

# Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin.

Bd. XCI. (Neunte Folge Bd. I.) Hft. 3.

## XIX.

### Zur Klinik und pathologischen Anatomie der diphtherischen Nephritis.

Von Dr. P. Fürbringer, Prof. e. o. zu Jena.

Seit Decennien ist die Thatsache bekannt, dass schwere Fälle von Rachendiphtherie sich gern, auch bei Mangel beträchtlicheren Fiebers oder von Stauungsscheinungen, mit erheblicher Eiweiss- und Cylinderausscheidung durch den Harn compliciren. Allein die Grundlage dieser Erscheinungen ist zur Zeit noch wenig untersucht. In den Lehrbüchern und einschlägigen Journalaufsätzen finden wir fast regelmässig die „Nephritis diphtherica“ dicht neben die Scharlachnephritis gestellt, als ob beide Prozesse sich ganz selbstverständlich entsprächen. Nur in der allerneuesten Zeit scheinen sich, nachdem die Kenntniss der Albuminurie als solchen von Engländern und Franzosen ausgegangen, drei deutsche Forscher, um vorläufig von den Letzerich'schen Befunden aus dem Jahre 1872 abzusehen, eingehender mit dem Studium des anatomischen Prozesses beschäftigt zu haben: Oertel, Weigert und Wagner, neben ihnen in Frankreich Brault.

Der erstgenannte Autor<sup>25</sup> findet in den schwersten Fällen eine in bedeutendem Grade geschwellte, in Rinde und Mark hyperämische Niere mit bis linsengrossen Hämorragien und histologisch die Epithelien körnig getrübt, das Lumen der Kanäle fast völlig

verschliessend, zum Theil zusammengeballt, rothe Blutkörperchen in Kanälchen und Kapseln, das Stroma infiltrirt mit Lymphkörperchen, welche bisweilen in dichten Reihen die Kapselmembran umschliessen. Weigert<sup>40</sup> constatirt, insoweit er überhaupt die Nierenaffection bei Diphtherie als mit Interstitialveränderungen einhergehend zur wahren Nephritis zählt, eine Parallelform der bekannten acuten (hämorrhagischen) Nierenentzündung, eine „vergrösserte gelbe oder gelblich-weiße Niere“ mit trüber Schnittfläche, inconstanten und stets spärlichen Blutungen, eine Form, welche, mikroskopisch von der gewöhnlichen acuten Nephritis sich nur durch grössere Extensität und Intensität der Verfettung unterscheidet, auch bei septischen Prozessen und Scharlach gefunden werde. Nach Wagner<sup>38,39</sup>, dem wir die genauesten — zwei Seiten füllenden — Aufschlüsse verdanken, gehört der acute Morbus Brighthii bei Diphtherie am wahrscheinlichsten seiner „dritten“ (nach der neuesten Darstellung „zweiten Haupt-“) Form an, die ebenfalls zugleich bei Scharlach beobachtet werde, und eine „mässig grosse, blasse Niere“ repräsentirt. Er beschreibt, um hier nur des Wesentlichsten zu gedenken, ein wenig vergrössertes, etwas weiches, anämisches Organ mit graurothlicher, bisweilen in's Gelbe fallender Schnittfläche, erweiterten Rindenkanälchen mit albuminös-fettig getrübten Epithelien, meist ohne Hämorrhagien, mit ziemlich normalen Glomerulis, wenig verändertem (höchstens etwas gequollenem bzw. verfettetem) Kapselepithel und meist unversehrtem Stroma. Nicht un wesentlich von diesen Darstellungen weichen Brault's<sup>5</sup> Befunde ab, welche in Hyperämien (starker Füllung aller Capillaren), Durchtritt von farbigen und farblosen Blutkörperchen in die Kapseln und Kanälchen und einer den Veränderungen bei Cantharidenvergiftung entsprechenden Läsion der Epithelien sowie Katarrh der ausführenden Kanäle bestehen. Hervorgehoben wird der Mangel von interstitiellen Prozessen.

Die Spärlichkeit der vorliegenden Befunde mit ihrer unvollenkommenen Uebereinstimmung war für mich Veranlassung zur Vornahme weiterer methodischer Untersuchungen. Das Substrat derselben bilden 10 schwere und wesentlich durch Allgemein-infection letale Fälle, welche aus einer besonders bösartigen, über unsere ganze Stadt verbreiteten, unter Kindern und Erwachsenen Opfer fordernden Epidemie im verflossenen Winter und einer zweit-

ten kurzen, indess nicht minder schweren, auf eine hiesige Mädchenklasse beschränkten Frühlingsepidemie stammen. Sämtliche Fälle im Alter von  $\frac{3}{4}$ ,  $1\frac{1}{2}$ , 3,  $3\frac{1}{2}$ , 4,  $4\frac{1}{2}$ , 7, 8, 11 und 18 Jahren habe ich selbst auf meiner Abtheilung und poliklinisch beobachtet. Der Liberalität unseres pathologischen Anatomen, des Herrn Hofrath Müller verdanke ich es, dass das Leichenmaterial in frischem Zustande, in einigen Fällen wenige Stunden nach dem Tode, in meine Hände gekommen.

Es liegt nicht in meiner Absicht, die Resultate meiner Beobachtungen von Fall zu Fall zu verzeichnen oder in Tabellen zu geben, um so weniger, als, wie ich jetzt der Zusammenstellung meiner Aufzeichnungen entnehme, für die Zwecke der vorliegenden Arbeit ein zusammenfassender, von den schwersten Fällen ausgehender Ueberblick der klinischen Harnverhältnisse, des Sections- und histologischen Befundes sehr wohl gestattet ist. Bemerkenswerthe Abweichungen des Einzelfalles sollen eigens Erwähnung finden; von einigen anderen zum Theil früher beobachteten, gleichviel ob genesenen oder letalen Fällen ohne anatomischen Befund werde ich, insoweit sie gegenüber den bereits in der Literatur vorliegenden, gut übereinstimmenden Angaben Besonderheiten darstellen, ingleichen von Nebenbefunden überhaupt, nur flüchtige Notiz geben.

Was zunächst die thatsächlichen klinischen Harnverhältnisse anlangt, so war vor Allem die Verminderung der Tagesausfuhr auffallend, und zwar eine Verminderung, die, wie auch Jacobi<sup>15</sup> fand, weder durch Stauungserscheinungen noch Fieber allein erklärt werden konnte. Ich finde sie auch in jenen Fällen, wo weder ausgesprochene Respirationsstörungen noch bemerkenswerthe Temperaturerhöhungen beobachtet wurden, verzeichnet; so bei einem  $3\frac{1}{2}$ -jährigen Knaben während 4 Tage eine zwischen 300 und 500 ccm schwankende Tagesmenge; bei einem 18jährigen Mann, der am Tage der Aufnahme nahezu 1900 ccm entleerte, sank die Ausfuhr am nächsten Tage mit dem Eintritt schwerer Allgemeinerscheinungen auf 800, am 3. Tage auf 550 ccm bei sehr mässigem Fieber; durch secundären Croup wurde bei einem 4jährigen Mädchen die vordem schon erheblich verminderte Ausscheidung auf kaum 100 ccm herabgedrückt. Vollständige Anurie kam nie zur Beobachtung. Ueber die Ursachen der verminderten Harnausscheidung s. w. u. Das nur bei complicirenden Stauungserscheinun-

gen beträchtlich absolut gesteigerte specif. Gewicht hingegen zeigte durchweg eine ausgesprochene relative Verminderung, meist schwankte es zwischen 1010 und 1020. Die sehr mangelhafte, in einigen Fällen Tage lang geradezu fehlende Nahrungsaufnahme Seitens der schwer darniederliegenden kleinen Patienten dürfte schon an und für sich zur Erklärung einer beträchtlichen Verminderung der Harnstoffausfuhr ausreichen. Die Farbe des Harns zeigte sich, wofern nicht beträchtliche Stauung concurrierte, auch bei sehr geringer Harnmenge fast durchweg blass bis bernsteingelb, niemals hämorrhagisch.

Die genannten Veränderungen finden sich mehrfach in der die speciell diphtherischen Harnverhältnisse behandelnden Literatur mehr oder weniger deutlich hervorgehoben und zeigen gute Ueber-einstimmung mit den Angaben Wagner's, der übrigens in Leipzig, wiewohl selten, auch hämorrhagischen Harn beobachtete. Ich kann nicht umhin zu erwähnen, dass von meinem gesammten Beobachtungsmaterial in hiesiger Gegend aus den letzten 3½ Jahren nur ein einziger Fall (5 jähriges Mädchen) mit wahrer Diphtherie hämorrhagische Nephritis darbot; andere mir gemeldete erwiesen sich als scarlatinöse Formen mit abortivem oder mangelndem (übersehenem?) Exanthem. Ich glaube nicht, dass ein eigener Zufall mir gerade die hämorrhagischen Nephriten unserer Diphtheriekranken vorenthalten hat. Angaben über die Häufigkeit sanguinolenten Harns bei der diphtherischen Nierenaffection in anderen Gegenden fehlen leider. Die Darstellungen in unsren Lehrbüchern, soweit einer genügenden ätiologischen Trennung nicht Sorge getragen ist, lassen die Auffassung zu, als sei eine Nephritis haemorrhagica ex Diphtheria etwas ganz Gewöhnliches, was ich bezweifle.

Was die Albuminurie anlangt, so bestimmte sie die Auswahl der 10 Fälle, so dass ich hieraus über ihre Häufigkeit<sup>1)</sup> Nichts an-

<sup>1)</sup> Die Angaben in der Literatur schwanken beträchtlich. So sah Ranke<sup>28</sup> in der grossen Hälfte seiner Fälle von reiner Pharynx-diphtherie Albuminurie, Thomas schätzt die Häufigkeit nur auf ein Drittel der Fälle. Die übrigen Angaben (Demme<sup>9</sup>, Abercrombie<sup>1</sup>, Unruh<sup>37</sup>, Eberth) schwanken zwischen 26 und 66 pCt. Diese Abweichungen scheinen mir nicht nur durch den differenten Charakter der einzelnen Epidemien, sondern auch durch die Willkür der Verrechnung von (namentlich mit Croup) complicirten Fällen und solchen mit spurenhafter Eiweissausscheidung bedingt zu sein. Ausgesprochene Albuminurie (etwa von  $\frac{1}{10}$  pCt. aufwärts) von mehrtägiger

zugeben vermag. Ihre Intensität und Dauer ging trotz mancher Abweichungen im Grossen und Ganzen unverkennbar der Schwere der Allgemeinerscheinungen parallel, wobei ich ausdrücklich bemerke, dass in jenen 10 Fällen weder sehr geringe Eiweissausscheidungen (unter ca.  $\frac{1}{10}$  pCt.), noch ephemere sich befinden. Ausnahmslos setzte die ausgesprochene Albuminurie auf der Höhe der Krankheit, zumal bei entwickelter Putrescenz des Rachens (in 5 Fällen), also einige Tage nach dem Beginne der Krankheit ein und wähnte resp. stieg bis zum Tode, der seinerseits am 4. bis 13. Tage der Krankheit eintrat. Auch in den genesenen mit beträchtlicher Albuminurie einhergehenden Fällen der erstgenannten Winterepidemie habe ich, im Gegensatz zur postscarlatinösen Nephritis, niemals ein Einsetzen resp. Steigen der Albuminurie nach Ablauf der schweren Erscheinungen beobachtet, was im Einklange mit den Angaben Thomas<sup>36</sup>, Jacobi's<sup>14</sup>, Abercrombie's<sup>1</sup>, Demme's<sup>9</sup> u. A. steht. Dass indess auch Fälle nachträglicher Albuminurie nicht ganz fehlen, lehren die Mittheilungen Leydens<sup>38</sup> und Wagner's. Der bereits von Oertel<sup>25</sup> mehr oder weniger hervorgehobenen Ansicht Unruh's<sup>37</sup>, dass die Albuminurie das erste und einzige Kennzeichen der stattgehabten Infection sei und dass letztere bei Mangel der ersteren auszuschliessen sei, pflichte ich bei unter der Einschränkung, dass hierbei von der initialen, bisweilen noch vor Nachweis des diphtherischen Belegs auftretenden, offenbar nur auf dem Fieber beruhenden Albuminurie, die zudem am nächsten Tage schon geschwunden sein kann, abzusehen ist.

Die Intensität der Eiweissausscheidung<sup>1)</sup> kann bis zu sehr be-

Dauer bei Mangel erheblicher Stauungsscheinungen habe ich im Laufe der Jahre nach ungefährer Schätzung nur in der kleineren Hälfte der Fälle beobachtet. Ähnlich schätzt Wagner.

<sup>1)</sup> Ganz beiläufig will ich bemerken, dass ich in einer Anzahl meiner Fälle auch auf die retractile und nichtretractile Beschaffenheit des Albumins im Sinne Bouchard's<sup>4</sup> gefahndet habe, muss jedoch bekennen, dass, wenn auch das erstere „nephritische“ Eiweiss (flockige Fällung) weitaus vorwiegend war, doch das letztere „dyskratische“ (bleibende gleichmässige Trübung) so häufig und ordnunglos, bisweilen mit ersterem in einzelnen Portionen der Tagesmenge desselben Individuums angetroffen wurde, dass ich bald von weiterer Prüfung abstand. Auch andere Erfahrungen legen mir es nahe, dass der Unterschied weniger auf 2 Modificationen von Eiweiss, als vielmehr auf der sonstigen chemischen Zusammensetzung des Harns beruht. —

trächtlichen Werthen steigen: In den beiden schwersten Fällen von gangränöser Diphtherie, den 3½ jährigen Knaben Eckardt und 18jährigen Gesellen Döpel<sup>1)</sup> betreffend, habe ich je einmal den Eiweissgehalt einer Harnprobe durch Ausfällen und Wägung bestimmt und zu dem sehr bedeutenden Procentwerth von 2 resp. 1,8 gefunden. Das sind Mengen, wie sie selbst bei intensivster Scharlachnephritis nur selten zur Beobachtung gelangen. Oertel fand in seinen schwersten Fällen eine Eiweissausscheidung von 6,0—9,0 pro die.

Die Trübung des Harns war in allen Fällen, von — häufigen — Uratausscheidungen und nachträglicher Bakterienbildung abgesehen, eine mässige, dementsprechend das lockere und langsam sich absetzende Sediment niemals bedeutend. Bei Verwendung ganz frischer Harnportionen blieb im Filter eine schleimig-gallertige, weissliche bis graugelbe, niemals makroskopisch hämorrhagische Masse zurück. Das Mikroskop ergab in den schwersten (gangränen) Fällen:

1) Cylinder, meist in bedeutender, aber keineswegs in constantem Verhältniss zur Intensität der Albuminurie stehenden Zahl, vor Allem zarte hyaline, kurze bis sehr lange, schmale, seltner mittelbreite, oft gewundene und umschrieben verjüngte, offenbar Uebergänge zu den Thomas'schen Cylindroiden bildende Exemplare; die Mehrzahl derselben in allen nur denkbaren Graden bis

<sup>1)</sup> Ich führe diese Fälle namentlich auf, weil ich sie als die wichtigsten noch mehrfach zu citiren haben werde. Das mag auch einige kurze Notizen aus der Krankengeschichte rechtfertigen. Der Knabe Eckardt war am 4. Tage der Krankheit in die Kinderklinik mit beginnender Gangrän des Rachenprozesses und leichter Albuminurie aufgenommen, wurde am 6. bei mässigem Fieber und unter fortschreitender, durch kein Mittel zu bändigender Putrescenz somnolent und verfiel am 9. unter springenden Temperaturen, hochgradiger Anämie und jagendem filiformen Pulse in Sopor. Tod am 10. Tage. Harnmenge pro die zwischen 300 und 500 schwankend, specif. Gew. 1010 bis 1022. Fall Döpel: Aufnahme am 2. Tag der Krankheit. Kräftiger Arbeiter. Mässiges Fieber, Belege nicht putrid, Harn 1900 (1015). Am nächsten Tage Fötör ex ore, beträchtliche Lymphadenitis cervical.; Harn zeigt leichte Eiweisstrübung. 4. Tag: An Stelle der Fauces putrescirende Massen, Albuminurie steigt. 5. Tag: Somnolenz, Collaps, Dyspnoe, Coma, Tod. Der gekochte Harn startet von Eiweiss. Harnmenge in den letzten 3 Tagen durchschnittlich 650 bei einer Dichte von 1018, soweit Bestimmung möglich.

zur völligen Undurchsichtigkeit feinkörnig granulirt, wie ungleichmässig bestäubt, auch streifig, im Uebrigen theils nackt, theils besetzt mit spärlichen bis reichlichen, verschiedenartig geschwellten und albuminös-fettig getrübten, zum Theil in Zerfall begriffenen, seltener unveränderten Nierenepithelien, noch seltener mit deutlichen Rundzellen. Zwei Mal fielen umfänglichere Fetttröpfchen als Cylinderbesatz auf, mehrmals als Adnexa wachsglänzende, kernlose, leicht gelbliche Schollen. Typische Epitheleyylinder bezw. zusammengeinterte Epithelien nicht eben häufig. Oefters dagegen fand ich vereinzelte farbige Blutkörperchen anhaftend, in einem Falle (8jähriges Mädchen) auch eine mässige Zahl richtiger, halb entfärbter Blutcyliner. In den Fällen Eckardt und Döpel (s. o.), in welchen der Harn kurz vor dem Tode von den beschriebenen Cylindern geradezu wimmelte, fielen derbe hyaline, ziemlich stark glänzende mittelbreite und sehr breite Cylinder auf, die sehr an die Bartels'schen Wachseyylinder erinnerten<sup>1)</sup>. Die von Wagner beschriebenen seitlich ausgezackten und gegitterten hyalinen Cylinder habe ich im Harn nicht finden können (s. u.).

2) Freie Nierenepithelien<sup>2)</sup>, desgleichen constant, spärlich bis sehr reichlich, zum weitaus kleineren Theil unversehrt, zum grösseren trüb, geschwellt, mit undeutlichem oder unsichtbarem (verdecktem, durch Reagentien nachweisbarem) Kern, nicht selten bröcklig, wie angefressen, sowie in fettig-albuminösem Zerfall begriffen; mehrfach endlich in der Form grosskerniger mit schmalem, ziemlich hellen Protoplasmasaum versehener Elemente. Einmal fielen typische, fast unversehrte Cylinderzellen, an die Auskleidung der Sammelröhren erinnernd, auf, häufiger trübe und dunkle konische Gebilde, von denen ich es zweifelhaft lassen muss, ob sie degenerierte Cylinderepithelien oder Harncylingeramente darstellten.

3) Farblose Blutkörperchen scheinen in spärlicher Zahl, soweit von Epithelien bestimmt unterscheidbar, niemals gefehlt zu haben; zwei Mal fand ich sie in ausgesprochener Menge, in einem

<sup>1)</sup> Ich habe solche, allerdings ohne Amyloidreaction, auch in einigen wenigen Fällen von ganz acuter Scharlachnephritis in spärlichen Exemplaren angetroffen, so dass ich der Behauptung ihres ausschliesslichen Befusses bei tiefen und chronischen Nierenleiden mich nicht unbedingt anzuschliessen vermag.

<sup>2)</sup> Auffallender Weise von Wagner gar nicht erwähnt, von Demme hervorgehoben.

Fälle am Todestage sehr zahlreich und zu umfänglichen Gruppen vereinigt.

4) Farbige Blutkörperchen fehlten etwa in der Hälfte der Fälle ohne Rücksicht auf die Schwere der Erkrankung<sup>1)</sup> immer und vollständig. In der anderen Hälfte waren sie in spärlicher bis mässiger Zahl, zumeist frei und etwas entfärbt nachweisbar, einmal zu nicht gerade spärlichen sog. Blutcylinern aggregirt.

5) Aechte Fettkörnchenzellen nur einmal in mässiger Zahl vorhanden, in demselben Falle, welcher ausgesprochen verfettete Cylinder (s. o.) darbot.

6) Derbe hyaline Kugeln und Schollen, epithelartig, aber kernlos, hie und da notirt; aber keine zackigen glänzenden Gebilde, wie sie Wagner beschreibt, im Sediment (s. u.).

7) Epithelien der harnableitenden Wege so gut wie unversehrt, einige Male hyalin degenerirt<sup>2)</sup>). Spärlich und inconstant.

8) Sog. unbestimmter Detritus, leider meist überreich.

9) Amorphe Urate, Harnsäure- und Kalkoxalatkristalle gelegentlich.

Bestimmte Beziehungen der aufgeföhrten Bestandtheile zur Dauer der Albuminurie haben sich nicht ermitteln lassen. Die nicht ausgesprochen gangränösen Fälle zeigten im Wesentlichen die gleichen Sedimentbestandtheile, nur spärlicher, dagegen niemals die hyalinen Schollen und wachsartig glänzenden Cylinder, sowie grössere Fettträpfchen an den Cylindern. Was endlich

10) die Mikroorganismen anlangt, so habe ich aus nahen Gründen gerade auf diesen Bestandtheil mit der grössten Aufmerksamkeit gefahndet. Ich will nicht läugnen, dass gleich die ersten sehr reichliche Befunde im Sediment des sauren und geruchlosen Harns mir jeden Zweifel an der ätiologischen Rolle der „Diphtheriepilze“ für die diphtherische Nierenaffection zu benehmen schienen. Indess, die positiven Befunde wurden mit fortschreitender Beobachtung der nöthigen Cautelen seltener und seltener, und als ich Bedacht nahm, das Harnglas direct unter den kleinen Patienten hinwegzuziehen und ungesäumt der mikroskopischen Durchmusterung zu unterziehen, war ich erstaunt, die früheren Bilder völlig zu vermissen: Im Gesichtsfelde Alles ruhig, das Korn des Detritus und

<sup>1)</sup> Demme<sup>9</sup> fand sie in schweren Fällen constant.

<sup>2)</sup> Eine, wie ich nachgewiesen habe, physiologische Metamorphose.

staubigen Cylinderbeschlagens allenthalten ungleich, auf Kali-, Essigsäurezusatz keinerlei für Mikrokokken sprechende Differenzirungen. Selbstverständlich habe ich es an der in letzter Zeit viel citirten, bequemen Kannenberg'schen Tinctionsmethode nicht fehlen lassen. Ich stehe jetzt nicht an, ohne die Pilzbefunde des Autors bei Febris recurrens etc., insoweit sie auch ohne das Färbemittel in bestimmten Formen ersichtlich waren, in Zweifel ziehen zu wollen, die Methode als solche für eine zu Trugschlüssen Veranlassung gebende und deshalb höchst bedenkliche zu erklären. Kannenberg<sup>16</sup> behandelt das Harnsediment mit  $\frac{1}{2}$  prozentigen Kali- und conc. Methylviolettlösung und beobachtet dunkelblau gefärbte „Mikrokokken“. Auch ich habe kleinste dunkelblaue Körnchen in Menge an den Cylindern und Zellen haftend, frei, zum Theil von den Formbestandtheilen sich ablösen und in Bewegung gerathen, genau wie es der Autor beschreibt, sehen können; allein dieselben Phänomene stellten sich ein bei Untersuchung ganz unverdächtiger frischer Harne, und, was die Hauptsache ist, dieselben Bilder kamen zum Vorschein, als ich den Harn überhaupt wegliess und — vor den Augen meiner Collegen — frisch bereitete Lösungen von Methylviolett und andern Anilinfarben mit der Kalilösung unter dem Mikroskop versetzte; die dunklen Körnchen wurden von allen Uneingeweihten für Mikrokokken gehalten — es müsste ja auch wunderbar sein, wenn unter den genannten Bedingungen die Farbstofflösung ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften verleugnet hätte, Pigmentniederschläge und Molecularbewegung ausgeblieben wären. Dass Mikroorganismen durch das Kannenberg'sche Verfahren gefärbt werden, steht unzweifelhaft fest und lässt sich bei Benutzung bakterienreicher Harne leicht darthun; allein der nicht durch andere Nachweise gestützte „Mikrokokkenbefund“ ist sehr precär und darf am allerwenigsten als beweisend angesprochen werden, wie dies Kannenberg den vorsichtigen Angaben Markwald's<sup>24</sup> gegenüber in Anspruch genommen. Auch von anderer Seite (Eckstein<sup>12</sup>) finde ich mit meinen Resultaten übereinstimmende, wenn auch nur aprioristische Bedenken gegen die Kannenberg'sche Methode ausgesprochen. Ich selbst muss bezüglich der Frage, ob in der That die Mikrokokken in meinen Fällen gefehlt haben, auf die Resultate meiner histologischen Untersuchungen der Nieren verweisen; auf das negative Resultat meiner Behandlung trockener Präparate mit Anilinfarben will ich kein Ge-

wicht legen, denn zur genauen Befolgung der Koch'schen Vorschriften haben mir die geeigneten Apparate gefehlt<sup>1)</sup>.

Der meinerseits anfänglich erhobene reichliche Bakterienbefund war offenbar in dem Belassen der Uringefäße in der Umgebung der Patienten, die mit ihrer Putrescenz das ganze Zimmer verpesteten, begründet. Aehnlichen Befunden ist auch Senator<sup>34</sup> begegnet.

Nur ganz beiläufig will ich erwähnen, dass ich mit Rücksicht auf die positiven Angaben Gaucher's<sup>13</sup> einige Male in 2 der schwersten Fälle das Blut der Patienten auf Mikroorganismen — vergeblich — untersucht habe. Natürlich gestattet das noch keine Schlüsse. —

So weit der klinische Befund, dem ich bezüglich der Folgeerscheinungen der Nierenaffection befüge, dass in keinem der erwähnten Fälle sich Hydrops<sup>2)</sup> entwickelte, ebensowenig ausgesprochene Herzhypertrophie. Urämie bestand vielleicht ein Mal: ein 4jähriger Knabe, den ich wegen secundären Croups tracheotomiren musste, verfiel nach 2 tägiger ruhiger Atmung in erneute Dispnoe ohne nachweisbare Ursache; es folgten bei sehr geringer Harnausscheidung, nachdem das diphtherische Rachenexsudat bereits zurückgegangen, plötzlich entsetzliche Jactationen, denen sich bald Coma und Tod anschloss. Am Todestage wurde ein eiweiss- und cylinderrreicher Harn mit den bereits erwähnten sehr zahlreichen Eiterkörperchen gelassen. Die Section ergab freie Trachea und Bronchien.

**Sectionsbefund.** Vor Allem befremdete hier der Contrast der Harnveränderung mit dem makroskopischen Charakter der erkrankten Drüse. Bei sämmtlichen 10 Sectionen wurde mir eine für das blosse Auge nahezu normale Niere präsentirt. Durchweg war die Kapsel zart, leicht abziehbar, die Oberfläche des Organs glatt, ohne Hämorragien, ohne gelbe Fleckung. Nur in den schwer-

<sup>1)</sup> Anm. währ. d. Corr. Auch späterhin mit der einfachen jetzigen Technik angestellte Beobachtungen vermögen zu meiner Ansicht Nichts zu ändern.

<sup>2)</sup> Von allen meinen in den letzten 3½ Jahren in unserer Gegend beobachteten Fällen zeigte überhaupt nur ein einziger Hydrops. Es war das bereits erwähnte Kind mit exquisit hämorragischem Harn. Es genas. Ob in einem zweiten Falle, der ein 5jähriges angeblich erst nach Schwund der Rachenbelege an Hydrops und Urämie zu Grunde gegangenes Kind betraf, nicht Scarlatina vorgelegen, muss ich, zumal nach dem mikroskopischen Nierenbefunde (umfängliche pericapsuläre Wucherungen) dahingestellt sein lassen. Von allen Autoren wird der diphtherische Hydrops als selten hingestellt. Nur Demme<sup>9</sup> beobachtete ihn in ¼ seiner (42) Fälle.

sten Fällen erschien das Organ in Folge von Schwellung der Rinde mässig vergrössert, das Parenchym der letzteren mit trüber, in's Graugelbe fallender Schnittfläche, wohl auch etwas weicher, als normal, vor Allem aber anämisch, wofern nicht beträchtliche Stauungsscheinungen im Leben vorangegangen. Diese Anämie erstreckte sich in 3 Fällen auch auf die Pyramiden, die in einem Falle ( $\frac{3}{4}$  jähr. Kind) abgesehen von der mässig blutreichen Grenzschicht eine rein weissgelbe Schnittfläche, indess ohne späteren abnormen histologischen Befund, darboten. Im Uebrigen war der Blutreichthum von Mark und Grenzschicht der Norm entsprechend, desgleichen die Schleimhaut von Becken und Kelchen unversehrt.

Die grauen durchscheinenden Streifen auf gelblichem Grund, wie sie Weigert für die Eingangs erwähnte Parallelform zur acuten hämorrhagischen Nephritis angiebt, habe ich durchweg vermisst. Höchst auffallend erscheint die Beschreibung einer durchweg hyperämischen Niere als Grundlage für die diphtherische Albuminurie Seitens Brault's in seinen sämmtlichen 5 Fällen. Dagegen stimmen die Wagner'schen Angaben fast vollkommen mit meinen Befunden überein; nicht selten erschienen diesem Autor die Nieren trotz der im Harn constatirten Veränderungen ganz normal.

Die mikroskopische Untersuchung der Organe geschah unter Zuhilfenahme der neueren, insbesondere von Weigert<sup>41</sup> gelehrt Methoden. Auf Verfettungen wurde an Doppelmesserschnitten der frischen Niere geprüft; die feineren Structurverhältnisse habe ich an sowohl in Müller'scher Flüssigkeit gehärteten und später in Alkohol gelegten, als auch nur in Alkohol erhärteten Präparaten studirt, die Tinctionen je nach dem Zweck der Untersuchung mit Pikrokarmarin, Bismarckbraun, Gentianaviolett und Methylenblau vorgenommen, die Schnitte sowohl in Glycerin als auch in Nelkenöl und Canabalsam untersucht. Thunlichste Vergleichung mit gesunden Nieren gleichaltriger Kinder hat die Beurtheilung der Befunde meines Erachtens wesentlich erleichtert und gesichert.

Typische pathologische Verfettungen habe ich nur in den Fällen Eckardt und Döpel an frischen Schnitten zu constatiren vermocht in Form ganz spärlicher und kleiner Anhäufungen ziemlich umfänglicher Fettröpfchen in einigen Harnkanälchen der Rinde. Es sind dies dieselben Fälle, in welchen das Harnsediment verfettete Cylinder und Fettkörnchenzellen (s. o.) aufwies.

Die Untersuchung der gehärteten Organe ergab, dass die wesentlichen Veränderungen sich im Labyrinththeile der Rinde etabliert hatten unter der Form ausgedehnter parenchymatöser Trübung der Drüsenepithelien. In den schwersten Fällen fiel dieselbe schon makroskopisch an den Schnitten auf, die, denjenigen gesunder Nieren gegenüber, bei durchfallendem Licht einen hohen Grad von Undurchsichtigkeit darboten. Diese Degeneration zeigte sich indess keineswegs gleichmässig und diffus über das Parenchym des Labryinths ausgedehnt; vielmehr erschienen eng benachbarte Kanälchenquerschnitte nicht selten einerseits mit hochgradig verändertem, andererseits mit geradezu normalem Epithel ausgekleidet, wie denn überhaupt innerhalb desselben Schnittes jeder Grad von körniger Trübung gefunden werden konnte; ob die Degeneration in gleicher Weise einzelne Tubuli contorti im ganzen Verlauf betroffen, resp. unversehrt gelassen, vermochte ich den Präparaten nicht zu entnehmen; doch ist dies mit Rücksicht auf die der normalen (auf bestimmte Harnkanälchen beschränkten) Verwendung der Epithelien zur Secretion entsprechende Rolle der Entzündungserreger wahrscheinlich. Hand in Hand mit der Epitheldegeneration ging eine Erweiterung der gewundenen Kanäle, selbst bis zum  $1\frac{1}{2}$ fachen der Norm, wie mehrfache Messungen ergaben, unter dichter Aneinanderdrängung der erweiterten Abschnitte. Das Lumen hingegen der Kanälchen bot die mannigfachsten Schwankungen dar, erschien nicht selten, von vollständigen Obturationen durch desquamirte Epithelien (s. u.) abgesehen, auf ein Minimum reducirt, andererseits die Norm weitaus überschreitend. Im ersten Falle handelte es sich natürlich um beträchtlich geschwellte, im letzteren nicht selten um stark abgeplattete Epithelien. Besonderer Erwähnung werth scheint mir die Existenz umschriebener Erweiterungen des Lumens, auf welche ich aus den auf langen Strecken durch den Schnitt getroffenen Kanälchenprofilen habe schliessen müssen: es fielen spindelförmige oder richtiger ampullenartige Erweiterungen auf, und, wenn ich irgend richtig gesehen, fand sich an dem breiten Ende der letzteren stets das Lumen durch Epithelien oder Cylinder obturirt, so dass ich nicht umhin kann, diese Bilder als eine in Folge von Harnstauung bedingte Ausbuchtung der Kanälchen zu deuten, entgegen der Ansicht Cohnheim's<sup>7</sup>, welcher die Verlegung des Lumens durch Cylinder etc. als secundär anspricht. Ich werde

auf diese Frage bei der Erklärung der Oligurie in unseren Fällen noch zurückzukommen haben.

Einen vollständigen Zerfall der Drüsenelemente an Ort und Stelle habe ich nicht eben häufig nachzuweisen vermocht, öfters dagegen einen völligen Ausfall derselben. Die Begrenzung der degenerirten Zellen gegen das Lumen der Kanälchen anlangend, vermag ich nur die Angaben Weigert's und Wagner's zu wiederholen, doch fand ich die zernagten und gezackten Säume nur in einem Theil meiner Fälle. So arg geschädigt indess die drüsigen Elemente auch erschienen, ein Kernverlust<sup>1)</sup> schien nirgends zu bestehen; wenigstens habe ich mit Anilintinctionen (insbesondere Bismarckbraun) allenthalben die Zellenkerne in den gewöhnlichen Abständen hervortreten sehen, desgleichen bei Behandlung der Schnitte mit Essigsäure.

Das Epithel der aufsteigenden Schleifenschenkel, sowie der geraden Kanäle innerhalb der Markstrahlen zeigte sich durchweg in ungleich geringerem Maassstabe verändert, als jenes der Tubuli contorti. Ueber die Drüsenzellen der Schaltstücke vermag ich bestimmte diesbezügliche Angaben bei der Schwierigkeit ihrer Unterscheidung von dem peripherischen Abschnitt der Kanäle nicht zu machen. Das helle Epithel der absteigenden Schleifenschenkel fand ich gleich Bouchard in allen Fällen so gut wie unverändert, desgleichen jenes der Sammelröhren im Bereich der Grenzschicht und Pyramiden sowie der Hauptröhren bis herab zu den Ductus papillares. Ein Fehlen des Epithels der aufsteigenden Schleifenschenkel, wie es Wagner für 2 Fälle schwerer Diphtherie beschreibt, eine Umwandlung der Epithelien einzelner Sammelröhren in grosse vacuolenhaltige Gebilde, wie es derselbe Autor als gleichzeitigen Befund in einem dritten Falle erhebt, war in keinem meiner Fälle vorhanden. Vor Allem aber fehlte der auffallender Weise von Brault als charakteristisch hingestellte Desquamativkatarrh der ausführenden Kanälchen. Wohl fielen auf den Pyramidenquerschnitten, namentlich der Chrompräparate zahlreiche epithelfreie Sammel- und Hauptröhren auf, desgleichen mannichfache Defekte im Epithelkranz und Ineinanderschiebungen der gelockerten Elemente; indess erwiesen

<sup>1)</sup> Letzerich<sup>21</sup> will bereits im „ersten Stadium“ der Nierenaffection einen Kernschwund beobachtet, Renaud<sup>22</sup> keine Kernfärbung durch Hämatoxylin erhalten haben.

Vergleiche mit anderen Schnitten desselben Organs und besonders der in Alkohol allein gehärteten Stücke zur Evidenz nach, dass es sich hier nur um ein mechanisches Herausfallen der Kränze und einzelnen Epithelien gehandelt, wie das bereits längst durch Rindfleisch<sup>31</sup> als häufiges, zu Trugschlüssen Anlass gebendes Vorcommniss geschildert worden ist.

Die bei der Schilderung des Harnsedimentes beschriebenen Cylinder habe ich in jeder der 10 Nieren und in jedem Abschnitt derselben wiedergefunden, am spärlichsten im Bereich der Rinde, hier einige Male als „Epithelialcylinder“ an Stelle des fehlenden Epithels, am reichlichsten innerhalb der Schleifenkanäle, insbesondere der absteigenden, offenbar, weil hier die Bedingungen des langsamsten Transport gegeben sind. In dem Falle Eckardt zeigten sich fast sämmtliche absteigenden Schleifenschenkel innerhalb einiger Lobuli mit hyalinen Cylindern unter beträchtlicher Abplattung des schönen hellen Epithels prall ausgefüllt. Im Bereich der Sammel- und Hauptröhren wurden die Cylinder gleichfalls relativ häufig angetroffen, fast durchweg ohne irgend erkennbare Läsion der Epithelauskleidung, die nur hie und da eine leichte Compression erfahren zu haben schien, oft dagegen von der Peripherie der Cylinder durch schmale Interstitien getrennt war. Die oben erwähnten breiten derben glänzenden Cylinder traf ich einige Male fast ausschliesslich innerhalb des Marks an, in einem Falle hier sowohl, wie in der Rinde die schwach aber deutlich gezackten Wagner'schen Cylinder an, ohne dass ich ihnen im Sediment begegnet wäre.

Im Uebrigen zeigte sich das Lumen der Tubuli contorti mehrfach angefüllt von Gruppen wirr durcheinander geworfener durchweg degenerirter Epithelien; doch gehörte letzterer Befund zu den seltenen. Auch die von Cornil<sup>8</sup> und Bartels<sup>3</sup> beschriebenen und abgebildeten, desgleichen von Wagner hervorgehobenen blassen Kugeln und glänzenden tropfenförmigen Gebilde habe ich in einigen Fällen wiedergefunden, bei Kind Eckardt vielfach in eine feinkörnige Ausfüllungssubstanz, offenbar durch Alkohol niedergeschlagenem Eiweiss, in längeren Reihen eingebettet. Die zackigen, glänzenden Gebilde Wagner's fehlten ebenso wenig in dem letztgenannten Fall, wie bei einem 7jährigen Mädchen, hier umfängliche hirschgeweihähnliche, glänzend aufblickende Formen darstellend. Farblose Blutkörperchen wurden in einem den Be-

schreibungen des Harnsedimentes im Wesentlichen entsprechenden Maasse wiedergefunden, waren indessen in mehr als der Hälfte der Fälle nicht sicher als solche von Epithelien zu unterscheiden. Rothe Blutkörperchen fielen merkwürdiger Weise öfter auf, als ich sie im Harnsediment beobachtet, und füllten in einigen Fällen das Kanallumen auf längere Strecken aus. Die letztgenannten Elemente wurden in der Rinde, den Markstrahlen und den Pyramiden etwa gleich häufig angetroffen, desgleichen in den Fällen reichlicher Albumin-ausscheidung jene feingranuläre Masse auch in allen Abschnitten des ableitenden Apparates gelegentlich angetroffen.

**Bowman'sche Kapseln und Glomeruli.** Das Studium der feineren Texturveränderungen dieser für die Harn- und Albumin-ausscheidung, zumal nach den Arbeiten Posner's<sup>27</sup>, Ribbert's<sup>30</sup> und Langhans<sup>17</sup> so wichtigen Apparate unterliegt bekanntlich bedeutenden technischen Schwierigkeiten. Ich begebe mich vor Allem eines Urtheils über etwaige pathologische Lockerung der Epithelien, wie dieselbe die Untersuchungen von Langhans lehren. Was ich unter Anwendung oben genannter Methoden und Vergleichung der Präparate mit solchen von normalen Kindernieren zu erschliessen vermochte, ist Folgendes: Bemerkenswerthe Abweichungen von der Norm fand ich überhaupt nur in 4 Fällen, die sich allerdings durch reichlichste Eiweissausscheidung *intra vitam* ausgezeichnet hatten; indess waren die Läsionen auch hier auf die Minderzahl der Malpighi'schen Körperchen beschränkt; weitaus die grössere Hälfte derselben zeigt sich unversehrt. Nirgends fand ich das Kapsel-epithel in überzeugender Weise proliferirt oder desquamirt; die einzige Veränderung bestand in einer Schwellung der Elemente, die wie geblättert aussehen und mit welligen Contouren auch da, wo Kerne sich nicht fanden, gegen den Kapselraum sich begrenzten. Verfettung fehlte.

Die Glomeruli fielen fast durchweg durch Blutarmuth auf, viele waren völlig blutleer. Ihre Grösse überstieg, wie vielfache vergleichende Messungen lehrten, nach keiner Richtung hin die Breiten der Norm. Ob eine Vermehrung (entzündliche Wucherung) der (nach Ribbert in der Norm spärlichen) Capillarkerne, des interstitiellen Gewebes, und der Knäuelepithelien stattgefunden, vermag ich nicht mit Bestimmtheit auszusprechen. Beim Vergleich mit normalen Präparaten vertrug sich das Aussehen der Glomeruli

und die Zählung der Kerne, soweit ausführbar, sehr wohl mit der Annahme, dass keiner der genannten Prozesse vorgelegen. Hingegen fiel Eines auf, dem ich eine wesentliche Rolle für unsere Albuminurie zuschreiben möchte, eine fleckweise, bisweilen auf einzelne Knäuelschlingen beschränkte ausgesprochene körnige Trübung (cf. Friedländer). Von einer Glomerulo- bzw. Capsolonephritis im Sinne Klebs' oder sonstigen Compression der Capillarschlingen war nirgends die Rede. Der Kapselraum zeigte sich, wofern überhaupt erkennbar, durchweg halbmondförmig und schmal; in seinem Lumen, namentlich da, wo jene Trübung der Epithelien bestand, häufig granuläre (geronnene Eiweiss-) Masse und wechselnde Mengen von farbigen und farblosen Blutkörperchen, wie im Bereich der Tubuli contorti. Nicht selten schloss das Kapsel-exsudat grosse und kleine tropfenförmige hyaline Gebilde ein, die sich auch frei als einziger Bestandtheil fanden und offenbar den von Posner beschriebenen und abgebildeten, als mucinöse Körper und wässrige Tropfen angesprochnen Bildungen entsprachen. In den andern 6 Fällen habe ich vergebens nach Abweichungen von der Norm im Bereich der Elemente der Malpighi'schen Körperchen gesucht. Doch fanden sich auch hier nicht gerade selten vereinzelte rothe und selbst farblose Blutkörperchen ausserhalb der Glomerulusschlingen, wie dies Brault für seine Fälle hervorhebt.

Dieser Befund deckt sich noch am ehesten mit den Angaben Wagner's, welcher mittelgrosse, blutarme oder mässig bluthaltige Glomeruli, bisweilen etwas gequollenes und verfettetes, aber nicht vermehrtes Kapselfepithel registrirt, bezüglich der Kernvermehrung sich sehr reservirt ausdrückt, jene fleckweise Trübung der Glomeruli indess nicht erwähnt. Desgleichen vermisste Litten<sup>23</sup> in einem beiläufig erwähnten Falle von diphtherischer Oligurie entzündliche Gewebsveränderungen im Bereich der Malpighi'schen Körperchen, während er in andern eine „weitverbreitete Entzündung mit vorwiegender Beteiligung der Glomeruli und Kapseln“ fand.

Bezüglich des übrigen Gefäßsystems vermochte ich in keinem meiner 10 Fälle, in Uebereinstimmung mit den diesbezüglichen Angaben der Autoren — über die Frage etwaiger durch Mikrokokken- Embolisirung bedingter Veränderungen entzündlicher oder nekrobiotischer Natur s. u. — irgend erkennbare Gefässwandläsionen von den Arkaden bis zu den feinsten Capillaren zu er-

schliessen. Ueber die Blutfülle ist bereits bei Gelegenheit des makroskopischen Befundes das Nöthige bemerkt. In den uncomplicirten Fällen fehlte, wie nochmals hervorgehoben sei, die von Brault, Petit<sup>26</sup>, Capitan-Charrin<sup>6</sup>), Thomas angegebene Hyperämie der Rinde durchaus.

Hinsichtlich des Stromas vermag ich nur den von Wagner angegebenen Befund zu bestätigen. Etwa in der Hälfte der Fälle fehlten Interstitialveränderungen völlig, in der andern Hälfte fanden sich nur spärliche und immer schmale, zellig infiltrirte, sowohl circumcapsuläre als intertubuläre Streifen, am deutlichsten noch ausgeprägt in den Fällen stärkster Degeneration der Drüsenzellen und des Malpighi'schen Apparats, stets auf den Labyrinththeil der Rinde beschränkt. Im Bereich der Marksubstanz keinerlei Abweichung von der Norm. Auf Oedem deutende Veränderungen fehlten allenthalben.

Was endlich die Frage der Gegenwart von Mikroorganismen in der diphtherischen Niere anlangt, so habe ich mehrere Hunderte von Schnitten mit Hülfe der Weigert'schen Anilintinctionen<sup>41</sup> (vorwiegend 1,5 procentige Lösung von Gentianaviolett) sowohl von Chromsäure- als auch Alkoholpräparaten untersucht. Das Resultat, Anfangs unerwartet genug, stand schliesslich in vollstem Einklange mit dem klinischen negativen Harnbefunde: Nicht in einem einzigen Falle habe ich den seither beschriebenen Mikrokokkenbefund im vasculären oder secretorischen Abschnitte des erkrankten Organs bestätigen können. Wohl fand ich in den Präparaten der Nieren zweier Kinder, die während des Lebens hochgradige Rachenputrescenz dargeboten, hie und da, vornehmlich im Protoplasma der Drüsenzellen nach der Kerndifferenzirung zerstreute punktförmige für Mikroparasiten sprechende Gebilde, die wohl septische Bakterien gewesen sein mögen; von einer Embolisirung aber der Gefässe, Durchsetzung der Epithelien und Cylinder mit massenhaften Pilzen fand sich keine Andeutung, und vollends war keine Rede von den abenteuerlichen Befunden Letzerich's<sup>1</sup>).

<sup>1)</sup> Indem ich von dem Aufsatze „Diphtherie und Diphtheritis“<sup>19</sup> aus dem Jahre 1870 (wie man gesehen, habe ich den letzteren Terminus vermieden, weil er, wie man von jedem Sprachkundigen erfahren kann, ein Nonsense ist) und den vorgängigen einschlägigen Arbeiten Letzerich's abschehe, gestatte man mir an dieser Stelle ein kürzestes Referat der in den Jahren 1872 und 1874

Dass die Methode keine insufficiente gewesen, erhellt schon daraus, dass sie die Mikroorganismen in septischen und faulen Nieren in ausgezeichneter Weise färbte, während bei gleichzeitig hergestellten Controlpräparaten der diphtherischen Nieren die ursprüngliche Ueberfärbung viel intensiver gewesen. Ich habe solche Vergleichspräparate vor meinen biesigen Collegen mehrfach ex tempore angefertigt und zur unzweideutigsten Demonstration bringen können. Auch Behandlung der Schnitte mit Kalilauge oder Essigsäure führte zu keinen positiven Resultaten trotz des stellenweise relativ gleichen Korns innerhalb der degenerirten Epithelien. Um aber jeden Zweifel zu beseitigen, habe ich noch die „schlimmste“ Niere an Herrn Prof. Weigert eingeschickt, der die Liebenswürdigkeit hatte, sie zu untersuchen, ohne zu einem positiven Resultat zu gelangen. Ich glaube nicht, dass dem Auge eines mit seinen Methoden arbeitenden

ausgegebenen über Nephritis diphtheritica beim Menschen erhobenen Befunde des Autors 20, 21. Derselbe meldet unter Zugrundelegung namentlich eines Falles schwerer, mit Anurie einhergehender Rachendiphtherie eine Erfüllung der gewundenen und geraden Harnkanälchen mit Pilzmassen, welche das Epithel grossenteils vollständig zerstört bzw. bis zum doppelten Volumen infarcirt hatten. Dieselben Pilzmassen, ebenfalls unter Epithelerstörung, in den Bowman'schen Kapseln. Im Bereich der Anhäufungen erkennt der Autor Pilzfäden, ein netzförmiges Sporenlager und Sporen (!). Dies im Wesentlichsten seine „nackte“ Darstellung der in der That „eigenthümlichen“ Nierenerkrankung. Ueber den klinischen Harnbefund wird nichts gemeldet, ebenso wenig über die Beschaffenheit des Untersuchungsmaterials im Moment der Verarbeitung. — Ich kann nicht umhin, bei dieser Gelegenheit eines dem Letzerich'schen entfernt ähnlichen Befundes zu gedenken, welchen ich an einem Stück Niere, das 24 Stunden in der Hitze gelegen hatte, faul geworden war und stank, bei Alkoholbärteung und Anilintinctio erhoben habe. Im Bereich der peripherischen Partien des Stückes fanden sich in Gefässen, Kanälchen und Interstitien massenhaft Kugel- und Stabbakterien, innerhalb der Tubuli theils die Epithelien ersetzend, theils unregelmässig gezackte Reste derselben begrenzend, also das Resultat eines postmortalen Bakterienfrasses. Ich weiss nicht, ob Letzerich ähnliche Verhältnisse vorgelegen, vermag auch nicht zu sagen, ob er die Körnung der degenerirten Epithelien z. Th. falsch gedeutet — der Befund seiner gewaltigen Invasion von Sporen, Pilzfäden und -netzen ist bisher der einzige geblieben und von Niemandem bestätigt worden, und es geht bei dem Mangel jeder Garantie für einen Beweis, dass hier (pathogene) Pilze vorgelegen, nicht an, ihm das Verdienst zu vindiciren, die Anurie der Diphtherischen von der Einwanderung der Mikroorganismen abhängig gemacht zu haben (Litten<sup>23</sup>).

Weigert's eine Nierenmykose im Sinne der neueren Autoren, von den Monstrositäten Letzterich's ganz abgesehen, entgangen wäre.

Bei dieser-Negativität des Befundes verlohnt es sich gewiss einer kurzen Umschau nach der Beschaffenheit und Beurtheilung der positiven Befunde in der Literatur. Sehe ich billig ab von den Autoren, welche die Infectionskrankheiten bezüglich der Nierenaffection wegen ihrer „Uebereinstimmung“ mehr oder weniger zusammenfassend betrachten, ohne den Verhältnissen bei der Diphtherie speciell Rechnung zu tragen (Bouchard<sup>4</sup>, Kannenberg<sup>16</sup> u. A.), so finde ich, nachdem Oertel<sup>25</sup> von einem fast regelmässigen Vorkommen zahlreicher Mikrokokken in den Malpighi'schen Knäueln, Harnkanälchen, Cylindern und Interstitien berichtet, im Ganzen von 3 Autoren positive Fälle angegeben: Eberth<sup>10, 11</sup> fand in den seinigen, was ich besonders hervorheben muss, die Mikrokokkenanhäufungen vielfach als Mittelpunkt kleiner Zellenwucherungen und Abscesse (s. u.), Gaucher<sup>13</sup> behauptet die Mikroorganismen im Blut, Harn und in der frischen Niere seines Diphtheriekranken gefunden zu haben; endlich liegt ein einziger Fall von Litten<sup>23</sup> vor, der mit Zu-hilfenahme der neueren Tinctionsmethoden die Gegenwart von Ballen von Mikrokokken und Stäbchen innerhalb der Glomerulusschlingen und Kapseln sicher stellte. Diesen positiven Angaben stehen gegenüber zunächst die von Babbe<sup>2</sup> unter Heller ausgeführten Untersuchungen, deren Resultat die Oertel'schen Angaben nicht bestätigte, ebensowenig wie die Beobachtungen von Weigert und Wagner dies thaten, endlich weitere Angaben von Litten, der in seinen „übrigen Fällen“ die Mikrokokken vermisste. Andere Autoren, wie Abercrombie<sup>1</sup>, Markwald<sup>24</sup> sprechen mit grosser Reserve über die Gegenwart von Pilzen im erkrankten Organ.

Da liegt denn wohl die Annahme nahe, dass es sich in den wenigen sichergestellten positiven Fällen um eine Einwanderung von Fäulnissbakterien aus den gangränescirenden diphtherischen Lokalheeren gehandelt hat. Die Eberth'schen Fälle zeigen zudem in ihrer Eigenart (s. o.) deutlich, dass eine Complication mit Nephritis septica bzw. suppurativa vorgelegen. Niemals aber ist es gestattet, nach den vorliegenden Befunden die das Bild unserer Nephritis diphtherica constituirenden Epithelläsionen als das Zerstörungswerk von pathogenen Mikrokokken<sup>1)</sup> anzusprechen. Der

<sup>1)</sup> Sehr richtig bemerken Jakobi<sup>14</sup> und West<sup>42</sup> im Londoner Congress, dass

Einwurf, dass in meinen Fällen die letzteren das Organ bereits verlassen haben könnten, trifft nicht zu, weil meine 10 negativen Befunde sich auf den 2. bis 7. Tag nach Beginn der Albuminurie entsprechend dem 4. bis 13. Krankheitstage beziehen. Dass die Epitheldegenerationen, insbesondere im Bereich der Tubuli contorti eine Wirkung des Diphtherie giftes repräsentieren, und dass letzteres in inniger Beziehung zu den „pathogenen“ Mikrokokken steht, ist wohl heut als unzweifelhafte Thatsache zu betrachten, aber jene Läsionen dürfen nicht als ein Resultat des mechanischen Eindringens der Mikroparasiten in die Formelemente, Cylinder etc. angesprochen werden; vielmehr müssen wir nothgedrungen die patholog.-anatomischen Veränderungen als den Effect der Ausscheidung des im Blut- resp. Lymphstrom gelösten Giftes<sup>1)</sup> beurtheilen, also eine Analogie der diphtherischen Nephritis mit den toxischen Nierenveränderungen annehmen. In der That bietet die Phosphor-, Arsenik-, Chromniere etc. vielfach mit den beschriebenen Veränderungen übereinstimmende Befunde dar.

Die Einrangirung unserer Nierenaffection in's System anlangend dürfte wohl die im Titel gewählte Bezeichnung keinem ernsteren Bedenken heutzutage begegnen, wenn auch die besten Autoren sich gesträubt haben, die acut verlaufenden parenchymatösen Degenerationen ohne Interstitialveränderungen der „Nephritis“ zuzuzählen. Dass die Rosenstein'sche Auffassung der diphtherischen Albuminurie als einer durch Stauungszustände in Folge der Einwirkung des Infektionsgiftes auf das Herz bedingten Nierenhypostase [da die blosse Fettentartung der Epithelien keine Albuminurie (s. u.) bedinge] zur Zeit nicht mehr zu halten ist, geht aus den neuesten Forschungsresultaten, zumal aus der Ventilation der Frage der Trennung der parenchymatösen und interstitiellen Nephritis durch Weigert's Untersuchungen, hervor; die diphtherische Nierenaffection ist eben keine „reine“ parenchymatöse Degeneration, ganz abgesehen von den klinischen Harnverhältnissen. In denjenigen Fällen, in welchen wir interstitielle Veränderungen vermissen, ist es einfach

das Vorhandensein von Bakterien noch nicht den parasitären Charakter des Contagiuns beweise. Vgl. auch Senator<sup>24</sup>.

<sup>1)</sup> Der Einwand, dass vielleicht unsere jetzigen Methoden zum Nachweise der pathogenen Diphtheriepilze in der Niere nicht genügen, bleibt vor der Hand müssig.

zu letzteren noch nicht gekommen. Diese Fälle nähern sich schon sehr der febrilen Albuminurie, welche Eckstein<sup>12</sup> meiner Meinung nach sehr richtig als auf einer Abortivform der acuten Nephritis beruhend beurtheilt. Unruh<sup>37</sup> glaubt als Grundlage der diphtherischen Albuminurie meist „Transsudationsstörungen“, selten parenchymatöse oder interstitielle Nephritis annehmen zu dürfen. Ihnen gegenüber stehen die mit beträchtlichen interstitiellen Veränderungen einhergehenden der blassen Scharlachniere nahe verwandten Formen Weigert's<sup>1)</sup>), wofern sie überhaupt nur eine graduelle Steigerung unserer Fälle bedeuten, was noch nicht sicher erwiesen ist.

Ob die Affection als acuter Morbus Brightii bezeichnet werden darf, wie es Wagner in Gemässheit seiner Definition<sup>2)</sup> thut, muss, zumal nach den neuesten Discussionen auf dem diesjährigen Congress zu Wiesbaden, dahingestellt bleiben. Wer, wie Rosenstein<sup>38</sup>, die Entzündung der Niere als anatomisches Substrat der Bright'schen Krankheit und für letztere interstitielle Prozesse im Sinne Klebs' und Anderer, bezw. Lymphkörperchen im Harnsediment fordert, den wird freilich die Bezeichnung eines Theils unserer Fälle als Morb. Bright. nicht befriedigen. Andererseits würde das seltene Vorkommen von Hydrops bei der diphtherischen Nierenaffection jene Bezeichnung auch nicht die Bedingung der Leyden'schen Definition<sup>3)</sup> völlig erfüllen. Am besten ist wohl die Bezeichnung des letzteren Autors: acute infectiöse desquamative Nephritis, die auch der Aetioologie und dem klinische Verlauf<sup>4)</sup>

- <sup>1)</sup> Immerhin bleibt es auffallend, dass, soweit es die Sectionen erweisen, unsere beiden schwersten Epidemien auch nicht eine einzige Weigert'sche „grosse gelbweisse Niere“ geliefert haben. Offenbar spielt hier der locale Charakter der Epidemie mit.
- <sup>2)</sup> M. Br. ac. ist diejenige Krankheit, bei welcher der Harn Tage und Wochen lang spärlicher abgesondert wird, Eiweiss, Cylinder verschiedener Menge und Art, häufig weisse und rothe Blutkörperchen, bisweilen Epithelien enthält.
- <sup>3)</sup> M. Br. ist diejenige Form der diffusen Nierenerkrankung, welche mit Albuminurie einhergeht und wenigstens der Regel nach während einer Periode ihres Verlaufs mit Hydrops verbunden ist.
- <sup>4)</sup> Ich habe bisher keinen Fall von diphtherischer Albuminurie chronisch werden sehen. Wofern der Tod nicht eintrat, ging die Genesung durchschnittlich nach Wochenfrist, meist unter ausgesprochener Polyurie (welche auch Demme<sup>9</sup> hervorhebt) von Statten. Es muss also die Epithelregeneration eine schnelle und vollständige sein. Nur in einem Falle persistirte die Eiweissausscheidung für Monate, um schliesslich zu schwinden. Nach Leyden<sup>22</sup>

Rechnung trägt, beizubehalten, umso mehr, als der Bestimmung des „Morb. Brightii“ keine principielle Bedeutung zukommt. —

Es erübrigत noch, eine Analyse der beiden wichtigsten klinischen Symptome von Seiten des Harns, der Oligurie und Albuminurie<sup>1)</sup> für unsere Fälle zu geben. Dass die letztere bei Mangel von Fieber und Respirationsstörungen bedeutende Werthe (bis zu 2 pCt.!) erreichen kann, habe ich bereits erwähnt. Damit entfällt die Begründung der Erklärung jeder diphtherischen Albuminurie durch erhöhte Körpertemperatur oder Stauung, an der noch so manche Autoren festhalten. Vielmehr muss der Hauptfactor, und für die uncomplicirten Fälle die einzige Grundlage in der durch das Krankheitsgift gesetzten Nierenläsion gesucht werden. Selbstverständlich werden wir für diejenigen Fälle, in denen eine Erkrankung des glomerulären Epithelbelags (s. o.) nachweisbar war (welche Fälle sich auch durch die höchsten Ausfuhrwerthe des Eiweisses intra vitam ausgezeichnet hatten), diese anatomische Läsion<sup>2)</sup> für die Albuminurie vorzugsweise verantwortlich machen, ohne deshalb benötigt zu sein, eine Glomerulo-Nephritis als den einleitenden Prozess unserer sämmtlichen Fälle<sup>3)</sup> von Nephritis diphtherica nach dem Vorgang Ribbert's anzusprechen. Wie steht es aber mit denjenigen Fällen, welche trotz des genauesten mikroskopischen Examens einen unversehrten Malpighi'schen Apparat, und gleichwohl während des Lebens eine von Stauung und Fieber unabhängige, wenn auch minder bedeutende Albuminurie dargeboten? Derjenige, welcher trotz des negativen Befundes eine Erkrankung

ist Uebergang in chronische Formen sehr selten, protrahirter Verlauf häufiger. Oertel constatirte meist noch nach 6—8 Wochen Albuminurie.

- <sup>1)</sup> Ueber den Charakter der Cylinder in unseren Fällen glaube ich kein weiteres Wort verlieren zu sollen. Die Untersuchung des Sedimentes und des Organes hat keine andere Grundlagen geschaffen, als sie von den neuesten Forschungen (Weissgerber, Perls, Weigert, Cornil, Langhans, Posner, Ribbert u. A.) verworthen worden sind.
- <sup>2)</sup> Ich benutze hier die Gelegenheit, um eine Unvollständigkeit in dem eigenen Referat meines Vortrags über die Diphtherientiere in der hies. Gesellsch. f. Med. u. Nat. (Sitzungsbericht vom 21. Juli 1882) zu berichtigen. Im Schlussatz muss es heissen: „Daher die Albuminurie, insoweit dieselbe nicht durch Stauung, Fieber oder anatomische Läsion der Glomeruli erzeugt wird.“
- <sup>3)</sup> Gerade diese sprechen gegen eine derartige Auffassung.

der Glomeruli, etwa eine durch das Mikroskop nicht erschliessbare Functionsstörung ihrer Epithelien in Folge ungenügenden Zuflusses zudem gifthaltigen Blutes annimmt, ist freilich um eine Erklärung nicht verlegen. Allein eine solche Annahme ist vom Standpunkt unserer jetzigen Kenntnisse und des pathologisch-anatomischen Befundes unserer Fälle willkürlich, und ich meine, wir sind in der That nicht dieser Hypothese benötigt, da die Umschau nach einer anderen Quelle der Eiweisslieferung in den Harn eine plausible Erklärung an die Hand giebt. Ich meine die von Senator<sup>35</sup> neuerdings wieder in ihr Recht gesetzte, (auch von Lépine<sup>18</sup> verfochtene) Abhängigkeit der Albuminurie von der Entartung der Drüsenepithelien. Man unterrichte sich über die Beleuchtung der früheren, anscheinend gegen diesen Zusammenhang sprechenden Beobachtungen und Experimente Seitens dieses Autors und über das Resultat seiner eigenen Versuche über die Phosphorintoxication, und man wird nicht umhin können, die in allen unseren Fällen ausgesprochene, bis zum Ausfall der Elemente gesteigerte Degeneration der Drüsenepithelien insbesondere im Bereiche des Labyrinthheiles der Rinde in ursächlichen Zusammenhang mit der Albuminurie zu bringen. So schwere Schädigungen lassen die Drüsenepithelien ihrer Aufgabe, einen Schutz gegen den Austritt von Eiweiss aus dem interstitiellen Gefäßsystem zu bilden, nicht mehr gewachsen bleiben. Mit der fettig-albuminösen Entartung des Protoplasmas wird der Schutzdamm defect, mit der Desquamation der Zellen selbst bricht er ein. Ob hierbei auch die Lösung des Zellprotoplasmas im Harn für dessen Eiweissgehalt verantwortlich zu machen ist, welcher Annahme sich bekanntlich Senator sehr geneigt zeigt, muss fraglich bleiben. In den leichtesten Fällen aber war der Eiweissgehalt des Harns immer noch zu reichlich, um jene Aufnahme des Zelleneiweiss durch den Harn allein als Grundlage der Albuminurie gelten zu lassen.

Grössere Schwierigkeiten bereitet der Versuch einer Erklärung der Oligurie. Dass auch hier Fieber und Stauung nicht genügen, habe ich bereits mehrfach hervorgehoben; ebenso entfällt für unsere Fälle die Grundlage einer Glomerulitis mit Compression der Capillarschlingen, desgleichen die von Litten<sup>23</sup> vertretene Rolle der Mikrokokken, denn von einer Mykose war in unseren Fällen keine Rede. Nothgedrungen müssen wir vielmehr auf zwei andere Momente re-

curiren, einmal auf die Verlegung des Harnkanälchenlumens durch geschwollte und namentlich desquamirte und zusammengesinterte Epithelien; ich glaube gegenüber der Anschauung Cohnheim's<sup>7</sup> von dem Liegenbleiben der Epithelien und Cylinder in Folge des vermindernten Harnstroms, jene ampullenförmige Aufreibung der gewundenen Kanäle diesseit der obturirten Stellen nicht anders als eine Consequenz dieser deuten zu dürfen; andererseits muss gewiss für unsere sämmtlich durch schweren Verlauf ausgezeichneten letalen Fälle das schwere, mit rapider Abmagerung des Blutes und niedrigem arteriellen Druck einhergehende Allgemeinleiden in's Gewicht fallen. Diese Anschauung würde sich mit unseren Ansichten über die Oligurie Cachectischer decken. —

Resumiren wir zum Schluss noch einmal kurz den anatomischen Befund der Diphtherieniere unter Berücksichtigung der vorliegenden und der in der Literatur vorhandenen verwerthbaren Fälle, so dürften sich für die reinen (ohne Stauung verlaufenden) Formen zwanglos drei wahrscheinlich nur graduelle<sup>1)</sup> Abstufungen ergeben.

1) Makroskopisch normale Niere mit blutarmer Rinde. Wesentlichste und fast ausschliessliche histologische Veränderung: parenchymatöse Degeneration der Epithelien in den Rindenkanälen. Abortivform, der „febrilen Niere“ sehr nahe stehend.

2) Das Organ im Rindentheil leicht vergrössert, blass, mit trüber Schnittfläche. Zellendegeneration in- und extensiver, auf den glomerulären Epithelbelag übergreifend. Beginnende Interstitialveränderungen. Markkanäle bisweilen katarrhalisch. Keine vasculären Läsionen.

3) Grosse gelbe Niere, Parallelform der hämorrhagischen Scharlachniere. Weitgehende Parenchymverfettung, ausgeprägte Stromaveränderungen. —

#### L i t e r a t u r .

1. Abercrombie, Bericht über die Verhandl. des London. Congr. im Archiv f. Kinderheilk. III. 3, 4 und Jahrb. f. Kinderheilk. XVIII. 4.
2. Babbe bei Bartels (S. 224).
3. Bartels, Krankheiten des Harnapparats; v. Ziemssen's Handb. IX. 1. Aufl.

<sup>1)</sup> Ob von einander qualitativ abweichende anatomische Formen vorkommen, lässt sich bei der Spärlichkeit des vorliegenden Materials noch nicht sagen. Ich argwöhne, dass die „hyperämischen“ Diphtherienierenen erklärlich mit Stauung zu thun hatten.

4. Bouchard, De néphrites infectieuses. Rev. de méd. 1881. No. 8.
5. Brault, Sur les lésions du rein dans l'albuminurie diphth. Journ. de l'anat. etc. XVI. No. 6.
6. Capitan et Charrin, De la néphrite dothiénenterique. Rev. de méd. 1881. No. 9.
7. Cohnheim, Vorles. üb. allg. Pathol. II. (1880).
8. Cornil, Journ. de l'anat. etc. 1879. No. 4. — Jahresbericht 1879.
9. Demme, Mittheil. üb. eine im Berner Kinderspital beob. Diphth.-Epidemie. Jahrb. f. Kinderheilk. 1868. S. 121.
10. Eberth, Ueber bakterit. Mycose. 1872. Bei Thomas (S. 275).
11. Eberth, Ueber diphth. Endocarditis. Dieses Archiv Bd. 57 S. 235.
12. Eckstein, Albuminurie bei acuten fieberhaften Krankheiten etc. D. med. Wochenschr. 1882. No. 49—51.
13. Gaucher, Diphth. Albuminuria. Lancet 1881 (S. 111).
14. Jacobi, Bericht über die Verhandl. des Lond. Congr. (s. No. 1).
15. Jacobi, Gerhardt's Handb. d. Kinderkrankh. II. 2. (1877) S. 728.
16. Kannenberg, Ueber Nephritis bei acuten Infectionskrankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. I. S. 506.
17. Langhans, Ueber die Veränderungen der Glomeruli bei Nephritis etc. Dieses Archiv Bd. 76. S. 85.
18. Lépine, Sur la pathogénie de l'albuminurie. Rev. mens. 1880.
19. Letzerich, Diphtherie und Diphtheritis. Dieses Archiv Bd. 52. S. 231.
20. Letzerich, Ueber Nephrit. diphtherit. Dieses Archiv Bd. 55. S. 324.
21. Letzerich, Die locale und allgemeine Diphtherie. Dieses Archiv Bd. 61. S. 476.
22. Leyden, Erstes Stadium des Morb. Bright. und die acute oder frische Nephritis. Zeitschr. f. klin. Med. III. 1. und Verhändl. des Congresses für inn. Med. zu Wiesbaden 1882. S. 30.
23. Litten, Einige Fälle von mykot. Nierenkrankung. Zeitschr. f. klin. Med. IV. 1, 2.
24. Markwald, Ueber die Nierenaffection bei acut. Infectionskrankh. Diss. Königsberg 1878.
25. Oertel, v. Ziemssen's Handb. 1876. II. 1. S. 591 u. 636.
26. Petit bei Capitan (No. 6).
27. Posner, Stud. üb. pathol. Exsudatbildung. Dieses Archiv Bd. 79. S. 311.
28. Ranke, Bayer. ärztl. Intelligenzblatt 1880. Bei Wagner (No. 39).
29. Renaut, Arch. de physiol. 1881. No. 1.
30. Ribbert, Nephritis und Albuminurie. Bonn 1881.
31. Rindfleisch, Lehrb. d. pathol. Gewebelehre. 1878. S. 438 ff.
32. Rosenstein, Path. u. Ther. der Nierenkrankh. 1870. S. 272.
33. Rosenstein, Verhandl. d. Congr. zu Wiesbaden 1882. S. 37.
34. Senator, Ueber Diphtherie. Dieses Archiv Bd. 56. S. 56.
35. Senator, Die Albuminurie im gesund. u. krank. Zustande. Berlin 1882. S. 73 ff.
36. Thomas, Gerhardt's Handb. der Kinderkrankh. IV. 3. (1878.) S. 275.
37. Unruh, Beitr. z. Path. der Diphth. Jahrb. f. Kinderheilk. 1881. XVII. 2, 3.

38. Wagner, Beitr. z. Kenntn. des acut. Morb. Bright. D. Arch. f. klin. Med. XXV. S. 531 u. 545.
  39. Wagner, Der Morb. Brightii. v. Ziemssen's Handb. IX. 1. 2. Aufl. S. 139 u. 156.
  40. Weigert, Die Bright'sche Nierenerkrankung vom path.-anat. Standpunkt aus. Volkm.'sche Vorträge No. 162 u. 163 (1879).
  41. Weigert, Zur Technik der mikrosk. Bakterienuntersuchung. Dieses Archiv Bd. 84. S. 275.
  42. West, Bericht üb. d. Verhandl. d. London. Congr. (s. No. 1).
- 

## XX.

### Die Umwandlung der Milzbrandbakterien in unschädliche Bakterien und die Entgegnung R. Koch's an Pasteur.

Von Dr. H. Buchner in München.

---

Die neueste Schrift R. Koch's „über die Milzbrandimpfung“<sup>1)</sup> enthält ausser dem keineswegs überraschenden Nachweis, dass die practischen Resultate der Pasteur'schen Milzbrandimpfung bis jetzt den gehegten Erwartungen nicht völlig entsprechen, zweierlei, wodurch dieselbe ein allgemeineres Interesse auf sich zu ziehen geeignet ist. Einmal hat Koch sich nunmehr veranlasst geschen, das Pasteur'sche Verfahren zur Abschwächung der Milzbrandbakterien nachzuprüfen, während noch im Jahre 1881 in den Mittheilungen des Kaiserlichen Gesundheitsamtes durch seitenlange Ausführungen dieses Verfahren bemängelt und als ein wissenschaftlich resultatloses bezeichnet worden war. Durch diese Nachprüfung aber ist Koch zur Ueberzeugung von der thatsächlichen Abschwächung der Milzbrandbakterien gelangt, die er nunmehr offen constatirt.

Zweitens jedoch muss es auffallen, dass Koch jenes andere Verfahren, welches durch mich um mehr als 2 Jahre vor Pasteur ebenfalls zur Umänderung der Milzbrandbakterien in unschädliche,

<sup>1)</sup> Ueber die Milzbrandimpfung. Eine Entgegnung auf den von Pasteur in Genf gehaltenen Vortrag. Von Dr. R. Koch. Kassel und Berlin. 1882.