

- Schuchardt, Impftuberkulose des Auges und der Zusammenhang mit allg. Miliartub. Dieses Archiv, Bd. 88, 1882.
- Marchand, Eulenburgs Realencyklopädie : Gefäße. 1894.
- Schürhoff, Zur Pathogenese der akut. allg. Miliartub. Zentralbl. für allgem. Patholog., 1893.
- Stroebe, Über Aortitis tuberculosa. Ebendorf 1897. S. 866 u. 998.
- Wild, Über die Entstehung der Miliartuberkulose. Dieses Archiv, Bd. 149, 1897.
- Zahn, Dieses Archiv, Bd. 72, 1877.
- Strans, La tubercul. et son bacill. Paris, 1895.
- Orth, Lehrbuch der spez. path. Anat. Bd. I, 1887.
- Pauli, Veränderungen der Arterien in Kavernen. Dieses Archiv, Bd. 77, 1879.
- Rieder, Beiträge zur Histologie u. path. Anatomie der Lymphgef. u. Venen. Zentralbl. für Path., Bd. 9, 1898.
- Aschoff, Über Eudarteriitis tubercul. aort. Verhandl. der Deutsch. path. Gesellsch., 1899.
- Longcope, Tuberculosis of the aorta. John Hopkins Hospit. Bullet., 1901.
- Blumer, Tuberculosis of the aorta. Americ. journ. of the med. soc., 1899.
- Derselbe, Note on a third case of tuberc. of the aorta. Albany med. annual., 1899.
- Flexner, Tubercul. of the aorta. John Hopk. Hospit. Bullet., 1891.
- Welch, Thrombos. and Embosism. Albutts System of medicine, 1899.

## VIII.

### Experimentell-histologische Studien über die Genese des Nierentuberkels.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Kolozsvár.)

Von

Prof. Dr. K. Buday.

(Mit 13 Abbildungen im Text.)

Die Histogenese der Tuberkel bildet seit jeher ein Lieblingsthema der experimentellen Forschungen. Besonders seit der Entdeckung des Tuberkelbacillus stand in der Impfung

mittels der Bazillen eine bequeme und präzise Methode zur Verfügung, die es ermöglichte, unter vollständig gleichförmigen Umständen tagtäglich die Veränderungen zu konstatieren und aus dem Nacheinander derselben auf die Entstehung des Tuberkels zu folgern.

Bald nach der Entdeckung des Tuberkelbacillus erschienen die bahnbrechenden Mitteilungen Baumgartens, worin er es beweist, daß die zelligen Elemente des Tuberkels nicht — wie man es bis dahin vermeinte — von ausgewanderten Leukozyten gebildet werden, sondern von vermehrten Gewebszellen, und daß die erste Wirkung des Tuberkelbacillus die Gewebe betreffend, in der Vermehrung der Zellen mittels der Kernteilung besteht.

Es schien, als ob die Genauigkeit und technische Fertigkeit, wodurch die Arbeit Baumgartens charakterisiert wird, die keinen Zweifel duldende Sicherheit seiner Beschreibungen und Skizzen, die Fülle seiner Argumente nicht bloß die Frage der Entstehung des Tuberkels entschieden hätten, sondern im allgemeinen auch die Frage der Einwirkung des Tuberkelbacillus auf die Gewebe. Trotzdem befassen sich immer neuere Mitteilungen auch heute noch mit diesem Gegenstande, als Zeichen dessen, daß es hier noch immer Stoff zur Erläuterung gibt.

Durch diese neueren Mitteilungen wird die Situation allmählich geklärt und die Lehren Baumgartens erleiden demzufolge gewisse Modifikationen. Es werden nämlich den Gewebszellen gegenüber auch den Wanderzellen gewisse Rollen zugemutet und auch das Verhältnis der Tuberkelbazillen und Kernteilungen wird nicht ganz im Sinne Baumgartens deutetet.

Heutzutage sind wir noch in keiner Richtung hin zu einer endgültigen Lösung gelangt, abgesehen davon, daß es auch in einzelnen Detailfragen (so z. B. betreffend die Bildung der Riesenzellen) noch viele strittige Punkte gibt. Das eine Hindernis einer Übereinstimmung der Ansichten ist mehr persönlicher als sachlicher Natur. Ich verstehe darunter jenen allgemeinen Nachteil der wissenschaftlichen Forschungen, wonach jeder seinen Befund von mehr minder subjektivem Standpunkte

beurteilt, seine individuelle Ansicht auch in die objektiven Forschungen überträgt und unterdessen unwillkürlich generalisiert, wesentliche Gegenstände ignoriert und im allgemeinen zu Extremen neigt. Daher wird es möglich, daß bei Betrachtung ein und desselben mikroskopischen Bildes, der eine Forscher nach einer Richtung hin, der andere nach einer anderen, etwa entgegengesetzten Richtung hin Argumente zu finden wähnt. Allerdings sind diese Gegensätze zwischen den verschiedenen Auffassungen viel größer, als zwischen den mikroskopischen Bildern, auf Grund deren wir urteilen.

Das andere Hindernis einer endgültigen Lösung ist, daß der Unterschied zwischen den Gewebszellen und Wanderzellen, und namentlich die Bedeutung der Wanderzellen bei der Gewebsbildung, auch heute noch nicht vollkommen geklärt ist, und dieser Umstand ist von unmittelbarer Rückwirkung auf die Frage der Tuberkelbildung.

Es ist jedoch zu hoffen, daß auch diesbezüglich unbefangene Forschungen immer mehr Licht fördern werden, daß wir dann mit der Zeit zumindest in diesen Fragen zu einem gewissen Übereinkommen der Ansichten gelangen, obzwar die pathologischen Probleme selbst vom histologischen Standpunkte sich stets ändern und die eine Frage auf der Stelle eine andere erzeugt.

Ich hatte Gelegenheit, mich vor einigen Jahren in unserem Institute im Anschlusse einer Preisfrage der Universität mit der Histogenese des Tuberkels zu befassen, und die alsdann gemachten Erfahrungen spornten mich an, auch meinerseits mich mit einer speziellen Frage der experimentellen Tuberkulose zu befassen.

Bei der Nierentuberkulose, die ich zum Gegenstand meines Studiums wählte, können zahlreiche Fragen auftauchen, durch deren befriedigende Lösung wir zur Klärung gewisser allgemeinen, auf die Tuberkulose bezüglichen Fragen beitragen können. Der genaueste Begriff dieser strittigen Fragen wäre dadurch geliefert, wenn die Forschungsresultate der Vertreter dieser beiden entgegengesetzten Richtungen einander gegenübergestellt werden.

Baumgarten äußert sich in seinem berühmten, auf die Entstehung des Tuberkels bezüglichen Studium folgendermaßen

über die Nierentuberkulose:<sup>1)</sup> Die Nieren erkranken bei der experimentellen Tuberkulose nebst den Lungen am frühesten und in größtem Maße. Die Bazillen werden zuerst teils in den Glomerulis, teils in dem Epithel der gewundenen Harnkanälchen angehalten; an letztere Stellen gelangen sie entweder von den Kapillargefäßen her, oder sie werden durch den Urimstrom aus den Glomerulis hingeschwemmt. Sowohl in den Harnkanälchen als in den Glomerulis kann die Zahl der Bazillen eine bedeutende sein, so daß auch mittels geringer Vergrößerung erkenntliche Emboli zu treffen sind. Aus diesen primären Stellen dringen die Bazillen in das Nierengewebe und bilden daselbst rundliche Gruppen, deren Dichtigkeit nahe der Peripherie abnimmt und nahezu sämtliche Bazillen liegen in Zellen, namentlich in den Epithelien des Glomerulus, des Harnkanalepithels und in den Zellen des Bindegewebes, in den Glomerulis und den Harnkanälchen hingegen konnte sie Baumgarten frei nicht sehen, weshalb er der Meinung ist, daß selbst die in den Glomerulusschlingen angehäuften Bacillusmassen sich in Endothelzellen vermehrten.

Auch hier ist die Mitose die erste Gewebsveränderung bei der Bazillenvermehrung, die in ebensolcher Anzahl vorhanden ist, als in den Lungen. Kernteilungen sind in den Gewebszellen, die meisten im Epithel der Harnkanälchen, ferner im Endothel der Glomeruli und Kapillargefäße, die wenigsten im Epithel der Glomeruli. Es fällt schwer, im Glomerulus die Epithel- und Endothelkernteilungen zu unterscheiden, nichtsdestoweniger überzeugte sich Baumgarten, daß es in beiden Kernteilungen gibt. Auf die Kernteilung folgt sofort die Bildung von Epitheloidzellen. Die Harnkanälchen umfassen ein größeres Gebiet, ihr Hohlraum wird aber dennoch enger, weil ihre Zellen zwei- oder mehrschichtig werden und sie umstalten sich nach Verlust ihres originalen Zellencharakters zu feingranulierten Epitheloidzellen. Gleichzeitig treten an Stelle der zwischen den Harnkanälchen befindlichen Kapillargefäße Epitheloidzellen auf, wodurch die Harnkanälchen

<sup>1)</sup> Exper. und path.-anat. Untersuch. ü. Tuberk. E. Histogenese d. Nierentuberkels. Zeitschr. f. klin. Med. X, 1886.

verdrängt oder gedrückt werden, wenn sich ihr Epithel nicht vermehrt. Die Kerne der Glomeruli werden größer und zahlreicher und die Schlingen umstalten sich zu soliden, kernreichen Massen, sie werden breiter und länger; (ähnliche Veränderungen sind auch bei Glomerulonephritiden anderen Charakters zu treffen).

Das Kapselepithel bildet zwei- oder viereschichtige Epitheloidzellen, wodurch die Höhle der Kapsel teilweise oder vollständig ausgefüllt wird, mit Bazillen in nahezu jeder Zelle, in vielen mit Mitose. Es sind nicht in jedem Tuberkel Proliferationen zu treffen, sie fehlen bei starker Überwucherung der Bazillen, hier tritt sogleich eine Leukocyteneinwanderung und Verkässung auf. Später wächst die Zahl der Zellen, die überwuchernden Epithelzellen der Harnkanäle durchbrechen zufolge des Druckes die Membrana propria, so daß die innerhalb und außerhalb des Harnkanälchens befindlichen Epitheloidzellen ineinander schmelzen und voneinander nicht zu unterscheiden sind. Jetzt sind auch die überwuchernden Glomeruli häufiger als vorher, weil sich das Kapselepithel stark vermehrte und die Bazillen von hier aus geradewegs in die Glomerulusschlinge hineinwachsen. Der in den Tuberkel eingezogene Glomerulus ist jedoch meistens atrophisch, erleidet einen Druck. Ebenso weist der von Bazillen nicht beladene Teil der Harnkanälchen außer der Cylinderbildung Zeichen einer Atrophie auf zufolge der Einwirkung des ringsumher wachsenden Tuberkels. Nachdem das weitere Wachstum des Tuberkels aufgehört hat, werden die Harnkanälchen und Glomeruli an den Randteilen abgeplattet.

Wie nun ersichtlich, läßt Baumgarten auch die Gewebs-elemente des Nierentuberkels einer Vermehrung der Gewebszellen, und zwar der Epithel- und Bindegewebselemente, mittels der Kernteilung entstammen, und mutet den Harnkanälchen im allgemeinen eine bedeutende Rolle in der Entstehung des Nierentuberkels zu.

Auf einem in jeder Beziehung entgegengesetzten Standpunkte stellt sich Borrel, ein Schüler Metschnikoffs, der sowohl in die Arterien als in die Venen Tuberkelbazillen injizierte und fand, daß nach der verschiedenen Art der Impfung

Veränderungen verschiedener Natur zustande kommen.<sup>1)</sup> Nachdem die Infektion der Nieren von den Venen her nicht sicher geschehen kann, bloß vom 20. Tage an, bewerkstelligte er die erste Versuchsserie derart, daß die bacillusfiltrierende Wirkung der Lungen vermieden werde, deshalb injizierte er die Tuberkelbazillen in zentraler Richtung in die Carotis. Auch dann fällt die Prüfung der ersten Perioden noch schwer, da verhältnismäßig wenig Bazillen in die Nieren gelangen. Nach Vorausschickung des Endresultates seiner Untersuchungen erklärt er, daß, ob die Impfung seitens der Arterien oder auch der Venen geschehen sei, in beiden Fällen bildet sich der Tuberkel aus Leukocyten, lymphatischen Elementen, während die Gewebszellen der Niere, namentlich die Epithelzellen der Harnkanäle von gar keiner Bedeutung auf die Entstehung des Tuberkels sind.

Nach geschehener Impfung in die Carotis fand er die ersten Erscheinungen der durch ihn so benannten primitiven Nierentuberkulose (*Tuberc. rénale primitive*) in den Glomerulis und Kapillargefäßen, wo sich gleich anfangs Leukocyten anhäufen. Nach genauer Untersuchung der im größten Durchmesser der Niere verfertigten Schnitte fand er bloß an 2 bis 3 Stellen Bazillen, und zwar bloß in der Rindensubstanz, in den Pyramiden aber nicht. Am häufigsten sind die Bazillen in einer weiten Glomerulusschlinge in einigen multinucleären Leukocyten, seltener in den zwischen den Harnkanälchen befindlichen Kapillargefäßen. Er kann den Befund Baumgartens nicht begreifen, wonach die Bazillen in den Harnkanälen stecken blieben, derartiges konnte er absolut nicht sehen.

Vom dritten Tage an tauchen neue Elemente auf, indem sich zwischen den multinucleären Leukocyten auch uninucleäre Zellen zeigen mit einem oval kernigen, granulierten, bacillus-haltigen Protoplasma. Eben solche sind in den Kapillargefäßen zwischen den Harnkanälchen zu sehen und können dieselben bloß irrtümlich als in den Harnkanälen befindlich erachtet werden. Diese uninucleären Zellen sind zufolge ihrer blasenförmig unregelmäßigen Gestalt, mit ihren ausgefransten Kernen,

<sup>1)</sup> *Tuberculose expérimentale du rein.* Annales de l'institut Pasteur. VIII, 1894.

sehr leicht von Bindegewebszellen und noch viel mehr von Epithelzellen zu unterscheiden, weshalb sie Borrel für Lymphocyten hält. Vom sechsten Tage an werden diese Zellen zum Bestandteile einer rechten tuberkulösen Granulation, mit jungen Lymphocyten an den Rändern, von denen 1—2 in Teilung begriffen sind. Am 20. Tage ist im Tuberkel die Zellenanhäufung in den Gewebszwischenräumen sehr charakteristisch; die Harnkanäle sind in der Mitte des Tuberkels stark zusammengedrückt, ihr Hohlraum ist klein, an ihren Zellen fehlt die charakteristische Streifung. Am peripherischen Teile des Tuberkels sind die Harnkanäle auseinandergespreizt. Die Kernteilung ist im Tuberkel selten; Borrel fand nie mehr als 2—3 in einem Tuberkel, während Baumgarten 33 in einem beschreibt. Nach seiner Ansicht wird also der Tuberkel durch Wanderzellen gebildet, die sich für die Dauer angesiedelt haben; sein Endschluß lautet: „*La granulation tuberculeuse est essentiellement interstitielle et d'origine lymphatique.*“

Er gibt es zu, daß das Zustandekommen des Nierentuberkels auch in den eigenen Gewebelementen der Niere Veränderungen verursacht, so daß in der Nachbarschaft nebst einer Degeneration und Nekrose auch eine Kernteilung zu sehen ist; es ist auch möglich, daß die Harnkanäle nicht bloß zerspreizt, sondern in die tuberkulöse Granulation auch eingeschlossen werden; daraus folgt jedoch nicht, daß sie auch an der Bildung des Tuberkels einen Anteil haben. Es muß daher zwischen den wesentlichen Veränderungen und den darauf folgenden Reizzuständen und Degenerationen ein Unterschied gemacht werden.

Wir wollen uns diesmal nicht über jene Experimente Borrels verbreiten, bei denen er mittels Injektionen von Tuberkelbazillen in die Venen Nierentuberkulose (*Tuberculose granulique du rein*) erzeugte.

Aus der Gegenüberstellung der beiden Arbeiten erhellt, daß noch zahlreiche Fragen der experimentellen Nierentuberkulose einer Klärung bedürfen. So z. B. die erste Ansiedelungsstelle der Tuberkelbazillen in der Niere, die Stelle und die Art der Entstehung der Elementartuberkel, ihr weiteres Wachstum, die Rolle der Epithelzellen der Nierenkanäle bei der Tuberkel-

bildung. Nicht minder wichtig wäre es, die Umstände des Vorkommens der sogenannten Ausscheidungs-Nierentuberkulose festzustellen, ob Tuberkelbazillen mit dem sezernierten Harn in die Nierenkanäle gelangen und derart schwere Nierenerkrankungen zustande kommen können.

Zum Studium all dieser Fragen ist das gelegentlich der Sektion eines menschlichen Kadavers gewonnene Material nur sehr selten geeignet. Selbst in den Fällen von noch so rezenter Miliartuberkulose sind die Tuberkeln meist in Nekrose begriffen, da der Tod eingetreten, oder es sind wenigstens derart komplizierte Umstände zugegen, daß sogar die bloße Feststellung der Struktur des Tuberkels Schwierigkeiten verursacht, noch viel weniger kann auf die ersten Perioden der Tuberkelbildung geschlußfolgert werden. Um so mehr bietet sich das experimentelle Verfahren zu Forschungen dieser Richtung dar, namentlich die Infizierung von Kaninchen mittels tuberkulösen Stoffes. Wenn wir an Meerschweinchen und Kaninchen parallele Impfungen vollziehen, z. B. unter die Haut, können wir uns bald davon überzeugen, daß, während bei den Meerschweinchen die Niere an der entstandenen allgemeinen Tuberkulose nur unbedeutend beteiligt ist, besonders im Vergleich mit der ausgebreiteten Tuberkulose der Milz und Leber, sich bei den Kaninchen nebst den Lungen hauptsächlich in den Nieren eine ziemlich bedeutende Tuberkulose entwickelt, die an Schwere die tuberkulösen Veränderungen der Leber und Milz weit überragt. Wir können uns den Unterschied zwischen der Impfungstuberkulose dieser beiden Tiergattungen nicht genügend erklären, es gehört dies auch nicht in den Rahmen unserer Abhandlung, ich erwähnte das bloß zum Beweise dafür, welche besonders vorteilhafte Verhältnisse wir in bezug auf die experimentelle Nierentuberkulose bei den Kaninchen finden.

Wenn wir die Versuche derart anstellen wollen, daß bei der Infizierung der Niere tunlichst die natürlichen Verhältnisse nachgeahmt werden, so werden wir die unmittelbare Injektion in das Nierenparenchym, wie sie Kostenitsch und Wolkow anwendeten, als ein von den normalen Infektionsverhältnissen abweichendes und auch sonst ziemlich rohes Verfahren nicht in Anwendung bringen. Es ist nämlich unstreitig, daß die

Niere beim Menschen meist mittels des Blutstromes infiziert wird; es kann daher die natürliche Infektion am besten durch Injektion von Tuberkelbazillen in das venöse oder arterielle Blut nachgeahmt werden. Von diesen Verfahren ist zum Studium der ersten Perioden die Veneninjektion ungeeignet, da sich bei dieser die Nierentuberkel ziemlich spät, in der dritten Woche, oder noch später entwickeln und auch der Zeitpunkt ihrer Entstehung derart unsicher ist, daß es recht schwer fällt, die Serien der verschiedenen Entwicklungsperioden zusammenzustellen.

Deshalb begann ich meine Versuche, wie es auch Borrel tat, mit der Injektion von Tuberkelbazillen in arterielles Blut. Ich injizierte nach Einführung der Spritzenadel in die Carotis des betäubten Kaninchens in die Aorta eine Reinkultur von Tuberkelbazillen gut verrührt und mit Bouillon sorgsam gemischt, damit im eingeimpften Stoff keine größeren Bröckel seien.

Die Tuberkelbazillen, die ich bei diesen Experimenten verwendete, züchtete ich selbst, derart, daß ich von einer Sektion stammenden tuberkulösen Stoff in die Bauchhöhle des Kaninchens impfte und nach drei Wochen darauf erfolgter Tötung des Tieres Impfungen aus den Tuberkeln des Peritonaeums auf Blutserum machte. Die solcherweise gewonnene Tuberkelbazillenkultur war, wie wir uns mittels Impfungen überzeugten, Kaninchen gegenüber sehr wirksam, in den Versuchen von Dozent Veszprémi behufs Bestimmung der Virulenz erwies sie sich als eine Kultur von stärkster Infektionsfähigkeit (Kultur C).<sup>1)</sup>

Solcherweise sind bei Impfungen in die Carotis bereits am 10. bis 12. Tage die Nieren voll kleiner Tuberkel, die noch nicht in Verkäsung begriffen, so daß ihre Struktur genau zu prüfen ist. Bei genauer Untersuchung dieses Stoffes bin ich auch darauf gekommen, daß die interessantesten und vom allgemein-pathologischen Standpunkte der Tuberkulose die wichtigsten Veränderungen innerhalb der ersten Tage ablaufen, wenn die Tuberkel mit freiem Auge noch nicht zu sehen sind.

<sup>1)</sup> Veszprémi, Virulenzunterschiede verschiedener Tuberkelbazillenkulturen. Zentralblatt für Bakteriologie, XXXIII, Originale.

In diesen ersten Tagen sind jedoch die pathologischen Veränderungen nur auf ein kleines Gebiet beschränkt, bloß auf den Glomerulus und dessen unmittelbare Umgebung. Deshalb stoßen wir bei näherer Untersuchung dieser Perioden auf ziemliche Schwierigkeiten, da die Zahl der durch die Tuberkelbazillen infizierten Glomeruli bei diesem experimentellen Verfahren eine relativ geringe ist, so daß wir selbst an Serienschnitten ziemlich schwer und bloß nach Übersicht zahlreicher Schnitte solche Bilder erhalten, auf Grund deren wir nach einer Richtung hin uns eine Meinung bilden können. Wir können uns auch gar bald davon überzeugen, daß die Verteilung der Bazillen in der Niere eine sehr unregelmäßige ist, auf einzelne Gebiete entfallen viele, auf andere wenige, und es ist möglich, daß wir gerade einen solchen Teil einer näheren Untersuchung unterziehen, wo mittels Bazillen infizierte Glomeruli bloß in sehr geringer Zahl vorhanden sind.

Dieser Schwierigkeiten halber, die bereits Borrel betonte, mußte ich beim Studium der Veränderungen der ersten Tage ein anderes Verfahren anwenden, das meines Wissens (wohl nicht zu diesem Behufe) von Ribbert zuerst angewendet wurde; er beschreibt nämlich in seinem Werke „Untersuchungen über die normale und pathologische Physiologie und Pathologie der Niere (Kassel 1896)“ betitelt, folgendes Verfahren: Er präpariert die Nierenarterie des Kaninchens samt den beiden Ästen, in die sie sich teilt, bevor sie in die Niere eintritt. Hierauf bindet er in den einen Ast die dünne Nadel einer kleinen Spritze, so daß das Ende der Nadel gegen den Stamm der Nierenarterie, also gegen das Zentrum gerichtet ist. Hierauf wird der Versuchsstoff (Ribbert benützte eine flüssige Jodlösung) behutsam, unter schwachem Drucke vorgesoben, damit die Flüssigkeit aus dem Aste in den Stamm der Nierenarterie dringe; von hier gelangt sie, da der Blutdruck das Einströmen in die Aorta verhindert, größtenteils in den anderen Ast der Nierenarterie, diesen Teil der Niere total überschwemmend. Nach Extraktion der Nadel wird der betreffende Arterienast zur Verhütung der Blutung unterbunden, wodurch natürlich diese Nierenhälfte nekrotisiert, die andere Hälfte jedoch, wohin der injizierte Stoff eindrang, wird durch den

offen gebliebenen Ast gespeist und solcherweise kann der injizierte Stoff seine Wirkung ausüben.

Dieses Verfahren wendete auch ich in mehreren Fällen an. Die Ausführung ist nicht besonders leicht. Es erfordert eine ziemliche Geduld, die Spritzenadel in den tief liegenden, feinen Nierenarterienast einzubinden, die Tuberkelbazillen-emulsion allmählich, unter gehörigem Drucke zu injizieren, da durch die geringste Bewegung des Tieres das Resultat vereitelt wird. Trotz alledem verfüge ich über drei vollkommen gelungene Versuche, auf Grund deren ich dieses Verfahren zu ähnlichen Zwecken empfehlen kann. Meines Wissens ist die Nierentuberkulose in ähnlicher Weise von anderen nicht geprüft worden. Pels Leusden referierte im Kongresse deutscher Chirurgen von 1905 über Versuche, wobei er in die Nierenarterie Tuberkelbazillen injizierte; ich weiß es nicht, ob darüber eine detaillierte Publikation erfolgte, doch dem Referate nach zu entnehmen, scheint er mehr auf die pathologisch-anatomischen Veränderungen Gewicht gelegt und nicht behufs histogenetischer Studien experimentiert zu haben.

Wohl wahr, daß nach der von mir verfolgten Methode die Hälfte der Niere nekrotisiert, zufolge der Unterbindung des betreffenden Arterienastes, gelb, lehmfarben wird; durch diesen Umstand werden die Gewebsveränderungen einigermaßen kompliziert, da in dem intakt gebliebenen Nierenteile compensatorische Hypertrophien zustande kommen können, doch bezieht sich das vielmehr auf die späteren Perioden.

In den ersten Tagen erleidet die auf solche Weise eingimpfte Niere, wie ich das auf Grund vergleichender Forschungen behaupten kann, genau dieselben Veränderungen, wie bei den in die Carotis geimpften Tieren, jedoch mit dem Unterschiede, daß bei der unmittelbar in die Nierenarterie erfolgten Impfung die Zahl der mittels Tuberkelbazillen infizierten Glomeruli viel größer ist und daher die histologische Untersuchung in bezug auf die ersten Stadien unverhältnismäßig erleichtert wird.

Folgende Zusammenstellung weist diejenigen meiner Experimente auf, die sich zur histologischen Verarbeitung geeignet erwiesen (da ziemlich viele aus dem einen oder anderen Grunde zu weiterer Verwendung untauglich waren):

Lfd. Zahl der Experimentes	Eingeimpfte Arterie	Lebensdauer nach erfolgter Impfung
1.	Carotis	5 Stunden
2.	A. renalis	1 Tag
3.	" "	2 Tage
4.	Carotis	4 "
5.	A. renalis	4 "
6.	Carotis	6 "
7.	"	10 "
8.	"	12 "
9.	"	14 "

Die histologische Verarbeitung des Versuchsstoffes geschah folgenderweise: Nach erfolgter Tötung der Tiere mittels Nackenschlages entnahmen wir sofort die Nieren, in einigen Fällen wurde sogar an dem lebenden Tiere nach erfolgter Betäubung eine einseitige Nierenexstirpation vollzogen und nachher das Tier mehrere Tage oder Wochen hindurch am Leben erhalten, damit wir an der anderen Niere die Veränderungen der späteren Perioden beobachten können. Das frische Material behandelten wir in dünnen Stücken mit den verschiedensten Fixierstoffen, namentlich mit Alkohol, Sublimat, Formalin, ferner mit Flemming-, Hermann- und Zenkerscher Flüssigkeit. Nach erfolgter Celloidineinbettung fertigten wir möglichst Serienschnitte. Es ist wohl überflüssig zu beweisen, welch vollkommeneren Überblick die Serienschnitte in derartigen Fragen bei Untersuchung der einzelnen Schnitte liefern. Wenn man beispielsweise je einen pathologischen Glomerulus in Serienschnitten studiert, bekommt man nicht bloß darüber Aufklärung, welch ein Gebiet in die pathologische Veränderung einbezogen ist, sondern auch in welchem Verhältnis sie zur Umgebung steht, in welchem Zustand die Kapselhöhle sich befindet, ferner die dazu gehörigen Blutgefäße, der Halsteil der Harnkanäle usw. Wohl sind diese Untersuchungen nicht leicht, es lassen uns sogar nach gewissen Seiten auch die Serienschnitte im Stich, es gelingt z. B. nur selten, den Verlauf des zum Glomerulus gehörigen Harnkanales länger zu verfolgen. Nichtsdestoweniger erhalten wir auch diesbezüglich oft befriedigende Resultate, wodurch die darauf verwendete Mühe reichlich belohnt wird.

Behufs Färbung der Schnitte wurden teils Hämatoxylin-Eosin, teils Safranin, teils verschiedene kombinierte Bazillenfär bemethoden angewendet. Auch die Serienschnitte waren recht wohl zur Bazillenfärbung verwendbar, und zwar erhielten wir den besten Erfolg, wenn die Schnitte nach erfolgter Färbung mittels Ziehlschem Karbolfuchsin und nach geschehener Auswaschung in Säure mit Hämatoxylin-Eosin überfärbt wurden; solcherweise war die Kernfärbung allerdings schöner als bei Überfärbung mit Methylenblau.

Unter den Fixiermitteln erwies sich der Alkohol keineswegs entsprechend, die Glomeruli schrumpften, auch die Harnkanäle waren namentlich an der Oberfläche verzerrt, so daß wir mit Sublimatfixierung unvergleichlich schönere Bilder erhielten; dieselbe bewährte sich auch bei der Bazillenfärbung vortrefflich, es konnte also der Alkohol auch in dieser Beziehung nicht vorgezogen werden.

Bevor wir uns in die Details einlassen, will ich noch über einen Punkt der normalen Nierenhistologie eine Bemerkung machen. Ein großer Teil der histologischen als auch der pathologisch-anatomischen Lehrbücher unterscheidet auch heute noch Epithel- und Endothelzellen in den Glomerulis, wobei unter letzteren jene Zellen verstanden werden, wodurch die Glomeruli von innen bekleidet sind und die mit dem Endothel der Kapillargefäße identisch sind. Demgegenüber will Ebner in der neuesten Auflage der Köllikerschen Histologie das Vorhandensein eines Endothels im Glomerulus gleich demjenigen der Kapillargefäße nicht zugestehen, desgleichen betonen Ribbert und Hansemann, daß die Glomerulusschlingen keine abgesonderten Endothelzellen besitzen und die Membran, die sich an der Stelle der Endothelzellen befindet, weist nach Imprägnierung mit Argent. nitric. keine Zellgrenzen auf und ist auch sonst an Zellkernen sehr arm. Und tatsächlich, wenn man einen tadellos fixierten, intakten Glomerulus in dünnen Schnitten untersucht, sucht man die Kerne der Endothelzellen in den Schlingen vergebens, während sie in den Kapillargefäßen leicht zu finden sind, und deshalb behaupten auch wir in dieser Frage den Standpunkt von Ebner, Ribbert und Hansemann. Daraus folgt, daß die Befunde, die eine Vermehrung, eine

Schwellung des Glomerulusendothels erwähnen, schon a priori mit Vorsicht zu akzeptieren sind.

In folgendem gebe ich das Resultat der histologischen Untersuchungen für jeden einzelnen Fall separat, von den Versuchen kürzeren Zeitraumes stufenweise gegen diejenigen geschritten, bei denen die Tiere längere Zeit am Leben blieben.

**1. Versuch. Impfung in die Carotis, Lebensdauer 5 Stunden nach der Impfung.**

An der Niere ist mit freiem Auge nichts Auffallendes zu bemerken, sogar bei einfacher Hämatoxylin-Eosinfärbung auch in mikroskopischen Schnitten nichts. Bei Karbolfuchsinfärbung hingegen sind in den Glomerulis Bazillen zu sehen, bald in kleinerer Anzahl, bald gedrängt, jedoch immer nur in je einer Schlinge, um die Bazillen sind weder Leukocyten, noch irgendwelche Reaktion zu finden. Jene Leukocytenhäufung, die Kostenitsch und Wolkow bereits in den ersten Stunden beschreiben, dürfte etwa bloß bei der Anhäufung einer großen Zahl von Bazillen in dem Nierengewebe selbst erscheinen, wobei nebst der ohnehin größeren Masse der Bazillen vielleicht auch die mechanische Wirkung mitspielt.

**2. Versuch. Impfung in die Nierenarterie, Lebensdauer 1 Tag.**

Das in Sublimat fixierte Präparat wurde nach erfolgter Ziehscher Karbolfuchsinfärbung mit Hämatoxylin-Eosin überfärbt, die Untersuchung geschah teils an einzelnen, teils an Serienschnitten.

Unter dem Mikroskop finden wir eine bedeutende Zahl von Bazillen in den Glomerulis, durchschnittlich in 1—2 Schlingen eines jeden 3. oder 4. Glomerulus, bald in geringer Zahl, bald gedrängt voll, so daß die Schlinge durch dieselben embolusartig ausgefüllt wird. Es kann behauptet werden, daß der überwiegende Teil der Bazillen in den Glomerulis angehalten wird; außerdem sind solche, wenn auch in geringerer Zahl im Vas efferens, in der Art interlobular. oder in einzelnen Kapillargefäßen um die Glomeruli. Eine Reaktion ist hauptsächlich um die größeren Bazillenmassen, und zwar in der Gestalt eines homogenen, roten Gerinnsels, wodurch die Schlinge vollkommen ausgefüllt und etwas erweitert wird. Außerdem sind in einigen Schlingen um die Bazillen auch multinucleäre Leukocyten vorhanden, stellenweise wenige, anderswo ziemlich viele und von demselben werden die Bazillen unmittelbar umgeben, während die homogene Masse um die Leukocyten herumgelegen ist (Textfig. 1a). Der Kern der Leukocyten ist zu kleinen Schollen zerbrockelt, färbt sich im allgemeinen homogen, stark, besitzt also eine den multinucleären Leukocyten entsprechende Struktur. Es gibt auch Schlingen, die von Leukocyten total gefüllt sind. Hier fehlen die später zu erwähnenden uninuclearen Zellen vollkommen. Diejenigen Glomeruli, in denen weniger Bazillen haften, weisen eine bedeutend geringere pathologische Veränderung auf; sowohl

die Leukocyten als das homogene Gerinnsel können an solchen Stellen vollständig fehlen.

Die Bazillen sind in Zellen nicht eingeschlossen, selbst dort nicht, wo um die Bazillen viele Leukocyten sind. In den pathologischen Schlingen

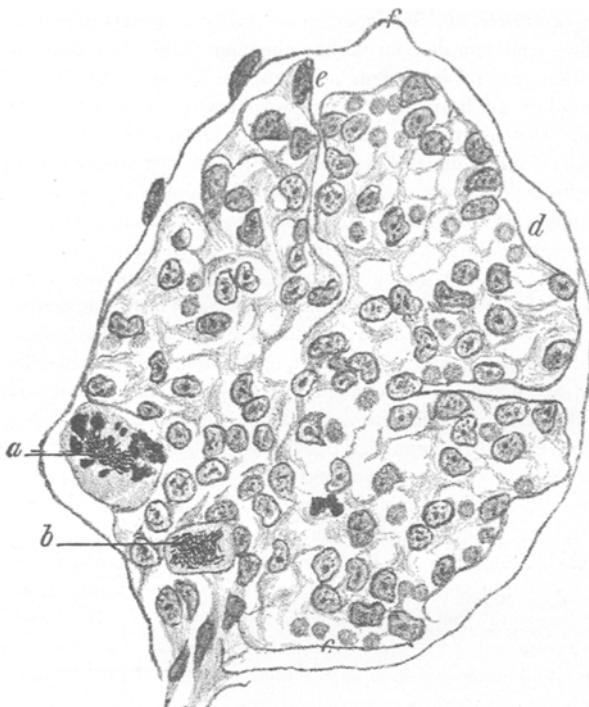


Fig. 1. Versuch vom 1. Tage. Durchschnitt des Glomerulus.  
a Bazillenhaufen in der Mitte einer erweiterten Schlinge, um dieselbe zerfallene Leukocyten und homogene Masse. b Idem, ohne Leukocyten. c, d Rote Blutkörperchen in intakten Schlingen. e Glomerulusepithel. f Durchschnitt der Kapselwand.

ist am Glomerulusepithel eine geringe Schwellung, Desquamation vorhanden, in der Kapselhöhle hie und da ein homogenes Exsudat, in den Harnkanälchen stellenweise eine colloide Degeneration, in dem Lumen homogene oder tropfenartige Cylinder. Um die Kapsel des bazillenhaltigen Glomerulus, noch mehr um die Scheiden der gleichfalls bazillenhaltigen kleineren Arterien sind multinucleäre Leukocyten angesammelt, doch nicht in allzu großer Anzahl. Formen von Kernteilungen fehlen überhaupt.

3. Versuch. Impfung in die Nierenarterie, Lebensdauer 2 Tage.

Die nach Sublimatfixation bereiteten Serienschnitte wurden mittels Ziehlschem Karbolfuchsin gefärbt und mit Hämatoxylin-Eosin überfärbt.

Hier sind die Veränderungen überhaupt mehr fortgeschritten, als bei dem eintägigen Falle. Der bedeutendste Unterschied ist, daß in den bazillenhaltigen Glomerulusschlingen große Zellen mit gelappten Kernen erscheinen, wodurch die Schlingen noch mehr erweitert werden. Diese großen Zellen sind von den im vorhergehenden Falle ausschließlich gefundenen multinucleären Leukocyten sehr gut zu unterscheiden; die Unterschiede sind dort am besten zu sehen, wo die zwei Zellenarten beisammen vorkommen. Der Kern der multinucleären Leukocyten ist zerbröckelt, färbt sich gleichmäßig dunkel, während die neuerdings aufgetretenen Zellen bedeutend größer sind, auch der Kern ist größer, er färbt sich bedeutend blässer, ist nirgends zerbröckelt, höchstens mit Fortsätzen versehen, gelappt (Textfig. 2 a, b, d). Die Schlingen zerdrücken, durch diese größeren Zellen erweitert, ihre Nachbarn und üben auch auf das Glomerulusepithel einen Druck aus (Textfig. 2 e), so daß es an mehreren Stellen in Ablösung begriffen ist. Derartige zellige Herde sind im Innern der Glomeruli ziemlich häufig.

Nachdem diese Zellen mit großen, gelappten Kernen entschieden im Innern der Schlingen sich befinden und aller Wahrscheinlichkeit nach durch den Blutstrom hingelangte Zellen sind, werden wir sie in folgendem große Wanderzellen nennen. Durch die Anhäufung dieser Zellen um die Bazillen erhält die betreffende Schlinge, wie bereits mittels geringer Vergrößerung erkennbar, eine bläuliche Farbe vermöge der vielen blau gefärbten Zellkerne, wodurch schon bei geringer Vergrößerung zu erkennen ist, in welchen Glomerulis die Bazillen aufgehalten wurden. Die größeren Bazillengruppen sind stellenweise unmittelbar von multinucleären Leukocyten umgeben und diese werden von außen von großen Wanderzellen umringt, während um die kleineren Bazillengruppen die multinucleären Leukocyten stellenweise vollständig fehlen und die Bazillen unmittelbar von uninucleären großen Wanderzellen umgeben werden. Es sind aber auch solche größere Bazillengruppen vorhanden, um welche bloß multinucleäre Leukocyten zu finden sind. Auch hier sind die aus hyaliner, homogener Masse bestehenden Cylinder in den erkrankten Glomerulusschlingen nicht selten.

Kernteilungen sind bloß sehr sporadisch anzutreffen; an einer Stelle fand ich in der Nähe einer mit Wanderzellen gefüllten Glomerulusschlinge eine solche im Glomerulusepithel; an anderer Stelle drei im Kapselepithel. Das Kapselepithel, desgleichen das Glomerulusepithel ist sonst eher geschwollen und im Zerfall begriffen. Unter den die Glomerulusschlingen ausfüllenden großen Zellen gibt es überhaupt keine Kernteilung.

Bazillen sind außer dem Glomerulus in den Kapillargefäßen in relativ geringer Zahl vorhanden. Die um dieselben befindliche Zellenvermehrung besteht überwiegend aus ebensolchen gedehnten Zellen mit gelappten Kernen, wie diejenigen der Glomerulusschlingen waren. Aus der Lage der roten Blutkörperchen geurteilt, ist es wahrscheinlich, daß sich diese

großen Wanderzellen hier in den um die großen Kapillargefäßen befindlichen Lymphspalträumen anhäuften. Ein Teil dieser interstitiellen Herde hängt mit den erkrankten Glomerulis zusammen, ein anderer Teil derselben ist ganz selbständige, zerdrückt ein wenig die dazwischen befindlichen Harnkanälchen; Kernteilungsformen sind auch in diesen interstitiellen Zellen nicht zu sehen.

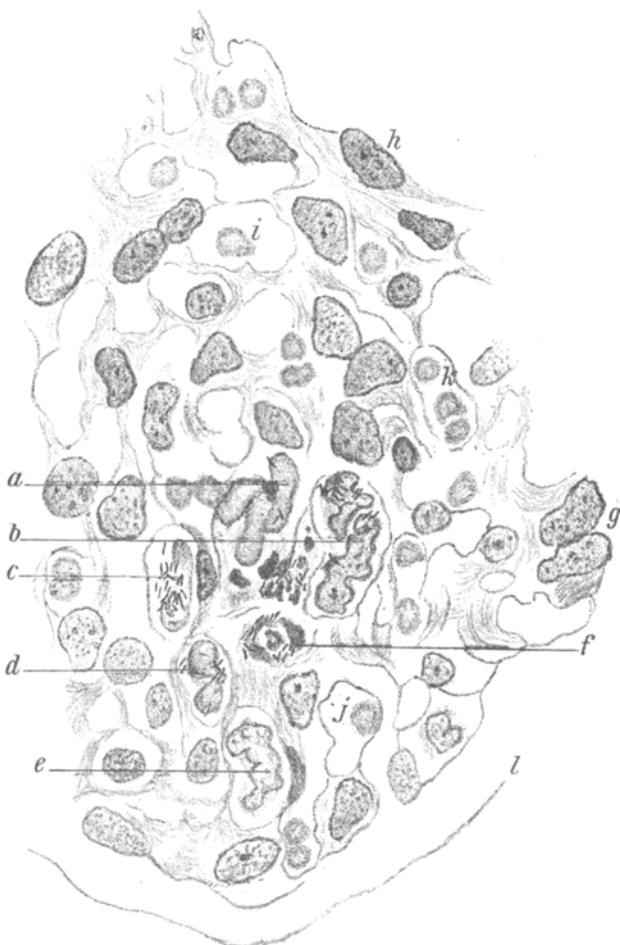


Fig. 2. Zweitägiger Versuch. Ein Teil des Glomerulus bedeutend vergrößert. a, b, c, d Große Wanderzellen mit Bazillen. e Idem, ohne Bazillen. f Zerbröckelte Leukocytenkerne um die Bazillen. g, h Glomerulusepithel. i, j, k Rote Blutkörperchen. l Durchschnitt der Kapselwand.

In den Harnkanälchen sind teils hyaline, teils colloide tropfenartige, stellenweise sogar aus abgelösten Epithelzellen bestehende Cylinder. In den Epithelzellen zeigt sich hie und da ein Zerfall in kleine Tropfen. Eine Kernteilung konnte ich im Epithel der Harnkanäle nirgends sehen. Es ist daher unstreitig, daß bereits derzeit auch in den zu den erkrankten Glomerulis gehörigen Harnkanälen gewisse Reizerscheinungen stattfinden, doch sind diese von relativ geringer Bedeutung. Bazillen konnte ich bloß an einer Stelle in den Harnkanälen finden, der sonstige Teil des Harnkanälchens enthielt Cylinder. Mit Rücksicht darauf, daß die Zahl der bazillenhaltigen, erkrankten Glomeruli eine bedeutende ist und in Harnkanälchen, trotz meiner diesbezüglichen genauen Untersuchung, bloß in einem Falle Bazillen waren, kann ich es getrost behaupten, daß in dieser Periode aus den Glomerulis in die Nierenkanäle nur sehr selten, ausnahmsweise Bazillen gelangen können.

#### 4. Versuch. Impfung in die Carotis, Lebensdauer 4 Tage.

Sowohl das in Formalin als in Alkohol fixierte Präparat wurde mittels Ziehlscher Bazillenfärbung untersucht, ersteres in Serienschnitten.

Die pathologische Veränderung ist eine auffallend geringe, bedeutend geringer, als es unter den gegebenen Verhältnissen zu erwarten wäre. Daß die Bazillen in gehöriger Zahl in die Niere gelangt, erhellt daraus, daß sie in vielen Glomerulusschlingen und Kapillargefäßen teils gedrängt voll, teils in geringerer Zahl zu finden sind, doch eine Reaktion ist um dieselben kaum zu merken. Vermutlich haben sich die Bazillen nach der Injektion nicht vermehrt, da sie nur in kleinen Gebieten auf je einen Schnitt sich erstreckend vorkommen, ferner spricht gegen die Vermehrung derselben auch der Umstand, daß einzelne Bazillen von den Rändern der größeren Gruppen nicht in die Umgebung eindringen, überhaupt färben sich die Bazillen etwas schwächer denn gewöhnlich. Um die meisten Bazillengruppen herum gibt es überhaupt keine Veränderung; in einzelnen Schlingen ist dennoch eine kleine Rückwirkung zu merken, und zwar teils in Gestalt einer hyalinen Coagulation, teils in der Form kleiner Chromatinschollen, die zweifelsohne Kerne zugrunde gegangener Leukocyten sind. Stellenweise hat es den Anschein, als ob die Bazillen in Zellen eingeschlossen wären. In einzelnen, Bazillen nicht enthaltenden Schlingen sind auch sporadisch multinucleäre Leukocyten in ziemlich großer Menge zu treffen. Teilungsformen sah ich bloß in einem bazillenhaltigen Glomerulus und in der Epithelzelle eines völlig intakten Harnkanäles. Es fehlen vollständig die großen Wanderzellen, die bereits in dem zweitägigen Falle zugegen waren.

In diesem Falle war also weder die Vermehrung der Bazillen, noch die Reaktion des tierischen Organismus eine derartige, wie wir sie nach dem seit der Impfung verlaufenen Zeitraum (vier Tage) erwarten könnten. Bei dem gleich zu erwähnenden Versuche von Nr. 5, der ebenfalls ein viertägiger,

waren die pathologischen Veränderungen unvergleichlich bedeutendere, als hier. Es könnte die Einwendung gemacht werden, daß der injizierte Stoff etwa Bazillen schwacher Infektionsfähigkeit enthielt, doch selbst diese Einwendung kann nicht bestehen, denn bei den später zu erwähnenden Versuchen von Nr. 6 und Nr. 8 erfolgte die Impfung der Tiere an demselben Tage mit ganz dem nämlichen Stoffe als im gegenwärtigen Falle und dennoch folgten, wie es aus der späteren Beschreibung erhellte, in den Fällen Nr. 6 und Nr. 8 eine bedeutende Vermehrung der Bazillen und eine starke Reaktion des Organismus; bei dem Versuche von Nr. 6 waren innerhalb sechs Tagen Veränderungen solchen Grades vorhanden, daß wir demgemäß bei dem mit demselben Stoffe geimpften viertägigen Falle auch viel mehr erwarten konnten.

Weshalb die Bazillen in diesem Falle ihre krankheitserregernde Wirkung nicht gehörig entfalten konnten, läßt sich mit Gewißheit nicht bestimmen. Es muß aber in Anbetracht genommen werden, daß das Kaninchen nebst relativ größerem Gewichte auch trächtig war. Ich halte es nicht für ausgeschlossen, daß in diesem Falle die Entwicklung der Impfungstuberkulose durch die bereits bestehende Gravidität einigermaßen beeinträchtigt wurde. In der Literatur fand ich nur an einer Stelle diesbezügliche Daten, und zwar von Fagonsky<sup>1)</sup>, nach dessen Behauptung er die trächtigen Meerschweinchen viel schwerer mit Tuberkulose infizieren konnte.

#### 5. Versuch. Impfung in die Nierenarterie, Lebensdauer 4 Tage.

In diesem Falle untersuchten wir die in Alkohol, Formalin, Sublimat, ferner in Flemming- und Zenkerscher Flüssigkeit fixierten Stücke mit verschiedenen Färbungen. Die mit Sublimat behandelten Stücke verarbeiteten wir vorzugsweise in Serienschnitten, so daß wir zahlreiche Glomeruli in mangellosen Schnitten zu Ende verfolgen konnten. Ich gebe zuerst das Resultat dieser mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Serienschnitte.

Die Zahl der pathologischen Glomeruli ist, wie bei den unmittelbar in die Nierenarterie erfolgten Impfungen überhaupt, eine ziemlich große.

<sup>1)</sup> Zur Frage über den Einfluß der Schwangerschaft auf die Tuberkulose Russ. Arch. f. Path., VI, referiert in Lubarsch-Ostertags Ergebnissen d. allg. Path. u. path. Anat., VI.

Dieselben weisen eine Erkrankung ganz verschiedenen Grades auf. Von den Schlingen sind bald bloß 1 bis 2 erkrankt, bald ein größerer Teil, ein Drittel, sogar auch die Hälfte der Glomeruli.

Auch die Qualität der Veränderungen ist eine verschiedene, bei den gelinderen Formen, wo die Zahl der in ein und demselben kranken Glomerulus befindlichen Schlingen gewöhnlich geringer ist, sind eher nur die großen Wanderzellen angehäuft, während bei den schwereren Formen nebst diesen auch viele multinucleäre Leukocyten vorhanden sind, und dann sind auch gewöhnlich mehrere Schlingen erkrankt.

Auch hier nehmen die uninucleären großen Wanderzellen im Innern der Schlinge Platz und erweitern dieselbe. Der Zellkern ist länglich, doch von unregelmäßiger Form, er besitzt z. B. die Gestalt eines Biskuits, einer Keule, einer Hantel, ist meist mit lappigen oder dicken Fortsätzen versehen, die Lappen werden zuweilen durch lange, dünne Kommissuren verbunden, wodurch der Zellkörper den Anschein hat, als ob er in unmittelbarer Teilung begriffen wäre. Eine Zerbröckelung ist an den Kernen nicht bemerkbar, ebensowenig eine Mitose. Der Zellkörper ist klein, matt granuliert, färbt sich bläulichgrau, ist eher rund, selten gedehnt. Diese Zellen sind bedeutend größer als die uninucleären Leukocyten, der Kern ist zufolge der geringen Zahl von Chromatinkörnern ziemlich blaß.

Die multinucleären Leukocyten sind, wie in den vorhergehenden Fällen, auch hier durch ihre zerbröckelten, dunklen Kerne, die von bizarrem Gestalt, oft hufeisenförmig sind und zu scholligem Zerfälle neigen, leicht zu erkennen. Der kleine Zellkörper bildet einen dünnen Hof um den Kern und enthält zuweilen eosinophile (amphophile) Körnchen. Ein Übergang zwischen den großen Wanderzellen und multinucleären Leukocyten fehlt. In den mit Zellen ausgefüllten Schlingen ist in einzelnen Fällen coagulierter Inhalt vorhanden, und zwar teils aus fein gefasertem Fibrin, teils aus homogener, hyaliner Masse bestehend. Erstere ist eher an den zellreicherem, letztere an den zellarmen Stellen zu treffen. Da die hyaline Masse zuweilen ganz grünlich ist, gleich den mittels Sublimat fixierten roten Blutkörperchen, ist es wahrscheinlich, daß dieses hyaline Gerinnel dem Zerfälle roter Blutkörperchen entstammt.

An den die erkrankten Schlingen umgebenden intakten Schlingen sind Zeichen eines Druckes zu merken, ihr Blutgehalt ist veränderlich, in den intakten Schlingen, sogar in ganz gesunden Glomerulis sind 1 bis 2 granulierte Leukocyten zu treffen.

Die großen Wanderzellen vereinigen sich zuweilen zu einer Riesenzelle, die in einer stark erweiterten Schlinge liegt. An solchen Stellen erleidet das Glomerulusepithel entweder einen Druck, oder es löst sich ab, wodurch die Schlinge nackt erscheint.

Die kranken Schlingen sind bald um den Hilus, bald im Innern oder an der Oberfläche des Glomerulus, diesbezüglich kann keine Regel festgestellt werden. Pathologische Glomeruli können aber in überwiegender Zahl in den oberflächlichen Teilen der Niere gefunden werden.

Das Glomerulusepithel ist in dem minder veränderten Glomerulus bloß geschwollen, stärker emporgewölbt, bei dem in größerem Maße veränderten in Ablösung oder Absterben begriffen. Am Glomerulusepithel sind auch 1—2 schön erhaltene Kernteilungsformen zu sehen. In der Kapselhöhle gibt es wenige Veränderungen, bloß hie und da sind einige Leukocyten oder abgelöstes Epithel.

Auf die außerhalb der Glomerulkapsel fallenden Veränderungen übergehend, wäre zu bemerken, daß es ziemlich erkrankte Glomeruli ohne extracapsuläre Veränderungen gibt, es sind aber auch nur kaum pathologische Glomeruli vorhanden, in deren Umgebung im Bindegewebe schwere Veränderungen zu treffen sind. Das kann offenbar so erklärt werden, daß nicht immer der bereits erkrankte Glomerulus die Umgebung infiziert, sondern es können auch davon unabhängig in den um denselben befindlichen Kapillaren gleich gelegentlich der Impfung in größerer Zahl Bazillen stecken bleiben.

Der zellige Bindegewebsherd befindet sich meist an der Wurzel des Glomerulus; es hat sich eine charakteristische kugelförmige Zellenanhäufung noch nicht entwickelt, es sind vielmehr im Bindegewebe bloß bündelartige, miteinander Netze bildende Zellengruppen vorhanden, wodurch die zwischen denselben befindlichen Nierenkanäle sichtlich zerdrückt werden. Der Charakter der vermehrten Zellen stimmt mit demjenigen der im Glomerulus vorgefundenen großen Wanderzellen total überein, das Protoplasma ist noch wenig, es sind das keine echten Epitheloidzellen. Ganz selbständige interstitielle Zellenherde, in deren Nähe kranke Glomeruli nicht zu finden wären, sind ziemlich selten. Sporadisch sind auch im Vasa afferens große Wanderzellen oder Fibrinmassen. Die Zellen der Nierenkanäle sind im Gebiete der interstitiellen Herde etwas hell, leer, ohne Kernteilung. Stellenweise sind hyaline Cylinder im spiralförmigen Kanal mit Erweiterung des darüber befindlichen Teiles. Es gibt auch geschichtete Cylinder, deren Inneres homogen ist, woran sich von außen eine körnige Hülle gelagert hat.

Andere Serienschnitte färbten wir aus dem mit Sublimat fixierten Präparate nach erfolgter Ziehl-Färbung mit Hämatoxylin-Eosin. Nach Prüfung von insgesamt 7 Glomeruli an diesen Schnitten stellte es sich heraus, daß die kleineren Bazillengruppen größtenteils in die großen Wanderzellen aufgenommen sind (Textfig. 3a, b), so daß die schönste Phagocytose zu sehen ist; in den zu Riesenzellen umgestalteten Wanderzellen sind ebenfalls Bazillen vorhanden; die multinucleären Leukocyten hingegen enthalten nirgends Bazillen. Diejenigen Schlingen, die in großen Mengen viele Bazillen enthalten, sind voll zahlreicher, in Zerfall begriffener multinucleärer Leukocyten, große Wanderzellen hingegen fehlen hier (Textfig. 3e).

Die Gewebsveränderungen des Glomerulus sind je nach der Menge der Bazillen überhaupt sehr verschieden; wo viele Bazillen sind, ist nicht bloß die Zahl der hyalinen und fibrinösen Massen und der multinucleären

Leukocyten eine größere, sondern auch das Glomerulusepithel ist stärker geschwollen, es löst sich ab, der Kern färbt sich verschwommen oder gar nicht, und es häufen sich sogar nicht bloß in der Kapsel, sondern sporadisch auch im Halsteile des dazugehörigen Harnkanals abgelöste Epithelzellen und multinucleäre Leukocyten. Hier und da sind auch in den das Nierenkanälchen ausfüllenden Wanderzellen Bazillen zu treffen, die offenbar von der Kapsel her hingelangten. In solchen Harnkanälen sind auch aus retikulärem, fadenförmigem oder scholligem Fibrin bestehende Cylinder zu treffen.



Fig. 3. Viertägiger Versuch. Durchschnitt eines Glomerulus.  
a, b Große Wanderzellen im Innern der Schlingen mit Bazillen. c Zelle mit gelapptem Kern. d Riesenzelle mit Bazillen. e Große Bazillenmasse mit Leukocyten um dieselbe. f, g Leukocyten im Innern der Schlingen. h, i Glomerulusepithel. k Große Wanderzelle.

Interessant ist es, daß ich in diesen Schnitten an zwei Stellen im Epithel der kranken Glomeruli eine Teilung fand, doch stets an einem solchen Teile des Glomerulus, der intakt war, folglich entfernter von den erkrankten Schlingen. Ein Bild, das als eine in den Wanderzellen befindliche Mitose zu deuten wäre, sah ich insgesamt nur an einer Stelle, doch auch die Echtheit dieser einzigen wäre zu bezweifeln. Auch in einem interstitiellen Zellenherde traf ich eine Kernteilungsform.

Es wäre hier noch zu erwähnen, daß ein Glomerulus, der sonst ziemlich viel Bazillen enthält, nahezu in jedem Teile eine schlechte Kernfärbung gibt, offenbar, weil das dazugehörige Vas afferens von Bazillen

und hyalinen Schollen verpropft ist, so daß die Blutzufuhr zum Glomerulus nahezu suspendiert ist.

Das mit Formalin fixierte Präparat wurde mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt, nachher mit Ziehlscher Färbung behandelt, um auch die Bazillen studieren zu können. An diesen Schnitten ist hauptsächlich das interessant, daß die multinucleären Leukocyten zum größten Teile mit Eosin glänzend rot sich färbende Körnchen enthalten, es sind dies offenkundig die sog. amphiphilen Granulationen, die im Blute der Kaninchen ziemlich häufig vorkommen. Dieser Befund ist nicht bloß insofern interessant, als bei anderer, z. B. Sublimatfixierung, die Körnchen viel weniger auffielen, sondern auch daß in den großen Wanderzellen selbst mit dieser Behandlung keine Spur von Körnchen zu finden war, was nebst dem Mangel der Übergangsformen offenbar auch für die totale Verschiedenheit dieser beidartigen Zellformen zeugt. Die Körnchen sind zuweilen quasi aus den Zellen entwischte und nahezu zerstreut in der Umgebung der Zellen zu finden; bekannterweise liefern die granulierte Leukocyten auch an Deckglaspräparaten dieses Bild. Übrigens wird durch diese Schnitte all das bekräftigt, was wir an dem mit Sublimat fixierten Präparat erfahren haben. Ich könnte höchstens noch erwähnen, daß Einzelheiten zufolge der Feinheit der Schnitte noch schärfer hervorstechen, so z. B. die Lagerung der großen Wanderzellen innerhalb der Gefäßschlingen, die Unterschiede ihrer Zellkerne gegenüber den Zellkernen des Glomerulusepithels, indem der Kern der großen Wanderzellen unregelmäßig, stark gedehnt, in der Mitte dünn ist, als ob er in Teilung begriffen wäre, das Chromatin ist an den Kernrändern verhältnismäßig vermehrt und es ist kein so entschiedener Nucleolus vorhanden, wie im Kerne des Glomerulusepithels. Das Glomerulusepithel erleidet an mehreren Stellen um die durch die großen Wanderzellen erweiterten Schlingen einen Druck, es ist also der Beginn der im Innern des Glomerulus befindlichen Tuberkelbildung deutlich zu erkennen.

Nach Fixierung mittels Flemmingscher Flüssigkeit fällt auch an mit Safranin gefärbten Schnitten der Unterschied zwischen beidartigen Zellformen auf; die großen Wanderzellen befinden sich im Innern der Schlingen, der Zellkörper ist dunkler, mehr körnig als das verhältnismäßig homogene Glomerulusepithel, die Wanderzellen besitzen eine runde oder ovale Form, während das Glomerulusepithel die bekannten



Fig. 4. Viertägiger Versuch.  
Teil eines Glomerulus.  
Flemmingsche Flüssigkeit,  
Safranin. a, b Glomerulusepithel. c, d große Wanderzellen.

gefiederten oder mit Fortsätzen versehenen Formen aufweist, je nach Verschiedenheit der Schnittfläche. Im Kerne der Wanderzellen bildet die Chromatinsubstanz längliche Flecken in' der Nähe der Kernmembran, die demzufolge ungleichmäßig verdickt erscheint (Textfig. 4 c, d), während die Chromatinschollen des Glomerulusepithels fein, rundlich sind und eher im Innern des Kernes lokalisiert sind (Textfig. 4 a, b).

Sowohl bei dieser als bei Formalinfixierung sind in ein und derselben Glomerulusschlinge nebst großen Wanderzellen auch rote Blutkörperchen zu sehen, sogar im Formalinpräparate Bazillen und rote Blutkörperchen in einer Schlinge.

An Schnitten, bereitet aus mittels Alkohol fixiertem Präparat, gefärbt mit Ziehlschem Hämatoxylin-Eosin, ist deutlich zu sehen, daß der überwiegende Teil der Bazillen in den Glomerulis stecken geblieben, viel weniger sind in den Kapillargefäßen, einige Schlingen weisen mittels Weigertscher Fibrinfärbung ein aus blauen Fäden bestehendes, gut ausgeprägtes Netz dar, dieselben Fäden färben sich mit Eosin lebhaft rot. Die Veränderungen sind gewöhnlich mit den bisher erwähnten identisch, es kann in allem noch erwähnt werden, daß wir auch hier einen kranken Glomerulus vorfanden, dessen Nierenkanal im Halsteile in Zellen geschlossene Bazillen enthielt. Die Epithelablösung ist an einzelnen Stellen derart ausgeprägt, daß die Oberfläche des Glomerulus von den in der Kapselhöhle angehäuften Epithelzellen in halbmondförmiger Masse umhüllt wird.

#### 6. Versuch. Impfung in die Carotis, Lebensdauer 6 Tage.

Hier ist die Zahl der pathologischen Glomeruli natürlich eine geringere als im vorhergehenden Falle, wo die Injektion unmittelbar in die Nierenarterie erfolgte. Die Veränderungen sind im großen ganzen die nämlichen wie dort, sie sind aber, einzelnen Bildern nach zu urteilen, dennoch weiter fortgeschritten, und so wird es auch im mikroskopischen Bilde erkenntlich, daß das Tier einige Tage länger lebte. Die Fixation geschah in Alkohol, Sublimat und Hermannscher Flüssigkeit, letztere wurden auch in Serienschnitten untersucht. Das aus der Prüfung der verschiedenartig behandelten Schnitte gewonnene Resultat können wir in folgendem zusammenfassen: Die große Mehrheit der Glomeruli ist intakt, bloß einzelne Schlingen einiger Glomeruli sind pathologisch verändert, doch sind sie hier zufolge der großen Menge der Bazillen schon bei geringer Vergrößerung mittels Fuchsinfärbung als rote Flecken zu erkennen. An vielen Stellen waren an denselben entschieden Symptome einer Vermehrung der Bazillen zu merken, da sie in keiner dichten Menge vorhanden sind, sondern vielmehr gleichmäßig zerstreut liegen (Textfig. 5 e, f), oder aber es ziehen von den Rändern der größeren Massen einzelne selbständige Bazillen der Umgebung zu, wodurch die Bazillenmassen verschwommene Grenzen erhalten. Es zeugt noch für ihre Vermehrung, daß der bazillenhaltige Herd der Glomeruli in Serienschnitten meist 3—4 Schnitte hindurch zu verfolgen ist.

Derartige bacillushaltige Schlingen sind gewöhnlich zellreich, von Zellen sozusagen verpropft, während die intakten Schlingen mit roten Blutkörpern gefüllt sind. Auch hier besitzen die Zellen zweierlei Typen: sie sind teils zerbröckelte, gedehnte, multinucleäre Leukocyten, teils auch bedeutend größere Zellen, mit einem länglichen, blasenartigen Zellkerne von mannigfaltigster Form, also mit dem Typus der großen Wanderzellen, auch die Art ihrer Lagerung entspricht dem bisher Gesehenen, indem die zweierlei Zellen in ein und derselben Schlinge beisammen sind, die multinucleären Leukocyten gewöhnlich in der Mitte der Schlinge, die großen Wanderzellen eher am Rande. Die letzteren Zellen weisen übrigens die bereits beschriebenen Eigenschaften auf, sie nehmen einen Teil der Bazillen auf, verschmelzen miteinander und bilden mit den teils kranzförmig, teils in Gruppen gelagerten Kernen Riesenzellen. An anderen Stellen werden die stark gedehnten Zellen in der Mitte dünn, als ob sie in unmittelbarer Teilung begriffen wären. Im Vergleich zum vorhergehenden Falle ist insofern eine Änderung vorhanden, als die Wanderzellen hier relativ größer sind, der Zellkörper mehr demjenigen der Epithelzellen ähnlich sieht, folglich einen epitheloiden Charakter annimmt. Derartige Zellen erweitern die Glomerulusschlinge recht stark, nahezu kugelförmig (Textfig. 5 a) und drücken die Umgebung ein. Solche Elementartuberkel im Innern des Glomerulus erinnern, umgeben von dem halbmondförmig eingedrückten



Fig. 5. Sechstägiger Versuch. Durchschnitt eines Glomerulus, Safraninfärbung. (Schematische Zeichnung.) a Kugelförmige Gruppe von Epitheloidzellen, von zerdrückten Glomerulusepithelzellen b umgeben. c Kernteilung (Äquatorplatte) im Glomerulusepithel. d Mit roten Blutkörpern gefüllte Schlinge. e, f Mit Safranin schwach gefärbte Bazillen.

und konzentrisch gelagerten Glomerulusepithel (Textfig. 5b) einigermaßen an die beim Epithelialkrebs vorkommenden sog. Epithelialperlen. Die multinucleären Leukocyten werden stellenweise von großen Wanderzellen in mehreren Schichten umgeben, was zu einer sehr bedeutenden Erweiterung der Schlingen führt.



Fig. 6. Sechstägiger Versuch. Hermannsche Flüssigkeit, Safranin. a Glomerulus (bloß die Konturen gezeichnet). b Kapsel. c Geschwollenes Epithel. d Epitheloidzellen in einer erweiterten Schlinge.

während die an den Rändern des epitheloiden Herdes befindlichen zusammengedrückten Zellen sich ganz entschieden als Glomerulusepithelzellen erweisen; die mehr homogene Struktur unterscheidet sie genau von den Wanderzellen mit dem eher körnigen Protoplasma.

An den Epithelzellen der erkrankten Schlingen ist übrigens eine Schwellung und Abschuppung zu merken, auch die Kernteilungsformen sind nicht selten in dem den bacillushaltigen Schlingen nahe liegenden Glomerulusepithel, doppelte oder einfache Teilungen mit der typischen Kernspindel. Es ist jedoch zu bemerken, daß auch in vollkommen intakten Glomerulis hie und da eine Kernteilung zu treffen ist. Das Kapselfepithel ist im allgemeinen ziemlich erhalten, stellenweise in Vermehrung, Ablösung begriffen. Bazillen sind weder in der Kapsel noch in den Harnkanälen, Cylinder aber sind an mehreren Stellen in den Nierenkanälen zu sehen.

Um die Kapsel sind häufig multinucleäre Leukocyten und im Bindegewebe Zellen von epitheloidem Charakter in einem schmalen Streifen

Da der Hohlraum der Glomerusschlingen in mittels Hermannscher Flüssigkeit fixierten Schnitten sehr gut erhalten ist, war es deutlich zu merken, daß sich die Epitheloidzellen im Innern der Schlingen befinden, stellenweise ist das Lumen der Schlinge zwischen den Epitheloidzellen und der Schlingenwand in Form eines dünnen Spaltes noch zu erkennen (Textfig. 6). Wo je eine Schlinge einer längeren Strecke nach in einer S-Form zu verfolgen ist, sieht man den Hohlraum derselben von Epitheloidzellen völlig ausgefüllt,

angehäuft, es ist auch je eine bindegewebige Kernteilung zu sehen; in der Umgebung der zelligen Herde sind die Bindegewebszellen geschwollen. In der Mitte solcher Herde finden sich mit Bazillen gefüllte Kapillargefäße.

An Serienschnitten wird es ferner klar, daß die kranken Teile des Glomerulus auch jetzt noch bloß ein kleines Gebiet des ganzen Glomerulus, kaum  $\frac{1}{2}$  desselben occupieren, der übrige Teil ist sonst, abgesehen von dem geringen Drucke, meist intakt.

Wie ersichtlich, beginnen in diesem Falle die großen Wanderzellen zu folge ihrer Anschwellung den Typus der epitheloiden Zellen anzunehmen, wodurch sie quasi ein Elementartuberkel im Innern des Glomerulus bilden, doch außerhalb des Glomerulus ist die Tuberkelbildung in einem noch primitiven Stadium.

#### 7. Versuch. Impfung in die Carotis, Lebensdauer 10 Tage.

In diesem Falle entwickelten sich blos wenige Nierentuberkel, auch in mikroskopischen Schnitten fanden wir höchstens nur je einen Tuberkel, weshalb dieser Fall an Serienschnitten nicht verarbeitet wurde.

Im Gebiete der Tuberkel ist eine starke Erweiterung der Bindegewebssepten und eine zellige Wucherung derselben zu sehen; die Tuberkelzellen besitzen den Typus meistens großer Wanderzellen, mit Kernen von mannigfaltiger Gestalt und ausgefransten Rändern. Stellenweise sind auch Kernteilungsformen, sowohl im Bindegewebe wie in den Nierenkanälen. Tuberkelbazillen sind im Bindegewebe zwischen vermehrten Zellen zu sehen. In einem Schnitte bildet ein großer, solid gewordener Glomerulus das Zentrum des Tuberkels.

#### 8. Versuch. Impfung in die Carotis, Lebensdauer 12 Tage.

Diesen Fall untersuchten wir sehr genau mittels verschiedener Methoden, weil die vielen feinen, selbst mit freiem Auge sichtbaren Tuberkel der Nierenrinde die Aussicht boten, Aufklärungen bezüglich einer einigermaßen fortgeschrittenen Periode der Tuberkelbildung zu erhalten.

Die in Alkohol gehärteten Nierenstückchen wurden mittels Hämatoxylin-Eosinfärbung geprüft, ferner mit Ziehlscher Färbung in Serienschnitten, des weiteren mit Safranin, Ehrlichschem Triacid und Löfflerschem Methylenblau.

An den Schnitten sind auffallend viele Tuberkel zu sehen, sie sind aber größtenteils noch klein, keine Spur einer Verkäsung oder Nekrose an denselben. Nach Prüfung von Serienschnitten 12 solcher Tuberkel zeigte es sich, daß in 11 derselben die Glomeruli pathologisch verändert waren, ein Teil derselben veränderte sich zu einem aus epitheloiden Zellen bestehenden Herde, bloß in einem Tuberkel konnten wir keinen pathologischen Glomerulus finden. Bei den meisten Tuberkeln lag der kranke Glomerulus nicht im Zentrum desselben, sondern exzentrisch am Rande, meist im proximalen Teile, so daß das Tuberkel vom Glomerulus eher gegen die Nierenoberfläche sich verbreitete. Wir können es gleich hier erwähnen, daß es auch solche kranken Glomeruli gibt, in deren Nähe sich

Tuberkel überhaupt nicht entwickelten, es blieben also sämtliche Veränderungen auch am 12. Tage noch innerhalb der Kapsel beschränkt. Was die Veränderungen der Glomeruli betrifft, so ist viel Ähnlichkeit mit den bisherigen Fällen zu sehen, es kann behauptet werden, daß sie wesentlich mit den früheren Stadien übereinstimmen, mit dem Unterschiede allerdings, daß in einer gewissen Richtung hin Zeichen einer Entwicklung zu erkennen sind. So ist vor allem der typische Herd von Epitheloidzellen im Innern des Glomerulus in sehr vielen Fällen zu finden, doch nimmt er hier einen relativ noch größeren Teil des Glomerulus ein und der übrige, mehr intakte Teil erscheint zufolge des Druckes noch mehr reduziert. Zuweilen wird die kugelförmige Gruppe der Epitheloidzellen nahezu kappenartig von den zusammengedrückten Schlingen gedeckt (Textfig. 7).

Solche regelrechte, kugelförmige Herde occupieren nicht selten die Hälfte, sogar  $\frac{2}{3}$  des Glomerulus (Textfig. 8a), und führen gewöhnlich zur Vergrößerung des Glomerulus hauptsächlich in der Querrichtung, so daß derartige Glomeruli bereits bei geringer Vergrößerung durch ihre auffallende Größe zu erkennen sind. Das Protoplasma der Epitheloidzellen ist bereits stark angeschwollen, vieleckig, so daß sich die Zellen mosaikartig aneinanderreihen, auch die Kerne sind geschwollen, blasenförmig, mit deutlich ausgeprägtem Nucleolus und stehen in lebhaftem Gegensatze zu den relativ dunkleren, kleineren Zellen der normalen Schlingen. Während also diese Zellen einen immer mehr epitheloiden Charakter angenommen haben, sind in anderen Schlingen die großen Wanderzellen in ihrem originalen Charakter noch viel eher zu erkennen, neben denselben sind auch multinucleäre Leukocyten.

Wir können fernerhin Symptome einer Weiterentwicklung an mehreren Stellen darin erblicken, daß die Epitheloidzellen zusammenschmelzen und ihre Kerne kranzförmig geordnet, wahre Riesenzellen bilden, deren zentraler Teil aus fein granulierter Masse besteht, während der Randteil um diese granulierte Masse einen mit Eosin sich stärker färbenden Protoplasmaring bildet (Textfig. 7b, c). Das ganze Bild ist vom Standpunkte der Riesenzellenbildung sehr lehrreich. Ein Teil der Glomeruli ist von multinucleären Leukocyten dicht besät und die Schlingen werden von dichten Bazillenmassen ausgefüllt (Textfig. 8c, d), andere wieder, die weniger Bazillen enthalten, sind an Leukocyten ärmer, enthalten eher epithelioide Zellen (Textfig. 8a), es sind dies genau die nämlichen Unterschiede, die wir in den vorherigen Fällen vorfanden. An beigefügter Zeichnung sind diese Unterschiede in zwei nebeneinander liegenden Glomerulen deutlich zu sehen (Textfig. 8 I u. II).

Zwischen dem Glomerulus und der Kapsel sind an einigen Stellen abgelöste Epithelzellen angesammelt (Fig. 7g, h), am Kapselepithel sind auch vielfach Kernteilungen zu treffen; bei Färbung der Bazillen sind auch im abgelösten oder angeschwollenen Schlingenepithele stellenweise Bazillen zu sehen. Kernteilungsformen fehlen auch im Glomerulusepithele nicht, diese sind aber gewöhnlich an sonst normalen Schlingen nicht vorhanden.

in den Zellen des epitheloiden Herdes selbst suchen wir vergebens nach Mitosen. Die Lage der Epitheloidzellen, die Entwicklung derselben innerhalb der Schlingen können in diesem fortgeschrittenen Falle nicht mehr so deutlich erkannt werden wie in den früheren Perioden, sonst aber ist die Ähnlichkeit so vollständig, daß die Entwicklung der Epitheloidzellen aus großen Wanderzellen für unzweifelhaft erachtet werden kann.

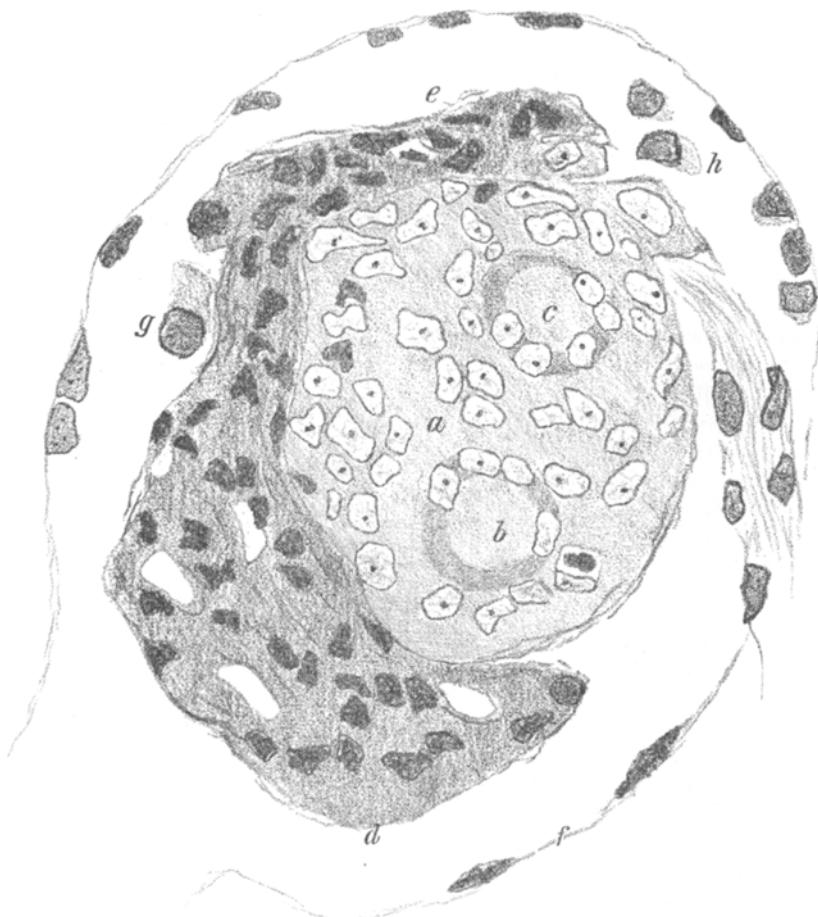


Fig. 7. Zwölfjähriger Versuch. Glomerulus mit einer Epitheloidzellengruppe. a Herd von Epitheloidzellen. b, c In einem Protoplasmaringe gelegene Zellkerne. d, e Der mehr intakte, zusammengedrückte Teil des Glomerulus. f Durchschnitt der Glomeruluskapsel. g, h Abgelöste Epithelzellen.

Die um die Kapsel befindlichen Veränderungen sind zuweilen gerade an jenen Teilen vorhanden, wohin der kranke Teil des Glomerulus fällt; am häufigsten bildet sich der Tuberkel im allgemeinen an der Wurzel des Glomerulus, vermutlich, weil hier der meiste freie Raum ist und auch das interstitielle Bindegewebe in größtem Quantum vorhanden ist. In je einem größeren Tuberkel kommen zuweilen zwei kranke Glomeruli vor.

Die Tuberkel sind trotz ihres kleinen Umfanges schon ziemlich rund und bestehen in der Mitte aus einer dichten Menge epitheloider Zellen, die ein geschwollenes Protoplasma und stark geschwollene blasenförmige Kerne besitzen, gar nicht selten sind auch Fortsätze an den Zellen zu merken, wodurch sie den jungen, geschwollenen Zellen des Granulationsgewebes gleichen (Textfig. 9, linke Hälfte der Zellengruppe, unter diesen zerstreut mehrere Leukocyten). Nierenkanäle sieht man auch im Innern des Tuberkels, von den Epithelzellen derselben sind die eigentlichen Tuberkelzellen nicht eben leicht zu unterscheiden, da die Nierenkanäle stark gedrückt sind, ihr Hohlraum verschwindet, andernteils verlieren die Epithelzellen zufolge des Druckes die gewöhnliche Gewebsstruktur, die Streifung, die borstigen Ränder verschwinden, der Zellkörper färbt sich mit Hämatoxylin-Eosinfärbung nicht mehr rot, sondern vielmehr bläulich, selbst die normale, rundliche Gestalt des Zellkernes kann sich zu einer länglichen umändern. Nichtsdestoweniger kann dennoch festgestellt werden, daß sich die Kerne der im Interstitium liegenden Zellen noch dunkler und gleichmäßiger färben als diejenigen der Nierenkanäle, und die Zellen sind eher mit Fortsätzen versehen, hängen mit Bindegewebfasern zusammen. Am leichtesten orientiert man sich mit dem Ehrlich'schen Triacid, indem durch dasselbe die Membrana propria der Nierenkanäle auffallend scharf gefärbt wird und demzufolge die Gruppen zusammengedrückter Epithelzellen von den speziellen Tuberkelzellen leicht zu unterscheiden sind; dann wird es klar, daß sämtliche eigentlichen Epitheloidzellen in den Gewebszwischenräumen liegen, das zwischen den Nierenkanälen befindliche Bindegewebe stark erweitern, so daß die Nierenkanäle selbst immer mehr in den Hintergrund treten.

Im Zentrum des Tuberkels ist zuweilen ein Fibrinoidnetz zu erkennen. Das Tuberkel verbreitet sich streifen-, strahlenförmig an den Rändern; hier sind die Nierenkanäle mit ihrem etwas verengten Lumen und den charakteristischen Epithelzellen sehr leicht von den länglichen, bündelförmigen Gruppen der Epitheloidzellen zu unterscheiden. Den normalen Teilen näher entbehren diese interstitiell gelegenen Zellen immer mehr den Charakter einer Epitheloidzelle und weisen teils den Typus der großen Wanderzellen auf mit ihren bekannten mannigfältigen Zellkernen, teils besitzen sie den Charakter von Bindegewebzellen. Kernteilungsformen sind in ziemlich großer Zahl vorhanden, namentlich an den Randteilen des Tuberkels, und es sind mindestens zehnmal so viele in dem zwischen den Nierenkanälen befindlichen Bindegewebe, wie in den Epithelzellen der Nierenkanäle selbst.

Die geschwollenen Zellen gehen dann stufenweise gegen die Umgebung in vollkommen normale Bindegewebsszellen über.

Mittels Bazillenfärbung finden wir in den zentralen Teilen des Tuberkels zwischen den Epitheloidzellen bzw. auch im Innern derselben gleichmäßig zerstreut ziemlich viele Tuberkelbazillen, die auch in diejenigen Fortsätze des Tuberkels zu verfolgen sind, die in die peripherischen Teile (in die Gewebszwischenräume) eindringen, die meisten Kernteilungsformen entfallen bereits außerhalb des Vermehrungsbezirkes der Bazillen.

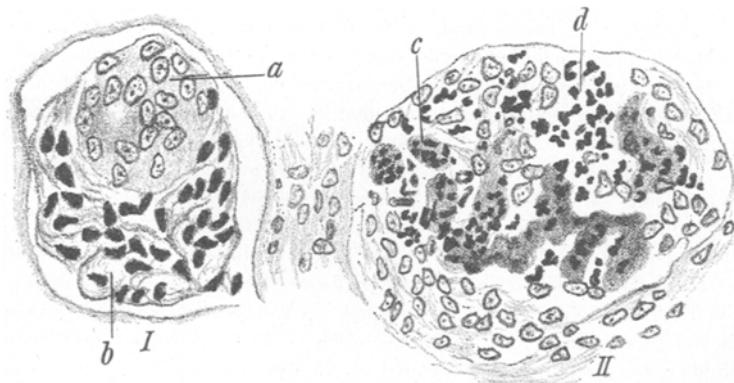


Fig. 8. Zwölfjähriger Versuch. I Glomerulus mit Epitheloidzellenherd. II Glomerulus mit Bacillenembolien. a Epitheloidzelliger Herd im Glomerulus. b Der intakte, etwas zusammengedrückte Teil des Glomerulus. c Mit Bazillen und Leukocyten gefüllte dunkle Schlinge. d Leukocyten.

Auf die Veränderung der Nierenkanäle übergehend, wollen wir erwähnen, daß in dem zum kranken Glomerulus gehörigen Nierenkanal oft eine Schwellung und Vermehrung der Epithelzellenkerne mit Kernteilungen zu treffen ist, die durch mehrere Schnitte bis in die Henleschen Röhren zu verfolgen sind, ohne daß wir in denselben Bazillen fänden. Es scheint, als ob diese Wirkung durch chemische Reize bedingt wäre. Ziemlich häufig sind auch Degenerationsveränderungen, hyaline, colloide, epithelzellige Cylinder, selbst multinucleäre Leukocyten können in den epithelialzelligen Cylinder eingeschlossen sein. Hingegen fand ich verhältnismäßig selten, in insgesamt zwei Fällen, im Nierenkanal Bazillen, die offenbar aus der Glomeruluskapsel hergelangten, da sie im Halsteile des Nierenkanals und in den gewundenen Harnkanälchen in Zellen eingeschlossen zu finden waren.

Schließlich wäre noch zu bemerken, daß in einzelnen Tuberkeln auch außerhalb der Glomeruli, aber in deren Nähe große Bazillenmengen waren, deren originale Lage nicht mehr genau zu erkennen war, doch ist es wahrscheinlich, daß diese Bazillen im Vas efferens angehalten wurden.

Wie nun ersichtlich, waren in dieser Periode die Veränderungen des Bindegewebes und Parenchyms im Gebiete des Tuberkels noch ziemlich zu unterscheiden, obzwar die Formunterschiede der beiden Gewebeelemente bereits etwas verschwommen sind.

Die mit Sublimat fixierten Präparate prüften wir besonders an Serienschnitten. Das Resultat der Untersuchung stimmt in vielem mit dem bisher Gesagten überein, so daß die Detaillierung überflüssig ist, ich will daher nur einzelne interessantere Punkte hervorheben.

Zufolge der besseren Fixierung erschien jede pathologische Veränderung charakteristisch und in feineren Nuancen. So war z. B. die Struktur der epitheloiden Herde des Glomerulus sehr schön zu sehen, besonders interessant waren die Riesenzellen in den Glomerulis mit ihren kranzförmig gelagerten Kernen und dem gleichmäßig granulierten Protoplasma, das nach außen mit borstigen Rändern begrenzt ist. Desgleichen sind die in der Kapselhöhle halbmondförmig angesammelten Epithelzellenmengen mit dem Bilde einer Glomerulonephritis desquamativa sehr charakteristisch. Ein Teil der Tuberkel entwickelt sich in dem Bindegewebe um das Vas afferens, der größte Teil der Mitosen im Bindegewebe, ein geringerer im Glomerulus und in den Nierenkanälen. In einem Tuberkel fanden wir an Serienschnitten insgesamt 13 Kernteilungen, davon waren 5 in den Nierenkanälen, 7 im Bindegewebe, 1 im Glomerulus, gewöhnlich war aber das Verhältnis noch günstiger für das Bindegewebe. In einem Tuberkel bildeten sich um eine große Bazillenmasse mit Eosin sich stark färbende strahlige Fortsätze, wodurch die Bazillenmasse einem Strahlenpilz-Lager ähnlich sah.

Die Serienschnitte wurden erst mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt, untersucht und erst dann auf Bazillen gefärbt. Dieses Verfahren war in vielen Beziehungen sehr lehrreich. In den meisten der an Serienschnitten untersuchten etwa 8 Tuberkel fanden wir 1, 2, sogar 3 pathologische Glomeruli; die Struktur der Tuberkel ist in bezug auf das Verhältnis des Bindegewebes und der Nierenkanäle mit den vorher erwähnten total übereinstimmend.

Die Struktur zweier zelligen Herde jedoch weicht von den bisherigen wesentlich ab. Bei dem einen befindet sich in den Glomerulusschlingen ein homogenes Exsudat, wodurch dieselben kugelartig erweitert werden; diese mit homogener Masse gefüllten Schlingen bilden den größten Teil des Glomerulus, die übrigen Schlingen sind stark eingefallen. Im Glomerulus gibt es keine epitheloiden Herde, selbst Bazillen sind darin nicht zu finden. In dem um denselben befindlichen Bindegewebe ist eine bloß geringe Zellenanhäufung vorhanden, ebenfalls ohne Bazillen. Die Nierenkanäle sind jedoch um diesen Glomerulus auffallend verändert, das Protoplasma ist bläulich, ihr relativ enges Lumen ist mit Cylindern gefüllt, die in den gewundenen Kanälen mehr lose, in der Henleschen Röhre dichter, hyalinartig sind. In den Harnkanälen sind keine Bazillen. Nachdem die Bazillenfärbung betreffs dieses ganzen Gebietes erfolglos war, während sich die Bazillen in den sonstigen, echten tuberkulotischen Herden

der Serienschnitte vorzüglich färbten, ist es meiner Ansicht nach richtiger, diese ganze Veränderung als eine durch chemisch-giftige Stoffe der Tuberkelbazillen erzeugte circumscripte parenchymatöse Entzündung zu betrachten.

Noch interessanter und vom Standpunkte der Pathologie der Nierentuberkulose besonders lehrreich war die Untersuchung eines anderen Tuberkels. Bei diesem war eine kleine, rundliche Gruppe von Epitheloidzellen an dem Hilus eines Glomerulus gelagert (Textfig. 9 d), vollständig im Bindegewebe, — die Nierenkanäle nahmen an der Tuberkelbildung keinen Teil; zwischen den Epitheloidzellen sind auch Riesenzellen; im Glomerulus selbst konnten wir keinen aus Epitheloidzellen bestehenden Herd finden, obzwär wir diesbezüglich die Serienschnitte durchprüften (Textfig. 9 a). Demgegenüber ist die Glomeruluskapsel von einer zusammenhängenden Gruppe abgelöster Epithelzellen gefüllt, wodurch die Wurzel (der Hilus) des Glomerulus in eine halbmondförmige Masse gehüllt wird, nämlich derjenige Teil des Glomerulus, der gegen den bindegewebigen Tuberkel gerichtet ist. Der Glomerulus selbst wird durch diese Masse abgelöster Zellen ein wenig zusammengedrückt und derjenige Teil, der gegen die halbmondförmige Epithelzellenmasse gerichtet ist, wird entblößt, während die Gruppe abgelöster Zellen an einer gegen den Glomerulus gerichteten Fläche den Schlingen entsprechende Abdrücke erkennen läßt. An zwei Schnitten sind in der Epithelzellenmasse die Bänder des Glomerulusepithels (Textfig. 9 b) und des Kapselepithels (Textfig. 9 c) abgesondert zu sehen, ebenso die Vereinigungsstelle derselben. All dies zeugt dafür, daß hier das Glomerulusepithel überwuchernd sich von der Schlinge ab löste und mit dem Kapselepithel vereinigte, wie das auch z. B. Ribbert bei der desquamativen Glomerulonephritis beschreibt.

Bei Bazillenfärbung sind in dem bindegewebigen Tuberkel gleichmäßig zerstreute Bazillen zu sehen, während in dem Glomerulus, wie es aus der Unversehrtheit der Schlingen zu schließen war, überhaupt keine Bazillen sind. Desto mehr Bazillen sind zwischen den in der Kapsel angesammelten Epithelzellen zu sehen; an ungefähr sieben Schnitten fanden wir in die Zellen des halbmondförmigen Epithelbandes in bedeutender Zahl eingeschlossene Bazillen. Auch in dieser Beziehung unterscheidet sich dieses Bild von dem bisher Gesehenen, da sich hier die Bazillenvermehrung ausschließlich auf die abgelösten Epithelzellen beschränkt, ohne daß im Innern der Schlingen auch nur ein einziger Bazillus zu finden wäre. Noch interessanter sind in diesem Falle die Veränderungen der Nierenkanäle. In dem dem Glomerulus näher liegenden Nierenkanale sind große Zellen angehäuft, die mit ihren gefiederten Fortsätzen den in der Kapselhöhle angesammelten Epithelzellen vollkommen ähnlich sind, und daß sie tatsächlich aus der Kapsel hingelangten, erhellt daraus, daß sie an Serienschnitten auch im Halsteile des Harnkanals zu finden sind und sozusagen die unmittelbare Fortsetzung der in der Kapselhöhle angesammelten Zellen bilden. Das Protoplasma dieser Zellen ist gewöhnlich

hyalinartig, hängt nirgends mit den Epithelzellen des Nierenkanals zusammen, die Zellen befinden sich im Zentrum der Kanalhöhle, sind also offenbar von anderswoher hingelangt. Dafür zeugt auch die Bazillenfärbung, indem das Protoplasma dieser gefiederten Zellen von Bazillen gefüllt ist (Textfig. 9g, in diesem Schnitte ist bloß ein Bazillus in der den Harnkanal g ausfüllenden Zelle), während in den Epithelzellen des Nierenkanals keine Bazillen sind, oder bloß sporadisch je einer. Diese in Zellen geschlossene Bazillen sind an Serienschnitten weiter zu verfolgen entlang eines ziemlichen Teiles des gewundenen Nierenkanals, namentlich ist der vom Halsteile aufwärts gegen die Oberfläche der Niere ziehende Harnkanal und dessen Rückwendung gegen den Glomerulus sehr deutlich zu sehen. In diesem Abschnitte fällt der Harnkanal schon ganz außerhalb des Gebietes des interstitiellen Tuberkels, so daß hier die Bazillen ausschließlich nur im Harnkanale, im Körper der im Lumen haftenden gefiederten Zellen zu finden sind. Das Epithel des Nierenkanals ist hier insofern verändert, als der Kern geblätzt ist, das Protoplasma sich mit Hämatoxylin färbt, aber nicht mit Eosin, das Epithel des gewundenen Nierenkanals also demjenigen des geraden Harnkanales ähnlich wird.

In einer gewissen Entfernung sind dann die gefiederten Zellen in den gewundenen Nierenkanälen nicht mehr zu finden und damit hören auch die Bazillen auf. Wird aber dieser Nierenkanal weiter verfolgt, so sind an der Stelle, wo er in die absteigende Henlesche Röhre, also in das sogenannte spirale Kanälchen übergeht, wieder auffallende Veränderungen zu sehen, indem sich dieser spirale Teil des Harnkanals, als auch das Protoplasma der absteigenden Henleschen Röhre bläulich färben, geschwollen sind, das Ganze ist solid, granulos, ein Hohlraum ist nicht zu sehen, auch die Zellkerne sind geschwollen. Bei Bazillenfärbung erscheint dieses ganzes Gebiet von Bazillen erfüllt und zwar jetzt nicht mehr in zentral gelegene, gefiederte Zellen eingeschlossen, sondern frei im Hohlraum, eventuell in den auskleidenden Epithelzellen selbst. Die Bazillen sind hier sehr zahlreich, massenhaft und in solchen geflechtartigen Kolonien, die an die Gruppierung der Bazillen in künstlichen Kulturen stark erinnern (Textfig. 9e,f); die absteigende Henlesche Röhre ist durch zahlreiche Gesichtsfelder mit Bazillen gefüllt zu sehen und an vielen Schnitten weiter zu verfolgen und zwar nahezu durch die ganze Dicke der Rindensubstanz. Endlich hören die Bazillenmassen vor der Umbiegung in den aufsteigenden Teil auf und hier wird die Henlesche Röhre durch einen kleinen, hyalinen Cylinder verpropft. Die gleichmäßige Verteilung der Bazillen, die, wie erwähnt, in feinen Gruppen in zahlreichen Schnitten vorzufinden ist, schließt es vollkommen aus, daß hier von einem Kunstprodukte, namentlich von Bazillenmassen, die einer geplatzten Glomeruluschlinge entströmt wären, die Rede sein könnte, dieselben fanden zweifelsohne in diesem Abschnitte des Harnkanals einen für die Entwicklung günstigen Boden und vermehrten sich an Ort und Stelle.

Dieser Harnkanal also, in dessen Glomeruluskapsel die abgelösten Epithelzellen mit Bazillen gefüllt waren, läßt sich hinsichtlich des Vorkommens von Bazillen in drei Abschnitte teilen, und zwar: 1. vom Hals- teile bis zur ersten Schlinge des gewundenen Teiles, wo die Bazillen in

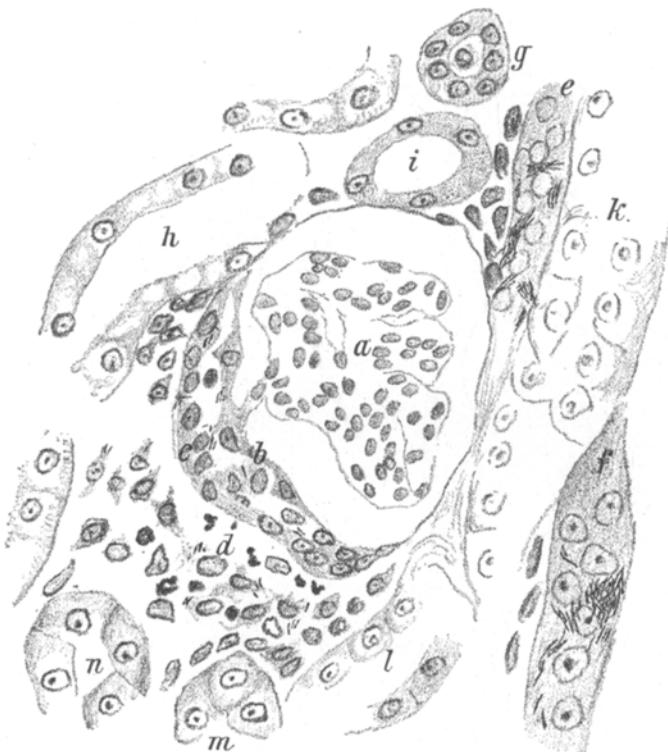


Fig. 9. a Glomerulus. b, c Zusammenhängende Bänder des abgelösten Glomerulusepithels b und des geschwollenen Kapselepithels c. d Kleiner interstitieller Tuberkel. e, f Gewundenes Kanälchen, von miteinander verflochtenen Bazillen gefüllt. g Anfangsteil des Harnkanals, darin eine bazillenhaltige Zelle. h, i, k, l, m, n Nierenkanäle.

den das Lumen des Nierenkanals ausfüllenden Epithelzellen eingeschlossen sind (Textfig. 10a, b) — 2. von der ersten Schlinge bis zum abwärts gerichteten spiralen Kanal, in welchem Abschnitte keine Bazillen sind (Textfig. 10b, c) — 3. von dem spiralen Kanal, bis zum unteren Teile der absteigenden Henleschen Röhre, wo sich die Bazillen gleichmäßig vermehrten, ohne daß sie in Zellen geschlossen wären (Textfig. 10c, d). Beigefügte Zeichnung stellt das ganze Bild schematisch dar.

Wir sind, meiner Ansicht nach, der Wahrheit am nächsten, wenn wir uns die ganze Veränderung folgenderweise vorstellen. In den Glomerulus sind sehr wenige fein verteilte Bazillen gelangt, von denen ein Teil durch das Vas efferens wieder aus dem Glomerulus gekommen ist und brachte nahe der Wurzel in den Kapillargefäßen angehalten den kleinen interstitiellen Tuberkel zustande.

Ein anderer Teil der Bazillen, etwa 1—2, gelangten durch die Glomerulus-schlingen schlüpfend in das Glomerulusepithel und verursachten durch ihre Vermehrung dahier teils eine Anschwellung und Ablösung der Epithelzellen, teils wurden sie während ihres Verlaufes entlang des Lumens des Nierenkanals in dem gewundenen Kanal und der Henleschen Röhre angehalten und vermehrten sich daselbst in großer Masse. Da der Glomerulus, von einem geringen Drucke abgesehen, relativ intakt war, wurden die in der Kapselhöhle befindlichen bazillenhaltigen Epithelzellen durch den gebildeten Urin in den Nierenkanal geschleudert und diese erfüllten nun den Anfangsteil des Nierenkanals, nämlich den Hals-teil und den demselben naheliegenden Abschnitt des gewundenen Kanals.

#### 9. Versuch. Impfung in die Carotis, Lebensdauer 14 Tage.

In diesem Falle entwickelten sich etwas weniger, aber größere Tuberkel, als im vorhergehenden. Nach erfolgter Sublimatfixierung prüfte ich einen großen Tuberkel in einer nahezu vollständigen Serie und fand darin insgesamt 6 Glomeruli. Die Veränderungen dieser Glomeruli stimmen in vielen Beziehungen mit denjenigen der vorigen Fälle überein. So sind z.B. in den meisten (in 5 unter 6 untersuchten) epitheloide Herde zu

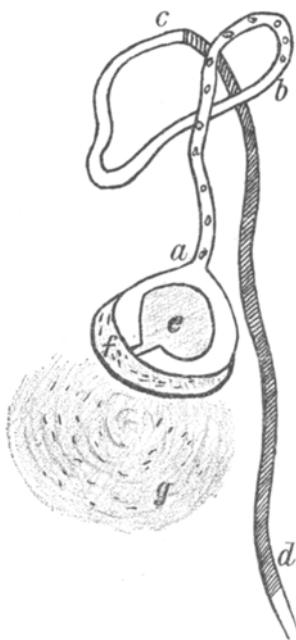


Fig. 10. Glomerulus mit dem dazu gehörigen Nierenkanal (schematisch).  
a Halsteil des Harnkanales. b Umbiegung in die erste Windung. c Übergang des gewundenen Teiles in den spiralförmigen Kanal. d Absteigender Ast der Henleschen Röhre. e Glomerulus. f Kapsel und Glomerulus-epithel mit Bazillen. g Kleinerer Tuberkel am Hilus des Glomerulus im Bindegewebe.

(Erklärung im Texte.)

treffen; der 6. Glomerulus, in dem kein epitheloider Herd ist, ist von zerfallenen multinucleären Leukocyten erfüllt, auch das Glomerulusepithel ist im Zerfall begriffen, kurz es erscheint jenes Bild der Nekrose, das wir

in den bisherigen Fällen bei jenen Glomerulis sahen, in welche gelegentlich der Injektion viele Bazillen gelangt sind. Die übrigen Glomeruli stimmen darin überein, daß sie zumindest 1, manchmal 2 epitheloide Herde enthalten, nach deren veränderlicher Größe auch die Glomeruli sich bald mäßiger, bald stärker vergrößerten. Diese Vergrößerung ist zuweilen eine so bedeutende, daß auch Glomeruli von zweimal oder dreimal so großem Durchmesser zu finden sind (Textfig. 11 c). Den überwiegenden Teil eines derartig vergrößerten Glomerulus bildet der epitheloide Herd, doch sind in jedem Falle um denselben normale, etwas gedrückte Schlingen mit roten Blutkörperchen zu finden (Textfig. 11 d).

Die Epitheloidzellen erinnern mit ihren enge aneinander gefügten viel-eckigen geschwollenen Zellkörpern vollkommen an Epithelzellen; sie schmelzen gar nicht selten zu Riesenzellen zusammen. An den Rändern einiger Herde sind an Serienschnitten im Inneren der Schlingen große Wanderzellen mit mannigfaltigen, varicösen Kernen deutlich zu sehen, doch ist die Lage des epitheloiden Herdes selbst nicht mehr sicher zu bestimmen. Während die Epitheloidherde der Glomeruli hier bedeutend größer sind als in den vorherigen Fällen, erreicht hier auch die Ablösung

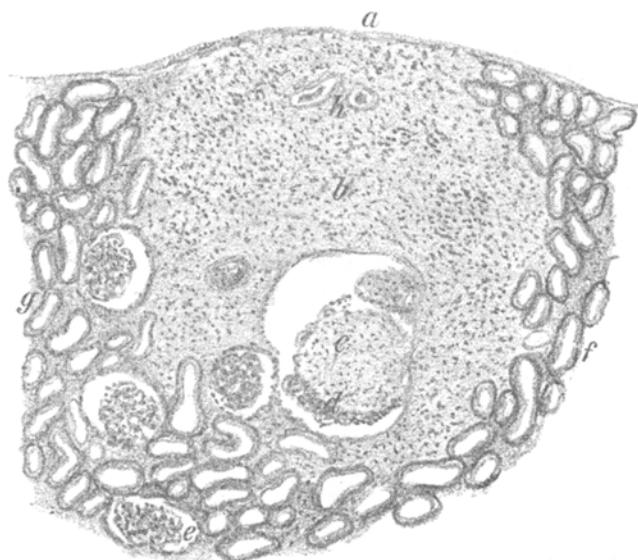


Fig. 11. Der Tuberkel und dessen Umgebung, geringe Vergrößerung.  
a Oberfläche der Nierenrinde. b Zentraler Teil des Tuberkels. c Herd aus Epitheloidzellen in einem Glomerulus. d Ein gedrückter, mehr intakter Teil in demselben stark vergrößerten Glomerulus. e Zusammengedrückter Glomerulus am Rande des Tuberkels. f, g Nierenkanäle um den Tuberkel.  
h Nierenkanäle mit Cylindern im Innern des Tuberkels.

der Epithelzellen eine mehr fortgeschrittene Stufe. In den vorhergehenden Fällen waren bedeutendere Ablösungen der Epithelzellen nur sporadisch zu sehen, hier aber ist die Vermehrung der Epithelzellen in der Kapselhöhle konstant und gar nicht selten

Kapselfepithel, Glomerulusepithel, ist gewöhnlich angeschwollen, bei Ablösungen höheren Grades sind die Schlingen auffallend entblößt; mit der Abschuppung ist eine Vermehrung der Epithelzellen mittels einer Kernteilung verbunden. In denjenigen Glomerulis, die wir an Serienschnitten mangellos verfolgen konnten, fanden wir 1—2 Mitosen, in 4 Glomerulis insgesamt 8 Teilungsformen, die teils im Randteile des epitheloiden Herdes, teils davon entfernt im Glomerulus- oder Kapselfepithel vorkamen. Die Kernteilungen sind sehr charakteristisch, die Äquatorialplatten mit einer deutlichen Kernspindel, und auch Diasterformen sind genau zu erkennen und gewöhnlich von einem lichten Hofe umgeben. Es ist nicht immer leicht zu unterscheiden, ob sich die Teilungen in dem Kapsel- oder Glomerulusepithel befinden, doch ist der epitheliale Ursprung sehr wahrscheinlich.

Fig. 12. Teil eines Tuberkels. a Epitheloidzellen bindegewebigen Ursprungs. b Nierenkanal, dessen Lumen infolge der Zellenvermehrung verschwunden ist. c Zusammengedrückter Nierenkanal. d Bindegewebe.



Was die sonstigen Bestandteile des Tuberkels betrifft, so muß zwischen dem zentralen und Randteile desselben ein Unterschied gemacht werden. Der zentrale Teil wird von Zellen nahezu gleichförmigen Charakters in dichter Masse gebildet. Die Zellen besitzen einen ziemlich großen, ovalen, blasenförmigen Kern, auch der Zellkörper ist ziemlich groß, durchsichtig, teils vieleckig, teils mit Fortsätzen versehen, aus den Fortsätzen flechtet sich zwischen den Zellen ein feines Netz (Textfig. 12a), an anderen Stellen ein echtes Fibrinnetz, das auch die Weigertsche Fibrinfärbung gibt. Diese Zellen entwickeln sich daher im Bindegewebe und stammen nicht aus dem Epithel des Nierenkanals, da letztere Zellen auch hier im Zentrum durch gewisse Eigenschaften von den Bindegewebsszellen zu unterscheiden sind; ihr Kern ist nämlich meist rundlich, die Zellen werden durch eine dünne Verkittungslinie geschieden, ein Netzwerk ist zwischen den Zellen

nicht vorhanden (Textfig. 12 b). Die Nierenkanäle sind im Zentrum des Tuberkels überhaupt voneinander stark verschoben, zusammengedrückt, ihr Hohlraum total verschwunden, die Zellen sind unregelmäßig zusammengedrängt; und da auch die Färbung der Membrana propria eine unbestimmte, ist es zuweilen von irgend einer Zellengruppe gar nicht leicht auf den ersten Blick zu bestimmen, ob es sich um bindegewebige Zellen epitheloiden Charakters oder um Epithelzellen vom Nierenkanal handelt, da die Unterschiede zwischen den beiden Zellenformen gegen die Mitte des Tuberkels immer mehr verschwommen werden. Werden aber die erwähnten Eigenschaften in Anbetracht gezogen, so kann man sich gewöhnlich orientieren.

Gegen die Rinde des Tuberkels sind die Differenzen bereits auffallender, die Membrana propria der Nierenkanäle, ihr Hohlraum ist leichter zu erkennen, auch die Form und Lagerung der Epithelzellen nähern sich dem Normalen und es zeigt sich, daß die eigentlichen Epitheloidzellen des Tuberkels im Bindegewebe zustande gekommen sind die Erweiterung der Bindegewebssepten hervorrufend. Die Zahl der Kernteilungsformen ist im Bindegewebe bedeutend größer, nahezu zehnmal so groß, als im Nierenkanale und kommen dieselben in zweierlei Größen vor, die größeren entwickelten sich wahrscheinlich in Endothelzellen und bindegewebigen Zellen, diese sind nur etwas kleineren Umfangs als die Teilungsformen des Nierenepithels. Es sind außerdem auch kleinere Kernteilungen, die zufolge ihres relativ kleineren Umfangs und ihrer größeren Struktur an die Teilungsformen der Lymphocyten erinnern und etwa aus großen Wanderzellen entstanden sein dürften. Gewöhnlich ist an den Rändern im Endothel der Kapillargefäße eine ausgeprägte Anschwellung zu merken. Die den Charakter von Lymphocyten und Leukocyten besitzenden Zellen kommen zwischen den großen Epitheloidzellen des Tuberkels in schwankender Zahl vor.

Interessante Veränderungen sind in den Nierenkanälen an den peripherischen Teilen des Tuberkels. Einsteils zeigen sich unstreitige Symptome einer Epithelzellenvermehrung, indem sich das Epithel unregelmäßig in mehreren Schichten mit den verschiedensten Kernteilungsformen anhäuft; so gibt es sehr charakteristische Äquatorialplatten, doppelte Teilungen auch in solchen Nierenkanälen, deren Hohlraum ein wenig zusammengedrückt ist. Ich fand im Tuberkel insgesamt etwa 30 solcher Kernteilungen, die entschieden im Nierenepithel gelegen waren; diese sind, wie oben erwähnt, etwas größer als die bindegewebigen Kernteilungen. Hier ist bereits auch an den Randteilen die originale Struktur des Nierenkanal-epithels verändert, die Stäbchenstruktur verschwindet. Die Zelle ist gleichmäßig feingekörnt und färbt sich eher mit Hämatoxylin, als mit Eosin. Nicht selten ragen diese Harnkanäle, deren Epithel derart verändert ist, aus dem Tuberkel weit gegen die Nierenfläche hervor, als ob von dem Hohlraume des Nierenkanales her der Reiz auf dieselben einwirken würde, der die Zellenstruktur verändert.

Die andere interessante Veränderung ist die sehr ausgebreitete Cylinderbildung, die wieder eher im peripherischen, der Nierenoberfläche näher liegenden Teile zu finden ist, aber auch in den zentralen Teilen nicht ganz fehlt. Cylinder kommen sowohl in den gewundenen als in den Henleschen Nierenröhren vor, wodurch dieselben erweitert werden. Die Form und Struktur der Cylinder ist die mannigfältigste; nebst einfachen hyalinen Cylindern, die sich mit Hämatoxylin-Eosin blaßrot färben, finden wir auch colloide, tropfenartige Cylinder, die eher gelblicher Farbe sind,

dann auch aus reticulärem, fibrinartigem Stoff bestehende Cylinder, ferner in sehr großer Zahl Epithelzellencylinder, die durch mehrere Schnitte zu verfolgen sind. Es sind auch nicht selten kombinierte Formen zu treffen, indem der Epithelzellencylinder im weiteren Verlauf in einen colloidtropfenartigen übergeht und hier ist dann deutlich zu erkennen, daß der gelbe colloide Tropfen im Inneren der den Cylinder bildenden Epithelzellen entstanden ist, wodurch die Zelle zerstört (Textfigur 13c), und auch der Kern allmählich vernichtet wird, wie dies bei-

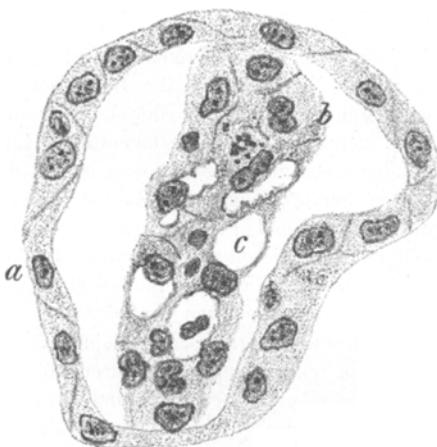


Fig. 13. Epithelzellencylinder in einem Nierenkanal, aus dem Randteile des Tuberkels.  
a Zusammengedrückte, trapezoidförmige Epithelzelle. b Epithelzellencylinder. c Colloider Tropfen im Cylinder.

spielsweise beim colloiden Krebs zu sehen ist. Bei einer anderen sonderbaren Cylinderart werden die Ränder des colloiden Cylinders von kleinen staubförmigen Körnchen bedeckt, die sich mit Hämatoxylin sehr stark färben und offenbar aus abgesonderten Harnsalzen bestehen; ähnliche dunkelblaue Körnchen sind auch an dem gegen das Lumen gewendeten Teil der Epithelzellen sichtbar. Daß solche Cylinder der partiellen Zerstörung von Epithelzellen entstammen, erhellt schon daraus, daß um dieselben der gegen das Lumen gewendete Teil der Epithelzellen nahezu vollständig vernichtet ist, so daß der nackte Zellkern sozusagen in unmittelbare Berührung mit dem Cylinder kommt. Wir erhalten im allgemeinen den Eindruck, daß ein ziemlicher Teil der Cylinder aus den Epithelzellen, teils zufolge der Wucherung und Ablösung, teils zufolge der Degeneration derselben entsteht. Die Cylinder reichen tief in die Pyramiden bis zur Henleschen Schlinge und verbreiten

sich an mehreren Stellen außerhalb der Grenzen des Tuberkels. Auf die Zerstörung der Epithelzellen deutet bei der Cylinderbildung auch der Umstand, daß der Epithelzellenkern um einige Cylinder geschwollen, in der Mitte ganz farblos ist, während sich an den Rändern Chromatinstoff ansammelt, so daß sich eine Form von Kariolyse entwickelt. In anderen Fällen ist das Epithel um die größeren Cylinder auffallend nieder, wird ohne jedwede Struktur sozusagen ganz leer und ziemlich schief eingedrückt, so daß die einzelnen Epithelzellen die Form eines unregelmäßigen, niederen Trapezoïds annehmen (Textfig. 13 a).

Ich war leider nicht imstande die Verhältnisse der Entstehung der Cylinder genauer zu eruieren. Namentlich, welche Ursachen bei der Entstehung der Cylinder maßgebend seien, ob sie alle den erkrankten Glomerulis gehören oder ob andere Ursachen, so z. B. der seitens des entzündlich vermehrten Bindegewebes auf sie geübte Druck oder veränderte Ernährungsverhältnisse ihre Entwicklung befördert haben. Diesbezüglich wären noch weitere spezielle Studien erforderlich, und zwar aus diesem mehr fortgeschrittenen Stadium der Tuberkelbildung, in welchem auch die Cylinder in bereits größerer Zahl vorkommen.

Nach Bekanntmachung der Versuchsresultate bin ich nun bestrebt, die aus denselben gefolgerten Schlüsse kundzugeben, mit möglichster Beachtung der in der Literatur mir zur Verfügung stehenden diesbezüglichen Untersuchungen.

### I. Die erste Ansiedelung der Bazillen in der Niere.

Betreffs dieser Frage können wir meines Erachtens eine ziemlich entschiedene Antwort erteilen. Der überwiegende Teil der in das arterielle System injizierten Bazillen wurde in den Glomerulusschlingen angehalten, und zwar meist in denjenigen Glomerulis, die der Nierenkapsel näher fallen, bedeutend weniger gelangen in die Kapillargefäße der Nierensubstanz, bloß 1—2 größere Bazillenmassen finden sich in dem Vas efferens oder in der Arteria interlobularis, in die Pyramidengefäße gelangt sozusagen kein einziger. Diese Verteilung findet in der Verästelung der Blutgefäße eine natürliche Erklärung, indem die Kapillargefäße der Nierenrinde bekannterweise größtenteils aus dem Vas efferens stammen, das in den Kapillaren circulierende Blut ist also bereits vorher durch die Glomeruli gedrungen. Der Verlauf der Glomerulusschlingen ist auch sonst dazu sehr geeignet, daß daselbst fremde corpusculäre Elemente zurückgehalten werden. Es kann daher behauptet

werden, daß die in die Rinde gelangten Bazillen größtenteils durch die Glomeruli zurückgehalten werden, während in die Kapillaren bloß einzelne Bazillen gelangen, die durch die Glomeruli zogen, ohne daß sie daselbst zurückgehalten worden wären.

Auf Grund unserer Versuche können wir auch über einen anderen damit in Zusammenhang stehenden strittigen Punkt Aufklärung erteilen, ob nämlich die in den Blutstrom gelangten Tuberkelbazillen durch die Niere in die Harnkanäle ausgeschieden werden. Baumgarten behauptet nämlich, wie bekannt, daß ein Teil der Tuberkelbazillen durch die Glomeruli mit dem Harn ausgeschieden in dem Harnkanal haftet, die Vermehrung der Bazillen also in demselben stattfindet. Diese Behauptung Baumgartens kann sich laut unseren Untersuchungen nicht auf jene Fälle beziehen, in denen die Injektion der Bazillen in das arterielle System erfolgte. Wir hatten Gelegenheit, zahlreiche Glomeruli mit den dazugehörigen Harnkanälen aus den ersten Tagen stammend, genau zu untersuchen, und trotzdem wir zahlreiche Serienschnitte hauptsächlich von diesem Standpunkte aus durchmusterten, konnten wir in den Nierenkanälen entweder überhaupt keine Bazillen oder bloß sporadisch, so selten vorfinden, daß wir denselben keine besondere praktische Bedeutung zumuten konnten und es daher behaupten können, daß bei Versuchen oben erwähnter Einrichtung der Ausgangspunkt des Tuberkels nicht durch die in den Harnkanälen primär haftenden und vermehrten Tuberkelbazillen gebildet wird. Diesbezüglich müssen wir daher die Erfahrungen Borrels bestätigen.

Die Ausscheidung der Bakterien durch die Nieren ist übrigens auch heute noch nicht ganz geklärt. Während diese Ausscheidung bezüglich der nicht pathogenen Mikroben als eine erwiesene Tatsache zu betrachten ist, sind die Meinungen in bezug auf das Gelangen der pathogenen Mikroben in den Harn geteilt. Viele sind auch heute noch der Ansicht, daß die pathogenen Bakterien das normale Glomerulusepithel nicht passieren können, sondern das Durchdringen ist mit einer mehr oder minder großen Erkrankung des Nierengewebes verbunden. Auch unsere Versuche scheinen diese Auffassung zu bekräftigen.

Von den in relativ großer Quantität injizierten Tuberkelbazillen werden in den Nierenkanälen nur ganz ausnahmsweise einzelne ausgeschieden, und wenn auch Bazillen in die Nierenkanäle gelangen, geschieht dies gewöhnlich dann, wenn bereits das Kapsel- und Glomerulusepithel erkrankt ist und auch selbst Bazillen enthält. Wir müssen aber gestehen, daß unsere Versuche zum Studium dieser Frage nicht besonders geeignet sind, da die injizierte Flüssigkeit trotz sorgfältigster Zerreibung die Bazillen noch größtenteils in Häufchen enthielt und einzelne Bazillen können doch allenfalls leichter durch die Schlingen schlupfen, als wenn die Bazillen in größerer Menge aneinanderkleben.

## II. Veränderungen des Glomerulus.

Die Ansiedelung der Bazillen in den Glomerulusschlingen ist gar bald mit auffallenden Gewebsveränderungen verbunden. Bereits am Ende des ersten Tages werden die Bazillengruppen von multinucleären Leukocyten und einer homogenen Masse umgeben und zur selben Zeit sind die kranken Schlingen bereits einigermaßen erweitert (Textfig. 1 a, b). Die Färbungsverhältnisse der homogenen Masse sind mit denjenigen der roten Blutkörperchen identisch, deshalb halte ich es für wahrscheinlich, daß sie einer Umwandlung derselben entstammt, es ist aber nicht unmöglich, daß sie sich auf irgend einer anderen Art aus dem Blute bildet. Pertik erwähnt, daß Fodor gelegentlich der in seiner Anstalt vollzogenen experimentellen Forschungen um die injizierten Tuberkelbazillen einen homogenen Stoff fand, den er für ein dem Schleime verwandtes Exsudationsprodukt hält.<sup>1)</sup> Die multinucleären Leukocyten wurden neuerer Zeit von ziemlich vielen bei der experimentellen Tuberkulose in den ersten Bazillenansiedelung folgenden Tagen, ja Stunden, gefunden, so z. B. Kostenitsch und Wolkow, Borrel, Miller, Watanabe usw., so daß diese Zellen als die ersten Reaktionszeichen des Organismus angesehen werden können. Daß diese tatsächlich mit jenen multinucleären Leukocyten identisch sind, die bei Entzündungen zu treffen sind, ist nicht bloß aus den

<sup>1)</sup> Pathologie der Tuberkulose. Ergebni. d. allg. Path. u. path. Anat., 1904, S. 130.

in charakteristisch dunkel gefärbte Stücke sich zerbröckelnden oder mit Fortsätzen versehenen Kernen zu ersehen (Textfig. 3 c), sondern auch aus der Granulation des Zellkörpers. Wie wir bereits in der Beschreibung erwähnten, waren in einem unserer Fälle in den angehäuften Zellen der Schlingen mittels Eosin sich recht schön rot färbende Körnchen zu sehen, so daß jene mit den amphophilen Leukocyten identifiziert werden mußten, welche bei Kaninchen einen bedeutenden Teil der Leukocyten bilden. Die Wandereigenschaft dieser Zellen ist aus der länglichen Gedehntheit der Kerne wohl zu ersehen. Bezuglich dieser multinucleären Leukocyten fand ich wieder mit den meisten Forschern übereinstimmend, daß sie die Tuberkelbazillenhaufen wohl umgeben, die Bazillen aber, abgesehen von etlichen seltenen Ausnahmen, nicht einschließen, sie besitzen also keine phagocytäre Rolle, wenn wir damit die Erscheinung bezeichnen sollen, bei welcher die Bazillen in Zellen geschlossen vorgefunden werden. Es sind sogar meist Zeichen einer Nekrose und Zerstörung an denselben zu merken, so daß sie vielmehr eine vorübergehende Bedeutung besitzen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß sie gleich in erster Zeit von den in den Tuberkelbazillen befindlichen chemischen Stoffen dahin gelockt werden, doch gerade diese chemischen Stoffe wirken auf sie vernichtend ein.

Von ganz anderer Bedeutung sind diejenigen zelligen Elemente, die vom zweiten Tage in den kranken Glomerulus-schlingen erscheinen. Sie unterscheiden sich bereits formell in auffallender Weise von den multinucleären Leukocyten; sie sind bedeutend größer, ihr Kern ist nicht zerbröckelt sondern entweder regelmäßig oval respektive spindelförmig, oder mehr unregelmäßig, und zwar infolge einzelner Einkerbungen etwas gelappt, das Chromatin des Kernes ist ziemlich fein, so daß sich der Kern nicht sehr dunkel färbt, vielmehr blasenförmig ist (Textfig. 2 a, b, d und Textfig. 3 a, b, k).

Sie sind durch diese Kennzeichen von den multinucleären Leukocyten genau zu unterscheiden; besonders offenkundig ist der Unterschied dort, wo die zwei Zellenarten nebeneinander vorkommen (Textfig. 3). Daß sich auch diese Zellen im Innern der Schlingen anhäuften, war besonders aus den von den

ersten Tagen angefertigten Schnitten sehr genau zu sehen, zuweilen sind neben denselben auch rote Blutkörperchen in den nämlichen Schlingen zu sehen. Durch diese Zellen werden die bazillenhaltigen Schlingen und die benachbarten noch mehr ausgefüllt und erweitert, so daß sie sich nun zu zellreichen, kompakten Cylindern umändern oder gar kugelförmig geblättert werden. Wir können uns die Sache derart vorstellen, daß sich die Glomerulusschlinge — die sich nach einem gewissen Verlaufe zur selben Stelle hinwendet, woher sie ausgegangen, zum Hilus nämlich — zufolge der Erweiterung verkürzt, ihre Form daher sich einer Kugel nähert.

Wir benannten diese Zellen in unserer Beschreibung große Wanderzellen und identifizierten sie mit den großen uninucleären Leukocyten, deren Ursprung auch heute noch ziemlich unbekannt ist, von denen es jedoch in neuerer Zeit immer wahrscheinlicher wird, daß sie aus dem circulierenden Blute in die Gewebe gelangt, sich dort ansiedeln und zu Gewebszellen umstalten können. Diese uninucleären großen Zellen, wodurch die Glomerulusschlingen ausgefüllt werden, entsprechen demzufolge denjenigen, die durch Maximow in neuerer Zeit Polyblasten genannt werden, mit Rücksicht darauf, daß sie sowohl die Eigenschaften der Gewebszellen als auch der Wanderzellen besitzen.<sup>1)</sup> Unsere Untersuchungen liefern mehrere Beweise dafür, daß die fraglichen Zellen nicht den ursprünglichen Gewebelementen des Glomerulus entstammen, und weder Glomerulusepithelzellen noch Derivate des Schlingenendothels sein können. Sie unterscheiden sich vom Glomerulusepithel nicht bloß dadurch, daß sie entschieden innerhalb der Schlingen liegen, so daß je eine Schlinge entlang ihrer ganzen Windung von denselben erfüllt wird, sondern auch dadurch, daß das Chromatin des Zellkernes von ganz anderer Struktur ist, wie dasjenige des Glomerulusepithels, es häuft sich eher an der Zellmembran an und mehr in Stäbchenformen, wie in runden Körnchen (Textfig. 4c, d). Außerdem ist der Zellkörper gekörnt und nie von solch gefiederter Form, wie das Glomerulusepithel.

<sup>1)</sup> Experimentelle Untersuchungen über die Neubildung von Bindegewebe. Zieglers Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path., V. Supplementheft.

Die Existenz des Glomerulusendothels ist, wie wir in der Einleitung erwähnten, überhaupt noch strittig, doch selbst die pathologischen Verhältnisse, unter welchen sich die Schlinge befindet, können die Existenz desselben nicht bekräftigen, indem die von uns beobachteten Zellen nur selten an der Gefäßwand haftend erscheinen, sondern meist frei im Lumen liegen, nicht selten in dessen Mitte, so daß sie sich dadurch auch von den geschwollenen Endothelzellen wesentlich unterscheiden. Auch bezüglich ihrer Wanderfähigkeit sind mehrere Beweise anzuführen; so sind z. B. die Zellen selbst und auch die Kerne oft in solch gedehnter Lage fixiert, wie wir es bei den Wanderzellen sehen, ferner zeugt auch der Umstand, daß sie bereits am 2. Tage in großer Menge in den Schlingen zu sehen sind, ohne daß an denselben Zeichen einer Kernteilung wären, dafür, daß sie von anderswoher hingewandert sind.

Wohl sind nicht selten an denselben auch solche Veränderungen zu merken, die als Zeichen einer unmittelbaren Kernteilung aufzufassen wären, so z. B. tiefe Einkerbungen oder nahezu an Risse grenzende Verschmälerungen des Kernes, doch beweist dies höchstens, daß sich diese Zellen auch lokal vermehren können, widersprechen aber nicht der Voraussetzung, daß sie in überwiegender Teile von anderswoher in die Schlingen gewandert sind.

Dieselben Zellen sind übrigens auch bei der Glomerulonephritis anderen Charakters, z. B. bei der Scarlatina zu finden, und während sie Langhans anfangs für Endothelzellen hielt, ist heute die herrschende Ansicht, daß sie mit dem Blutstrom in die Glomerulusschlingen gelangten und sich daselbst ansiedelten.

Sobald diese Zellen erscheinen, also vom zweiten Tage an, zeigen sich bereits in den Schlingen Zeichen einer Bazillenvermehrung; die Bazillen sind teils gleichmäßig zerstreut zu sehen, teils schwärmen sie von den Rändern der größeren Massen gegen die Nachbarschaft, und während sie anfangs bloß auf kleinem Gebiete, an Serienschnitten in höchstens einem Schnitte zu finden waren, sind sie jetzt in 3—4 nacheinander folgenden Schnitten an ein und derselben Stelle des Glomerulus zu finden. Gleichzeitig damit ist es auch zu sehen, daß ein

Teil der Bazillen von den großen Wanderzellen einverleibt wird, so daß wir nun bald 1—2, bald zahlreiche (10—20) Bazillen in dem Körper der Wanderzellen aufgenommen finden (Textfig. 2c).

Diese Phagocytose tritt seitens der großen Wanderzellen sehr verbreitet und sehr charakteristisch auf, nichtsdestoweniger ist es doch fraglich, ob wir derselben die gewohnte Bedeutung zuschreiben können; der Zerfall der Bazillen im Innern der Zellen ist nämlich anfangs nicht besonders auffallend, es sind sogar in etlichen Zellen Bazillen in solcher Masse, daß vielmehr der Verdacht auftaucht, sie möchten sich im Innern der Zelle vermehrt haben. Trotzdem können wir es für wahrscheinlich halten, daß ein Teil der Bazillen später in den Zellen zugrunde geht, da in den späteren Stadien die Zahl der Bazillen auch in den Glomerulis regelmäßig abnimmt, inwiefern dies jedoch der Vitalität dieser Zellen zuzueignen ist, in denen die Bazillen eingeschlossen sind, darüber lassen sich auf Grund der mikroskopischen Untersuchungen schwer entschiedene Beweise liefern.

Bereits derzeit, in den ersten Tagen schon, finden wir im Innern der Schlinge Riesenzellen gewöhnlich mit einer großen Zahl von Bazillen. Auch diese Riesenzellen liegen im Innern der Glomerulusschlingen und stehen, in Serienschnitten untersucht, in solch engem Zusammenhang mit den großen Wanderzellen, daß wir bemüht sind, ihre Entwicklung entweder auf das Zusammenschmelzen oder auf die Vermehrung durch direkte Kernteilung der großen Wanderzellen zurückzuführen.

Demzufolge bilden sich also die ersten zelligen Elemente des Tuberkels im Innern der Glomerulusschlingen entschieden aus den mit dem Blutstrome hingelangten Wanderzellen, die zugleich auch die Eigenschaften der Phagocyten besitzen, wir können es daher behaupten, daß die erste Wirkung der Tuberkelbazillen sich in dem Hindrängen und in der Ansiedelung gewisser Zellen des Blutstromes offenbart.

Dieser Befund stimmt wieder mit den seinerzeitigen Lehren Baumgartens nicht überein, laut welchen in erster Reihe die Gewebszellen durch die angesiedelten Bazillen zur Vermehrung gereizt werden. Ich gestehe es, daß ich mich in

bezug auf die Niere zumindest für das Anfangsstadium der Auffassung von Borrel anschließen muß, der die in den Glomerulis gefundenen Zellen mit den uninucleären Leukocyten identifiziert. Der Unterschied ist nur derjenige, daß diese Zellen meiner Auffassung nach mit den gewöhnlichen, kleinen, rundkernigen Lymphocyten nicht identisch sind, sondern den großen uninucleären Leukocyten entsprechen. Es sei mir gestattet, auch darauf zu verweisen, daß Maximow auch seine Polyblasten mit Phagocyteneigenschaften bekleidet, er setzt es sogar voraus, daß diese Zellen nach ihrer Zusammenschmelzung in Riesenzellen sich umstalten.

Auch Kockel beschreibt im ersten Stadium der Tuberkelbildung intrakapillare Tuberkel in der Leber, er läßt dieselben aber hauptsächlich von Endothelzellen entstammen, wenn auch mit keinen besonders entscheidenden Argumenten, so daß er in vorsichtiger Weise nur soviel verlautbart, daß ein solcher Tuberkel nicht eine bloße Anhäufung von Wanderzellen ist.<sup>1)</sup> Solche intrakapillare Tuberkel werden auch von anderen beschrieben, z. B. von Baumgarten, Schüppel, Yersin und Gilbert. Schüppel und Yersin lassen die Zellen solcher Tuberkel aus Leukocyten entstammen, Schüppel beweist sogar, daß der Tuberkel zuweilen mit dem Auftritte einer Riesenzelle beginnt, es sind das die sogenannten initialen Riesenzellen, die Kockel zum Teile ebenfalls aus Endothelzellen entstammen läßt, er mutet aber auch den uninucleären Leukocyten eine Bedeutung bei ihrer Entwicklung zu.

Unter den Riesenzellen, die wir in den ersten Tagen fanden, gab es auch solche, bei deren Entstehung wir auch an Endothelzellen denken konnten, ich meine namentlich diejenigen Bilder, bei denen die Zellkerne kranzförmig in einem Protoplasmaringe gelagert waren, während der zentrale Teil sichtlich aus andersartigem, körnigem Stoffe bestand (Textfig. 7 b, c). Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß diese Riesenzellen einer Verschmelzung von Endothelzellen entstammen, es ist aber kein zwingender Grund dazu, weil sich auch die großen Wanderzellen so lagern können. Bei anderen Riesenzellen ist die Entwicklung aus

<sup>1)</sup> Beitrag zur Histogenese der miliaren Tuberkulose. Dieses Archiv, 143.

großen Wanderzellen, wie erwähnt, nahezu handgreiflich (Textfig. 3d). Die großen Zellen, wodurch die Glomerulusschlingen erweitert werden, nehmen in ihrer weiteren Entwicklung, namentlich vom vierten Tage an, immer mehr den Charakter von Epitheloidzellen an. Der anfangs gedehnte, mit Einkerbungen versehene Kern wird immer mehr gebläht, massiv, oval, die Chromatinkörnchen vermindern sich, er wird durchsichtig, auch der Zellkörper verliert die Fortsätze, wird viereckig, erreicht eine ungewöhnlich bedeutende Größe. Die derart umgeformten Zellen reihen sich mosaikartig aneinander, bilden ziemlich große, kugelförmige Zellengruppen, die von den benachbarten normalen Schlingen schon bei kleiner Vergrößerung zu unterscheiden sind. Dieser aus Epitheloidzellen bestehende Herd ist an den Rändern von halbmondförmig eingedrückten Zellen umgeben, und ist demzufolge, wie schon erwähnt, einigermaßen den Epithelzellenperlen des Epithelialkrebses ähnlich. Das Bild wird noch vollständiger, indem die Zellkerne, besonders später, gegen Ende der ersten Woche sich immer mehr vergrößern und die angrenzenden Glomerulusschlingen merkbar verflachen (Textfig. 7 und 8).

Dadurch wird die im Innern des Glomerulus befindliche, rundliche Zellengruppe, besonders wenn sie Riesenzellen enthält, immer mehr einem kleinen Elementartuberkel ähnlich.

Dieses nun beschriebene Bild ist meinen Erfahrungen nach für solche experimentelle Tuberkulosen der Niere charakteristisch, bei denen die Infektion durch die Arterien erfolgte und es muß mich beinahe wundern, daß ich eine derartige Beschreibung bei anderen Autoren nicht finden konnte. Borrel scheint den späteren Veränderungen der Glomeruli keine besondere Aufmerksamkeit geschenkt zu haben, während solche Veränderungen bei einer durch die Venen erfolgten Infektion im Innern des Glomerulus nicht zu finden sind.

Aus den bisherigen Darlegungen erhellt es, daß wir uns auch die Entstehung des in dem Glomerulus auftretenden Epitheloidtuberkels derart vorstellen müssen, daß die Schlingen zufolge der Anschwellung der Wanderzellen immer mehr erweitert und die um dieselben befindlichen Glomerulusepithelien platt gedrückt wurden. In diesen Herden ist eine Kernteilung

kaum vorhanden, ich konnte in zahlreichen solchen Gebilden insgesamt nur eine finden. Daß diese runden Zellgruppen aus dem Glomerulusepithel zufolge einer Vermehrung desselben entstammen sollten, scheint nicht bloß mangels der Kernteilungsformen unwahrscheinlich zu sein, sondern auch in Betracht auf die rundliche Form, da die Vermehrung des Glomerulusepithels nicht so regelrecht erfolgen möchte, sondern es würde sich mittels Fortsätzen gegen die Umgebung verbreiten und stände in Zusammenhang mit dem an der Fläche des Glomerulus befindlichen Epithel, mit den in der Kapsel angesammelten abgelösten Zellen, wo hingegen wir gewöhnlich von der Umgebung total abgeschlossene, quasi abgekapselte Zellgruppen sahen. Übrigens machen die aus den ersten Tagen gewonnenen Präparate die Entwicklung im Innern der Schlingen unstreitig.

Eine andere Frage ist es, wie sie eine solch stattliche Größe erreichen konnten, daß dadurch der übrige Teil des Glomerulus nahezu in den Hintergrund gedrängt wird. Ich bin der Meinung, daß hier die Membrana propria der Schlingewand durch die angeschwollenen Zellen zugrunde gerichtet und die benachbarten Schlingen zufolge des Druckes abgeplattet worden sind, so daß die ursprünglich intakten Schlingen des betreffenden Glomeruluslappens größtenteils allmählich vernichtet wurden.

Die Veränderungen des Glomerulusepithels in den kranken Glomeruli sind ebenfalls ziemlich häufig, sie liefern aber kein so regelmäßiges, typisches Bild. Aus meinen Darstellungen erhellt es, daß an den kranken Schlingen ziemlich häufig eine epitheliale Schwellung zu merken ist, wodurch die Epithelzellen stärker denn sonst hervorragen. Die Veränderungen stärkeren Grades sind schon weniger häufig, hierher können die Nekrose und der Zerfall des Epithels gezählt werden, die besonders an kranken Glomerulusschlingen stärker zu sehen sind. Die Ablösung und Vermehrung des Epithels in der Kapselhöhle ist ziemlich häufig, wodurch sich in der Kapselhöhle ebensolche halbmond- oder kappenförmige Zellmassen bilden, wie wir sie bei Nephritiden anderen Ursprungs, z. B. bei scarlatinöser Glomerulonephritis desquamativa sehen können. Zwischen

den zerfallenen und abgelösten Zellen sind auch multinucleäre Leukocyten zu treffen und bei Bazillenfärbung sind im Innern der abgelösten Epithelzellen gewöhnlich ziemlich viele Bazillen nachzuweisen.

Dieses Bild erscheint gewöhnlich nach der ersten Woche mehr ausgebreitet; allerdings sind die im Glomerulus befindlichen epitheloiden Herde viel zeitlicher aufgetreten als die ausgeprägten Formen der Epithelzellenablösung. Damit hängt auch zusammen, daß wir Symptome einer stärkeren Kernteilung des Epithels hauptsächlich in der zweiten Woche finden. Sowohl im Glomerulus als im Kapselfeptihel sind in diesem Stadium in der Nähe der kranken Schlingen zahlreiche charakteristische Kernteilungen. Nach den gewonnenen Bildern kann ich es nicht behaupten, daß die Kernteilungen unmittelbar unter der Einwirkung der Bazillen zustande kommen, da sich die Epithelwucherung gewöhnlich etwas ferner vom epitheloiden Herde, folglich auch von der kranken Schlinge an den intakten Schlingen zeigt. Allmählich gelangen aber die Bazillen dennoch auch in die angesammelten Epithelzellen der Kapselhöhle und können auch diese besäen. Während also solcherweise die Bazillen gleich bei der Injektion in überwiegendem Teile in den Schlingen zurückgehalten werden und in die Kapselhöhle nicht gelangen, können sie in den späteren Perioden stufenweise auch in die Kapselhöhle gelangen. Jedenfalls findet man in den Fällen späterer Perioden in der Kapselhöhle viel häufiger in Zellen eingeschlossene Bazillen als anfangs.

Die Epithelablösung führt zu einer immer mehr zunehmenden Entblößung der Schlingen. Es zeigt sich das besonders bei solchen Glomerulis, in welche schon ursprünglich viele Bazillen gelangt sind. Die Gewebsveränderungen derselben unterscheiden sich auch sonst durchaus von denjenigen, in denen weniger Bazillen haften blieben.

Wir konnten uns mehrfach überzeugen, daß die am deutlichsten ausgeprägten epitheloidzelligen Herde durch das Eindringen weniger Bazillen in die Glomeruli entstanden, während durch die Retention einer größeren Quantität von Bazillen in den Schlingen eher eine Anhäufung von multinucleären Leukocyten, eine Epithelnekrose und Fibrinbildung verursacht wurde.

In den verschiedenen Glomerulis ein und derselben Niere kommen also Veränderungen ganz verschiedenen Charakters zustande, je nach der Zahl der angesiedelten Bazillen.

Diese Versuche beweisen es daher ganz entschieden, daß es bei gleicher Virulenz von der Zahl der Bazillen abhängt, welchen Grades und Charakters die Reaktion der Gewebe wird.

Bei der Erörterung der Glomeruluserkrankungen müssen wir noch jene Veränderungen erwähnen, bei denen in den Schlingen oder in der Kapsel hyaline Coagulationen auftreten, ohne daß die betreffenden Glomeruli Bazillen enthalten würden. Es scheinen das rein toxische Wirkungen zu sein und es ist interessant, daß auch diese einige Glomeruli stärker angreifen als andere.

### III. Die Bedeutung der Veränderungen der Glomeruli bei der Entstehung des Tuberkels.

Wir verweilten absichtlich länger bei den in den Glomerulis stattfindenden pathologischen Veränderungen, weil die eigenartige Konstruktion der Glomeruli betreffs vieler strittigen Fragen einen ziemlich genauen Einblick gestattet. Wenn wir nun das Verhältnis des Glomerulus zur Tuberkelbildung betrachten, so werden wir es gewahr, daß in den meisten der vom zehnten Tage an aufgetretenen kleinen Tuberkel, deren Zusammensetzung aus Epitheloidzellen deutlich zu merken ist, zumindest ein, seltener zwei solche Glomeruli sind, von denen einzelne Schlingen Bazillen enthalten und im Innern des Glomerulus verschiedene Grade einer pathologischen Veränderung, meist aus epitheloiden Zellen bestehende runde Herde erkennen lassen. Wir stoßen nur ausnahmsweise auf solche Tuberkel, in denen keine solchen pathologischen Glomeruli sich finden und in deren Mitte meist bazillenhaltige Kapillargefäße oder ein Vas efferens zu sehen ist; ich sah hingegen überhaupt kein Bild, in welchem das Zentrum des Tuberkels von einem mit Bazillen erfüllten Nierenkanal gebildet wäre.

Auf Grund dessen können wir behaupten, daß bei Impfungen in die Arterien sich die meisten Tuberkel an solcher Stelle entwickeln, wo Tuberkelbazillen in den Glomerulus-schlingen haften, mit anderen Worten, das Auftreten der

Tuberkel folgt meist den pathologischen Veränderungen der Glomeruli auf der Spur. In den größeren Tuberkeln sind auch mehrere pathologische Glomeruli zu treffen, hier haben sich die Tuberkelbazillen offenbar auf einmal in mehreren benachbarten Glomerulis niedergelassen. Der Vollständigkeit halber muß aber noch erwähnt werden, daß es auch noch gegen Ende der zweiten Woche kranke Glomeruli gibt, um die keine Spur einer Tuberkelbildung zu sehen ist.

Jetzt ist nun die Frage, auf welche Weise die Glomeruli ihre Umgebung mit Tuberkelbazillen infizieren. Das wäre theoretisch auf verschiedene Weise denkbar. Entweder durchbrechen die im Glomerulus vermehrten Epitheloidzellen die Kapsel des Glomerulus und verbreiten sich dann überall in der Umgebung, oder aber es gelangen die mit einzelnen Bazillen beladenen Zellen aus den kranken Schlingen durch das Vas efferens in die um die Kapsel befindlichen Kapillargefäße, beziehungsweise Lymphspalten, oder es werden schließlich schon gelegentlich der Injektion der Bazillen in den Glomerulusschlingen nicht sämtliche hineingelangte Bazillen zurückgehalten, sondern es verläßt ein Teil derselben gleich durch das Vas efferens den Glomerulus und wird in den benachbarten Kapillargefäßen festgehalten.

Meiner Ansicht nach kann keine dieser Möglichkeiten mit Entschiedenheit ausgeschlossen werden, doch in bezug auf die Häufigkeit ist ihre Bedeutung sehr verschieden. Wenn wir die Lage des Glomerulus in dem Tuberkel untersuchen, so sehen wir, daß sich die Hauptmasse der Tuberkelzellen an der Wurzel (Hilus) des Glomerulus befindet. Diese Lagerung und anderseits der Umstand, daß wir die Glomeruluskapsel meist unversehrt finden, macht die Voraussetzung nicht wahrscheinlich, als ob die kranken Schlingen geradewegs durch die Kapsel ihre Umgebung infizieren würden, zumindest können wir diese Entwicklungsmethode nicht für häufig halten. Hingegen ist gerade an der Wurzel des Glomerulus die Entwicklung des Tuberkels leicht zu erklären, wenn wir voraussetzen, daß die Bazillen, entweder primär gleich bei der Injektion, oder auch später, da die Bazillen in dem Glomerulus von den Wanderzellen bereits aufgenommen wurden, durch den Hilus

aus dem Glomerulus entschlüpfen und hier, um die Wurzel des Glomerulus, wo verhältnismäßig das meiste Bindegewebe und der größte freie Raum sich befinden, einen günstigen Platz zur Vermehrung gewinnen. Wir überzeugten uns aus den Fällen der ersten Tage, daß bei der Wurzel der bazillenhaltigen Glomeruli in den um die Kapsel befindlichen Kapillargefäßen tatsächlich primär Tuberkelbazillen haften können. Und daß die Bazillen aus den Glomerulis durch den Hilus in die Umgebung gelangen können, setzt auch Hauser auf Grund seiner an menschlichem Material vollzogenen Forschungen voraus, indem er behauptet, daß die Bazillen mutmaßlich aus den Glomerulis durch Wanderzellen weiterbefördert an der Wurzel der Glomeruli hinausdringen.<sup>1)</sup>

Nebenbei sei es bemerkt, daß um die Kapsel des erkrankten Glomerulus oft bereits in den ersten Tagen aus multinucleären Leukocyten bestehende Haufen zu sehen sind, in denen jedoch keine Bazillen sind, so daß diese offenbar einer durch die Nähe der Tuberkelbazillen verursachten chemischen Wirkung zuzuschreiben sind.

Während das Bild in der ersten Woche sozusagen ausschließlich von den Veränderungen der Glomeruli beherrscht wird, dieselben sogar, wie wir es gesehen, für die Feststellung der Stelle des Auftretens der Tuberkel von großer Bedeutung sind, rücken sie in der zweiten Woche im Verhältnis zur Entwicklung der Tuberkel immer mehr in den Hintergrund, büßen von ihrer Bedeutung ein.

#### IV. Die Entwicklung des Tuberkels in der Nierenrinde.

Ob sich der Tuberkel in Verbindung mit der Erkrankung des Glomerulus entwickelt, oder davon unabhängig um die Kapillaren oder kleineren Arterien, in jedem Falle erscheint er in den ersten Tagen bloß als eine Ausbreitung der zwischen den Nierenkanälen befindlichen Bindegewebssepten, gebildet durch die im Bindegewebe angehäuften Zellen.

<sup>1)</sup> Zur Histologie der miliaren Nierentuberkels. Deutsches Archiv f. klin. Medizin, 40, 1887.

Die verbreiterten Bindegewebssepten bilden ein Netzwerk miteinander, dringen mit ihren Fortsätzen in die normale Umgebung, es ist mit einem Worte noch gar nichts von der späteren Kugelform zu sehen. Wenn wir die in den Septen angehäuften Zellen in diesem Stadium untersuchen, so müssen wir einen Teil derselben mit den im Glomerulus aufgetretenen großen Wanderzellen identisch halten, da dieselben Einkerbungen, der nämliche gedehnte, gelappte Kern und die relative Kleinheit des Zellkörpers hier zu sehen sind wie auch dort. Es fällt ferner auf, wie wenige Kernteilungen in den ersten Tagen zwischen den interstitiellen Zellen vorkommen. Nichtsdestoweniger gibt es aber auch zu dieser Zeit solche Symptome, die für eine Wucherung der Gewebszellen zeugen. Abgesehen davon, daß an den Rändern, beim Übergange in die normalen Gewebe die Bindegewebs- und Endothelzellen entschieden angeschwollen sind, sind auch Kernteilungsfiguren schon vom vierten Tage in immer größerer Zahl zu finden. Diese erwiesen sich zufolge ihrer Lage und ihrer Größe als von Gewebszellen entstammt, neben denselben gibt es nur in geringer Zahl solche Kernteilungen, die wegen ihres bedeutend geringeren Umfangs eher als Teilungen von Wanderzellen zu betrachten sind.

Gegen Mitte der zweiten Woche nehmen die in den Gewebszwischenräumen befindlichen Zellen durch eine sich steigernde Vermehrung, Anschwellung und kugelförmige Gruppierung immer mehr den Charakter eines Tuberkels an. Die Zahl der Kernteilungen nimmt immer zu, so daß wir z. B. am Ende der zweiten Woche in einem noch nicht verkästen Tuberkel an Serienschnitten mehrere hundert Kernteilungen fanden, die sich zufolge ihrer Anordnung alle bindegewebigen Ursprungs erwiesen. Diese Zellen stellen ihren bindegewebigen Charakter auch dadurch dar, daß sie allmählich Fortsätze bekommen, wodurch sie entschieden an junge Bindegewebszellen erinnern. Die den großen Wanderzellen entsprechenden Zellformen sind dann in schon ziemlich geringer Zahl vorhanden, und da Kernteilungen besonders an den Rändern in großer Zahl zu treffen sind, müssen wir die Vergrößerung des Tuberkels in diesem Stadium besonders auf die Vermehrung der Gewebszellen zurückführen.

Hiermit haben wir auch in der Frage der Histogenese des Tuberkels Stellung genommen, indem wir die ersten zelligen Elemente desselben und auch später einen Teil der Zellen von hingewanderten hämatogenen Zellen entstammen lassen, wir halten aber den größten Teil der Tuberkelzellen dennoch als aus den Gewebszellen mittels der Kernteilung, also dort an Ort und Stelle entstanden. Wir teilen also im Wesen genommen dennoch die Ansicht von Baumgarten insofern, da auch laut uns die Gewebszellen des Tuberkels hauptsächlich Sprößlinge von Gewebszellen und keine hingewanderten Zellen sind.

Wir können aber auch die Behauptungen Baumgartens nicht in jeder Beziehung teilen, indem seiner Ansicht nach die erste Wirkung des Tuberkelbacillus auf die Gewebe in der Vermehrung der Gewebszellen mittels Kernteilung besteht, während wir demgegenüber in den ersten Tagen kaum eine Kernteilung fanden (wo hingegen die Zellen in den Gewebszwischenräumen bereits damals vermehrt waren) und erst später in der Mitte der ersten Woche und gegen Ende derselben, wie auch in der zweiten Woche waren Kernteilungen in größerer Zahl. Unmöglich ist es, die Ähnlichkeit zwischen dem Entstehen des Taberkels und der Bildung des Granulationsgewebes zu ignorieren. Die großen uninucleären Zellen, die in der Fibrinschicht der Decke einer frischen Wunde zuerst erscheinen, sind vermutlich Wanderzellen, die Polyblasten von Maximow, und zu dieser Zeit sind die Kernteilungsformen in noch sehr geringer Zahl, später aber, vom dritten und vierten Tage an, tritt auch bei der Granulation die Vermehrung der Gewebszellen mittels Kernteilungsformen in den Vordergrund. Der Unterschied ist natürlich der, daß bei dem Tuberkel gar keine Zellart den eigentlichen Zweck der Entwicklung erreicht, nämlich die Umstaltung zum Fibroblast, sondern sie verharrt in einer gewissen früheren Stufe, beziehungsweise sie umformt sich durch stärkere Anschwellung zu einer Epitheloidzelle. Meiner Ansicht nach können sich sowohl die Epitheloid- als auch die Riesenzellen aus Wanderzellen und Gewebszellen in gleicher Weise bilden.

Ich will die Entwicklung der Gewebeelemente des Tuberkels, namentlich der Riesenzellen, des Reticulums, des Fibrinoidnetzes

nicht auseinanderlegen, weil ich diesbezüglich nichts Neues sagen könnte, anstatt dessen möchte ich mich lieber über das Verhältnis zwischen den Kernteilungen und den Tuberkelbazillen äußern, nach alldem, was mir die eingehende Forschung der Tuberkel in den von mir beobachteten Fällen bot.

Der Umstand, daß die Kernteilungen in überwiegendem Maße an den Randteilen des Tuberkels waren, an Stellen, wo Tuberkelbazillen nicht mehr zu finden waren, beweist meiner Ansicht nach, daß die Kernteilungen nicht infolge unmittelbarer Einwirkung der Bazillen auftreten, da sich die unmittelbare Wirkung des Bacillus eher in einer gewissen Degeneration der Zelle zeigt: in der Umstaltung der Bindegewebszellen zu einer Epitheloidzelle. Ein Teil der Kernteilungen, Zellenvermehrungen, kann auch eine Regenerationserscheinung sein, doch möchte ich es nicht denken, als ob sämtliche Zellenvermehrungen als bloße Regenerationserscheinungen aufzufassen wären. Wir gehen meines Erachtens am richtigsten vor, wenn wir die Wirkung der Bazillen auf die Gewebe nicht für einen einfachen, sondern für einen komplizierten Reiz halten, der laut der eingewurzelten pathologisch-anatomischen Begriffe in drei Gruppen zu teilen wäre.

Die eine Reizerscheinung besteht in einer das Leben der Zellen vernichtenden Wirkung, die andere führt im Gegenteil zu einer Vermehrung der Zellen, die dritte verursacht in den Geweben den entzündlichen Exsudaten verwandte Coagulationen und Durchtränkungen. Diese verschiedenen degenerativen, progressiven und entzündlichen Erscheinungen können allerdings je nach der Zahl und Virulenz der Bazillen schwanken, sie unterscheiden sich aber auch in räumlicher Beziehung, indem die Regenerationserscheinungen, worunter auch die Umstaltung der intakten oder frisch vermehrten Zellen zu Epitheloidzellen, mehr einer unmittelbaren Wirkung der Bazillen, die Erscheinungen der Zellvermehrung aber eher einer vermittelten, wenn ich mich so ausdrücken darf, einer Fernwirkung zuzueignen sind. Ob sich der durch die Bazillen verursachte Reiz auf die mehr entlegenen Teile auch qualitativ modifiziert, wäre schwer zu behaupten, es wäre aber zu denken, daß chemische Reize derselben Qualität zu den entlegeneren Zellen in bereits

verdünnter, gezähmter Form gelangen, und deshalb wird auch die Wirkung auf die Zellen eine andere sein. Wir können ja zahlreiche Beispiele davon sehen, daß ein und dieselben Reize je nach der Intensität der Einwirkung bald eine Nekrose, bald eine Entzündung, bald eine Zellvermehrung verursachen. Um wieder die Granulation zu erwähnen, so werden die oberflächlichen Zellen von den die Wundfläche unmittelbar treffenden Reizen vernichtet, während die tiefer liegenden Zellen in Vermehrung begriffen sind, obzwar auch die im Wege einer Granulation erfolgte Wundheilung nicht als eine reine Regeneration erklärt werden kann.

Diese meine Auffassung in bezug auf die Wirkung des Tuberkelbacillus wird auch dadurch bekräftigt, daß ich das mikroskopische Bild der experimentellen Tuberkulose bei Meerschweinchen in mehreren Fällen untersuchte und auch hier fand ich, daß die Kernteilungsformen außerhalb des unmittelbaren Vermehrungsbereiches der Bazillen fallen, um die Bazillen fand ich nirgends Kernteilungen, sondern bloß die Umstaltung der vermehrten Zellen zu Epitheloidzellen.

#### V. Die Veränderungen der Nierenkanäle in dem Tuberkel.

Da die Zellen des Tuberkels bereits im Anfang zu einer Erweiterung der Bindegewebssepten führen, erleiden demgemäß die Nierenkanäle schon im ersten Stadium der Tuberkelbildung einen Druck. Ihr Hohlraum wird verengt, ihre Zellen verändern sich zufolge des Druckes und der schlechten Ernährung, sie verlieren die Streifung, der Zellkörper färbt sich mit Hämatoxylin und nicht mit Eosin, wie die intakten Epithelzellen der gewundenen Nierenkanäle. Diese passiven Veränderungen beobachtete jeder Forscher in gleicher Weise, so daß bezüglich der Trifigkeit derselben kein Zweifel herrschen kann.

Um so mehr sind die Auffassungen in bezug auf die späteren Perioden geteilt. Während nach Borrel die Epithelzellen der Nierenkanäle an der Tuberkelbildung überhaupt nicht partizipieren, und insofern etwa eine Kernteilung sporadisch auch vorkommen sollte, so hat dieselbe bloß einen regenerativen Charakter; demgegenüber eignen nicht bloß Baumgarten,

sondern auch vor ihm auf Grund der Untersuchungen von Fällen menschlicher Nierentuberkulose namentlich Arnold<sup>1)</sup>) eine große Wichtigkeit den Epithelzellen der Nierenröhren zu; laut derselben sind die einer Vermehrung derselben entstammenden Zellen eben solche wesentlichen Bestandteile des Nierentuberkels, wie es die bindegewebigen sind, weshalb sie die Epitheloidzellen bindegewebigen und epithelialen Ursprungs für sozusagen gleichen Ranges halten, die sich dann später untereinander bis zur Unerkenntlichkeit mischen.

Laut unserer Forschungen ist die Vermehrung des Epithels der Nierenzellen in den späteren Stadien der Tuberkelbildung tatsächlich vorhanden und kann auch eine ansehnliche Stufe erreichen. In dem einen Tuberkel fanden wir insgesamt 30 Kernteilungsformen in den Nierenepithelzellen. Diese Vermehrung ist auch daraus ersichtlich, daß die Epithelzellen unregelmäßig in mehreren Schichten aufgetürmt sind, so daß das Lumen des Nierenkanals ganz verschwinden kann. Auch dieser letztere Umstand beweist, daß die Vermehrung weder hinsichtlich des Maßes noch der Regelmäßigkeit als eine rein regenerative Erscheinung betrachtet werden kann.

Die ersten Symptome der Epithelzellenvermehrung, die Kernteilungen nämlich, finden wir ebenfalls in den Randteilen des Tuberkels, in solchen Teilen, wohin die Bazillen noch nicht gedrungen sind. Ich sah wenigstens in solchen Nierenkanälen, wo Kernteilungen waren, keine Bazillen. Daraus folgt wieder, daß sich die Kernteilungen nicht von der unmittelbaren Wirkung der in den Nierenkanal gelangten Bazillen, sondern, um bei unserem obigen Ausdrucke zu verharren, von der Fernwirkung der in den bindegewebigen Septen angesammelten Bazillen ableiten lassen.

Die von vermehrten Epithelzellen gefüllten, quasi solid gewordenen Nierenröhren werden in den Tuberkel durch Vergrößerung desselben einbezogen, und insofern können sie tatsächlich als zellige Elemente des Tuberkels angesehen werden. Eine andere Frage ist es aber, ob wir sie als völlig äquivalent mit den echten Epitheloidzellen bindegewebigen Ursprunges halten können. Diesbezüglich beachten wir, daß

<sup>1)</sup> Über Nierentuberkulose, Dieses Archiv, Bd. 83, 1881.

die vermehrten Epithelzellen gewisse Formeigenschaften sehr lange bewahren, wodurch sie von Epitheloidzellen bindegewebigen Ursprunges zu unterscheiden sind. So bleibt z. B. der Kern gewöhnlich rund, die benachbarten Epithelzellen werden voneinander durch eine feine Kittsubstanz geschieden, es bildet sich kein Reticulum zwischen den Zellen, und auch die Membrana propria verbleibt recht lange (Textfig. 12 b). Bazillen sind in diesen Epithelzellen auch ziemlich spät nicht zu finden, da sie in dem Tuberkel schon quasi ganz eingeschlossen sind.

Auf Grund dessen bin ich daher der Ansicht, daß die Vermehrung der Epithelzellen der Nierenröhren mit denjenigen der bindegewebigen nicht äquivalent ist, die charakteristischen Epitheloidzellen, die Fortsätze und Reticula besitzen (Textfig. 12 a), entwickeln sich in den bindegewebigen Septen, und da auch die Vermehrung der Bazillen in diesen erweiterten, bindegewebigen Septen vorstatten geht, müssen wir auch den Nierentuberkel wesentlich bindegewebigen Ursprunges halten. Zur Zellmasse des Tuberkels können wohl auch die vermehrten Nierenepithelzellen beitragen, doch bloß als unwesentliche, unbeständige Elemente zweiten Ranges.

Wir müssen aber zugeben, daß mit der Zeit im Innern des Tuberkels der Unterschied zwischen den Zellen epithelialen und bindegewebigen Ursprunges immer mehr verschwommen wird, sobald die Epithelzellen ihre ursprüngliche Struktur allmählich verlieren: die Färbung der Membrana propria wird abgeschwächt, das Lumen der Röhren hört auf, andernteils wurden die in den Gewebszwischenräumen befindlichen Zellen zufolge ihrer Anschwellung den Epithelzellen immer ähnlicher. Bei einem Tuberkel von zwölf Tagen lassen sich wohl, wie ich es in den Beschreibungen erwähnte, besonders mit Triacid-Färbung die Zellen beiderlei Ursprunges unterscheiden, doch später können die Unterschiede immer mehr verschwommen werden, da seitens des Bindegewebes die Bazillen auch in die Epithelzellen allmählich eindringen und demzufolge die Epithelzellen sowohl, als auch die Bindegewebszellen in gleicher Weise absterben, verkäst werden, so daß sich zu dieser Zeit der Ursprung der zugrunde gegangenen Zellen kaum feststellen läßt.

Klebs vergleicht den Tuberikel mit gewissen durch Parasiten verursachten und an den Pflanzen vorkommenden Gebilden, z. B. mit den Galläpfeln, in denen laut seiner Angabe die Pflanzenzellen in ebensolchem erstarrten Zustande sich befinden, als die Tuberikelzellen es werden können bei ihrer Umgestaltung zu Epitheloidzellen.<sup>1)</sup> Wenn wir diesen Vergleich akzeptieren, so können wir uns, diesen Gedankengang verfolgend, etwa so ausdrücken, daß auch die Nierenepithelzellen vom Schicksale der Erstarrung erreicht werden, es wurde ihnen aber nur sekundär zuteil, weil die eigentliche Ursache der Erstarrung, nämlich die Vermehrung der Bazillen, wenn auch nicht ausschließlich, so doch in unvergleichlich überwiegendem Teile im Bindegewebe abläuft.

## VI. Die weiteren Veränderungen der Harnkanäle und Glomeruli.

In denjenigen Glomerulis, in denen sich gelegentlich der Impfung Bazillen ansiedelten, erreichten die pathologischen Veränderungen selbst im späteren Stadium gegen Ende der zweiten Woche nicht ihr Ende. Die epitheloidzelligen Herde werden noch immer größer, und zu dieser Zeit wird es schon recht schwer zu unterscheiden, was für Zellen es sein mögen, welche sich vermehrt haben. Soviel steht fest, daß das Glomerulusepithel gerade zu solcher Zeit in lebhafter Wucherung sich befindet, so daß jetzt darin relativ viel mehr Kernteilungen sind, als gelegentlich der ersten Ansiedelung der Bazillen. Es ist nicht unmöglich, daß zufolge des Verschwindens eines Teiles der Bazillen, ferner der durch die Reaktion des tierischen Organismus veränderten Lebensverhältnisse nun solche chemische Stoffe produziert werden, die auf das Glomerulusepithel weniger zerstörend wirken als bisher, und gelangen eher durch Erregung der Wucherung zur Geltung.

Der andere auffallende Umstand ist, daß trotz der fortwährenden Vergrößerung des epitheloidzelligen Herdes, der den Glomerulus allmählich zwei- bis dreimal vergrößert, ein kleiner

<sup>1)</sup> „Die Histologie des heilenden Tuberkels.“ — Abschnitt aus dem Originalwerk: „Die kausale Behandlung der Tuberkulose.“ Leipzig 1894.

Teil des Glomerulus noch immer solche Schlingen enthält, die, abgesehen von einem geringen Druck, intakt sind und vermutlich durch längere Zeit auch Harn ausscheiden können, da das Vas efferens frei ist.

Meiner Ansicht nach ist dieser Umstand nicht ohne Wichtigkeit für die fernere Rolle der Glomerulusherde. Wir konnten nämlich sehen, daß der im Glomerulus sich entwickelnde epitheloidzellige Herd anfangs wenigstens die Nierenkanäle mit Bazillen nicht infiziert, so daß die Vermehrung derselben bloß auf den Glomerulus beschränkt bleibt. Das kann sich später ändern, indem der Glomerulusherden während seiner Vergrößerung das Glomerulusepithel allmählich infizieren kann, das dann in Ablösung und Wucherung begriffen ist, und es häufen sich nun in der Kapsel mit Bazillen gefüllte Epithelzellen an, die um so leichter in die Nierenkanäle gelangen können, da man es voraussetzen kann, daß die normalen Schlingen des Glomerulus noch etwas Harn absondern, dessen Strom das Eindringen der Bazillen in die Nierenkanäle befördern kann. Daher kommt es, daß wir im späteren Stadium entschieden häufiger Bazillen im Nierenkanale sehen, als in den ersten Tagen. Die Bazillen können aber dennoch nicht weit in die Nierenkanäle eindringen, einsteils wohl darum, weil der kranke Glomerulus nur wenig Harn absondert, andernteils können die in die Zellen eingeschlossenen Bazillen schon im Anfangsteile des Nierenkanales zurückgehalten werden.

Auf die in den Nierenkanälen bemerkten Veränderungen übergehend, wird unsere Aufmerksamkeit in erster Reihe von der Cylinderbildung erfaßt. Wie wir in den Beschreibungen gesehen haben, erscheinen die Cylinder hauptsächlich gegen Ende der zweiten Woche in reichlicher Abwechslung. Hyaline, fibrinöse, colloidtropfenartige, epithelzellige Cylinder und aus der Vermischung derselben stammende diverse Cylinder, ferner solche, deren äußerer Hüllenteil aus anderem Stoffe besteht als der innere, alle diese sind in großer Zahl im Bereiche des Tuberkels zu finden, doch auch darüber hinaus, so daß die Cylinder bis in die Pyramiden dringen. Es wäre lohnend, sich mit diesen Cylinder näher zu befassen, weil sich in bezug auf die Entstehung derselben die Ansichten auch heute noch

ziemlich teilen. Einige halten die Cylinder für einfache Exsudationsgebilde, andere für größtenteils Degenerationsprodukte der Epithelzellen. Es würde den Rahmen unserer Abhandlung weit überschreiten, wenn wir uns mit diesen Fragen eingehender befassen würden, deshalb will ich bloß betonen, daß die hyalinen und fibrinösen Cylinder in unseren Fällen aller Wahrscheinlichkeit nach aus den Glomerulis entstammen und als Exsudationsgebilde zu betrachten sind; hierfür zeugt, daß in den Glomerulusschlingen und in der Kapsel Stoffe von gleichen Eigenschaften zu finden waren. Ein anderer Teil der Cylinder aber, namentlich diejenigen, die aus colloiden Tropfen bestehen, erwiesen sich als Degenerationsprodukte der Epithelzellen, wir konnten wenigstens die Bildung der colloiden Tropfen in den Epithelzellen stufenweise verfolgen und damit zugleich den Zerfall der Zelle. Es scheint also, daß in bezug auf die Cylinder diejenigen recht haben, die bei der Entstehung der verschiedenen gearteten Cylinder verschiedene Bildungsweise voraussetzen und sie nicht durchaus auf einer einheitlichen Basis erklären wollen.

Wir müssen als Ursachen der Ablösung von Epithelzellen und der Bildung von Epithelzellencylinder jene Wucherungs- und Degenerationserscheinungen betrachten, die zufolge der peripherischen Einwirkung der in den Gewebszwischenräumen vermehrten Bazillen in den Nierenkanälen zustande kamen; sie sind von ähnlicher Natur, wie die bei der Nephritis desquamativa häufig vorkommenden Epithelcylinder, nur daß hier die Cylinderbildung durch eine lokale Ursache, nämlich durch den Tuberkel, bloß auf den Tuberkel und dessen unmittelbare Umgebung beschränkt wird.

Die andere interessante Erscheinung, worauf unsere Aufmerksamkeit gelenkt wird, ist die Vermehrung der Bazillen in den Nierenkanälen, wie wir ein diesbezügliches sehr lehrreiches Beispiel im achten Versuche ausführlich erörterten.

Aus den Untersuchungen von Fällen menschlicher Nierentuberkulose ist es bekannt, daß sich unter gewissen Umständen die Bazillen in den Nierenkanälen bedeutend vermehren können, so daß sozusagen der betreffende Nierenkanal zum Zentrum der Entwicklung des Tuberkels wird. Diesbezügliche

Forschungen hat beispielsweise Meyer<sup>1)</sup> angestellt, der die Vermehrung der Bazillen in den Nierenkanälen von der ersten Zeit an, da das Nierenepithel um denselben noch nahezu ganz normal war, zu verfolgen wußte, indem er Tuberkele verschieden Alters bis zum Zeitpunkte untersuchte, wo die Gewebe um den bazillenhaltigen Nierenkanal schon zur vollkommenen Verkäsung gelangt sind. Nicht bloß ihm, sondern bedeutend früher fiel es schon andern auf, daß derart tuberkulotische Herde meist nicht rund, sondern länglich, streifenförmig sind und sich viel häufiger in den Pyramiden als in der Rinde entwickeln. Auch ist es eine alte Erfahrung, daß derartige Pyramidenherde bei der akuten allgemeinen Miliartuberkulose, die zufolge der bedeutenden Heftigkeit einen raschen, tödlichen Verlauf hat, kaum vorkommen, in Fällen jedoch, wo die Miliartuberkulose nicht besonders ausgebreitet und auch nicht sehr raschen Verlaufes ist, dieselben eher zu finden sind. Ziemlich häufig schließen sich diese länglichen Pyramidenherde an die alte, tuberkulotische Erkrankung eines anderen Organs, z. B. der Lunge, ohne daß sich sonst Symptome einer Miliartuberkulose zeigen würden.

Meyer untersuchte die Bedingungen, die der Vermehrung der Bazillen in den Nierenkanälen günstig sind, und gelangte zu dem Resultate, daß das Haften vieler Bazillen in den Glomerulis zur Bildung von Bazillenherden in den Nierenkanälen nicht geeignet ist, denn je eher der Glomerulus zufolge der Ansiedelung von Bazillen primär erkrankt, desto weniger Harn scheidet er aus und desto schwerer gelangen die Bazillen durch den Harnstrom in die Nierenkanäle. Da jedoch bei der universalen, akuten Miliartuberkulose häufig ziemlich große Bazillenknoten in den Blutstrom gelangen und solcherweise auch in die Glomerulis, deshalb sind solche Fälle dazu nicht besonders geeignet, daß die Bazillen in die Nierenkanäle gelangen und sich dort vermehren; wenn aber wenige, bloß ein bis zwei Bazillen in den Blutstrom gelangen, schlüpfen sie eventuell durch das Epithel der Glomeruli in die Nierenkanäle, bleiben in den Henleschen Röhren stecken und können

<sup>1)</sup> Ausscheidungstuberkulose. Dieses Archiv. 141, 1895.

solcherweise die streifartigen Tuberkeln der Pyramiden zustande bringen.

Unsere Erfahrungen sind sehr dazu geeignet, diese Ansicht von Meyer zu unterstützen. Wie wir gesehen haben, fanden wir trotz der sorgfältigen Zerreißung nur in äußerst seltenen Fällen Bazillen in solchen Nierenkanälen, die dem kranken Glomerulus gehörten, und auch in diesen Fällen vermehrten sich die Bazillen innerhalb der Nierenkanäle in keinem größeren Maße. Der eine Tuberkel, in dessen Zusammenhang wir auch in den Nierenkanälen eine größere Vermehrung beobachteten, gehörte gerade einem solchen Glomerulus, in dessen Schlingen wir keine Bazillen nachweisen konnten, bloß in dem abgelösten Glomerulusepithel und in dem Kapselepithel waren Bazillen in größerer Zahl zu finden (Textfig. 9). Es ist daher sehr wahrscheinlich, daß in diesem Falle die gelegentlich der Impfung in den Glomerulus gelangten wenigen Bazillen durch die Schlingen schlüpfen und in die Nierenkanäle gelangen konnten. Hier sammelten sie sich am meisten in der Henleschen Röhre an und weisen quasi das erste Anfangsstadium jener Veränderungen auf, die im Endresultate den streifenartigen Pyramidentuberkel erzeugen.

Dieser Fall ist zugleich ein Beweis dafür, daß die Tuberkelbazillen in den Nierenkanälen wahrlich einen günstigen Boden zur Vermehrung finden. Wir fanden doch die Bazillen hier in solch großer Anzahl, in solch dichtem Netze, wie wir sie in den Gewebszwischenräumen nirgends sehen konnten, und wir können behaupten, daß sie in derartiger Menge vorhanden waren, wie sie sonst nur in künstlichen Reinkulturen zu sein pflegen.

Bei Ansicht dieses Bildes müssen wir notgedrungen daran denken, daß der Harn irgend etwas enthält, was für die Vermehrung der Bazillen besonders günstig ist. Eine ähnliche Ansicht äußert auch Baumgarten, indem er bemerkt, daß sich die Bazillen in den Nierenkanälen etwa unter Einwirkung des Harnes vermehren.

Wenn wir die Fälle menschlicher Tuberkulose genau prüfen, so bestätigt sich dieser Verdacht in der Tat. Ich hatte zu wiederholten Malen Gelegenheit zu beobachten, daß diejenigen

Fälle von Nierentuberkulose, wo der käsige Herd gegen das Nierenbecken nicht kommuniziert und quasi vollständig verschlossen war, nach Erreichung einer gewissen Größe entweder gar keine oder sehr wenige Bazillen enthielten, während selbst bei sehr großen und veralteten käsigen Herden, wenn sie nach auswärts gegen die Nierenkelche durchbrochen sind und mit dem aus den benachbarten, intakten Nierenkelchen stammenden Harn in Berührung kamen, meist sehr viele Bazillen in den oberflächlichen Teilen nachzuweisen waren. Die mikroskopische Untersuchung liefert in solchen Fällen ein sehr überraschendes Bild, da die tieferen Teile des käsigen Herdes, die gegen das normale Nierengewebe bzw. gegen die Nierenrinde gerichtet sind, die also auch meist die jüngsten sind, Tuberkelbazillen in nur geringer Zahl enthalten, während die Bazillen an der Oberfläche der gegen den Nierenkelch gerichteten, exulcerierten, käsigen Kavernen in solch riesiger Menge und in so kompakten Flechten vorhanden sind, wie wir sie auch bei der experimentellen Tuberkulose in den Harnkanälen sahen. Es ist daher unstreitig, daß an der Oberfläche, trotzdem sie durch längst abgestorbenes Gewebe gebildet wird, die Bedingungen einer Vermehrung der Bazillen günstiger sind, als in der Tiefe, obzwar die tuberkulotischen Veränderungen hier jüngeren Ursprungs sind. Es sind dies ähnliche Verhältnisse, wie wir sie z. B. in den Lungenkavernen finden, wo bekannterweise in den mit den Bronchien nicht kommunizierenden, alten käsigen Herden zuweilen sehr wenige Tuberkelbazillen sind, sie vermehren sich jedoch, sobald die Kaverne mit einem Bronchus in Kommunikation gelangt und Luft in das käsige, nekrotisierte Gewebe der Kaverne gelangen kann. Sowie bei der Lungenkaverne die Kommunikation mit der Luft für die Lebensbedingungen und die Vermehrung der Bazillen von günstiger Wirkung ist, ebenso kann man voraussetzen, daß das Gelangen des Harnes zu den bazillenhaltigen Geweben von ähnlich günstiger Wirkung bei der Niere sein muß.

Es ist aber ziemlich schwer, diese Verhältnisse experimentell mittels Injektion in die Arterien zu studieren, da, wie oben erwähnt, die Bazillen hier meist in Knoten beisammenbleibend in den Glomerulis angehalten werden, so daß ihr

Durchdringen entlang der Glomeruli erschwert ist. Wir können es also bloß als einen glücklichen Zufall betrachten, daß wir bei unseren Versuchen während der Prüfung so vieler Schnitte dennoch einen solchen Tuberkel erhielten, der in dieser Frage wertvolle Aufklärungen erteilte. Wir können aber auf Grund eines Falles dennoch nicht behaupten, daß das Gelangen der Tuberkelbazillen in die Nierenkanäle auf experimentelle Weise geklärt wäre. Und da auf diesem Wege eine Klärung dieser Frage nicht zu erhoffen ist, bedarf es anders eingerichteter Forschungen. Eine Zeitlang dachte ich, daß es zweckmäßig wäre, mit dem Courmont-Arloingschen Verfahren Tuberkelbazillen zu verändern und mit diesen die Versuche fortzusetzen, da mit denselben, wie bei den Typhusbazillen, gleichmäßige Fleischbrühkulturen zu erhalten sind, die Verknotung der Bazillen also zu vermeiden wäre; es scheint aber, daß die Infektionsfähigkeit des Tuberkelbacillus während der Umstaltung viel einbüßt, so daß dieses Verfahren zu Versuchen solcher Art nicht geeignet wäre.

Das meiste können wir wohl von solchen Versuchen erwarten, in denen wir stark infektiöse Tuberkelbazillen in den venösen Blutstrom injizieren und dann ungefähr zwischen der zweiten und dritten Woche die Nieren regelmäßig prüfen. Bisher stellte ich bloß einige derartige Untersuchungen an, und zwar in etwas älteren, vier- bis fünfwöchigen Fällen. Aus diesen erhellt bis nun, daß bei Injektion in das venöse Blut diejenigen Glomerulusveränderungen, die durch in das arterielle Blut gelangte Bazillen gewöhnlich hervorgerufen werden, sozusagen vollkommen fehlen, epitheloidzellige Herde bilden sich in den Glomerulis überhaupt keine, der ganze Prozeß ließ also, wie es Borrel richtig beobachtete, die Glomeruli unberührt. Es scheint mir aber nach all dem Gesehenen sehr wahrscheinlich, daß die in die Harnkanäle gelangten Bazillen in solchen Fällen eine bedeutend größere Rolle in bezug auf das Hervorrufen der Tuberkeln haben, als bei der Injektion in das arterielle Blut, da ich in dem Zentrum einiger Nierentuberkel solche cylinderförmige, kompakte Bazillenmassen gefunden habe, die sich, ihrer Lage und Form nach zu urteilen, in den Nierenkanälen entwickelten. Diese Untersuchungen erwecken aber

vorläufig bloß einen Verdacht in dieser Richtung hin, ich werde daher etwa bei einer anderen Gelegenheit darüber berichten, wenn unsere bisherigen Erfahrungen mit weiteren Fällen ergänzt sind und die Möglichkeit sich bietet, in dieser Frage Stellung zu nehmen, die auch vom Standpunkte der Entstehung der menschlichen Nierentuberkulose von größter Wichtigkeit ist.

---

## IX.

### **Über benigne Melanome („Chromatophorome“) der Haut — „blaue Naevi“.**

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik zu Bern.)

Von

Max Tièche

von Reconvillier, Assistenzarzt der Klinik.

(Hierzu Tafel XI.)

---

Einer Anregung des Herrn Prof. Jadassohn folgend, habe ich eine bestimmte Art von dunkelblauen Flecken auf der Haut, welche ihm schon längst als eigentümlich aufgefallen waren und die er nur einem allgemeinen Eindruck folgend als „blaue Naevi“ zu bezeichnen pflegte, über deren Struktur er aber weder aus der Literatur noch aus eigener Erfahrung etwas wußte, einer genaueren histologischen Untersuchung unterworfen.

Im Verlaufe eines Zeitraumes von acht Monaten hatte ich ungefähr 17 mal Gelegenheit, diese Pigmentflecke zu beobachten. Histologisch habe ich 9 solche Gebilde von blauer bis blau-schwarzer Farbe untersucht. Drei weitere Flecke, welche ich excidierte, hatten keine eigentlich schwarzblaue Farbe und stimmten auch in anderen Beziehungen nicht mit dem typischen klinischen Bilde, das ich von dem speziellen Gegenstand meiner Untersuchung geben werde, überein. Ich komme auf sie später noch zu sprechen.

Klinisch sind die Flecke scharf begrenzt, von etwa schiefer-blauer, bald mehr bald weniger intensiver Farbe. Meist ist der