

(Mitteilung der Medizinischen Klinik der Kgl. ung. Franz Joseph-Universität
in Szeged-Ungarn [Direktor: Dr. *St. Ruzsnyák*, o. ö. Prof.])

Der Einfluß der Entnervung der Nieren auf die Masugi-Nephritis.

Von

Dr. Artur Hámori und Doz. Dr. András Korányi.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. Dezember 1937.)

In unserer früheren Mitteilung über diesen Gegenstand bestätigten wir die Angabe von *Masugi*, dem es gelungen ist, mit Hilfe des Nephrotoxins bei Kaninchen eine Erkrankung zu erzeugen, die im klinischen Verlauf und im pathologisch-anatomischen Bilde mit der diffusen Glomerulonephritis des Menschen eine weitgehende Ähnlichkeit aufweist. Die früheren zahlreichen Versuche, bei denen man mit den verschiedensten chemischen Stoffen, mit Bakterienemulsionen und Bakterientoxinen die experimentelle Nierenentzündung hervorzurufen bestrebt war, blieben durchwegs erfolglos. Die typischen Nierengifte, wie z. B. Uran, Chrom, Sublimat usw. verursachten vornehmlich die Entartung bzw. die Nekrose des Epithels der Nierenkanälchen. Es besteht demnach erst seit der Veröffentlichung *Masugis* — also seit 1933 — die Möglichkeit, der Klärung der Frage der Entstehung der Nierenentzündung auf experimentellem Wege näher zu kommen. Die Untersuchungen, die in den letzten Jahren — außer unseren — die *Masugi*-Nephritis zum Gegenstand hatten (*Hemprich*, *Weiß*, *Kashiwabara*, *Smadel* und seine Mitarbeiter, *Ehrich* und *Tsui*) trugen recht viel dazu bei, die verwickelten Vorgänge zu beleuchten, doch kann die Frage auch heute noch nicht als abgeschlossen gelten. Unsere hier mitgeteilten Versuche verfolgten den Zweck, die erste Phase in dem Krankheitsvorgang der akuten diffusen Glomerulonephritis festzustellen.

Im Vordergrund des Interesses steht die eigentümliche Blutleere-Capillarreaktion der Glomeruli; auf Grund dieser dachte *Volhard*, daß der Entstehung der Nephritis der Krampf der Nierenarteriolen voraus gehe. Diese Gefäßverengung, die mitunter bloß eine Teilerscheinung eines allgemeinen Gefäßkrampfes sei, sollte jene Nierenveränderungen verursachen, die in vieler Hinsicht an einen Entzündungsvorgang erinnern. *Fahr* hingegen ist der Ansicht, daß sich in der Niere dieselben entzündlichen Vorgänge abspielen, wie an irgendeiner anderen Stelle des Organismus. Da menschliche Leichen äußerst selten in den ersten Tagen der Nierenentzündung zur Obduktion gelangen, ist es einleuchtend, daß die Frage nur durch Tierversuche gelöst werden kann. *Hemprich* beobachtete daher das Frühstadium der *Masugi*-Nephritis und konnte

zeigen, daß die erste pathoanatomische Veränderung die Hyperämie der Glomeruli sei; er hält es auf Grund seiner Versuchsergebnisse für erwiesen, daß der Krankheitsprozeß mit einer allergischen Capillaritis beginne. Die Beobachtungen *Hemprichs* wurden durch *Weiß* bestätigt, der auch die Auffassung *Fahrs* durch Versuche unterstützen konnte. *Weiß* verabreichte Kaninchen mehrere Kubikzentimeter Nephrotoxin intravenös; am nächsten Tag führte er eine Laparotomie aus, wiederholte die Nephrotoxininjektion und beobachtete, ob die Nieren erblässen. 15 Minuten nach der Vergiftung wurde die eine Niere entfernt und histologisch verarbeitet. Da es nicht zum Erblässen der Nieren gekommen war und die Glomerulusschlingen zahlreiche rote Blutkörperchen enthielten, glaubte er den primären Angiospasmus ausschließen zu dürfen. Die der einen Niere beraubten Tiere erkrankten später an einer schweren Glomerulonephritis. — Obwohl diese Untersuchungen, die alle dem Institut *Fahrs* entstammen, einstimmig für den entzündlichen Ursprung der Glomerulonephritis zu sprechen scheinen, sind sie nicht durchwegs als beweiskräftig anzusprechen. Die Ergebnisse *Hemprichs* erbrachten nicht den gewünschten Beweis, da die histologischen Untersuchungen noch vor dem angenommenen Ausbruch der Nephritis ausgeführt worden waren. An den Versuchen *Weiß'* ist auszusetzen, daß die Gefäßreaktion eines Bauchorgans während der Laparotomie untersucht wurde. Beide Forscher versäumten das Messen des Blutdruckes; nun läßt sich aber nach unserer Meinung der Angiospasmus im Frühstadium ohne Bestimmung des Blutdruckes nicht beurteilen. Dies um so mehr, als es sowohl *Masugi* wie auch uns gelang nachzuweisen, daß der Blutdruck recht früh — noch vor dem Erscheinen des Eiweißes und Blutes im Harn — ansteigt; es kommt wahrscheinlich schon im latenten Stadium der Krankheit zur allgemeinen Gefäßverengung. Es blieb demnach auch weiterhin fraglich, ob nicht etwa der Krampf der innervierten Gefäße von ausschlaggebender Bedeutung für den Krankheitsvorgang sei, wie dies von *Volhard* angenommen wurde.

Bei unseren Versuchen beabsichtigten wir die Entwicklung der *Masugi*-Nephritis durch die Zerstörung der vasomotorischen Nierennerven zu beeinflussen und wählten damit einen neuen Weg zur Klärung des Wesens der Krankheit. Wir ließen uns durch folgende Überlegung leiten: sollte sich die Auffassung *Volhards* als richtig erweisen, dann müßten die Tiere mit entnervten Nieren trotz der Vergiftung gesund bleiben, da der Gefäßkrampf nicht zustande kommen kann, sobald die Vasomotoren durchschnitten sind; bewahrheitet sich jedoch die Ansicht *Fahrs*, dann ist ein schweres Krankheitsbild zu erwarten, da durch den Ausfall der regelnden Wirkung des Nervensystems die Entwicklung entzündlicher Vorgänge beschleunigt wird. *Klinge* und seine Mitarbeiter, konnten nämlich auf die fördernde Wirkung örtlicher Kreislaufstörungen bei allergisch-hyperergischen Entzündungen hinweisen; diese Kreislauf-

störungen konnten durch Kälte-, Wärme- oder mechanische Wirkungen sowie durch die Durchtrennung von Nerven hervorgerufen werden. Es sollen hier ferner die Versuche von *Kayserling* und *Mathies* erwähnt werden, wo ein großer Teil des Bauchsympathicus sensibilisierter Kaninchen exstirpiert wurde. Obwohl nun nachher Eiweiß, gegen das die Tiere sensibilisiert worden waren, in die Ohrvene injiziert wurde, gelang es dennoch, die schwerste anaphylaktische Gewebsreaktion durch die vorausgegangene Entnervung auf die Niere zu lokalisieren. Diese Reaktion gelangte in der Hyperämie, Stase, Fibrinthromben, Exsudation, Einwanderung von Leukocyten in das Interstitium und Nekrose zum Ausdruck.

Methodik. Bei der Bereitung des Nephrotoxins hielten wir uns — abgesehen von einer geringen Modifikation — an die Vorschrift von *Masugi*, wie dies in unserer diesbezüglichen früheren Mitteilung beschrieben worden ist.

Der Blutdruck der Kaninchen wurde nach dem Verfahren von *Grant* und *Rotschild* auf unblutigem Wege bestimmt: Die Ohrmuschel des Kaninchens wird zwischen eine Glasscheibe und eine Trommel geklemmt, deren eine Seite mit einem dünnen Gummiblatt, die andere mit einer Glasscheibe verschlossen ist. In die Trommel wird Luft gepumpt und die Höhe des Druckes bestimmt, bei dem die Pulsation der in der Mitte der Ohrmuschel verlaufenden Arterie aufhört. Wie bekannt, ist die vasomotorische Innervation des Kaninchens ziemlich starken Schwankungen unterworfen; *Masugi* durchtrennte daher zu Beginn der Versuche den *N. auricularis ventralis* und *dorsalis* und entfernte das Ganglion *cervicale superius*. Bei unseren früheren Versuchen, die wir in den Monaten November und Dezember ausgeführt hatten, gewannen wir den Eindruck, daß dieser Eingriff überflüssig sei und daß das Verfahren von *Grant-Rotschild* recht verlässliche Befunde ergebe, wenn man darauf achtet, daß die Tiere während des Messens ruhig bleiben. Als wir im Frühjahr 1936 die Versuche fortsetzen wollten, mußten wir zu unserer Überraschung bemerken, daß die unblutige Blutdruckbestimmung trotz größter Sorgfalt nicht gelingen will, da sich die Ohrenarterie der Kaninchen unregelmäßig kontrahiert. Dieses Verhalten der Tiere dürfte mit dem Umstand zusammenhängen, daß sich die Kaninchen im Frühjahr und Herbst in einem Erregungszustand befinden. Die erste derartige Periode beginnt etwa um den 15. März, die zweite etwa um den 15. September. In den Monaten Juli und August konnten wir die Blutdruckmessungen ebenso gut vornehmen wie seinerzeit im November und Dezember — zumindest vor der Operation. Nach der Operation erhielten wir leider in der Mehrzahl der Fälle wieder unverlässliche Werte; insbesondere in den ersten Tagen nach der Entnervung der Niere, da sich die Ohrenarterie der erregten Tiere unregelmäßig und schon zu einem Zeitpunkt kontrahierte, da es mit Hilfe der Trommel noch nicht gelungen war, auf die Ohrmuschel den Druck auszuüben, der dem Innendruck der Arterie entspricht. Dies veranlaßte uns, die Exstirpation des erwähnten Ganglions und die Durchtrennung der *N. auriculares* dennoch auszuführen. Zu betonen ist, daß mit dem Messen des Blutdrucks erst dann begonnen werden darf, wenn die durch den Eingriff verursachten Schmerzen in der Ohrmuschel bei der Blutdruckmessung nicht mehr zu bemerken sind. Unserer Erfahrung gemäß bedarf es hierzu einer Zeit von 2 Wochen. Um auch geringe Blutdruckschwankungen wahrnehmen zu können, ist es notwendig, vor dem eigentlichen Versuch den Blutdruck mehrere Tage hindurch öfters zu bestimmen. Auf Grund zahlreicher Beobachtungen können wir sagen, daß der Blutdruck bei verschiedenen Kaninchen recht starke individuelle Unterschiede aufweist (von 50—90 mm Hg). So erhält man z. B. im Frühjahr bedeutend höhere Normalwerte als im Sommer. Nach der

Ohroperation sind die Werte höher als vor derselben. Im Frühjahr sind auch die an verschiedenen Tagen gefundenen Werte stärkeren Schwankungen unterworfen als im Sommer oder im Winter, doch sind die Unterschiede auch so nicht größer als ± 5 mm Hg, falls sich das Kaninchen an die Untersuchung schon gewöhnt hat.

Die an der Niere ausgeführte Operation entspricht der periarteriellen Symphektomie. Die vasomotorischen Nerven der Niere verlaufen an beiden Seiten der Art. renalis (Abb. 1); ihre Durchtrennung bzw. Abtragung ist mit nicht geringen technischen Schwierigkeiten verbunden, doch gelingt dieser Eingriff nach gewisser Übung — wie aus dem nebenstehenden Mikrophotogramm zu ersehen — recht



Abb. 1. Vergrößerung ungefähr 1:20.

gut (Abb. 2). Nach gelungener Operation erweitert sich die Arterie und sie verliert ihren Tonus. Die Durchtrennung der vasomotorischen Nervenstämme der Niere genügt an sich, um die Erscheinungen, die wir als die Folge der gelungenen Entnervung kennen, hervorzurufen; die in rein anatomischem Sinne vollständige Entnervung ist nämlich — streng genommen — undurchführbar. Die feinsten Nervenfasern verlaufen in der Adventitia selbst und falls es auch gelingen sollte, diese von der Media vollkommen abzuschälen, würde man dennoch den erwünschten Zweck nicht erreichen, da man mit der Adventitia auch die Vasa vasorum entfernen müßte und die Gefäßwand infolge der schweren Ernährungsstörung abstürbe. Wir entschlossen uns daher schon zu Beginn unserer Versuche, die anatomische Entnervung mit der chemischen Entnervung zu ergänzen. Zu diesem Zweck verwendet man nach *Bayliss* im allgemeinen 5% Phenol, doch erwies sich Phenol in dieser Konzentration für die feinwandigen Gefäße der Kaninchenniere als ungeeignet. Die Tiere, die wir mit 5% Phenol behandelt hatten, erkrankten schwer, nahmen weder Nahrung noch Wasser zu sich und gingen infolge der Zerstörung der Nierenarterien meist unter den Erscheinungen der Anurie zugrunde. Unserer Erfahrung nach hat sich zur chemischen Entnervung der Nieren bei Kaninchen Phenol in der Konzentration von 2,5% bestens bewährt. Es kann hier auf die großen

technischen Schwierigkeiten, die uns die periarterielle Sympathektomie verursachte, nicht näher eingegangen werden; es soll aber nicht verschwiegen werden, daß wir recht viele Tiere infolge Thrombose der Vena renalis, Gehirnembolie, Verblutung aus der Art. renalis oder Verletzung der Wirbelsäule (zu starkes Zerren bei der Operation) verloren. Es kam sogar vor, daß das oberflächlich narkotisierte, auf dem Bauch liegende und auf den Operationstisch gespannte Tier sich bei der Durchtrennung der Nerven so stark bewegte, daß es ein Bein brach. Im Laufe der Versuche gestaltete sich unser Operationsverfahren folgendermaßen: Kaninchen in

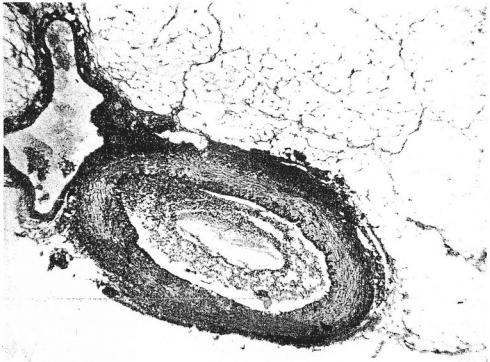


Abb. 2. Vergrößerung ungefähr 1: 20.

Seitenlage am Rande des Operationstisches, keine Befestigung der Beine, Äthernarkose. Aus dem Lumbocostalwinkel ausgehender, am Rande der geraden Rückenmuskeln abwärts verlaufender, etwa 10—12 cm langer Schnitt; stumpfes Freilegen der Nieren. Dabei ist zu beachten, daß die rechte Niere höher liegt als die linke. Sehr schonungsvolles Hervorziehen der Niere — von der Wirbelsäule nach außen — bis zur straffen Spannung der Art. und Ven. renalis, hierauf Freilegen dieser Gebilde mit der Knopfsonde. Nun wird die bloßliegende Arterie mit einem feinen Haken in die Höhe gehoben, die an der Seite verlaufenden beiden Nervenfasern mit einer feinen Pinzette auf einer möglichst großen Strecke herausgerissen und der lockere Anteil der Adventitia in der Länge von etwa 4 mm abgetragen; schließlich wird dieselbe Stelle mit 2,5% Phenollösung bis zum Erblassen der Arterie bestrichen. Nach dem Erblassen der Gefäßwand wird die überflüssige Phenollösung mit 70% Alkohol und hierauf mit physiologischer Kochsalzlösung abgespült. Schließen der Wunde mit Fasciennähten und Klammern. Durch die gut gelungene Operation erleidet die Niere keinen besonderen Schaden. Vorübergehend konnten wir geringe Albuminurie und mitunter vereinzelte rote Blutkörperchen sowie Zylinder im Sediment beobachten; keine Steigerung der Restnitrogenwerte.

Solange man noch mit technischen Schwierigkeiten zu kämpfen hat und es noch nicht versteht, mit der Niere genügend schonungsvoll umzugehen, kann es auch zu schwereren Schädigungen kommen. Zu Beginn unserer Versuche konnten

wir schwere Cylindrurie und in einem Fall makroskopisch sichtbare Hämaturie beobachten; diese Tiere waren zu weiteren Versuchen unbrauchbar. Das Gelingen der Entnervung gelangt in gesteigerter Diurese und in der deutlichen Senkung des Blutdrucks zum Ausdruck; diese Erscheinungen können verschieden lang anhalten und verschiedene hohe Grade erreichen. Mitunter ist die Steigerung der Diurese bloß gering, doch konnten wir auch außergewöhnlich starke Polyurie beobachten.

Verlauf der Versuche. Zunächst führten wir die zur Blutdruckbestimmung notwendige Operation aus (Gangl. cerv. sup. und N. auriculares); nachdem sich die Tiere von dieser vollkommen erholt hatten, wurde in einem Teile der Fälle die einseitige, in dem anderen Teile die beiderseitige Durchtrennung der Vasomotoren der Niere vorgenommen. Das Gelingen dieser Operation gelangt — wie erwähnt — im Auftreten der Polyurie und Blutdrucksenkung zum Ausdruck. Nachdem sich diese Erscheinungen voll entwickelt und die Kaninchen sich von der zweiten Operation erholt hatten, wurden die Tiere mit Nephrotoxin in verschiedener Menge und Konzentration intravenös vergiftet. Inzwischen wurden schon mehrere Tage vor der Sympathektomie das Verhältnis der Tagesmengen der eingeführten Flüssigkeit und des ausgeschiedenen Harnes, ferner die Schwankungen des Körpergewichtes beobachtet, der Blutdruck wiederholt bestimmt, der Harn — und später im fortgeschritteneren Stadium der Erkrankung — auch der Reststickstoff und die Eiweißfraktionen bestimmt. Schließlich verarbeiteten wir die Nieren histologisch, fertigten von der Arterie der operierten Niere Serienschnitte an und überprüften in den nach *Davenport* versilberten Präparaten, ob die Entnervung der Niere tatsächlich gelungen sei.

Ergebnisse. Aus der eingehenderen Beschreibung unserer Versuche wollen wir schon hier vorwegnehmen, daß es mit Hilfe der Entnervung der Niere nicht gelungen ist, das Auftreten der *Masugi*-Nephritis zu verhindern, sondern bloß die Entwicklung des Krankheitsbildes in einem gewissen Maß zu beeinflussen. Um die zwischen dem Krankheitsbild der entnervten und der nichtentnervten (Kontroll-) Tiere bestehenden Unterschiede, somit also die Wirkung der Operation beurteilen zu können, soll zunächst an der Hand eines schweren Falles der gewohnte Verlauf der *Masugi*-Nephritis aufgezeigt werden. Sodann wollen wir an zwei beiderseitig und einem einseitig entnervten Kaninchen zeigen, inwiefern die Entwicklung der experimentellen Nephritis durch die Zerstörung der Vasomotoren der Nierenarterie beeinflußt wird.

Fall Nr. 3 (Kontrolltier). Um die normalen Tagesschwankungen des Blutdrucks, des Körpergewichtes, der eingeführten Flüssigkeits- und ausgeschiedenen Harnmenge kennenzulernen, wird das Kaninchen mehrere Tage hindurch beobachtet. Da sich diese Werte als genügend unveränderlich erweisen, wird das 2300 g schwere Tier mit insgesamt 18 ccm Nephrotoxin vergiftet: 4 intravenöse Injektionen in 3 Tagen. Vom 8. Tage nach der ersten Injektion angefangen erscheint eine quantitativ bestimmbare Albuminurie sowie mikroskopische Hämaturie und Cylindrurie; daneben finden sich auch noch Nierenepithelien im

Harnsediment. Da vorher im Harn keine pathologischen Bestandteile zu finden waren, dürfen die ersten 8 Tage als latentes Stadium der Erkrankung aufgefaßt werden. Der Blutdruck, der vor der Vergiftung 55—60 mm Hg betrug, steigt allmählich auf 70 mm Hg; die präalbuminurische Blutdrucksteigerung ist demnach zweifellos nachweisbar. Die Tagesharnmenge nimmt von der letzten Injektion angefangen allmählich ab (vor derselben 60 ccm), um am Tage vor Auftreten der Nephritis einer vollständigen Anurie Platz zu machen; inzwischen ist das Körpergewicht von 2300 g auf 2400 g gestiegen. Der letztere Umstand ist offenbar als Zeichen einer frühen Wasserretention aufzufassen und darf — auch wenn noch keine Anurie besteht — zu jenen Verdachtsmomenten

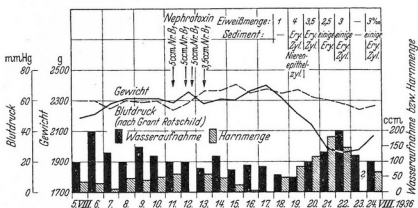


Abb. 3.

gezählt werden, auf Grund derer das Auftreten der Nierentzündung vorauszusehen ist. Zu bemerken ist, daß das Tier schon am 2. Tage der Vergiftung anurisch war, wahrscheinlich als Folge der schweren Vergiftung. Im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit verweigerte das Tier die Nahrungsaufnahme, es entwickelte sich eine schwere hypostenurische Polyurie, die eingeführten Flüssigkeitsmengen konnten mit der Diurese nicht Schritt halten, so daß es zur raschen Abnahme des Körpergewichtes kommt. Später bessert sich der Allgemeinzustand des Tieres wieder, es beginnt zuzunehmen, der Blutdruck sinkt auf den normalen Wert und bloß eine mäßige Albuminurie und Hämaturie bleiben bestehen (Abb. 3).

Fall Nr. 60 (beiderseitige Entnervung vor der Vergiftung). An der Hand dieses Falles soll gezeigt werden, welche Wirkung die Entnervung auf die Diurese bzw. auf die Entwicklung des latenten Ödems bei Nephritis ausübt. Vor der Operation schwankt der Blutdruck zwischen 55 und 65 mm Hg und die Harntagesmenge beträgt 10 ccm; das Körpergewicht bleibt unverändert. — An dieser Stelle wollen wir bemerken, daß unsere Versuchstiere nur Wasser und Hafer erhielten und daß sie unter diesen Versuchsbedingungen normalerweise nur wenig Harn von hohem spezifischem Gewicht ausschieden. — Vom 3. Tage nach der beiderseitigen

Entnervung angefangen entwickelte sich hochgradige Polyurie, die etwa eine Woche bestehen bleibt; größte Harnmenge am 4. Tage: 160 cm. Blutdrucksenkung am 4. Tage auf 35 mm Hg, an den nächsten Tagen wieder normale Werte. Da das Tier an den ersten Tagen nach der Operation keine Nahrung zu sich nahm, hauptsächlich aber da die eingeführte Flüssigkeit mit der ausgeschiedenen Harnmenge nicht Schritt halten konnte, sank das Körpergewicht des Tieres von 2400 g auf 1940 g. Vom 7. Tage nach der Operation angefangen beginnt sich das Tier zu erholen, es nimmt regelmäßig Nahrung zu sich, ist lebhaft und das Körpergewicht bleibt beständig; auch der Blutdruck zeigt keine wesentlichen Schwankungen mehr. Am 16. und 17. Tage nach der Operation

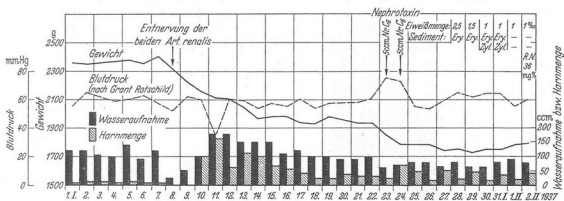


Abb. 4.

wird das Kaninchen mit insgesamt 10 ccm Nephrotoxin (Nr. C 6) vergiftet. In den ersten 6 Tagen nach der Vergiftung sind im Harn keine pathologischen Bestandteile zu finden, am 7. Tage tritt Albuminurie ($2,5^0/00$) mit roten Blutkörperchen im Sediment auf. Die ersten 6 Tage sind demnach als latentes Stadium der Krankheit aufzufassen, wobei das Körpergewicht des Tieres unter gleichzeitiger ausgiebiger Diurese von 1940 auf 1750 g sinkt. Da das Körpergewicht nicht nur nicht gestiegen, sondern sogar wesentlich gesunken ist, kann hier von einer Frühretention nicht die Rede sein. Der Blutdruck ist in den Tagen der Vergiftung von 60 mm Hg auf 75 bzw. 73 mm Hg gestiegen, nachdem kehrt er zu den Ausgangswerten zurück. Der Eiweißgehalt des Harnes sinkt in einigen Tagen von $2,5^0/00$ auf $1^0/00$, zugleich verschwinden die roten Blutkörperchen und Zylinder aus dem Sediment. Am 6. Tage nach der Vergiftung beträgt der Restnitrogenwert 36 mg-% (Abb. 4).

Fall Nr. 53 (beiderseitige Entnervung). Hier ist vornehmlich der Einfluß der periarteriellen Sympathektomie auf den arteriellen Blutdruck bzw. das Steigen des Blutdruckes zu beobachten, wie dieses bei diffuser Glomerulonephritis vorkommt. Der Blutdruck des unbeflußten Tieres läßt kaum wenige mm Hg Schwankungen erkennen. Nach der Operation sinkt der Blutdruck in 3 Tagen von durchschnittlich 55 mm Hg allmählich

auf 42 mm Hg; später kehrt der Blutdruck vorübergehend zur unteren Grenze der normalen Werte zurück, um schließlich bei 45 mm Hg zu verbleiben. An den der Entnervung folgenden 6 Tagen entleert das Tier fast zweimal soviel Harn als an den vorhergegangenen 6 Tagen; dabei sinkt das Körpergewicht von 2150 g auf 1820 g. Nachdem sich das Tier erholt hatte und keine weitere Senkung des Körpergewichtes zu verzeichnen ist, wird es am 13. und 14. Tage nach der Operation mit insgesamt 10 ccm Nephrotoxin vergiftet. Die Nephritis tritt am 6. Tage nach der ersten Injektion auf: 7 $\frac{0}{00}$ Eiweiß, ziemlich viel rote Blutkörperchen, sehr viel hyaline und mehrere granulierte Zylinder im Harn. Die ersten 5 Tage stellen demnach das latente Stadium dar. Inzwischen ist der Blutdruck von 42 auf 55 mm Hg gestiegen und erreicht, nach einer vorübergehenden Senkung, am Tage des Auftretens der Nephritis 58 mm Hg. Obwohl der Blutdruck im Verlaufe der Nephritis — von geringen Schwankungen abgesehen — im allgemeinen hohe Werte aufweist (insbesondere im Vergleich zu den Blutdruckwerten nach der Operation), so übersteigt diese Erhöhung des Blutdruckes (58 mm Hg) den normalen Durchschnittswert des Tieres vor der Operation (55 mm Hg) kaum um einige mm Hg. Das Tier erkrankte infolge der Vergiftung so schwer, daß es am 6. Tage nach Ausbruch der Nephritis zugrunde ging; durch die Entnervung wurde aber dennoch die Frühretention bzw. die Anurie verhindert, die bei so schweren Krankheitsbildern zu den gewohnten Erscheinungen gehört. Das Körpergewicht des Tieres nahm nach der Nephrotoxininjektion nicht zu, die Tagesmenge des Harnes nahm nicht ab, es kam sogar in den letzten Tagen zur hochgradigen hypostenurischen Polyurie, wobei das Körpergewicht von 1850 auf 1350 g gesunken ist. Während der ganzen Krankheit bestand schwere Albuminurie und Cylindrurie mit mikroskopischer Hämaturie; der kurz vor dem Exitus entleerte Harn enthielt auffallend viel Nierenepithelzellen. Restnitrogenwert in dem kurz vor dem Exitus entnommenen Blut 328 mg-% (Abb. 5).

Fall Nr. 87 (linksseitige Entnervung). Blutdruck des Kaninchens vor der Operation zwischen 70 und 75 mm Hg, am Tage der Operation 84 mm Hg, was unserer Erfahrung nach auf die Unruhe infolge des erlittenen Traumas zurückzuführen sein dürfte. Nach der vorübergehenden Steigerung sinkt der Blutdruck auf 62 mm Hg. Am 12. Tage nach der Operation stellt sich Polyurie ein; die Tagesharnmenge steigt von durchschnittlich 50 ccm auf 115 ccm. Am 13., 14. und 15. Tage nach der Entnervung Vergiftung mit insgesamt 23 ccm Nephrotoxin. Körpergewicht des Kaninchens vor der Vergiftung und 3 Tage nach derselben beständig. Nach der Vergiftung nimmt die ausgeschiedene Harnmenge allmählich ab, das Körpergewicht hingegen mäßig zu (von 1860 auf 1930 g), was einer mäßigen Frühretention entsprechen dürfte. Der Blutdruck steigt nach der Vergiftung allmählich von 62 mm Hg auf 80 mm Hg an, bevor noch Eiweiß im Harn erscheint. Die Nephritis tritt am 7. Tage

nach der Vergiftung auf; Eiweiß im Harn mehr als 24/100. An den nächsten Tagen nimmt das Tier keine Nahrung und kaum etwas Wasser zu sich, die Arterie der Ohrmuschel pulsiert so schwach, daß der Blutdruck bloß recht ungenau bestimmt werden kann und 12 Stunden später tritt bei

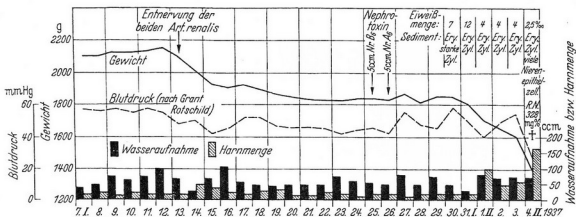


Abb. 5.

einem Restnitrogenwert von 276 mg-% der Exitus ein. In den letzten 12 Stunden bestand Anurie. Bei der Obduktion fand sich schwerste akute diffuse Glomerulonephritis in der Form der großen bunten Niere sowohl auf der operierten wie auch auf der nichtoperierten Seite (Abb. 6).

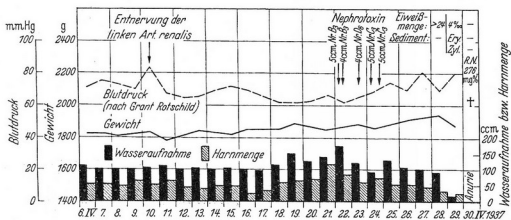


Abb. 6.

Aus den hier beschriebenen Krankheitsbildern ist zu ersehen, daß die operierten und vergifteten Kaninchen nach dem Ablauf einer gewissen Latenzzeit an Nierentzündung erkranken. Die Entwicklung des Krankheitsprozesses zeigt eine große Ähnlichkeit mit jenem der Kontrolltiere, nach der Entnervung sind jedoch im allgemeinen schwerere Anfangsalbuminurien, jedoch geringere mikroskopische Hämaturien zu beobachten. Der Blutdruck beginnt schon vor dem Ausbruch der Nephritis zu steigen; diese Erscheinung scheint demnach im wesentlichen von der Nervenversorgung der Niere unabhängig aufzutreten, sie erreicht allerdings nicht so hohe Werte wie ohne Entnervung. Infolge der Sympath-

ektomie kommt es nämlich zur Senkung des Blutdrucks, dieser kann hieraus ständig niedrig bleiben, so daß durch die etwas später auftretende Erhöhung des Blutdruckes auch bei schweren Erkrankungen die normalen Werte kaum übertroffen werden. Damit soll jener Ansicht Ausdruck verliehen werden, daß die bei der Nephritis zu beobachtende Erhöhung des Blutdruckes dem Wesen nach von der Nervenversorgung der Niere unabhängig sei. Auf die Einwirkung der Operation bleibt ferner nicht nur die Frühretention aus, sondern oft auch jene Anurie, die bei schweren



Abb. 7. Vergrößerung ungefähr 1:100.

Vergiftungen im latenten Stadium der Erkrankung regelmäßig anzutreffen ist. Die präalbuminurische Anurie bzw. die latente Ödembildung kann mit großer Wahrscheinlichkeit demnach auf die krampfartige Kontraktion der innervierten Nierengefäße zurückgeführt werden. Die Eiweißfraktionen zeigen keine wesentliche Verschiebung. Die Tiere können je nach der Menge und Konzentration des Nephrotoxins mehr oder weniger schwer erkranken und sogar auch an Urämie zugrunde gehen.

Anlässlich der pathoanatomischen bzw. histologischen Untersuchungen konnten wir in den entnervten Nieren sämtliche Anzeichen der allergisch-hyperergischen Entzündung antreffen: Hyperämie der Glomeruli, Vermehrung der Endothelzellen, Exsudation (Abb. 7) und selten auch Nekrose. Bei der bloß einseitigen Entnervung erkrankte nicht bloß die operierte, sondern auch die nichtoperierte Niere. Der Krampf der innervierten Nierengefäße kann demnach bei dem Zustandekommen des Krankheitsvorganges keine ausschlaggebende Rolle spielen, wie es *Ricker* und *Volhard* meinten.

In gewissem Sinne haben unsere Ergebnisse auch praktische Bedeutung. Bekanntlich wird die periarterielle Sympathektomie bzw. die Dekapsulation der Nieren auch beim Menschen bei verschiedenen Erkrankungen der Niere bzw. in verschiedenen Stadien der Nierenentzündung ausgeführt; die Anzeige dieser Operationen ist aber noch nicht genügend scharf umschrieben. Unsere Ergebnisse zeigen, daß durch die Durchtrennung der vasomotorischen Nerven der Nierenarterie die Anurie mit der größten Wahrscheinlichkeit behoben werden kann. Bei überaus hohem Blutdruck ist zu hoffen, daß der Blutdruck nach der Entnervung sinke, die Besserung des Grundleidens, der Nierenentzündung darf aber von der Operation nicht erwartet werden.

Zusammenfassung.

Die Verfasser versuchten die erste Phase der akuten diffusen Glomerulonephritis zu klären, sie beeinflussten daher die Entwicklung der *Masugi*-Nephritis durch die Durchtrennung der Vasomotoren der Niere. Infolge der Wirkung dieser Operation bleibt die präalbuminurische Anurie bzw. die Wasserretention aus, die latente Ödembildung kann demnach durch den Krampf der innervierten Nierengefäße verursacht werden. Obwohl es bei den denervierten Tieren zu einer geringeren Erhöhung des Blutdruckes kommt als bei den nichtdenervierten, gewannen die Verfasser dennoch den Eindruck, daß die bei der Nierenentzündung zu beobachtende Erhöhung des Blutdruckes von den Kreislaufverhältnissen der Niere unabhängig sei. Die Kaninchen, an denen die Entnervung der Niere ausgeführt worden war, erkrankten und gingen je nach der Menge und Konzentration des verwendeten Nephrotoxins an Urämie zugrunde. Die Ergebnisse lassen sich demnach mit der Auffassung *Volhards* nur schwer in Einklang bringen; in bezug auf das Zustandekommen der Nierenveränderungen bei Nephritis scheint eher die Ansicht *Fahrs* zu Recht zu bestehen. In praktischer Hinsicht haben die Ergebnisse zur Klärung der Anzeige der Nierenentnervung beim Menschen beigetragen.

Schrifttum.

- Ehrich, W. E.*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **35**, 576 (1937). — *Fahr, Th.*: Handbuch von *Lubarsch* und *Henke*, Bd. 6, Teil 2. Berlin 1934. — Verh. dtsh. path. Ges. Gießen 1935. — *Klin. Wschr.* **1936 I**, 505. — *Grant* and *Rotschild*: J. of Physiol. **81**, 265 (1934). — *Hemprich, R.*: Z. exper. Med. **95**, 304 (1935). — *Kashiwabara, M.*: Mitt. Path. (Sendai) **8**, 371 (1935). — *Kaysersling, H.* u. *W. Mathies*: Virchows Arch. **295**, 458 (1935). — *Korányi, Andr.* u. *A. Hámori*: Z. klin. Med. **130**, 774 (1936). — *Masugi, M.*: Beitr. path. Anat. **91**, 82 (1933); **92**, 429 (1934). — *Klin. Wschr.* **1935 I**, 373. — *Zbl. inn. Med.* **56** (1935). — *Smadel, J. E.*: J. of exper. Med. **64**, 921 (1936). — *Ricker*: Nach *Volhard*. — *Smadel, J.* and *L. E. Farr*: J. of exper. Med. **65**, 527, 541 (1937). — *Swift, H. E.* and *J. E. Smadel*: J. of exper. Med. **65**, 557 (1937). — *Tsui, S.*: Beitr. path. Anat. **98**, 425 (1937). — *Volhard*: Nieren und ableitende Harnwege von *Bergmann-Stachelin*: Berlin 1931. — *Weiß, A.*: Beitr. path. Anat. **95**, 111 (1935).