

## XVI.

### Über Nierenamyloidose.

(Aus der Prosektur des Kaiser Franz Josef-Spitals, Wien X.)

Von

Dr. Hugo Raubitschek.

(Hierzu Tafel XI.)

Bartels<sup>1)</sup> hat noch im Jahre 1875 in eindeutiger Weise die Ansicht vertreten, daß der Nachweis von Eiweiß eine ganz unerläßliche Grundlage für die Diagnose einer amyloiden Nierentartung sei, obwohl schon Pleischl-Klob<sup>2)</sup> und wenige Jahre später Litten<sup>3)</sup> Fälle von Nierenamyloidose beschrieben haben, bei denen während einer längeren klinischen Beobachtung im Harn kein Eiweiß nachgewiesen werden konnte. Seit der Zeit hat sich die Zahl der ohne Albuminurie einhergehenden Nierenamyloidosen gehäuft. So hat Weigert in seiner Arbeit über die Brightsche Nierenerkrankung<sup>4)</sup> derartige Fälle publiziert und auch pathologisch-histologisch zu erklären gesucht, und Wagner hat im Ziemssenschen Handbuch fünf einschlägige Fälle veröffentlicht. Man hat sich seitdem mit der Tatsache abfinden müssen, daß nicht etwa nur diejenigen Amyloidnieren, deren außerordentlich spärliche Veränderung sich nur histologisch vielleicht an den Glomerulischlingen nachweisen lassen, ohne Eiweißharn klinisch verlaufen, sondern daß auch Nieren, die ohne jede mikro-chemische Reaktion schon mit freiem Auge als „Specknieren“ zu diagnostizieren waren, keine Albuminurie verursachen. In der letzten Zeit häufen sich die Angaben besonders der physiologischen Chemiker über scheinbar spezifische Stoffe im Urin bei Nierenamyloidose. So hat Reale<sup>5)</sup> auf das Vorkommen von Paraglobulin im Harn von Amyloidkranken hingewiesen, eine

<sup>1)</sup> Ziemssens Handbuch der spez. Patholog. und Therapie IX. Bd.

<sup>2)</sup> Wiener med. Wochenschrift 1860.

<sup>3)</sup> Berl. klin. Wochenschrift 1878.

<sup>4)</sup> Volkmanns Sammlung Nr. 162/163.

<sup>5)</sup> Wiener med. Wochenschrift 1904.

Tatsache, die schon Senator<sup>1)</sup> viel früher hervorgehoben hat. Vor der Hand muß man aber noch daran festhalten, daß kein einziger Bestandteil im Harn pathognomonisch für die histologisch so ungemein charakteristische Nierenveränderung ist, und man wird wohl annehmen müssen, daß diese Veränderung des Bindegewebe-Gefäßapparates überhaupt für die Zusammensetzung des Harns nicht von so eminenter Bedeutung ist. Andererseits wird man vielleicht hoffen dürfen, gerade beim ganz exakten histologischen Studium der Nierenamyloidose, falls tatsächlich das eine Mal mit, das andere Mal ohne Albuminurie einhergeht, der Frage der Harnabsonderung im normalen und pathologischen Zustand für ganz gewisse Fälle allerdings näher zu kommen.

An Erklärungen, warum Nierenamyloidose mit und ohne Albuminurie einhergehen könne, ist allerdings kein Mangel.

So hat Litten<sup>2)</sup> früher die Ansicht vertreten, daß das Eiweiß in den Nieren ausschließlich von den Glomerulis ausgeschieden würde und geglaubt, daß in den Fällen, in denen die Glomeruligefäße so entarten, daß nur außerordentlich wenig Blut in sie gelangen kann, auch kein Albumen ausgeschieden werde. Sicherlich gibt es aber Fälle, die mit hochgradigster Amyloidose der Glomerulischlingen Eiweiß im Harn aufweisen. Später hat Litten<sup>3)</sup> beobachtet, daß bei Nierenamyloidose kurze Perioden mit Albuminurie mit viel längeren Perioden ohne Albuminurie abwechseln, ein Befund, der seither scheinbar nicht gemacht wurde. Er erklärte sich diese Erscheinung entweder mit einer vorübergehenden Drucksteigerung von seiten des Herzens, oder aber, daß ein neuer Schub von Amyloid in den Gefäßen „abgelagert“ wurde, etwa in dem Sinn, daß in die amyloidfreien Gefäße durch die plötzlich vergrößerte Einengung der Strombahn mehr Blut hineingelangt (reflektorische Drucksteigerung). Das Eiweiß müßte nach dieser Erklärung aus den gesunden Gefäßen stammen. In seiner letzten Arbeit über den genannten Gegenstand<sup>4)</sup> vertritt er die An-

1) Nothnagels Handbuch der spez. Path. u. Ther. Dieses Archiv Bd. 60.

2) Berl. klin. Wochenschrift 1878.

3) Deutsche med. Wochenschrift 1887.

4) Berl. klin. Wochenschrift 1900.

schauung, daß auch normalerweise das Glomerulussekret eiweißhaltig ist, das aber von den normalen Epitheln der Harnkanälchen wieder resorbiert wird. Der Harn als solcher ist also eiweißfrei. Sind aber die Epithelien geschädigt, so können sie das Eiweiß nicht resorbieren und es erscheint im Harn. Ungefähr ähnlich hat sich Weigert (a. a. O.) diese Verhältnisse erklärt. Bei intaktem Epithel wäre der Harn auch von hochgradigen Amyloidnieren eiweißfrei. Andererseits sollte Albuminurie auftreten, wenn Epithelveränderungen oder konsekutive Interstitialwucherung (infolge der Amyloidose?) vorhanden sei.

Nach Cohnheim<sup>1)</sup> sollten die Gefäße, die total amyloid entartet sind, Eiweiß durchlassen. Lecorche<sup>2)</sup> wiederum behauptet, daß Amyloidnieren allein überhaupt nie Eiweiß ausscheiden, und wenn Albuminurie bestünde, so sei sie auf Rechnung der gleichzeitig bestehenden chronisch entzündlichen Veränderungen zu setzen.

Seitdem Virchow<sup>3)</sup> die Form der Brightschen Nierenerkrankung, die Rokitansky in seinem Lehrbuch als achte Form beschreibt, durch seine elektive Jod-Schwefelsäurereaktion von den eigentlichen entzündlichen Nierenerkrankungen abgetrennt hat, sind eine ganze Reihe von Untersuchungen über Amyloidose auf chemisch-histologischer und experimenteller Basis erschienen, auf die hier um so weniger eingegangen werden soll, als gerade in der letzten Zeit eine Reihe von zusammenfassenden und kritischen Referaten erschienen sind.<sup>4)</sup>

Einen gewaltigen Fortschritt in der Amyloidoseforschung ergab die Kenntnis der chemischen Zusammensetzung. Nachdem Kekulé<sup>5)</sup> die Eiweißnatur des Amyloids nachgewiesen hat, gelang es Krawkow,<sup>6)</sup> angeregt durch Oddis<sup>7)</sup> Unter-

1) Dieses Archiv 1872.

2) *Traité des malad. des reins*, ref. Schmidts Jahrb. 166. Bd.

3) Archiv für pathol. Anatom. 1854.

4) Vgl. Litten: Berl. klin. Wochenschrift 1900. Wichmann: Amyloid-erkrankung, Zieglers Beiträge 13. Bd. Lubarsch: Die amyl. Degeneration, Ergebnisse der allgem. Pathol. IV. Schmidt-Neuberg: Deutsche patholog. Gesellsch. 1904.

5) Dieses Archiv Bd. 16.

6) Archiv für exp. Path. Bd. XL.

7) Archiv für exp. Path. Bd. XXXIII.

suchungen, zu zeigen, daß das genuine, in den entarteten Organen enthaltene Amyloid eine feste, vielleicht esterartige in schwachen Alkalien unlösliche Verbindung von Chondroitinschwefelsäure mit einer Eiweißsubstanz ist. Eine weitere Tatsache gelang Krawkow festzustellen, daß nämlich auch in der Aortenwand des Pferdes, ferner im Ligamentum nuchae des Rindes, im Stroma der Kalbsmilz Chondroitinschwefelsäureverbindungen vorkommen, Verbindungen, die zu den basischen Proteinstoffen im engeren Sinn gehören, und mit den Protaminen, den basischen Bestandteilen der reifen Fischhoden und dem Histon des Thymus verwandt sind. Damit scheint in der neuesten Zeit das Amyloid seine Ausnahmestellung zu verlieren, da ja auch für das Amyloid physiologische Vorbilder existieren und wie Schmiedeberg<sup>1)</sup> meint, die pathologische Amyloidartung im wesentlichen eine Heterotopie physiologischer Substanz ist.

Hat also die Kenntnis der Chemie des Amyloids nicht wesentlich zur Erklärung der Pathogenese beigetragen, so wurde es eigentlich noch viel schwieriger, die Tatsachen zu deuten, als es Krawkow<sup>2)</sup> als erstem und später noch Nowak,<sup>3)</sup> Maximow,<sup>4)</sup> Tarchetti,<sup>5)</sup> Czerny,<sup>6)</sup> Ravenna<sup>7)</sup> gelang, durch Injektionen von Staphylokokken, älterem, sterilisiertem Eiter, Terpentinöl, filtrierter, faulender Bouillon, ja sogar Tuberkulin bei den verschiedensten Tieren, eine Veränderung an der Milz, Leber, Niere hervorzurufen, die wenigstens in der mikro-chemischen Reaktion, wenn auch nicht im makroskopischen Aussehen und in Konsistenz<sup>8)</sup> mit dem menschlichen Amyloid übereinstimmen.

Gerade die Ergebnisse dieser experimentell hervorgerufenen

1) Verh. des 13. internation. med. Kongr. in Moskau 1897.

2) Mitteilg. aus dem Kongreß der russ. Ärzte, Petersburg 1893. Archiv für exp. Path. Bd. 40.

3) Dieses Archiv 152. Bp.

4) Dieses Archiv 153. Bd. (Literatur!)

5) Clinica med. ital. 1900.

6) Archiv für exp. Path.

7) Soc. ital. di patholog. Torino 1902.

8) Vgl. Rabe: Über Pferdeamyloid. Jahresber. der königl. Tierarzneischule Hannover 1883/84.

Amyloidose haben wohl die Ansicht bestärkt, daß man in der Amyloidose den Ausdruck einer toxischen Schädlichkeit zu sehen hat, haben aber eigentlich recht wenig zur Klarheit über die Herkunft des Amyloids beigetragen.

Browicz<sup>1)</sup> gibt über diese Frage eine Literaturübersicht, aus der hervorgeht, daß bezüglich des Materials, aus welchem diese Substanz entstehen soll, die Ansichten der einzelnen Autoren noch sehr auseinander weichen. Als solches Material wurden Serumalbumin, Leukocyten, Fibrin, Erythrocyten, teilweise auch Gewebszellen selbst angesehen. Er selbst hat bei seinen ausgedehnten Studien über das Leberamyloid sich die Ansicht gebildet, „daß die Amyloidose ein Infiltrationszustand der Gewebe mit extravasierten amyloid-metamorphosierten Erythrocyten (vgl. Obrzut<sup>2)</sup>) ist, oder als Anhäufung derselben infolge Stromverlangsamung innerhalb der Blutkapillaren anzusehen ist, welche Anschauung die Lokalisation und Morphologie amyloider Ablagerungen und die engen Beziehungen der Amyloidosis zum Blutgefäßsystem am leichtesten erklärt.<sup>3)</sup> Die amyloide Substanz würde demnach als eine besondere, spezifisch chemische Bindung der Substanz gewisser Erythrocyten mit einer gewissen, chemischen, hauptsächlich durch Mikroben (?) produzierten Substanz angesehen werden müssen.

Interessant ist die Beobachtung, daß bei den Tierversuchen die Amyloidbildung zeitlich so ziemlich mit der Immunitätsentwicklung, also Antitoxinproduktion zusammenfällt (Schmidt<sup>4)</sup>). Vielleicht steht damit in einem gewissen Zusammenhang der Befund Davidsohns,<sup>5)</sup> daß es nicht gelingt, bei entmilzten Tieren experimentell Amyloid hervorzurufen. Oder aber ist der Befund Davidsohns dadurch zu erklären, daß in der Milz die roten Blutkörperchen zugrunde gehen, und nach der Browicz-

1) W sprawie pochodzenia substancji skrobiowatej 1901. Verhandl. der Akad. d. Wissenschaften, Krakau 24. April und 1. Juli 1901. — W sprawie pochodzenia substancji skrobiowatej (Przegląd lekarski 1901) klinisch-therapeut. Wochenschrift 1901.

2) Arch. de med. exp. 1900.

3) Ausführliches Referat Centralbl. für allg. Path. u. path. Anatomie XIII. Bd. 1902.

4) Verhandl. der deutschen pathol. Gesellschaft Berlin, Mai 1904.

5) Centralbl. für path. Anatomie 1904.

Obrzutschen Anschauung über die Herkunft des Amyloids dasselbe bei Fehlen der Milz nicht entstehen kann?

Nach den vorstehenden Ausführungen über die Natur des Amyloid, das doch sicher mit einer Entzündung nichts zu tun hat, muß es doch auffallend sein, daß alle Autoren, die sich speziell mit der Nierenamyloidose beschäftigen, sich bemühen, in die verschiedenen Formen der Amyloidniere eine gewisse Einteilung zu bringen, die sich mehr oder weniger eng an die Systematik der verschiedenen Nephritiden anschließt. Ein jeder dieser Autoren betont jedoch, daß ihm, wenn auch relativ selten, Nieren vorgekommen wären, deren histologische Untersuchung lediglich eine amyloide Entartung des Bindegewebsgefäßapparates ohne irgendwelche sonstigen pathologischen Veränderungen darboten. Litten,<sup>1)</sup> Bartels,<sup>2)</sup> Wagner,<sup>3)</sup> Stewart und Grainger<sup>4)</sup> haben die Amyloidnieren in verschiedene Gruppen nach ihrem makroskopischen und mikroskopischen Bild eingeteilt, und kaum einer ist auf die Frage näher eingegangen, ob nicht ihre verschiedenen Formen der Amyloidniere von nephritischen resp. postnephritischen Veränderungen herrühren könnten, die sich mehr oder weniger mit amyloider Entartung kombinieren.<sup>5)</sup> Das Vorkommen von amyloider Entartung neben anderen — vorwiegend entzündlichen — Erkrankungen des Nierenparenchyms läßt sich ohne weiteres mehrfach erklären. Entweder können beide, die amyloiden und die nephritischen Veränderungen die voneinander unabhängige Folge einer gemeinsamen Ursache sein, denn wir finden ja die gewöhnlichen Ursachen der Amyloidentartung (Tuberkulose, Caries, Knocheneiterungen usw.) auch in der Ätiologie der Nephritis. Es kann aber auch die Amyloidentartung die primäre Erkrankung sein, in deren Folge es so oft zu einer Ernährungsstörung des Parenchyms und entsprechend

<sup>1)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1878, 1885, 1900. Deutsche med. Wochenschrift 1887.

<sup>2)</sup> Ziemssens Handbuch IX. Bd.

<sup>3)</sup> Deutsches Archiv für klin. Med. 1881.

<sup>4)</sup> Ref. auf den intern. Kongr. Berlin, 1890 referiert. Wiener med. Presse 1890 Nr. 43/44.

<sup>5)</sup> Volkmanns Vorträge 162.

der von Weigert<sup>1)</sup> vertretenen Auffassung des engen Zusammenhangs von Parenchymstörung und interstitiellen Veränderungen, zu Bindegewebsvermehrung kommen kann.<sup>2)</sup> Es können aber auch gerade umgekehrt die chronisch entzündlichen Veränderungen zuerst in der Niere auftreten und erst später die Amyloidentartung hinzukommen infolge der sich allmählich entwickelnden Ernährungsstörung und Kachexien. Übrigens führt Hjelmann<sup>3)</sup> in seiner ziemlich umfangreichen Statistik über die Grundkrankheit der Amyloidose auch die chronische Nephritis als solche an, und Lubarsch<sup>8)</sup> hat zwei ähnliche Fälle beobachtet, und hebt hervor, daß die entzündliche Entartung der Nieren in diesen Fällen am stärksten und ältesten zu sein pflegt. In diesen Fällen besteht ausgesprochene Hypertrophie des linken Herzens, was bei reiner Nierenamyloidose nie in dem Ausmaß vorkommt. Die verschiedene Ausbreitungsweise, die so ungemein wechselnde Lokalisation der ersten Amyloidentartung in den Gefäßen (Glomerulischlingen, Vasa afferentia, Vasa efferentia, Art. rectae des Markes, die Kapillaren der Rinde) spricht im hohen Grade dafür, daß die Ursachen für die amyloide Entartung nicht immer dieselben sind. Es wird sich auch demgemäß nicht immer entscheiden lassen, welches gerade der Entwicklungsang der verschiedenen Erkrankungsprozesse gewesen und in welchem zeitlichen und ursächlichen Verhältnis zueinander dieselben stehen. Deshalb wird es ganz passend sein, beim Studium der Nierenamyloidose alle jene Fälle auszuschließen, welche nach exakter histologischer Untersuchung irgendwelche andere pathologische Veränderungen erkennen lassen, die auch auf chronisch entzündliche Prozesse zu beziehen wären. Also nur Nieren, deren einzige Veränderung die amyloid reagierenden Gefäße, Bindegewebe oder Membrana propria waren, bildeten das Material dieser Untersuchung.

Derartige Fälle von reiner Nierenamyloidose zeigen bei

<sup>1)</sup> Vgl. Senator in Nothnagels Handbuch.

<sup>2)</sup> Studier öfver Amyloidnjurens etiologi och symptomatologi. Diss. Helsingfors 1890.

<sup>3)</sup> Die albuminös. Degener. Lubarsch-Ostertag, Ergebn. der allg. path. Morph. u. Phys. 1895.

der genauen histologischen Untersuchung das Amyloid in der überwiegenden Mehrheit in den Gefäßwänden. Da man sich leicht an Serienschnitten überzeugen kann, daß die Amyloidose das betreffende Gefäß keineswegs im ganzen Bereich spezifisch verändert, sondern die amyloide Entartung sich nur stellenweise findet, so wird es wohl unmöglich, zu entscheiden, an welchen Gefäßen diese Entartung zuerst auftritt. Sicher ist es, daß man relativ häufig Fälle sieht, bei denen fast jeder Glomerulus mehr oder weniger amyloid entartet ist, während die anderen Gefäße entweder normal erscheinen oder doch diese Veränderung nicht so hochgradig aufweisen, wie die Gefäßschlingen der Nierenkörper. Nichts spricht aber dagegen, daß nicht die Veränderung an allen Gefäßen gleichzeitig einsetzte, bei den Kapillaren der Malpighischen Körper nur weiter vorgeschritten ist. Sicher ist, daß alle Gefäße der Niere dieser Entartung anheimfallen können, die einen (Glomerulischlingen) allerdings häufiger, die anderen (Rindenkapillaren) seltener. An welchen Teilen der Gefäßwand die Amyloidose zuerst und vorwiegend auftritt, ist bekanntlich eine Streitfrage (vgl. Wichmann [a. a. O.] und Kyber<sup>1)</sup>). Ich habe ausschließlich die Media erkrankt gesehen, niemals die Intima der Gefäße, und bin der Ansicht, daß nur das Bindegewebe amyloid entarten kann, denn auch bei vorgeschrittenen Fällen von Amyloidose der Gefäße habe ich bei ganz starker Vergrößerung die einzelnen Muskelzellen noch sehen können (vgl. Taf. XI, Fig. 1). An Längsschnitten kleiner Arterien, besonders solcher, die nur eine Schicht quergelagerter Muskelzellen zeigen, sieht man die einzelnen Muskelfasern von konfluierenden, zur Adventitia stets vollständig geschlossenen, zur erhaltenen Intima häufig offenen, homogenen Amyloidringen umgeben, so daß der ganze Amyloidkörper dieser Media im Schnitt fast wie die zur Intima gerichteten, abenteuerlich geformten Zähne einer Säge aussieht,<sup>2)</sup> zwischen denen die Muskelzellen eingekeilt stecken. An einem Längsschnitt, der die Muskulatur eines solchen Gefäßes gerade nur gestreift hat, kann man die angeschnittenen Muskelzellen wie in einem Amyloidgitter nebeneinander, durch

<sup>1)</sup> Dieses Archiv, 81. Bd.

<sup>2)</sup> Vgl. Zwingmann, Die Amyloidtumoren, Diss. Dorpat 1879.



die parallelen Stäbe des Gitters getrennt, liegen sehen, bald gleichmäßig breit, bald in der Mitte eingeschnürt, bald ganz vom Amyloidgitter durchbrochen. An manchen Stellen sind die Amyloidstreifen dicker, bisweilen höckerig vorgetrieben, dem dann eine deutliche Einbuchtung in das farblose Protoplasma der Muskelfaser entspricht, welche hinlänglich scharf abgegrenzt erscheint. Wieder an anderen Stellen kann man die Muskelzelle mit ihrem Kern mehr atrophisch eingekeilt in die Amyloidsubstanz sehen. Vielleicht sind die geschilderten Bilder die Übergänge zur vollständigen Amyloidose der Gefäßwand, die dann in ein ganz homogenes Rohr umgewandelt zu sein scheint, nachdem die Muskelzelle samt ihrem Kern geschwunden ist. Es muß nach dem Gesagten immerhin auffallend sein, daß bei der relativen Häufigkeit der Erkrankung der Glomerulischlingen die Intima der größeren Gefäße nie erkrankt gefunden wurde. Da die Kapillarschlingen der Nierenkörper nach der normalen Histologie ausschließlich aus dem Endothel kapillarer Blutgefäße bestehen, so scheint die Intima der größeren Gefäße, wenn auch nicht morphologisch, so doch so gut wie sicher physiologisch, von den Kapillarendothelien der Glomeruli wegen ihrer spezifischen Harnsekretion verschieden zu sein.

Stellenweise findet man auch, allerdings wohl nur in Nieren, die pathologische Bindegewebswucherung oder Narbenbildung aufweisen, das interstitielle Bindegewebe amyloid entartet; doch gelang es mir nie, einwandfrei zu entscheiden, ob man es hier mit primär erkranktem, pathologisch gewuchertem Bindegewebe zu tun hat, oder ob es sich um teilweise obliterierte Residuen amyloid erkrankter Kapillaren handelt. Bei den reinen Nierenamyloidosen wird man wohl nie das normalerweise ohnehin so spärliche Bindegewebe amyloid entartet finden.

Was die Durchgängigkeit amyloider Gefäße anbetrifft, so existiert eine Untersuchung von Münzel,<sup>1)</sup> die sich mit den Messungen des Kalibers derartig veränderter Gefäße befaßt. Er fand den Durchmesser der injicierten Kapillaren nicht verschieden von denen normaler Gefäße und schließt hieraus,

<sup>1)</sup> Über amyloide Degeneration der Nieren. Inaug.-Diss. Jena 1865.

daß durch die Amyloidose selbst keine besonderen Hindernisse für den Blutstrom entstünden. Ähnliche Untersuchungen, die aber zu ganz anderen Resultaten geführt haben, hat Litten (a. a. O.) veröffentlicht. Auch bei der genauen histologischen Untersuchung habe ich in stark amyloiden Glomerulischlingen nie ein Lumen sehen können, so daß der Schluß gerechtfertigt erscheint, daß zu einer gewissen Zeit das Gefäß verschlossen ist. Tatsächlich hat auch Litten Fälle gesehen, bei denen sich die Gefäße nicht mehr injizieren ließen. Allerdings soll häufig noch eine Injektion möglich sein, wenn auch das Gefäßrohr histologisch scheinbar vollständig lumenlos erscheint. Infolge der früher erwähnten, ungleichmäßigen, mehr fleckweisen Amyloidose der Gefäße ist es klar, daß es zu circumscripten Gefäßstrikturen kommen muß oder kommen kann, die dem Blutstrom bedeutende Hindernisse setzen. Weiter unten soll ausführlicher davon die Rede sein.

Sehr häufig sieht man auch die *Membrana propria* der *Tubuli amyloid*. An manchen Schnitten gelingt es an der noch ziemlich normal aussehenden *Tunica propria* amyloide Stellen zu sehen, die wie ganz feine rote Fäden aussehen. An anderen Stellen wiederum erscheint die Membran viel breiter, wie aufgequollen, und gibt in einem großen Bereich amyloide Reaktion.

Auch an diesen Stellen kann man das Epithel der Harnkanälchen scheinbar normal finden, manchmal sieht man die Zellen niedriger wie gewöhnlich, häufiger jedoch erscheinen dieselben gequollen, geschwellt, sich buckelförmig ins Lumen der Harnkanälchen vorbauchend. Derartige Zellen zeigen ein deutlich grobgekörnertes Protoplasma, was sich besonders mit Säurefuchsin scharf darstellen läßt. Es ist mir nie gelungen, an den Epithelzellen die amyloide Reaktion hervorzurufen, scheinbar zum Unterschied von einer ganzen Reihe von Autoren,<sup>1)</sup> die eine amyloide Degeneration der Epithelzellen beschreiben. Allerdings ist an den Stellen, an denen an der *Membrana propria* die mächtig verbreitert amyloide Reaktion gibt, ganz niedrige, wie atrophische Epithelzellen liegen, nur bei sehr dünnen Schnitten und sehr exakter Untersuchung

<sup>1)</sup> Literatur siehe Wiehmann, Zieglers Beiträge, 13. Bd.

möglich zu entscheiden, was Epithelzellen und was Tunica propria ist. Ebenso allgemein beschreiben die meisten Autoren eine hochgradige fettige Degeneration des Epithels, die sie bei allen ihren Formen der Amyloidniere beobachtet haben wollen. Tatsächlich geben Amyloidnieren, nach Celloidin- oder Paraffinbehandlung mit Hämalaun-Eosin gefärbt, histologische Bilder, die große Ähnlichkeit mit schwerster fettiger Degeneration haben. Man sieht die schon erwähnten großen Epithelien, das Protoplasma durchsetzt von einer Reihe von Vacuolen in allen Größen, häufig eine einzige besonders mächtig, an Größe den Kern noch übertreffend. Behandelt man jedoch derartige Nieren mit einer Osmiumfixierung (Chrom-Osmium Essigsäure z. B.) oder fertigt von in Müller-Formol fixierten Stücken Gefrierschnitte an, die man mit Sudan oder Indophenol usw. färbt, so sieht man, daß nur der geringste Teil der Vacuolen, und zwar nur die kleinsten, gewöhnlich gegen die Membrana propria zu gelegenen, die bekannte Fettreaktion gegeben (vgl. Taf. XI, Fig. 2). Die großen Vacuolen geben diese Reaktion nie, sondern erscheinen auch nach dieser Behandlung als farblose, runde Gebilde. Da es mir nicht gelungen ist, irgendwelche spezifische mikrochemische Reaktion an ihnen zu erhalten, so vermag ich nichts über die Natur dieser Gebilde auszusagen. Ich habe sie nur äußerst selten in anderen Nieren, nie aber in der Häufigkeit gesehen, wie in Amyloidnieren, denn bei diesen Nieren weist fast jede Epithelzelle derartige Vacuolen auf.

Ich vermag auch nicht zu entscheiden, ob diese Vacuolen, die die Epithelzellen weit ins Lumen der Harnkanälchen vorbuchten, Zeichen einer Sekretion oder Resorption sind. Vielleicht handelt es sich hier um ähnliche Vorgänge, wie sie Gurwitsch<sup>1)</sup> an Froschnieren beschrieben hat. Auch er hat neben kleinsten Fettkugeln, die mehr an der Basis der Zelle um den Kern herum gelagert sind, große Vacuolen gesehen, welche dicht unter dem freien Zellrand liegen, und diesen ins Lumen vorbauchen. Er unterscheidet Granula oder Vacuolen aus fettartigem, jedenfalls sich mit Osmiumsäure schwärzendem

<sup>1)</sup> Pflügers Archiv 1902.

Material, Granula, einen Eiweißstoff enthaltend, und Granula, die scheinbar nur wässerig sind. Vielleicht stapeln alle drei Sorten verschiedene Blutbestandteile auf.<sup>1)</sup> Im Lumen der Harnkanälchen selbst sieht man überaus häufig weiße Blutzellen (uni- und multinucleäre) an ganz vereinzelt Stellen sogar, wie sie zwischen zwei Epithelzellen durchs Epithel durchwandern. Dieser histologische Befund erklärt es, warum man im Harnsediment von Amyloidnieren fast immer weiße Blutkörperchen finden kann, ein Symptom, auf das wohl zuerst Senator aufmerksam gemacht hat. Daneben sieht man stellenweise das Lumen der Harnkanälchen von mehr homogenen Massen ausgefüllt (Zylinder), die manchmal die Fibrin-, in seltenen Fällen, meistens an Stellen der Nierenpapille, amyloide Reaktion geben. Auf dieses Phänomen, das von vielen Autoren (Wichmann Literatur) geleugnet wird, hat zuerst Jürgens,<sup>1)</sup> später Kyber,<sup>3)</sup> zuletzt Virchow<sup>5)</sup> aufmerksam gemacht, welcher diese Zylinder nicht als Blutexsudatfaserstoff, sondern als Produkt einer Ernährungsstörung ansieht. Diese Zylinder füllen nur selten das Lumen der Harnkanälchen homogen und vollständig aus, meist lassen sie kreisrunde, farblose, scharf abgegrenzte Flecke (Vacuolen?) erkennen, die sicher kein Kunstprodukt der histologischen Behandlung sind, da man dieselben an nicht fixierten frischen Präparaten als nicht auffallend stark lichtbrechende, farblose Kugeln sehen kann. Die Größe und das Aussehen stimmen wohl mit den Gebilden im allgemeinen überein, die früher in den Nierenepithelien beschrieben wurden, doch da auch auf diese Gebilde mir keine mikrochemische Reaktion gelang, so vermag ich auch darüber nichts auszusagen. Vielleicht handelt es sich bei diesen Zylindern nicht um ein homogenes Transsudat, sondern um eine Mischung von zwei Substanzen, die eine mehr, die andere weniger flüssig, von denen die eine farblos, vielleicht wässerig wie Tropfen in der anderen suspendiert ist. Ähnliche Bilder

1) Vgl. Höber, Die physiol. Chemie der Zelle und Gewebe, Leipzig 1902 (Abschnitt: Sekretion und Lymphbildung).

2) Dieses Archiv 1865.

3) Dieses Archiv 1881.

4) Berl. med. Gesellschaft, Sitzung vom 4. November 1885.

gibt ja auch das Schilddrüsensekret im mikroskopischen Präparat, und auch für dieses Aussehen wurde bekanntlich eine ähnliche Erklärung herbeigezogen.

An dieser Stelle möchte ich noch eines Transsudates erwähnen, daß ich in meinen Fällen von reiner Nierenamyloidose fast in allen Kapselräumen der Malpighischen Körperchen beobachtet habe. Dieses zellfreie Transsudat, das zwischen den Gefäßschlingen und der Bowmannschen Membrana liegt, gibt keine Amyloid- und keine Fibrinreaktion (Fig. 3, Taf. XI). Auf diese letzte Tatsache möchte ich um so mehr Gewicht legen, als ich bei allen Fällen von frischen Stauungen, die noch keine cyanotische Induration aufwiesen, die mit reichlichem Sediment und Albumen intra vitam einhergingen,<sup>1)</sup> neben den Fibrinfäden in den Glomerulischlingen, die schon Reichel<sup>2)</sup> beobachtet und abgebildet hat, im Kapselraum ein zellfreies Transsudat gefunden habe, das die Fibrinreaktion nicht gibt (Fig. 4, Taf. XI). Wo immer im Körper irgendein Transsudat lediglich infolge einer Drucksteigerung ohne jede entzündliche Reizung auftritt, ist dieses eine eiweißhaltige Flüssigkeit, die kein Fibrin enthält und entweder gar nicht, oder nur sehr spät gerinnt, entweder weil eins der beiden Fibringeneratoren fehlt (?) oder, nach Eichwald,<sup>3)</sup> weil die Alkalescenz dieser Flüssigkeit zu groß ist. Kurz, bei reinen, nicht entzündlichen Stauungstranssudaten findet sich im lebenden Körper Fibrin entweder gar nicht oder sehr spärlich nach längerer Zeit. Vielleicht handelt es sich bei der Stauungsniere und der Amyloidniere in Beziehung auf das zellfreie Transsudat im Kapselraum und die Eiweißabsonderung im Harn um ganz ähnliche Verhältnisse. Hier wie dort herrschen Zirkulationsstörungen, bei der Stauungsniere allgemeiner Natur,<sup>4)</sup> bei der Amyloidniere, infolge circumscripiter Struktur eines amyloid-entarteten Gefäßes nur streng umschriebene Stauung eines Ge-

1) vgl. Klieneberger: Über Urin und Urinsedimente bei chron. und lokalen Stauungen. Münch. med. Woch. 1905.

2) Zeitschrift für Heilkunde 1905.

3) Beitr. zur Chemie. Berlin 1893.

4) vgl. Runeberg: Pathogen. Bedingungen der Albuminurie. Deutsches Archiv f. klin. Medizin. Bd. XXIII.

fäßbezirktes mit Fibrinbildung innerhalb der Glomerulusschlingen und zellfreien Transsudat im Kapselraum. Es ist übrigens nicht notwendig, anzunehmen, daß die strikturierte Gefäßschlinge im Zirkulationssystem der Niere nach den Glomeruluskapillaren liegt, daß also die Gefäßschlinge des Malpighischen Körperchen im Zustand der passiven Stauungshyperämie sich befinden. Es kann ganz gut die amyloide Gefäßstriktur vor den Kapillaren des Nierenkorns gelegen sein, so daß in dieselben das Blut unter bedeutend geringerem Druck steht. Da jede tierische Membran Eiweiß, das unter geringerem Druck steht, weit eher durchläßt, als unter höherem Druck, so ist es erklärlich, warum die nur mäßig mit Blut gefüllten Kapillarschlingen eines Glomerulus bei Nierenamyloidose positive Fibrinreaktion zeigen, und im Kapselraum selbst ein zellfreies Transsudat nachzuweisen ist. Jedenfalls muß die Tatsache auffallend sein, daß ich in den — allerdings sehr spärlichen — Fällen von Amyloidniere, die ich zu untersuchen Gelegenheit hatte, die klinisch sicher ohne Eiweißharn verliefen, das geschilderte Transsudat im Kapselraum nicht gesehen habe.

Schließlich bliebe noch die Frage zu beantworten, welches der endliche Ausgang der Nierenamyloidose ist. Ich möchte hier nicht weiter auf die schöne, und schematisch im allgemeinen sicher richtige Skala von Lubarsch<sup>1)</sup> eingehen, der vom Hyalin, das noch die Weigertsehe Fibrinreaktion gibt, Übergänge zeigt zu dem Hyalin, das schon die Anilinviolettreaktionen wie Amyloid gibt, und dann die typischen Amyloidreaktionen mit den Anilinfarben und Jod anschließt, bis endlich zu dem Amyloid, das nur mehr die atypischen Jodreaktionen gibt. Hier handelt es sich hauptsächlich um die Frage, ob Veränderungen durch die Amyloidose selbst in den Nieren vorkommen, ob in einem Stadium, in einem gewissen Sinn natürlich nur, Heilungsvorgänge zu konstatieren sind. In seltenen Fällen sieht man allerdings, daß bei totaler amyloider Entartung der Glomerulusschlingen, wenn das Malpighische Körperchen, auf der Höhe der Entartung sicher größer als

1) Die album. Degenerationen. Ergebnisse der allgemeinen pathologischen Morphologie und Physiologie 1895.

normal, wieder etwas kleiner geworden ist, die Glomeruluskapsel verdickt; und in seltenen Fällen sieht man eine derartige verdickte Bowmannsche Kapsel amyloid entartet, zum Unterschied von dem aus anderen Ursachen verdickten Bowmannschen Kapseln, die relativ häufig und frühzeitig die Amyloidreaktion geben. Die früher erwähnten Kapselveränderungen darf man aber nur dann als Reaktion des noch scheinbar gesunden Gewebes auf die Amyloidose auffassen, wenn man gar keinen anderen Grund für die Kapselverdickung annehmen kann (also irgendwelche chronisch entzündliche oder angiosklerotische Veränderungen<sup>1)</sup> ausschließen darf.) Es liegt vielleicht in der Natur der Sache, daß die ganz späten Stadien der Amyloidose dem Anatomen nicht zu Gesicht kommen können, weil der Organismus schon früher der Grundkrankheit erliegt.

Wir sind in dieser Frage fast nur auf experimentell gewonnene Tatsachen angewiesen. Zuerst hat Litten<sup>2)</sup> die Frage der Resorbierbarkeit des Amyloids, durch Frerichs<sup>3)</sup> Untersuchungen angeregt, genauer studiert. Kleine Würfel gehärteter Amyloidmilzen oder Nieren brachte er Kaninchen in die Bauchhöhle und stellte dann nach Wochen oder Monaten fest, welche Veränderung die amyloide Substanz durchgemacht hatte. Abgesehen von den bekannten histologischen Vorgängen bei Fremdkörpereinheilung, sah er reichlich Riesenzellen, teils den amyloiden Massen angelagert, teils auch solche, die scheinbar amyloide Substanz aufgenommen hatten. Die Reaktion auf Anilinfarben der mehr minder eingeheilten Amyloidwürfel war teils völlig verloren gegangen, teils bedeutend undeutlicher, teils in atypischen Farben. Hieraus schloß Litten, daß durch die Tätigkeit lebender Zellen die amyloide Substanz aufgelöst werden kann und glaubt, analoge Vorgänge auch beim Menschen wenigstens für beginnende Amyloidentartung annehmen zu dürfen.

Virchow hat damals energisch opponiert und nur die Möglichkeit zugegeben, daß Amyloid in eine Flüssigkeit umge-

<sup>1)</sup> vgl. Jores, dieses Archiv Bd. 178.

<sup>2)</sup> Deutsche med. Wochenschrift 1887.

<sup>3)</sup> Berl. klin. Wochenschrift 1885.

wandelt, resorbiert werden könnte. Auch Klebs<sup>1)</sup> glaubt, daß eine Restitutio ad integrum nicht völlig von der Hand zu weisen sei. Wichmann<sup>2)</sup> glaubt sogar, „daß bei beginnender, wenig fortgeschrittener Amyloidentartung, nach Beseitigung der Primärkrankheit und der chronischen Anämie durch Steigerung der Zellprozesse, durch gesteigerte Proliferationsfähigkeit der zelligen Elemente eine Heilung möglich, ja sehr wahrscheinlich ist“. Stephanowitsch<sup>3)</sup> hat bei Hühnern und Kaninchen experimentell durch Injektion von Staphylokokkenbouillonkulturen Amyloidose der Leber erzeugt. Nach Excision oder Verschorfung konnte er nicht nur den langsamen Rückgang der Leberamyloidose, auch bei Fortsetzung der Kulturinjektionen beobachten, sondern er sah die regenerierenden Leberzellen nie amyloid entartet. Raehlmann<sup>4)</sup> will durch Keilexcision einen Amyloidtumor der Conjunctiva zum Schwinden gebracht haben. Wenn auch gerade bei dem letzten angeführten Fall alle Verhältnisse wesentlich anders liegen, als bei der Nierenamyloidose, so würde ich doch raten, dem Glauben der verschiedenen Autoren große Skepsis entgegenzusetzen. Ich habe bei allen meinen Amyloidnieren der verschiedensten Stadien, außer der erwähnten Verdickung der Bowmannschen Kapsel, die man doch sicher nicht als „Heilungstendenz“ deuten darf, nie auch nur die geringsten histologischen Veränderungen gesehen, die auf eine „Heilung“ oder gar „Restitutio ad integrum“ schließen ließen. Ich bin im Gegenteil der Ansicht, daß die Nierenamyloidose, allerdings in den allerseltensten Fällen unmittelbare Todesursache, eine irreparable pathologische Veränderung ist.

Als Material der vorliegenden Untersuchung dienten 72 Fälle von Nierenamyloidose. Mit Ausnahme von 2 Fällen war dieselbe immer gleichzeitig mit Amyloidose der Leber und Milz kombiniert. Unter diesen 72 Fällen waren nur 13 Fälle, in denen eine reine Nierenamyloidose ohne sonstige entzündliche Veränderungen vorlag. Von den übrigen Fällen gehörten

1) Handb. der allgem. Pathologie, II. Band.

2) Zieglers Beiträge. Bd. 13.

3) Petersburger med. u. chir. Gesellschaft. 14./27. Nov. 1902.

4) Dieses Archiv. Bd. 87.



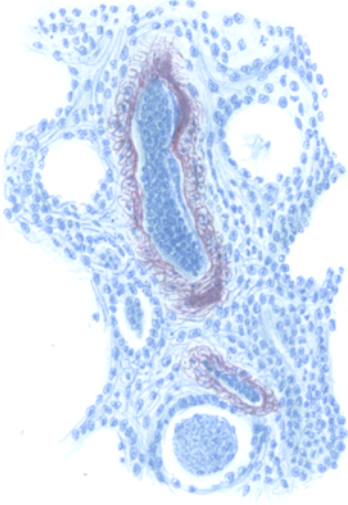
41 Fälle der sogenannten „großen weißen Niere mit Amyloid“ an (Litten), die übrigen waren „bunte“ oder Schrumpfnieren, die mit Amyloidose kombiniert waren. In allen 59 Fällen war mehr oder weniger ausgesprochene Herzhypertrophie, mit Ausnahme von einem Fall, der Amyloidose mit ganz akuter Nephritis zeigte. Die 13 Fälle von reiner Nierenamyloidose zeigten keine nennenswerte Herzhypertrophie und gingen — 2 Fälle ausgenommen — klinisch mit Albuminurie einher.

Zum Schlusse möchte ich noch eine Arbeit von Rosenbach<sup>1)</sup> erwähnen, die sich zum geringen Teil mit der Albuminurie bei Nierenamyloidose beschäftigt. Da der Inhalt nur schwer kurz und verständlich wiederzugeben ist, andererseits ein ausführlicheres Eingehen auf dieselbe den Rahmen dieser Arbeit weit überschreiten würde, so muß auf das Original verwiesen werden.

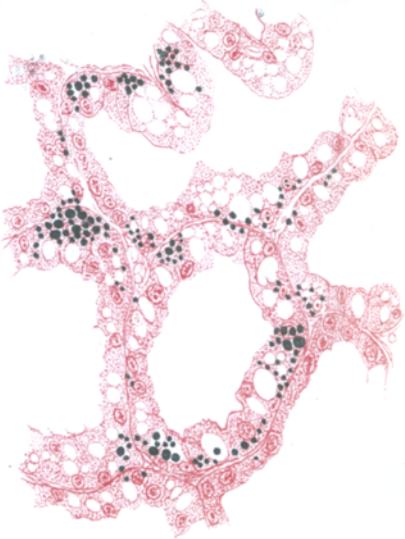
#### Erklärung der Abbildungen auf Taf. XI.

- Fig. 1. Schnitt durch eine Amyloidniere, mit Gentianaviolett gefärbt, mit 1% Essigsäure differenziert, in Zuckergummi eingeschlossen.
- Fig. 2. Schnitt durch eine Amyloidniere in Flemmingscher Flüssigkeit fixiert, durch Petroleumäther in Paraffin eingebettet. 5  $\mu$  dick, gefärbt mit Safranin.
- Fig. 3. Malpighisches Körperchen einer Amyloidniere. Die Gefäßschlingen amyloid reagierend. Zwischen den Gefäßschlingen und der nur angedeuteten Kapsel ein zellfreies Transsudat, das die Amyloidreaktion nicht gibt [Technik wie Fig. 1].
- Fig. 4. Stauungsniere (Herzfehler) nach der Weigertschen Fibrinmethode (Methylviolett) gefärbt. Innerhalb der Glomerulischlingen die tiefblauen Fibrinfäden, zwischen den Gefäßschlingen und der Kapsel (die sich auch blau gefärbt hat) ein zellfreies Transsudat, das die Fibrinreaktion nicht gibt.

<sup>1)</sup> Rosenbach, Über regulator. Albuminurie. Zeitschr. f. klin. Medizin. 1884, Bd. VIII.

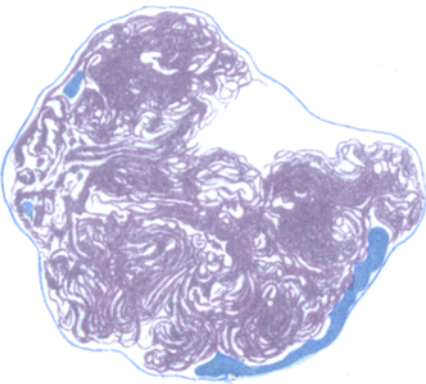


*Fig. 1.*



*Fig. 2.*

*Fig. 3.*



*Fig. 4.*

