzeitigen Retention. Das Tier wurde mit 4 ccm unseres Serums Nr. 1 vergiftet. Am 8. Tag der Vergiftung erschien ohne Übergang eine 18⁰/₁₀₀ige Albuminurie; bevor diese einsetzte, stieg das Gewicht des Tieres von 1790 g auf 1950 g an, wobei die tägliche Harnmenge von 26 ccm auf 4 ccm sank. Unmittelbar vor dem Ausbruch der Nephritis begann das Tier an Gewicht zu verlieren, gleichzeitig stieg die tägliche Harnmenge von 4 ccm wieder auf 35 ccm an, zum Zeichen daß in der Gewichtsabnahme des

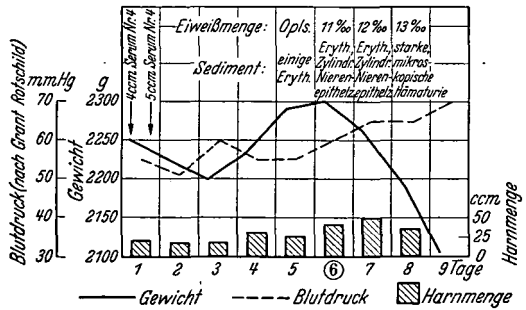


Abb. 1.

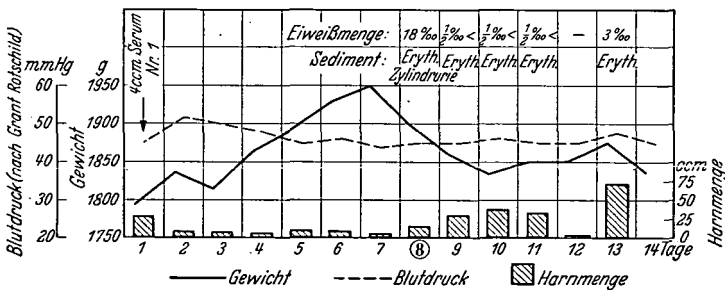


Abb. 2.

Tieres die zunehmende Harnentleerung auch eine Rolle spielte. Der Blutdruck stieg vom Durchschnittswert von 45 mm Hg auf 52 mm Hg, kehrte jedoch in den nächsten Tagen wieder zum normalen zurück. Eine stärkere mikroskopische Hämaturie konnte im Laufe des Experimentes nicht beobachtet werden.

3. In unserem 3. Fall ist zu sehen, wie schwere Blutdruckerhöhungen bei der Masuginephritis vorkommen können. Dem 2125 g schweren Kaninchen injizierten wir in drei Dosen insgesamt 14 ccm unseres Serums Nr. 1 intravenös. Am 9. Tag der Vergiftung trat nach 3tägiger

Anurie einer 12^o/₁₀₀ige Albuminurie ein. Der Blutdruck stieg nach der Vergiftung von 48 mm Hg auf 55 mm Hg, blieb einige Tage hindurch konstant auf dieser Höhe, erreichte in Zusammenhang mit der Anurie 85 mm Hg und stieg schließlich gleichzeitig mit der Albuminurie auf 90 mm Hg.

Die Versuchstiere wurden bereits nach Durchführung der oben erwähnten Permeabilitätsuntersuchungen umgebracht und histologisch aufgearbeitet. Die histologische Untersuchung ergab das typische Bild einer subakuten diffusen Glomerulonephritis, wobei in einigen Fällen eher exsudative, in anderen proliferative Vorgänge das Bild beherrschten.

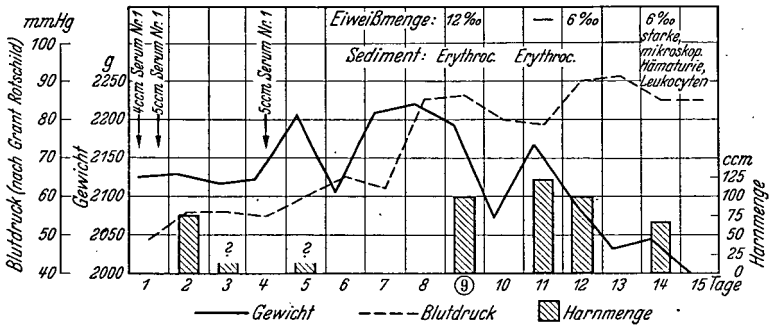


Abb. 3.

Obwohl die Untersuchungen von *Hemprich* und *Weiß* die Pathogenese der Glomerulonephritis wesentlich geklärt haben, können wir auf Grund der bisherigen Beobachtungen die Frage nicht als abgeschlossen betrachten, ob die Ischämie der Nieren durch einen Spasmus der Gefäße oder durch entzündliche Vorgänge verursacht wird, zumal die Albuminurie nach *Masugis* und unseren Untersuchungen von einer geringen Blutdruck-erhöhung eingeleitet wird. Es scheint, daß noch bevor im Harn Eiweiß und Erythrocyten erscheinen, in der Niere sich gewisse pathologische Vorgänge vollziehen, die eine Hypertonie verursachen; es ist jedoch nicht auszuschließen, daß die primären Veränderungen außerhalb der Nieren zu suchen sind. *Munk* und *Plesch* denken an eine allgemeine Capillaritis, *Volhard* an einen allgemeinen Gefäßspasmus und nach seiner Auffassung tritt der Krampf der Gefäße nicht primär in den Nieren ein, sondern ist nur eine Teilerscheinung des allgemeinen Gefäßspasmus. Wenn die extrarenale Theorie der Nephritis richtig ist, dann stehen wir bei der diffusen Glomerulonephritis einer allgemeinen Gefäßerkrankung gegenüber, wobei sich nicht nur die Permeabilität des Glomerulusfilters ändert, sondern auch die Capillaren anderer Organe das Eiweiß in erhöhtem Maße durchlassen. Hierfür sprechen die früheren Untersuchungsergebnisse von *Andreas Korányi*, die zeigten, daß in der Galle von mit Kaliumbichromat vergifteten Tieren Eiweiß in großen Mengen erscheint. Auf diese Weise

würde die „Albuminurie in die Gewebe“ zustande kommen, wodurch die hohe Eiweißkonzentration der nephritischen Ödeme erklärt wäre. Die hohe Eiweißkonzentration des nephritischen Ödems könnte also dadurch verursacht werden, daß die Permeabilität der Gefäße eine Veränderung erfährt und die erkrankten Capillaren die Serumeiweißstoffe durchlassen, doch könnte jedoch die hohe Eiweißkonzentration der Ödemflüssigkeit auch durch einen toxischen Gewebszerfall erklärt werden,

Zur Entscheidung dieser Frage mögen folgende Versuche beitragen:

Kaninchen wurden intravenös mit Hühnereiweiß injiziert und wir untersuchten, in welcher Konzentration dieses fremde Eiweiß im Harn, im Blute und im Kammerwasser nachzuweisen ist. Es wurden gesunde, an Masuginephritis erkrankte und an Chromnephrose leidende Tiere untersucht und verglichen. Das ausgeschiedene Eiweiß wurde spezifisch durch Ringpräzipitation bestimmt. Der Nachweis von artfremdem Eiweiß ist in Körperflüssigkeiten, die selbst eiweißhaltig sind, nur durch das von uns gewählte immunbiologische Verfahren möglich.

Wir verfahren in der Weise, daß nach Entleerung der Blase 20 ccm 50%iges Hühnereiweiß intravenös eingespritzt wurde, wonach die Harnblase nach einer Stunde durch Druck auf die Blasengegend wieder entleert wurde. Nun entnahmen wir Blut aus der Ohrvene des Tieres und punktierten bei Cocainanästhesie die vordere Augenkammer. Auf die Menge des ausgeschiedenen Eiweißes bzw. auf ihre Konzentration wurde mittels Titrierung gefolgert. Aus dem Blute, Harn und Kammerwasser wurden nach vorheriger Zentrifugierung Verdünnungsreihen angefertigt und diese Verdünnungen wurden hernach über das Präcipitationsserum geschichtet. Als Endtiter betrachteten wir diejenige höchste Verdünnung, in welcher wir nach einer Viertelstunde im Lichte einer Mikroskoplampe noch eben eine Präcipitation wahrnehmen konnten. Die Ergebnisse sind in beiliegenden Tabellen zusammengefaßt. Es ist zu bemerken, daß der Endtiter des Hühnereiweiß spezifisch präzipitierenden Kaninchenserums 1:64000 betrug. Die injizierten Eiweißmengen waren mit unserem Präcipitationsserum im Blute in Verdünnungen von 1:2000, im Harn in mehreren tausendfachen Verdünnungen, im Kammerwasser hingegen nur in geringen Verdünnungen nachzuweisen. Die gesunden Kaninchen scheiden das Hühnereiweiß im Harn nicht nur aus, sondern konzentrieren auch dasselbe, ähnlich den Krystalloiden. So konnten wir z. B. bei unserem Versuchstier Nr. 2 das Eiweiß im Blut in 1000facher, im Harn in 16000facher Verdünnung nachweisen. Wenn die Nierentätigkeit unzulänglich wird, verliert die Niere ihre Konzentrationsfähigkeit, gleichwohl ob es sich um eine Nephritis oder um eine Chromnephrose handelt. Bei unserem Tier Nr. 9 fanden wir z. B. sowohl im Blut als auch im Harn das artfremde Eiweiß in 2000facher Verdünnung. Unter solchen Umständen ist das Eiweiß im Blute im allgemeinen in größeren Mengen nachzuweisen als bei gesunden Tieren, und ist es vielleicht auf diesen

Umstand zurückzuführen, daß im Kammerwasser unter pathologischen Verhältnissen etwas mehr Eiweiß vorzufinden ist als bei gesunden Nieren. Die pathologische Permeabilität der Capillaren des Corpus ciliare konnten wir nur in einem Falle einwandfrei nachweisen, und zwar bei Kaliumbichromatvergiftung. Bei diesem Tier (Nr. 6) erschien das Eiweiß im Blut

Tabelle 1.

Nr.	Gewicht	Diagnose	Titer des Hühnereiweißes		
			im Harn	im Serum	im Kammerwasser
1	2320	Gesund	4 000	1000	1
2	2335	„	16 000	1000	2
3	2330	„	8 000	1000	4
4	2160	Chromnephrose	4 000	2000	2
5	2650	„	2 000	1000	4
6	1850	„	1 600	1000	8
7	1920	Masuginephritis	8 000	2000	4
8	2060	„	1 600	1000	4
9	2095	„	2 000	2000	4
10	1910	„	500	2000	4

in geringeren Mengen, im Kammerwasser hingegen in 8facher Konzentration. Die Untersuchung der Permeabilität geschah in diesem Falle am 5. Tag nach der Vergiftung, das Tier befand sich in einem sehr schweren Zustand, litt an Durchfällen, magerte ab und es kam zu einer hyposthenurischen Polyurie. Unsere Versuche beweisen,

daß bei experimenteller Glomerulonephritis bezüglich der Durchlässigkeit für kolloidale Stoffe nicht einmal eine so schwere Capillarläsion nachzuweisen ist als in einzelnen Fällen der Kaliumbichromatvergiftung.

Tabelle 2.

Nr.	Gewicht	Diagnose	Titer des Menschenserums		
			im Harn	im Serum	im Kammerwasser
1	2430	Gesund	0	256	0
2	2050	„	0	256	0
3	2310	Chromnephrose	2	256	0
4	2445	„	8	256	0
5	2440	„	16	256	0
6	2225	Masuginephritis	16	256	0
7	2755	„	32	256	0

Da das Hühnereiweiß auch von der gesunden Niere ausgeschieden wird, ist die parenterale Zufuhr solchen Eiweißes zum Nachweis einer Zunahme der Permeabilität der Nierencapillaren nicht geeignet, sondern nur zur Untersuchung der Durchlässigkeit des Corpus ciliare. Wenn die Schä-

digung der Nierencapillaren untersucht werden soll, müssen solche Eiweißstoffe gewählt werden, die die gesunde Niere nicht ausscheidet, z. B. die Eiweißstoffe des Blutserums. Aus diesem Grunde wiederholten wir die Untersuchungen bei intravenöser Injektion von 10 ccm einer 30%igen Lösung von Menschenserum. Diese Versuche zeigen, daß solange die gesunde Niere von Kaninchen dem Serumeiweiß gegenüber einen Ultrafilter darstellt, die erkrankte Niere dasselbe Eiweiß durchläßt und dieses im Harn nachzuweisen ist. Da das Serumeiweiß bei Kaliumbichromatvergiftung in einer niedrigen Konzentration, bei der Masuglomerulonephritis in einer höheren Konzentration im Harn erscheint,

müssen wir annehmen, daß die artfremden Eiweißstoffe durch die Glomerulomembran passieren. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch *Asai* bei Cantharidin-nephritis. Obwohl die Capillaren der erkrankten Niere den artfremden Eiweißstoffen von größerem Molekulargewicht gegenüber verhältnismäßig im hohen Maße permeabel geworden sind, ist es in keinem Falle gelungen, das Menschenserum im Kammerwasser nachzuweisen. Es ist zu bemerken, daß der Endtiter des Menschenserums spezifisch präzipitierenden Kaninchenserums 1:16000 betrug.

Zusammenfassung.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigen also, daß vor dem Ausbruch der experimentellen Glomerulonephritis zweifellos die Symptome eines allgemeinen Gefäßspasmus wahrzunehmen sind. Eine Schädigung der Capillaren, eine Zunahme der Permeabilität konnte nur in den Nieren nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse unterstützten keineswegs die extrarenale Theorie der Nephritis, und wir können folglich das Nephrotoxin nicht als allgemeines Gefäßgift betrachten, wie es von *A. Weiß* auf Grund histologischer Untersuchungen zur Erklärung der präalbuminären Blutdruckerhöhung angenommen wird.

Vom praktischen Standpunkt aus heben wir die Bedeutung der frühzeitigen Wasserretention hervor, welche zu den Symptomen zu rechnen ist, die den Ausbruch einer diffusen Glomerulonephritis anzeigen.

Schrifttum.

Asai: Monogr. Acta dermat., ser. urol. 1928, Nr 1. — *Fahr*: Handbuch von *Lubarsch* und *Henke*, Bd. 6, Teil 2. Berlin 1934. — Verh. dtsh. path. Ges. Gießen 1935. — *Klin. Wschr.* 15 1 (1936). — *Fröhlich, A.*: Z. Immun.forsch. 20, 476 (1914). — *Grant* and *Rothschild*: J. of Physiol. 81, 265 (1934). — *Hemprich*: Z. exper. Med. 95, 304 (1935). — *Koch, F.*: Krkh.forsch. 5, 167 (1927). — Z. klin. Med. 102, 182 (1925); 115, 54 (1931). — *Korányi, A.*: Orv. Hetil. (ung.) 78, Nr 2 (1934). — *Korányi, A.* u. *A. Hámori*: Z. exper. Med. 96, H. 4 (1935). — Z. klin. Med. 129, H. 1 (1935). — *Korányi, A.* u. *E. B. Hatz*: Z. analyt. Chem. 97, H. 7/8 (1934). — *Kylin, E.*: Hypertoniekrankheit, 1930. — *Longcope, W. T.* and *F. M. Rockemann*: J. of Urol. 1, No 4 (1917). — *Masugi, M.*: Beitr. path. Anat. 91 (1933). — *Klin. Wschr.* 1935 I. — Zbl. inn. Med. 56 (1935). — *Munk*: Pathologie und Klinik der Nierenkrankheiten, 1925. — *Plesch, J.*: Zit. nach *Korányi, Alexander* von: Nierenkrankheiten. Berlin 1929. — *Rieder* u. *Balzer* mit *McGregor*: Z. exper. Med. 92, 518 (1934). — *Schlayer*: Verh. Kongr. inn. Med. München 1906. — *Schlayer* u. *Hedinger*: Dtsch. Arch. klin. Med. 90, 1 (1907). — *Schlayer* u. *Takayasu*: Dtsch. Arch. klin. Med. 98, 17 (1909). — *Weiß, A.*: Beitr. path. Anat. 96, 111 (1935). — *Volhard*: Nieren und ableitende Harnwege von *Bergmann-Staehelin*. Berlin 1931.