

Abb. 4. - Acetylcholinherzstillstand, verhindert durch Rivanol  $10^{-6}$ (R6) und im Vergleich dazu durch Adrenalin  $10^{-6}$ (AD6).  
A6 = Acetylcholin  $10^{-6}$ .  
+ = Ringerwechsel.

prüft. Schon SCHAUMANN<sup>1</sup> hatte einen fördernden Einfluß von Rivanol auf die Herzaktion erwähnt, andere Untersucher von Derivaten der Acridinreihe kamen zu anderen Ergebnissen (HEATHCOTE<sup>2</sup>, JANNER<sup>3</sup>).

Die eigenen Versuche ergaben, daß alle Qualitäten der Herzaktion, falls diese eine Schädigung durch KCl oder Acetylcholin erfuhr, im positiven Sinne durch bestimmte Konzentrationen der A.D. beeinflußt wurden.

Die Rivanolwirkung, die sich bei der Behebung des Acetylcholin-Herzstillstandes am wirksamsten erwiesen hatte, war bereits in der Konzentration  $10^{-6}$  deutlich sichtbar. Adrenalin wirkte gleich stark wie Rivanol (Abb. 4). Während Adrenalinzusatz zum normal schlagenden Herzen eine Zunahme der Hubhöhe verursacht, bleibt diese durch A.D.-Zusatz unverändert. *Atropinum sulfuricum* erwies sich nur 10mal stärker wirksam als Rivanol.

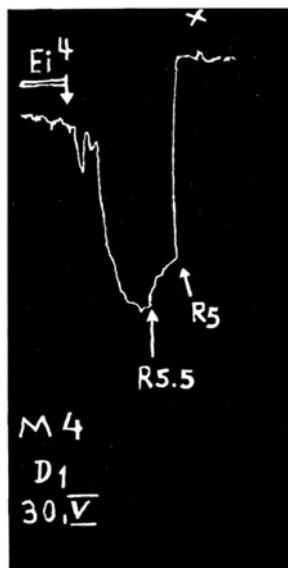


Abb. 3. - Aufhebung der anaphylaktischen Darmkontraktur durch Rivanol. R 5.5 = Rivanol  $5 \cdot 10^{-5}$ , R 5 = Rivanol  $10^{-5}$ , Ei 4 = Hühnerei-Eiweiß  $10^{-4}$ . + = Tyrodewechsel.

Der durch 0,7%ige KCl-Ringerlösung verursachte Herzstillstand wurde von allen 4 A.D. in der Konzentration  $10^{-6}$  glatt behoben. Die bereits in der ersten Minute schädigende Konzentration (sichtbar an der Abnahme der Hubhöhe des schlagenden Herzens) betrug bei Rivanol und Trypaflavin 5 mal  $10^{-3}$ , bei Atebrin und Nitroacridin 3582  $10^{-4}$ .

Antistinzusatz konnte in keiner Konzentration einen positiven Effekt am acetylcholingeschädigten Herzen auslösen, ja es verursachte schon in der Konzentration

5 mal  $10^{-4}$  in der ersten Minute eine deutliche Abnahme der Hubhöhe.

Die Versuche an Herz und Darm deuten darauf hin, daß die A.D. die biologisch hochwirksame Substanzen darstellen, ähnlich dem Atropin, die Acetylcholinwirkung blockieren können. Am Darm erstreckt sich diese Wirkung auch auf das muskulär angreifende Bariumchlorid und im besonderen Maße auf das Histamin. Dieser Effekt sowie die Lösung der Eiweißkontraktur im Schulz-Daleschen Versuch lassen darauf schließen, daß die A.D. anaphylaktisches Geschehen positiv beeinflussen. Die günstige Wirkung gewisser A.D. auf den Verlauf von Infektionen und besonders toxischen Darminfektionen, wobei ja histaminbildende Bakterien eine große Rolle spielen, wird dadurch erklärt. Es wäre interessant, die Wirkung der A.D. in bezug auf eine allgemeine Spasmyolyse und Beeinflussung der Herzaktion in therapeutischen Gaben am Menschen zu beobachten.

Die Farbwerke Hoechst, Frankfurt a.M., stellten mir dankenswerterweise die hier angeführten Acridinderivate für die Versuche zur Verfügung.

H. MÜSSBICHLER

Zoologisches Institut der Universität Graz, den 30. November 1950.

#### Summary

The A.D. Atebrin, Rivanol, Nitroacridin No. 3582 have a spasmolytic effect on the spontaneous activity of the isolated ileum of the guinea pig, also on contractions caused by histamine, acetylcholine  $\text{BaCl}_2$  and sensitizing protein.

The histamine suppressing effect of Rivanol and Atebrin is larger than that of acetylcholine.

The A.D. accelerate in concentrations of  $10^{-6}$ - $10^{-5}$  the chronotropy and raise the inotropy, if the latter are decreased by acetylcholine or KCl.

The efficiency of A.D. on the isolated ileum and the isolated heart are compared with that of atropine, adrenalin, and antistin.

#### Die Beeinflussung der Masugi-Nephritis durch Cortison

Die experimentell durch nephrotoxisches Serum ausgelöste Masugi-Nephritis kommt in ihrem klinischen wie pathologisch-anatomischen Bilde der menschlichen diffusen Glomerulonephritis unter allen experimentellen Nierenerkrankungen zweifellos am nächsten. Nach MASUGI und den späteren Untersuchern handelt es sich um eine allergische Reaktion zwischen der Niere des Versuchstieres, zum Beispiel des Kaninchens, und dem nephrotoxischen Antinieren-Antikörper enthaltenden Serum, zum Beispiel der Ente. In der Folge zeigte es sich aber, daß diese Reaktion offenbar nicht so einfach ist, sondern daß dabei die Anwesenheit von Antikörpern des Versuchstieres gegen das injizierte Entenserum irgendwie beteiligt sein muß. Für einen solchen komplexen Mechanismus sprach die Latenzzeit zwischen Injektion des nephrotoxischen Serums und der Ausbildung der

<sup>1</sup> O. SCHAUMANN, Beiheft Arch. Schiffs- und Tropenhyg. 32, 170 (1928).

<sup>2</sup> A. HEATHCOTE und A. L. URQUART, J. Pharm. exp. Ther. 38, 145 (1930).

<sup>3</sup> J. JANNER, Schweiz. Z. Path. und Bakt. 11, 289 (1948).

Nephritis und ferner die Beobachtung<sup>1</sup>, daß die Bildung dieser Antikörper durch Ganz-Röntgenbestrahlung des Versuchstieres unterdrückt und dabei mit dem nephrotoxischen Serum keine Nephritis mehr ausgelöst werden kann.

Die neuesten Beobachtungen, nach welchen Cortison eine antientzündliche, vor allem aber eine hemmende Wirkung auf die Mesenchymreaktion ausübt, veranlaßte, Cortison in Fällen von Glomerulonephritiden und Nephrosen<sup>2</sup> und auch bei der experimentellen Masugi-Nephritis<sup>3</sup> anzuwenden. Die Resultate sind aber uneinheitlich. So wurden von einzelnen Autoren Erfolge, von andern aber keinerlei Einwirkung beobachtet. Dies veranlaßte uns, bei unseren Arbeiten über die Masugi-Nephritis die Verwendung von Cortison ebenfalls zu studieren.

**Methodik.** Enten wurden mit blutfreiem Kaninchensorganebrei zweimal wöchentlich, insgesamt etwa 60mal, intraperitoneal sensibilisiert. Das von diesen Enten gewonnene nephrotoxische Serum wurde durch Erhitzen auf 56 Grad während 30 Minuten inaktiviert und hierauf ausgewachsenen Kaninchen von 2,9–3,5 kg i.v. appliziert. Auf diese Weise wurden in einer ersten Versuchsserie drei Tiere mit Cortison und drei ohne Cortison behandelt. Den Cortison-Tieren wurden drei Tage vor der Injektion und an den darauffolgenden 6 Tagen je 25 mg Cortison pro kg injiziert. Nur ein Tier erhielt Cortison bis zum 21. Tage. Zur Erzeugung der Nephritis genügte eine einmalige Injektion von 3 cm<sup>3</sup> unseres sehr nephrotoxischen Serums, um in 100% der Tiere eine Nephritis auszulösen.

Bei allen Kaninchen wiesen wir das injizierte, im Blut zirkulierende nephrotoxische Entenserum sowie die Bildung von Antikörpern gegen dieses Serum mit der Präzipitationsmethode nach.

Sämtliche Tiere wurden am 10. Tag nach der Injektion des nephrotoxischen Serums einseitig nephrektomiert und die überlebenden Tiere am 21. Tage getötet.

**Ergebnisse.** Ein deutlicher Unterschied zwischen Kontrolltieren und den mit Cortison behandelten zeigt sich schon in der Überlebensdauer. So gingen zwei Kontrolltiere am 7. bzw. 9. Tag nach der Injektion spontan zugrunde, während die Cortison-Tiere die am 10. Tag nach der Injektion durchgeführte einseitige Nephrektomie um 5 bzw. 8 Tage überlebten. Die beiden überlebenden Tiere wurden am 21. Tage getötet.

Auch der Gewichtsverlauf zeigt charakteristische Unterschiede: Während die Gewichtskurve der Nicht-Cortison-Tiere stationär blieb oder leicht stieg, zeigten die Cortison-Tiere vom Momente der Applikation des nephrotoxischen Serums an einen starken Gewichtsabfall bis zum Tode von im Durchschnitt 700 g.

Das zirkulierende Entenserum ließ sich in beiden Serien im Blute der Kaninchen gleich lang (i. a. 5–7 Tage) und gleich intensiv nachweisen.

Demgegenüber ergibt die Bestimmung der Antikörper gegen das Entenserum einen frappanten Unterschied zwischen unbehandelten und cortisonbehandelten Tieren. Die unbehandelte Serie zeigt durchwegs einen raschen und hohen Anstieg des Titers auf Werte zwischen 128 und 256; bei einem Tier fanden wir noch nach 21 Tagen einen AK-Titer von 1:64. Bei den cortisonbehan-

delten Tieren stiegen die Antikörper nur auf 1:32 bzw. 1:64 an; sie konnten bei einem Tier überhaupt nicht nachgewiesen werden. Nach 21 Tagen waren beim Kontrolltier keine Antikörper mehr vorhanden.

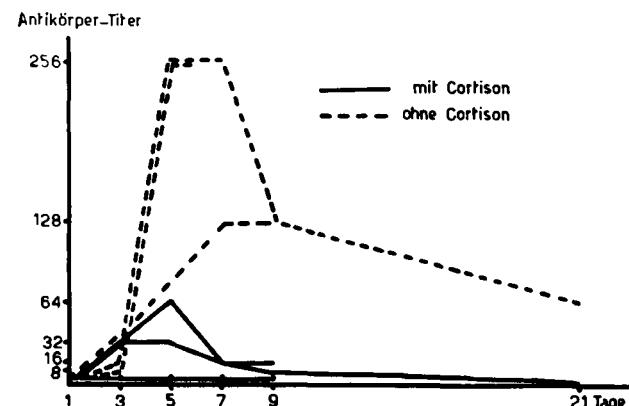


Abb. 1. – Antikörpertiter der Kontroll- und cortisonbehandelten Kaninchen nach Applikation von nephrotoxischem Entenserum.

In histologischer Beziehung ist der Unterschied zwischen beiden Gruppen noch frappanter. Die spontan am 7. bzw. 9. Tag gestorbenen unbehandelten Tiere und ebenso die am 10. Tag beim Kontrolltier entnommene Niere zeigen das typische Bild einer sehr ausgedehnten akuten diffusen Glomerulonephritis. Die Proliferation des Schlingenendothels der Glomerula und diejenige des Kapselepithels sind schon sehr deutlich. Die oxydasepositiven Zellen innerhalb und besonders außerhalb der Glomerula sind sehr stark vermehrt. Man findet zahlreiche Schlingenthromben. Die Basalmembranen der Glomerulumschlingen sind schwer verquollen, zeigen aber noch keine Aufsplitterung. Im Interstitium besteht eine mäßige herdförmige entzündliche Infiltration. Das am 14. Tag spontan gestorbene Cortison-Tier zeigt in der noch restierenden Niere eine sehr starke Membranverquellung der Glomerulumschlingen, während das Kapselepithel nur ganz vereinzelt Proliferationen erkennen läßt. Die Endothelzellen sind ziemlich diffus gequollen

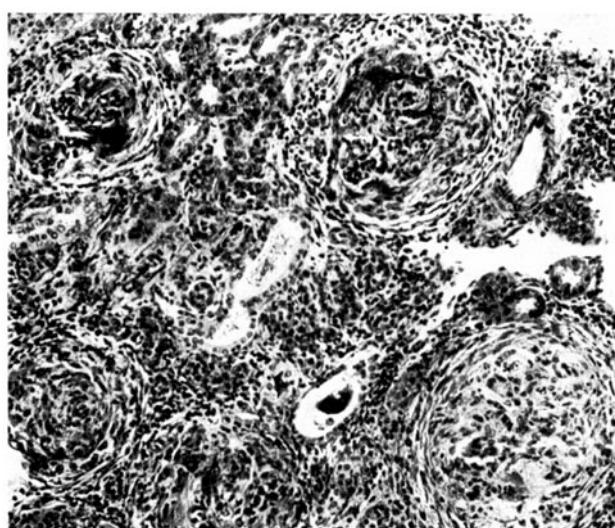


Abb. 2. – Kontrolltier, 20 Tage nach Injektion des nephrotoxischen Serums: Schwere diffuse Glomerulonephritis mit allgemeiner Halbmondbildung und interstitieller Entzündung. Wegen der periglomerulären Bindegewebswucherung erscheinen die Glomerula stark vergrößert (Vergrößerung 150×).

<sup>1</sup> C. F. KAY, Amer. J. Med. Sci. 204, 483 (1942).

<sup>2</sup> E. B. FARNSWORTH, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 74, 57 (1950); 74, 60 (1950). – N. M. KEITH, M. H. POWER und G. W. ZAUGHERTY, Proc. Staff Meetg. Mayo Clinic 25, 491 (1950).

<sup>3</sup> D. B. HACKEL, A. G. PORTFOLIO und T. D. KINNEY, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 74, 458 (1950).

und zeigen vereinzelte Mitosen. Die Nieren der beiden am 18. bzw. 21. Tage untersuchten Cortison-Tiere lassen ein ähnliches Bild erkennen, wie es die unbehandelten Tiere am 7. bzw. 9. Tage nach der Injektion geboten haben. Die proliferativen Veränderungen treten aber gegenüber den dysorotischen (Membranverquellung, Ödem) immer noch stark in den Hintergrund. Dies gilt besonders für das am 20. Tage getötete Tier, welches bis zu diesem Moment mit Cortison behandelt worden war. Die proliferative Komponente beschränkt sich hier auf eine ganz geringgradige Endothelproliferation der Glomerulumschlingen, während das Kapselfepithel praktisch noch kaum Wucherungen erkennen lässt. Bei dem am 21. Tage getöteten Kontrolltier stehen dagegen die proliferativen Veränderungen im Vordergrund, und fast sämtliche Glomerula zeigen plumpe «Halbmonde».

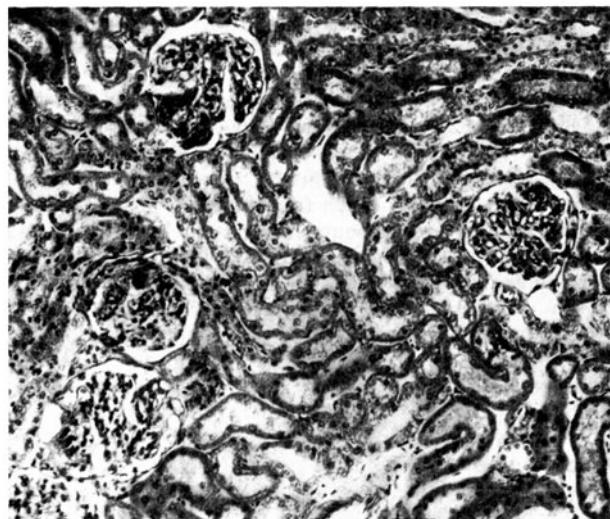


Abb. 3. — Cortisonbehandeltes Tier, 20 Tage nach Injektion des nephrotoxischen Serums: Vereinzelte Schlingenthrombosen mit beginnender Kapselwucherung. Noch keine interstitielle Mitbeteiligung (gleiche Vergrößerung wie Abbildung 2).

**Diskussion.** Unsere eigentlich nur als Pilotversuche unternommenen Experimente lassen trotz der kleinen Zahl von Tieren schon mit aller Deutlichkeit erkennen, daß die durch nephrotoxisches Serum erzeugte diffuse Glomerulonephritis durch gleichzeitige Cortison-Behandlung zumindest temporär unterdrückt werden kann. Noch am 10. Tage, das heißt 4 Tage nach Absetzen der Cortison-Applikation, zeigten die Kaninchennieren nicht die geringsten glomerulär-nephritischen Veränderungen. Die geringgradigen Membranveränderungen, welche am 10. Tage bei den Cortison-Tieren festgestellt wurden, führen wir in Analogie zu früheren Untersuchungen<sup>1</sup> auf eine direkte Wirkung des Fremderums auf die Membranen zurück. Erst später, am 15., 18. und am 21. Tage, findet man typische histologische Bilder, welche aber gegenüber den Befunden bei nicht behandelten Tieren weit geringfügiger sind.

Diese Beobachtung ist pathogenetisch von großem Interesse. Unsere Versuche zeigen, daß durch das Cortison die Antikörperbildung gegen das nephrotoxische Entenserum wenn auch nicht stets völlig unterdrückt, so doch stark gehalten wird, obschon das nephrotoxische Serum im Blute der Kaninchen beider Versuchsreihen in gleicher Weise nachgewiesen werden kann. Die

primäre Antigen-Antikörper-Bindung, wie sie in der Kaninchenniere fast momentan erfolgen soll<sup>1</sup>, führt somit als solche noch nicht zur Gewebereaktion einer Glomerulonephritis. Eine solche Reaktion kann noch lange Zeit hinterher, wenn offenbar keine nephrotoxischen Antikörper mehr im Blute zirkulieren, im Gewebe stattfinden. An dieser Reaktion scheinen die Antikörper des Versuchstieres gegen das nephrotoxische Serum beteiligt zu sein. Diese Reaktion wird nun, gleich wie die Bildung der Antikörper, durch das Cortison wenn auch nicht völlig aufgehoben, so doch wesentlich verzögert und gemildert.

O. SPÜHLER, H. U. ZOLLINGER,  
M. ENDERLIN und H. WIPF

Medizinische Universitäts-Poliklinik und Pathologisches Institut der Universität Zürich, den 25. November 1950.

#### Summary

In a first series of experiments we could show that cortisone inhibits the formation of rabbit antibodies against nephrotoxic duck serum. Approximately parallel thereto the tissue reaction of a diffuse glomerulonephritis is, if not entirely suppressed, none the less temporally and in regard to its intensity also essentially retarded. These experiments are being continued upon a broader basis.

<sup>1</sup> H. SARRE und H. WIRTZ, Arch. klin. Med. 189, 1 (1942).

#### Unabhängigkeit der Bildung des Fremdkörpergranuloms und seiner Beeinflussung durch Compound E von der Hypophyse

In einer früheren Mitteilung haben wir beschrieben, daß Cortisone eine ausgesprochene hemmende Wirkung auf die Bildung von in bestimmter Weise hervorgerufenen Fremdkörpergranulomen besitzt. Gleichzeitig mit der Hemmung der Entwicklung des Fremdkörpergranuloms tritt im allgemeinen eine parallele Hemmung des Wachstums der Tiere ein<sup>1</sup>. Die «Parallelität» zwischen der Wirkung auf das Gesamtwachstum und die Entwicklung des Fremdkörpergranuloms legt den Gedanken nahe, daß allgemeine Wachstumsfaktoren in diesem Vorgang eine Rolle spielen. Es schien daher interessant, zu prüfen, welche Rolle die Hypophyse in diesem Geschehen einnimmt, und zwar einerseits, ob die Entwicklung des Fremdkörpergranuloms am hypophysenlosen Tier in gleicher Weise erfolgt wie am Normaltier, und andererseits, ob die Hemmung der Entwicklung des Granuloms durch Cortisone in gleicher Weise beim normalen wie beim hypophysenlosen Tier hervorgerufen werden kann.

Es besteht eine gewisse Schwierigkeit bei der Durchführung dieser Versuche darin, daß die normalen Ratten während der Versuchsperiode an Gewicht zunehmen, während die hypophysenlosen etwa auf dem Körpergewicht zur Zeit der Operation stehenbleiben. Die Tiere beider Gruppen wurden mit annähernd gleichem Gewicht eingesetzt.

Die Versuche wurden in der gleichen Weise durchgeführt, wie bereits früher von uns beschrieben<sup>2</sup>. Wattepreßlinge wurden subkutan implantiert und am sechsten Tage auf Feucht- und Trocken-Gewicht, Zellzusammensetzung usw. untersucht. Die Hypophysek-

<sup>1</sup> B. B. WELLS und E. C. KENDALL, Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 15, 324 (1940). — D. J. INGLE, Endocrinology 29, 649 (1941). — C. A. WINTER, R. H. SILBER und H. C. STOERK, Endocrinology 47, 69 (1950).

<sup>2</sup> R. MEIER, W. SCHULER und P. DESAULLES, Exper. 6, 469 (1950).