

- Fig. 16. Knorpelzelle aus dem Hyposternum des Frosches; Konservierung in Chromosmiumsäure nach Benda; Tinktion mit Eisenhämatoxylin; größere und kleiner Granula.
- Fig. 17. Objekt und Methoden wie bei Fig. 16; feine Granula im Plasma der Knorpelzelle und in der sichelförmigen perizellulären Lage.
- Fig. 18. Objekt und Methoden wie bei Fig. 16; an der Kapsel haftende perizelluläre Schicht.
- Fig. 19. Knorpelzelle aus dem Episternum des Frosches; Formolhärtung; Sudanfärbung; einzelne lipofere Granula.
- Fig. 20. Objekt und Methoden wie bei Fig. 19; mehrere lipofere Granula.
- Fig. 21. Objekt und Methode wie bei Fig. 19; zahlreichere lipofere Granula.

---

## XVII.

### Über Entartungs- und Heilungsercheinungen in der Amyloidniere.

(Aus dem Pathologischen Institut in Köln.)

Von

Dr. Richard Sarrazin,  
chem. Assistenten am Institut.  
(Hierzu eine Textabbildung.)

---

#### I. Entartungsvorgänge.

Die von Altmann festgestellte Tatsache, daß sich im Protoplasma der gesunden Körperzelle feinste Körnchen, die sog. Granula, finden, hat sich auch die pathologische Anatomie nutzbar gemacht. In dieser Richtung liegen im besondern für die Nierenzellen Untersuchungen von Burmeister<sup>6</sup>, Landsteiner<sup>8</sup>, Pfister<sup>10</sup> und Raubitschek<sup>12</sup> vor.

Alle fanden übereinstimmend eine unter krankhaften Verhältnissen auftretende Veränderung in der Körnelung der Nierenepithelien, vorzugsweise der Epithelzellen der gewundenen Harnkanälchen, die sie als einen regressiven Vorgang deuten. Während Burmeister, Landsteiner und Pfister diese Verhältnisse für verschiedene Formen von Nierenerkrankung untersuchen, streift Raubitschek im besondern kurz die Körnerbildung in den Epithelien der Amyloidniere, die auch Landsteiner und Pfister vergleichsweise untersucht haben. Die letztgenannten drei Beobachter sind auf die Eigenart der Granulabildung gerade in der Amyloidniere nicht ausführlich eingegangen. Raubitschek erwähnt nur ganz kurz gequollene Epithelien, die ein deutlich grobgekörnertes Protoplasma zeigen. Landsteiner

und Pfister haben nur je einen Fall von Nierenamyloidose genauer beschrieben, so daß sie die charakteristischen Merkmale dieser Verhältnisse in der Amyloidniere nicht beobachten konnten.

Es ergab sich, daß in den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen amyloid veränderter Nieren stets „Körnchen“ gefunden wurden, die größer als die Altmannschen Granula, zum Teil in Reihen, zum Teil ganz unregelmäßig in den Epithelien angeordnet waren. Die Epithelzellen selber schienen dabei geschwellt und buckelförmig in die Lichtung des Harnkanälchenquerschnittes vorspringend.

Mein Chef, Herr Professor Dr. Jores, dem ich schon an dieser Stelle für die Anregung, die er mir hat zuteil werden lassen, und für die liebenswürdige Überlassung des Materials meinen verbindlichsten Dank ausspreche, machte mich darauf aufmerksam, daß in diesen Epithelzellen sich oft eine große Menge (im gefärbten Gefrierschnitt) glänzender Kügelchen von verschiedener Größe findet, die keine Ähnlichkeit mit Körnern mehr haben.

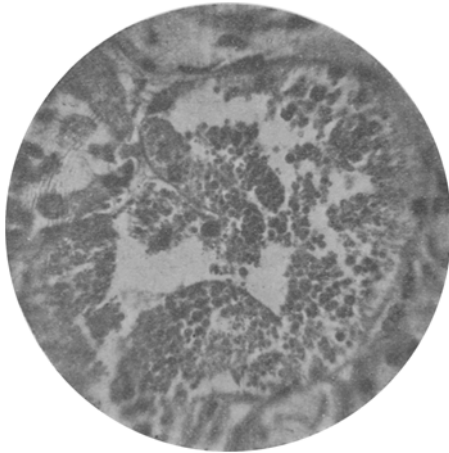
In den Lehrbüchern der speziellen pathologischen Anatomie ist von dieser auffallenden Erscheinung nichts erwähnt (Birch-Hirschfeld, Schmaus, Orth, Kaufmann, Ribbert, Ziegler; Rosenstein<sup>15</sup>). Die in Frage stehenden Epithelveränderungen habe ich an 11 Fällen von Amyloidniere genauer untersucht. Dabei handelt es sich ätiologisch achtmal um Lungen- oder Knochentuberkulose, einmal um tertiäre Lues, einmal um Schrumpfniere (Wichmann<sup>19</sup>, Schnaar<sup>16</sup>); in einem Falle blieb die Ätiologie unklar, wenn wir nicht eine bei der Leichenöffnung gefundene Eierstockzyste für die Amyloidose verantwortlich machen wollen (Wichmann a. a. O.). Das häufige, fast regelmäßige Vorkommen dieser Veränderungen bei der Amyloidniere wird aber noch durch eine Reihe weiterer, weniger eingehend untersuchter Fälle erhärtet. Zum Vergleiche habe ich ferner mehrere Fälle von vorwiegend parenchymatösen oder interstitiellen Erkrankungsformen der Niere untersucht, die keine amyloide Entartung zeigen.

Das Alter der Nieren schwankt zwischen 12 und 63 Jahren. Die Ausdehnung der amyloiden Entartung in anderen Organen ist verschieden groß: in 8 Fällen besteht gleichzeitig Amyloidose der Milz, in einem Falle sind Leber und Nebennieren mitergriffen, in einem weiteren Falle ist neben Milz und Nieren die Darmwand amyloid entartet; nur ein Fall zeigt Beschränkung der Entartung auf die Nieren.

Möglichst frische Nierenstückchen wurden in Formalin, Zenkerscher Flüssigkeit und ein Teil im Altmannschen Gemisch fixiert, eventuell in aufsteigendem Alkohol gehärtet und in Paraffin eingebettet oder mit dem Gefriermikrotom geschnitten. Die Färbung habe ich auf Amyloid (im allgemeinen Methylviolet), Fett (Scharlach-R oder Sudan III), Hämatoxylin-Eosin, van Gieson beschränkt; einzelne Schnitte wurden nach Altmann und Benda (Eisenhämatoxylin) gefärbt.

Ich gehe zunächst auf die Veränderungen in dem Protoplasma der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen ein. Ich habe bestätigt gefunden, daß sich in einem Teil dieser Epithelzellen eine ganz charakteristische Veränderung im Bau des Protoplasmas beobachten läßt. Andere Entartungserscheinungen in den untersuchten Nieren, die durch fettige Degeneration, Absterben und Abschuppung der Epithelien, Anfüllung der Harnkanälchenlichtungen mit Gewebetrümmern usw. gekennzeichnet sind, übergehe ich dabei zunächst. Der erhobene Befund ist folgender:

Die Epithelzellen der gewundenen Harnkanälchen, die weit in die Harnkanälchenlichtung vorgebaucht erscheinen, sind angefüllt mit einer großen



Menge von homogenen, glänzenden Körperchen, die meist rund oder auch oval sind. Sie sind durchscheinend, bei der Untersuchung im frischen Zustande gelbgrünlich schimmernd, fast wie rote Blutkörperchen, nur viel weniger intensiv. Ihre Größe schwankt zwischen kleinsten Körperchen und solchen, die die Größe des Kernes der Epithelzelle erreichen. Schon auf den ersten Blick hat man den Eindruck, als sei die ganze Zelle mit Tropfen angefüllt.

Es lassen sich überall deutlich zwei verschiedene Grade dieser Veränderung erkennen; einmal handelt es sich um Epithelien, die bläschenförmig in die Lichtung des Harnkanälchens vorspringen, mit derartigen Körperchen vollständig erfüllt sind und eine unbeschädigte Membran besitzen. Andererseits aber — und das ist offenbar ein vorgeschrittenes Stadium des beschriebenen Vorganges — findet man Epithelien, deren der Lichtung zugekehrter Saum durchbrochen erscheint, so daß die Körperchen nicht mehr in der Zelle allein, sondern teilweise nun unregelmäßig zerstreut im Lumen liegen.

Das Verhalten der Kerne dieser Epithelien ist verschieden: nur ein kleiner Teil zeigt noch das mikroskopische Bild des gesunden Kernes (deutliche Membran, Kerngerüst und Kernkörperchen.) Die meisten Kerne sind abgeblaßt, erscheinen wie homogene blaßgefärbte Scheiben, oder sie sind verkleinert, unregelmäßig begrenzt und diffus tief dunkel gefärbt, so daß die Unterscheidung der Bestandteile unmöglich ist. Wieder in anderen Fällen — vor allem bei durchbrochener Zellmembran — sind sie gar nicht mehr nachzuweisen.

Die vorstehende Abbildung gibt einen Teil dieser Verhältnisse ziemlich deutlich wieder; sie ist nach einem Mikrophotogramm (Färbung mit Benda's Eisenhämatoxylin) angefertigt und zeigt ein im Querschnitt nierenförmiges Harnkanälchen, dessen Epithelien — zumal auf beiden Seiten des „Hilus“ — zerfallen erscheinen, während an einer Epithelzelle der Saum noch deutlich zu sehen ist. Wie die Abbildung zeigt, haben die Gebilde runde bis ovale Formen. Die gefärbten Schnitte lassen besonders bei den mittelgroßen und größten Körperchen deutlich erkennen, wie die Mitte dieser Gebilde stärker gefärbt ist als die Peripherie und wie die Stärke der Färbung vom Zentrum zu den Randpartien allmählich abnimmt. Danach haben wir es also mit Gebilden zu tun, die kugelig sind oder die Form einer abgeplatteten Kugel haben.

Daß es sich hierbei nicht um „Körner“, z. B. im Sinne der Altmann'schen Granula, handeln kann, beweist unzweifelhaft das mikroskopische Bild und vor allen Dingen der Befund, daß sich bei der Altmann-Färbung stets noch Altmann'sche Granula in unveränderter Form in den beschriebenen Epithelien finden.

Raubitschek (a. a. O.) spricht nur von „grob gekörntem Protoplasma“, während Landsteiner und Pfister (a. a. O.) die Bezeichnung „Granula“ und „Tropfen“ nebeneinander anwenden. Mit dem Begriff „Granulum“ ist aber für uns die Vorstellung des festen Aggregatzustandes verbunden, während es mir für die in Frage kommenden Gebilde mehr als zweifelhaft erscheint, daß sie in physikalischem Sinne „feste“ Körper darstellen. Die Entscheidung dieser Frage ist schwer, zumal durch die Untersuchungen von A. Fischer<sup>7</sup> und E. Albrecht<sup>1, 2, 3</sup> ganz neue Gesichtspunkte für die Diagnose der feineren Zellenveränderungen aufgestellt worden sind.

So hat Albrecht darauf aufmerksam gemacht, daß bei der Beurteilung derartiger Bilder stets die Möglichkeit einer Ausfällung während der Fixation in Betracht gezogen werden muß. Ich habe nun ganz frische Nierenstückchen ohne vorherige Fixation mit dem Gefriermikrotom geschnitten und dann in destilliertem

Wasser untersucht; dabei haben sich genau dieselben Bilder innerhalb der Epithelzellen gefunden, während die Lichtungen der Harnkanälchen naturgemäß keine Tropfen aufwiesen. Die Gebilde haben ohne und mit Fixation (und zwar mit drei verschiedenen Fixierungsflüssigkeiten) ganz gleichmäßig dieselbe Form bewahrt, so daß in diesem Falle eine fällende oder entmischende Wirkung auch des Wassers (Albrecht) ausgeschlossen werden kann.

Somit ist es wohl sicher, daß es sich bei den tropfigen Gebilden jedenfalls nicht um durch die Fixation entstandene Artefakte handelt.

Eine „tropfige Entmischung“ des Protoplasmas, wie sie von Albrecht (a. a. O.) beschrieben ist, liegt hier nicht vor. Albrecht hat seit längerer Zeit nachdrücklich darauf hingewiesen, daß bei dem Studium des Zellbaues in viel weitgehendem Maße als bisher die physikalischen Verhältnisse berücksichtigt werden müssen. Er hat die Grundfrage gestellt: Welchem Aggregatzustande gehören die Bildungen an, die wir als die gewöhnlichen Zellbestandteile bezeichnen? Und auf Grund seiner Untersuchungen an der überlebenden Zelle hat Albrecht gezeigt, daß das Protoplasma sich bei Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung aus dicht gemengten kleinen Tröpfchen zusammengesetzt zeigt, die eine fettähnliche, „lipoid“e“ Oberflächenschicht besitzen und in einer flüssigen Grundsubstanz nach Art einer Emulsion suspendiert sind.

Während aber bei der Fixation dieser durch die Kochsalzlösung herbeigeführten „tropfigen Entmischung“ stets ausgesprochene Wabenstrukturen auftreten, das Zentrum des Tropfens also als Lichtung der Wabe imponiert, zeigen die Tropfen in der Amyloidniere bei Fixation und Nichtfixation ein gleichartiges Verhalten: sie behalten ihre Form unter allen Verhältnissen bei.

Über die chemische Beschaffenheit der tropfigen Gebilde läßt sich etwas Bestimmtes nicht sagen. Irgend eine für sie charakteristische mikrochemische Reaktion habe ich nicht finden können; sie färben sich — wie alle hyalinen und kolloiden Stoffe — mit den sauren Anilinfarben (Eosin, Pikrinsäure, Säurefuchsin) sehr intensiv, ebenso mit Bendas Eisenhämatoxylin. Bei der Untersuchung im ungefärbten Zu-

stande zeigen die Tropfen weder bei Wasser- oder Glyzerineinbettung noch bei Untersuchung in Brunnenwasser unter Zusatz von konzentrierter Essigsäure oder Kalilauge irgend eine Veränderung. Auch das Einlegen ungefärbter Gefrierschnitte für mehrere Stunden in Ätheralkohol zu gleichen Teilen verändert ihr Aussehen nicht.

Die tropfigen Gebilde als physiologische Absonderungsprodukte anzusehen, ist nicht angängig, da die betreffenden Zellen unzweifelhaft im Untergang begriffen sind. Vielmehr dürften wir es mit einer Entartungserscheinung zu tun haben, die vielleicht dadurch entsteht, daß bei Amyloidose durch die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen irgend ein schädlicher Stoff ausgeschieden wird, der nach kürzerer oder längerer Zeit durch Einwirkung auf das Protoplasma die Zelle unter den eben beschriebenen Erscheinungen vernichtet, ähnlich wie es bei akuten Vergiftungen häufig zu schweren degenerativen Veränderungen kommt. Es liegt im Wesen und Verlauf der Amyloiderkrankung, daß hier die Vernichtung der Epithelien langsam und unter weniger stürmischen Erscheinungen vor sich geht, dafür aber stetig unterhalten wird.

Wir haben ja in den gewundenen Harnkanälchen absondernde Epithelien vor uns (Ribbert), und gerade auch körperfremde Stoffe werden von ihnen ausgeschieden (Biberfeld<sup>5</sup>). Tatsächlich finden wir nun an einem Teil gerade dieser Epithelien alle Zeichen des fortschreitenden Zerfalls: Die gewohnte Protoplasmastruktur ist verschwunden; an ihre Stelle ist eine große Zahl homogener kugliger Gebilde getreten. Die Kerne sind zum größten Teil verkleinert, unregelmäßig begrenzt und intensiv dunkel gefärbt — Zeichen der Verdichtung und des dadurch eingeleiteten Kernschwundes — oder sie haben ihre Färbbarkeit teilweise oder ganz eingebüßt.

Das mikroskopische Bild der Zellen bei noch nicht durchbrochener Zellenmembran erweckt durch die starke buckelförmige Vorwölbung in das Lumen des Kanälchens und durch die pralle Füllung den Eindruck, als sei der Zellinhalt in Quellung begriffen, als steige infolge davon der intrazelluläre Druck beständig, bis die Zellwand an der nachgiebigsten — der dem Lumen zugekehrten — Stelle berstet und den Zellinhalt zum Teil in die Lichtung entleert.

Ich möchte diese Erscheinungen — nach den bei den verschiedensten Fixierungen gleichartigen mikroskopischen Bildern zunächst vom rein morphologischen Standpunkt aus — im folgenden kurzweg als „tropfige Entartung“ des Protoplasmas bezeichnen.

Hierbei betone ich besonders, daß mit der Bezeichnung „tropfige Entartung“ nicht etwa ein anatomischer Name vorgeschlagen werden soll. Bei der Wahl eines Namens wäre selbstverständlich nicht das morphologische Verhalten maßgebend, sondern wir müßten eine Bezeichnung nach dem Wesen der Entartung wählen, etwa hyaline oder kolloide Entartung des Protoplasmas. Doch möchte ich mich bei der Unsicherheit unseres Wissens in diesem Punkt eines abschließenden Urteils enthalten.

Die Frage, ob es sich bei der tropfigen Entartung vielleicht um trübe Schwellung oder um fettige Degeneration handelt, läßt sich leicht beantworten. Fettige Degeneration zunächst ist auszuschließen: Die Tropfen färben sich mit Fettfarbstoffen gar nicht und zeigen sich auch nach stundenlanger Behandlung mit Ätheralkohol zu gleichen Teilen völlig unverändert.

Dagegen finden sich bei der beschriebenen Entartung, wie bei der trüben Schwellung, Tropfen, mit denen die Zelle ausgefüllt ist. Es müßte sich dann um eine sehr großtropfige Form der trüben Schwellung handeln. Aber auch hier liegen — zunächst morphologische — Verschiedenheiten vor: Die Tropfen sind von ganz verschiedener Größe und weit größer als bei der trüben Schwellung. Sie sind nicht als feinste Spritzer regelmäßig in der ganzen Zelle verteilt und lassen sie nicht wie bestäubt erscheinen. Im Gegenteil: bei schwacher Vergrößerung fallen im frischen und im gefärbten Schnitt tropfig entartete Bezirke sofort durch ihre Helligkeit und Durchsichtigkeit auf, die auch bei starken Vergrößerungen nicht an Stärke verlieren.

Als ein Haupterfordernis für die Diagnose der trüben Schwellung gilt allgemein die Aufhellung des Protoplasmas bei Zusatz von Essigsäure durch Auflösung der Tröpfchen. Wie ich schon erwähnte, trifft auch dies für die tropfige Entartung nicht zu. Die Tropfen bleiben bei Essigsäurezusatz unverändert.

Nun haben in den mehrfach erwähnten Arbeiten Landsteiner<sup>8</sup> und Pfister<sup>10</sup> verschiedene Erkrankungsformen der

Niere auf die Granulabildung hin untersucht und beschreiben für die Fälle von Amyloidniere (es sind deren im ganzen zwei) diese Veränderungen der Epithelien in ganz typischer Weise; bei keiner anderen Nephrose fanden sie so große „Granula“, die beide in diesem Falle sogar ebenfalls „Tropfen“ nennen.

Wie gesagt, bleiben über die chemische Natur der Tropfen infolge ihres positiven Verhaltens allen möglichen Farbstoffen und ihrer Unveränderlichkeit chemischen Einflüssen gegenüber Zweifel bestehen. Ich will darum schon hier auf das Verhältnis eingehen, das zwischen der Ausbreitung der tropfigen Entartung und der Menge der in derselben Niere vorhandenen hyalinen Zylinder besteht. Das wäre ein Weg, der uns einen Aufschluß über ihre chemische Beschaffenheit näher rücken könnte. P f i s t e r (a. a. O.) hat festgestellt, daß „durchweg mit der wachsenden Anzahl der Granula auch ein größerer Reichtum des Präparates an Zylindern Hand in Hand ging“. Diesen Befund, der von P f i s t e r auch für andere Erkrankungen als die Amyloidose festgestellt ist, habe ich bei der Amyloidniere nicht bestätigt gefunden. P f i s t e r glaubt nach seinen Beobachtungen und folgt damit der Annahme B u r m e i s t e r s (a. a. O.), daß die Zellgranula sich am freien Rande der Zelle anhäufen, in das Harnkanälchenlumen austreten, hier zu größeren „Klumpen“ zusammensintern, die endlich ganz in hyaline Zylinder übergehen. Dabei ist als selbstverständlich vorauszusetzen, daß die Tropfen nicht etwa allein die Zylinder bilden, sondern daß sie dem aus dem Kapselraum stammenden Transsudat beigemischt werden. Auch ich glaube, daß den Tropfen im Endstadium des Prozesses, d. h. nach Berstung der Zellmembran, eine Mitwirkung an der Zylinderbildung nicht abzusprechen ist. Dazu kommt, daß Tropfen und Zylinder sich gleichartig färben; nur ist der Farbenton bei den Zylindern — infolge der auf dem Wege zu den Sammelröhren eingetretenen Wasserentziehung — etwas dunkler. Diese Erscheinung tritt bei allen Färbungen deutlich und gleichmäßig hervor.

Wir müssen uns also — bei dem Fehlen einer spezifischen mikrochemischen Reaktion und der färberischen Übereinstimmung zwischen Tropfen und Zylindern — vorläufig darauf beschränken, die Tropfen in die große Gruppe der hyalinen und kolloiden (A l - b r e c h t) Substanzen einzureihen.



Was nun die Lokalisation der tropfigen Entartung innerhalb der verschiedenen Nierenbezirke angeht, so ist zunächst festzustellen, daß ich sie lediglich auf die gewundenen Harnkanälchen beschränkt gefunden habe, sie zeigt sich also nur in der Rinde. Ihre Ausdehnung ist sehr verschieden. In einem Harnkanälchenquerschnitt ist sie — wenn überhaupt — in allen Epithelzellen in gleicher Stärke vorhanden. Oft findet man sie in größeren Herden, oft sind nur vereinzelte Harnkanälchenquerschnitte tropfig entartet. Dabei sind meistens beide Entartungsstufen nebeneinander vorhanden, wobei die eine oder andere überwiegt. Für diese so ganz verschieden starke Ausbreitung der Entartung, die auch mit der Stärke der Amyloidose nicht parallel geht, fehlt uns ebenso eine Erklärung wie für das unregelmäßige Verhalten der fettigen Degeneration.

Nur in zwei Fällen habe ich die tropfige Entartung nicht mit Sicherheit nachweisen können. Im ersten Falle handelte es sich um ganz geringe amyloide Entartung der Glomeruli. Erscheinungen von fettiger Degeneration fanden sich an den gewundenen Harnkanälchen überhaupt nicht, das interstitielle Gewebe war ganz intakt. — Im zweiten Falle war die tropfige Entartung höchst wahrscheinlich nicht mehr nachzuweisen, weil neben allgemeiner stärkster Amyloidose nur noch ein kleiner Rest von atrophischem, teilweise in Verfettung begriffenem Parenchym in dem außerordentlich stark vermehrten interstitiellen Bindegewebe vorhanden war.

Wie lange und in welcher Stärke beim ersten Auftreten der tropfigen Entartung die Grundkrankheit und die dadurch bedingte Amyloidose bestanden haben muß, läßt sich nach diesem vereinzelten Befunde nicht mit Bestimmtheit sagen. Jedenfalls tritt die amyloide Entartung früher als die tropfige zutage.

Dieser Umstand veranlaßt zu der Frage, ob die tropfige Entartung eine unmittelbare Folge der Amyloidose ist oder ob sie andere Ursachen hat. Man ist zunächst versucht, an eine amyloide Degeneration der Epithelien selbst zu denken. Abgesehen davon, daß tropfig entartete Zellen niemals die spezifische Amyloid-Farbenreaktion geben, finden sich unter den überaus zahlreichen Untersuchungen über die Amyloiderkrankung nur drei Beobachtungen (von Rindfleisch, Jürgens und Kyber),

die amyloid entartete Epithelien gesehen zu haben glauben. W i c h m a n n (a. a. O.) ist in seiner umfassenden Zusammenstellung der diesbezüglichen Untersuchungsergebnisse zu dem sicheren und berechtigten Schluß gekommen, „daß die Amyloidsubstanz stets interstitiell liegt und die anderen Befunde auf Täuschungen beruhen“.

Angenommen aber, die Entartung der Epithelien wäre eine unmittelbare Folge der Amyloidose, so könnte es sich nur um eine Ernährungsstörung durch die amyloid entarteten Gefäße handeln. R a u b i t s c h e k (a. a. O.) hat sich aber an Serienschnitten überzeugt, daß die von der Amyloidose betroffenen Gefäße nicht in ihrem ganzen Verlauf, sondern nur stellenweise entartet sind, so daß also nur bei sehr starker, das Gefäß auf größere Strecken in ganzer Zirkumferenz betreffender Amyloidose eine Undurchgängigkeit bewirkt würde. Daß aber auch bei ausgedehnter Gefäßentartung der Weg für den Blutstrom noch frei bleibt, habe auch ich aus injizierten Präparaten unzweifelhaft feststellen können.

All das läßt es mehr als zweifelhaft erscheinen, daß im vorliegenden Falle lediglich durch Ernährungsstörungen aus mechanischen Ursachen die parenchymatösen Veränderungen hervorgerufen werden, und legt die Frage nahe, ob es sich dabei nicht um Einflüsse handelt, die zwar auch auf dem Weg durch die Körperflüssigkeiten zu den Epithelien gelangen, die aber nicht durch die Menge, sondern die Beschaffenheit der ernährenden Flüssigkeit gegeben sind.

v. R e c k l i n g h a u s e n<sup>13</sup> hat die Ansicht vertreten, daß bei der Amyloidose ein „Agens“, das aus dem lokalen Krankheitsherde dem Blute zugeführt ist, von gewissen Gewebe- und Zellarten fixiert, und daß dadurch eine „Zerlegung des Protoplasmas“ veranlaßt wird. Diese Erklärung scheint mir weniger für die Amyloiderkrankung, die sich lediglich auf das Interstitium beschränkt, als für die bei der Amyloidose auftretenden Entartungen des Parenchyms Berechtigung zu haben.

Die klinischen und anatomischen Erfahrungen über die Ätiologie der Amyloiderkrankung und die Forschungsergebnisse der Bakteriologie lehren, daß durch die Grundkrankheit in den meisten Fällen Giftstoffe hervorgebracht werden, mögen es nun durch Gewebeerfall oder Bakterien oder durch beides produzierte

Toxine sein. Diese Toxine werden, im Blute kreisend, von den sezernierenden Epithelien der Niere — eben den der gewundenen Harnkanälehen —, die schon durch die chronische Anämie, herabgesetzten Stoffwechsel (Wichmann, a. a. O.) in ihrer Widerstandsfähigkeit beeinträchtigt sind, ausgeschieden und üben dabei auf die Epithelien selber ihre Giftwirkung aus und vernichten sie.

Albrecht hat uns gezeigt, wie durch Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung eine tropfige Entmischung des Protoplasmas in der überlebenden Zelle herbeigeführt wird. „Gleichviel ob es vorher scheinbar strukturlos gewesen, oder eine Netzstruktur, ob es wie am Basalsaum der Nierenepithelien eine Basalstäbchenstruktur gezeigt hatte, wies es beim Einwirken der Salzlösung eine gleichmäßige Zusammensetzung aus derartigen Tröpfchen auf.“

Ganz ähnlich könnte unter dem Einfluß der Toxine die tropfige Entartung zustande kommen. Die Rolle der physiologischen Kochsalzlösung übernehmen hier die im Blutserum gelösten Toxine.

Wie ich schon hervorgehoben habe, kann es sich qualitativ nicht um eine Tropfenbildung im Sinne Albrechts handeln; dazu ist der Unterschied in der Morphologie der fixierten tropfigen Entmischung und Entartung zu auffallend. Bei der Entmischung haben wir Tropfen vor uns, die lediglich in den der Oberfläche zunächst gelegenen Teilen eiweißartige Stoffe angehäuft enthalten, die im Durchschnitt durch den fixierten Tropfen ringförmig gefällt erscheinen. Die Mitte des Tropfens bleibt dabei als eine Lücke im fixierten Bild. Anders bei der tropfigen Entartung: Hier müssen wir nach den beschriebenen mikroskopischen Bildern bei Fixation annehmen, daß die gefällten eiweißartigen Stoffe an allen Stellen des Tropfens in gleicher und — nach der Intensität der Färbung — hoher Konzentration gelöst sind, so daß es bei der Fixierung nicht zu Lückenbildungen kommen kann.

Ob in unserem Fall die Bildung einer Art von Emulsion in Frage kommt, läßt sich nicht entscheiden, weil ich weder über eventuell vorhandene lipoide Oberflächenschichten noch über die Grundflüssigkeit, in der die Tropfen suspendiert wären, etwas aussagen kann. Wahrscheinlich ist, daß auch hier eine entmischende Wirkung auf das Protoplasma ausgeübt wird, d. h. daß es durch den Einfluß der Toxine aus einer mehr homogenen Mischung in ein mechanisches Gemenge nicht mischbarer Lösungen verwandelt

wird, deren eine in der anderen tropfenförmig suspendiert ist — ähnlich den Beobachtungen, wie sie A. Fischer bei seinen Versuchen mit Fällungen aus Eiweißlösungen gemacht hat.

Bei der Annahme dieser Entstehungsart der tropfigen Gebilde können wir sie unter Würdigung auch der morphologischen Erscheinungen mit großer Wahrscheinlichkeit als dem flüssigen Aggregatzustand angehörend bezeichnen, so daß der Name „tropfige Entartung“ nicht nur in morphologischer, sondern auch in physikalischer Hinsicht berechtigt erscheint.

Da die Zellen bei der tropfigen Entartung mit dem Kern zugrunde gehen, wäre es denkbar, daß in den Tropfen für die Zelle lebenswichtige Substanzen ausgefällt werden, und daß die dadurch eingetretene Entwertung des Protoplasmas seine Wechselbeziehungen mit dem Kern in nachteiliger Weise beeinflußt.

Noch entzieht sich dies alles unserer genauen Kenntnis; ich glaube aber, daß wir später auch diese Vorgänge werden deuten können, wenn auf dem von Albrecht gewiesenen Wege stetig weitergearbeitet wird.

In der Annahme einer solchen Toxinwirkung bestärkt mich auch der Befund, den ich in drei vergleichsweise untersuchten Fällen von Nierenerkrankung bei allgemeiner Sepsis (eine interstitielle, zwei parenchymatöse Erkrankungsformen) erhoben habe. Dabei ist eine ganz erhebliche Toxinwirkung außer Zweifel. Hier fand sich ohne Amyloidose dieselbe tropfige Entartung wie in der Amyloidniere, nur nicht in derselben Ausdehnung, was sich mit der kürzeren Dauer der Erkrankung erklärt. — In allen anderen mituntersuchten Nephrosen mit vorwiegender Beteiligung des Parenchyms oder des Interstitiums war die tropfige Entartung nicht vorhanden.

Diese Tatsachen legen den Wunsch nahe, durch ausgedehntere Untersuchungen in dieser Richtung festzustellen, ob die Annahme, daß wir es bei der tropfigen Entartung mit der Wirkung einer toxischen Schädlichkeit zu tun haben, berechtigt ist.

Die eben beschriebene Entartung ist in der Amyloidniere fast regelmäßig und meist in großer Ausdehnung vorhanden. Wie wir gesehen haben, beteiligt sich die tropfige Entartung höchst wahrscheinlich auch an der Zylinderbildung. Das alles läßt darauf schließen, daß die erwähnte Entartung im Verein mit der Amyloid-

veränderung und der fettigen Degeneration den Funktionsstörungen der Niere bei Amyloidose zugrunde liegt.

Im Anschluß daran bespreche ich kurz das Intensitätsverhältnis zwischen tropfiger Entartung einerseits und fettiger Degeneration nebst interstitiellen Veränderungen anderseits, soweit sich überhaupt Beziehungen haben beobachten lassen.

Alle einschlägigen Arbeiten ergaben für die fettige Degeneration in der Amyloidniere, daß diese Entartung ein außerordentlich wechselvolles Verhalten zeigt — weniger in ihrer Lokalisation als in ihrer Stärke. Vergleicht man die verschiedenen Angaben miteinander, so ergibt sich, daß mit Vorliebe die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen betroffen sind (Wagner<sup>18</sup>, Orth, Kaufmann), während aber auch die übrigen epithelialen Bestandteile (Glomeruli, Kapselepithel) und das Interstitium fettig entartet sein können (Ribbert, Ziegler). In meinen Präparaten sind vorzugsweise die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen der Sitz der Entartung, wobei sie oft regellos in der ganzen Rinde zerstreut ist, oft auch eine mehr herdförmige Anordnung zeigt, wie Ribbert sie beobachtet hat. Nur in dem schon kurz erwähnten Fall von schwacher Amyloidose, der keine tropfige Entartung nachweisen läßt, ist die Fettreaktion auf die Epithelien der geraden Harnkanälchen beschränkt. Doch erscheint es mir fraglich, ob es sich hier um Degenerationserscheinungen handelt — ob wir es nicht vielmehr mit einer Fettinfiltration (Löhlein<sup>9</sup>) zu tun haben.

Als besonderer Befund ist hier hervorzuheben, daß nur ganz selten tropfige und fettige Entartung in denselben Epithelien gleichzeitig auftreten. Ist das der Fall, so findet man immer wieder dasselbe Bild. Das Fett sitzt in Form von feinsten Spritzern und Tröpfchen, in einem schmalen Saum angeordnet, der Basis der Zelle auf, während der übrige Zelleib nur von homogenen Tropfen eingenommen wird. Die seltene Beobachtung derartiger Bilder macht die Entscheidung, daß in diesen Fällen beide Erscheinungen koordiniert sind, oder in einem ursächlichen Abhängigkeitsverhältnis zueinander stehen, sehr schwer, welche von beiden Degenerationen die primäre ist.

Die Veränderungen im Interstitium der Amyloidniere will ich nur ganz kurz streifen, da sich irgendwelche

Anhaltspunkte, die zur Klärung dieser Frage beitragen könnten, nicht ergeben haben. Während es auf der einen Seite keinem Zweifel unterliegen kann, daß bei jahrelangem Bestehen der Amyloidose mit Entartungszuständen im Parenchym das Interstitium sekundär geschädigt wird (K a u f m a n n), stehen andererseits eine Reihe von Untersuchern auf dem Standpunkte, daß — zumal bei der sog. Amyloidschrumpfniere — die Amyloidose als Folgeerscheinung der Bindegewebsvermehrung aufzufassen ist (L i t t e n C o h n h e i m , O r t h , S c h n a a r). Andere wieder (K l e b s , O r t h) geben zu, daß beide Veränderungen koordiniert sein können. Hier vermögen nur größere Untersuchungsreihen unter Würdigung aller in Betracht kommenden ursächlichen Gesichtspunkte Aufklärung zu schaffen.

Ich hatte bereits kurz vermerkt, daß einer meiner Fälle, der außerordentlich hochgradige Schrumpfung darbietet, die tropfige Entartung vermissen läßt. Zwei weitere Fälle mit minder starker, aber auch schon recht erheblicher Vermehrung des Bindegewebes lassen tropfig entartete Epithelien nur in mäßiger Zahl erkennen. Demnach scheint es, als nähme mit der Ausbreitung der interstitiellen Wucherung die tropfige Entartung an Stärke ab. Diese Erscheinung findet ihre einfache Erklärung darin, daß mit dem Wachsen des Bindegewebes ein immer größerer Teil des Parenchyms zugrunde geht. Und da überhaupt nur ein Teil der Epithelien tropfig entartet, sinkt ihre Zahl beständig, bis sie bei hochgradiger Schrumpfung überhaupt verschwinden.

## II. Heilungsercheinungen.

Bei der Untersuchung der Amyloidnieren habe ich weiterhin festzustellen versucht, ob sich in amyloid entarteten menschlichen Nieren Vorgänge beobachten lassen, die auf einen Wiederersatz verloren gegangenen Parenchyms hindeuten.

Aus klinischen Erfahrungen wissen wir, daß akute Nierenentzündungen, die beispielsweise nach Infektionskrankheiten auftreten, heilen können, d. h. im klinischen Sinne: Die für die Nierenkrankung charakteristischen Zeichen schwinden, die Harnabsonderung kehrt auch qualitativ wieder zur Norm zurück. Die anatomische Grundlage für derartige, beim Menschen auftretende Hei-

lungen bleibt uns dabei aus leicht ersichtlichen Gründen unbekannt. Darum haben sich viele Untersucher des Tierexperimentes bedient, um bei Nierenaffektionen eventuell auftretende Heilungsprozesse auch pathologisch-anatomisch verfolgen zu können. Dabei haben sie entweder die Niere mechanisch verletzt und dann die an der Stelle des Traumas auftretenden Veränderungen fortlaufend beobachtet (Podwysotsky<sup>11</sup>, Ribbert, Barth<sup>4</sup> u. a.) — oder sie haben eine Nephritis im klinischen Sinne durch toxische Einwirkungen (Injektion von doppeltchromsaurem Kali, Thorel<sup>17</sup>) erzeugt und die gleichzeitig krank gemachten Tiere nach verschiedenen langen Zeiträumen getötet.

Hier tritt uns schon eine ungeheure Schwierigkeit für die Beurteilung von Heilungsvorgängen in der Amyloidniere entgegen. In all den angegebenen Fällen handelt es sich um eine *e i n m a l i g e*, mehr oder minder schwere Läsion des Nierengewebes, die stets bisher ganz gesunde und infolge dessen wesentlich widerstandsfähigere Tiere trifft. Und zwar liegen bei den traumatischen Verletzungen (Stich, Exzision) die Verhältnisse insofern besonders günstig, als hier vor allem ein narbiger Verschluß der Kontinuitätstrennung, erst in zweiter Linie eine Neubildung von Nierengewebe in Frage kommt. Anders bei den experimentell erzeugten toxischen Nephritiden: hier geht unter der Einwirkung des Giftes fast der größte Teil der absondernden Epithelien zugrunde, so daß hier die Hauptforderung die Bildung neuer, funktionstüchtiger Zellen ist.

Betrachten wir unter diesen Gesichtspunkten die Heilungsmöglichkeit der Amyloidniere, so müssen wir zugeben, daß in dieser Beziehung für die amyloid entartete Niere recht ungünstige Verhältnisse vorliegen. Hier handelt es sich um eine *D a u e r w i r k u n g* derselben Schädlichkeit, die die Amyloidose hervorgerufen und die im Verein mit dieser den betroffenen Körper durch chronische Anämie und herabgesetzten Stoffwechsel in seiner Widerstandsfähigkeit erheblich geschwächt hat. Die nachteilige Beeinflussung der Körperzellen, deren Ergebnis Wichmann (a. a. O.) in sinkender Oxydationsfähigkeit sieht, bleibt nicht aus. Sehr bemerkenswert scheint mir die von Podwysotski<sup>11</sup> in seinen Tierversuchen festgestellte Tatsache, daß bei kranken oder schlecht genährten Tieren die Regeneration ausblieb.

Auch bei der Amyloiderkrankung sind klinische Heilungen beobachtet worden. Wichmann (a. a. O.) hat eine Reihe solcher Fälle zusammengestellt und erwähnt als eigene Beobachtung zwei Amyloidosen infolge von Osteomyelitis, bei denen „Eiweiß im Harn auftrat (Nephritis war ausgeschlossen), ebenso Leberbeschwerden; beide Patienten wurden operiert. Die Wunden heilten unter feuchtem Blutschorf. Es verloren sich die Erscheinungen von seiten der Leber, ebenso schwand das Eiweiß aus dem Harn, und beide Patienten befanden sich nach einem Jahre noch vollkommen gesund.“ In diesen Fällen hat also wahrscheinlich die frühzeitige Beseitigung der ätiologischen Schädlichkeit bei beginnender Amyloidose — wie auch in anderen von Wichmann gesammelten Krankheitsgeschichten — zu einer Heilung im klinischen Sinne geführt. Dafür fehlen uns aber auch hier die anatomischen Belege.

Wenn wir daher über eventuell zu beobachtende anatomische Heilungsvorgänge bei der Amyloidentartung der Niere etwas ermitteln wollen, müssen wir die allgemeinen Gesetze der Regeneration neben den im Tierversuch festgestellten Reparationserscheinungen bei akuten Nephritiden mit der notwendigen Beschränkung zu verwerten suchen.

Thorel (a. a. O.) hat am Schlusse seiner Arbeit aus den im Tierversuch gewonnenen Ergebnissen die Nutzanwendung auf die menschliche Niere zu ziehen versucht. Er hat verschiedene Erkrankungsformen der menschlichen Niere auf Heilungsvorgänge untersucht und gefunden, daß man derartige Veränderungen am meisten bei chronischen, vorzugsweise das Parenchym betreffenden Erkrankungen, niemals bei akuten beobachten kann.

Auf die Tatsache, warum gerade in akuten Fällen Regenerationserscheinungen nicht zu finden sind, brauche ich hier nicht näher einzugehen. Ich will nur hervorheben, daß der umgekehrte Schluß — als handle es sich beim Fehlen von Heilungserscheinungen um akute Formen — selbstverständlich nicht erlaubt ist. Denn wir haben, abgesehen davon, daß bei Nierenamyloidose beim Tode wohl stets chronische Veränderungen vorliegen, noch eine ganze Reihe anderer Punkte zu berücksichtigen, mit denen das Fehlen von Reparationserscheinungen in ursächlichem Zu-



sammenhänge stehen kann und die nachher noch kurz ausgeführt werden sollen.

In meinen Fällen bieten die meisten Nieren chronische Erkrankungsformen mit vorwiegender Beteiligung des Parenchyms, eventuell mit Übergang in Schrumpfung dar — der nach Thorel günstigste Fall für die Beobachtung von Heilungserscheinungen. Bei der Mitteilung des in dieser Hinsicht erhobenen Befundes kann ich mich sehr kurz fassen.

Ich habe nämlich nur in einer Niere sicher Veränderungen gesehen, die das Bestreben anzeigen, zugrunde gegangenes Parenchym durch Neubildung von Zellen zu ersetzen.

Zunächst sind hier die Mitosen zu erwähnen. Ich habe eine kleine Zahl von Mutter- und Tochtersternbildungen gefunden, deren Vorhandensein Vorbedingung für Proliferationsvorgänge am Epithel ist. Denn daß dabei in der Niere die direkte Zellteilung eine Rolle spielt, ist nicht erwiesen. Diese Kernteilungsbilder sind auf die gewundenen Harnkanälchen beschränkt. Und zwar liegen sie entweder in Querschnitten, deren übrige Epithelien im Untergrund begriffen sind, so daß sich der Stern schön deutlich gegen die kaum noch erkennbaren Epithelkerne abhebt, oder sie finden sich inmitten von Epithelien, die ein vollkommen gesundes Aussehen zeigen; ihre Kerne sind, wie die der benachbarten Epithelien, regelrecht gefärbt, infolgedessen etwas blasser als das Gewirr von Schleifen im Stern.

Bei der ersten Art der Lokalisation handelt es sich um den Ersatz zugrunde gegangenen Parenchyms in demselben Harnkanälchen — Regeneration —, während es im zweiten Falle zweifelhaft ist, ob hier nicht ein Ausgleichbestreben in gesund gebliebenen Harnkanälchen für anderwärts verlorenes Epithel vorliegt — Kompensation. Auf alle Fälle zeigt die Niere also das Bestreben, den Verlust an Parenchym auf die eine oder andere Weise wieder wettzumachen. Warum sie dabei in den Anfängen stecken bleibt und warum in anderen Amyloidnieren derartige Erscheinungen überhaupt fehlen, werde ich gleich besprechen.

Eng anschließend an die Regenerationsbestrebungen in Harnkanälchen, die von Epithel entblößt sind, findet man in dieser Niere — ebenso selten wie die Mitosen — sog. Kernzellen, d. s. leistenförmig angeordnete Epithelzellen, die kleiner als in der Regel sind und deren Kerne verkleinert, unregelmäßig begrenzt und stark gefärbt erscheinen. Solche Kernzellen enthalten 2—14 Kerne und sitzen der Tunica propria der gewundenen Harnkanälchen auf. Oft finden sich in demselben Querschnitt noch verblassende Kerne von regelrechter Größe. An manchen Stellen sind die Kernzellen in toto von der Tunica propria abgestoßen. Riesenzellenartige Gebilde, d. h. Anhäufungen kleinerer Kerne in Riesenzellenform auf der Membrana propria habe ich ebenso wenig finden können wie die von Thorel beschriebenen „kern- und zellgefüllten Schläuche“.

Wie gesagt, stellte sich der beschriebene Befund nur bei einer Amyloidniere ein, während alle übrigen nicht einmal Mitosen, geschweige denn höher ausgebildete Regenerationerscheinungen aufwiesen.

Woher kommt dieser im allgemeinen negative Befund bei der Nierenamyloidose, der sich auch von der Stärke der amyloiden Entartung unabhängig zeigt?

Ich hatte bereits angedeutet, weshalb mit Bezug auf Heilungsvorgänge in der Amyloidniere so besonders ungünstige Verhältnisse vorliegen, und fasse noch einmal kurz zusammen:

Die bei Nierenamyloidose fortdauernd einwirkende ursächliche Schädlichkeit, die ja die Nierenaffektion geradezu unterhält, macht von vornherein auf etwa eintretende Reparationsvorgänge ihren hemmenden und zerstörenden Einfluß geltend, so daß es ohne Beseitigung der kausalen Schädlichkeit im besten Falle zu schwachen Heilungs- und Ersatzversuchen kommt, im allgemeinen aber eine regenerative oder ausgleichende Tätigkeit überhaupt unmöglich gemacht oder gleich im Keime erstickt wird.

Liegen so die Verhältnisse schon im Hinblick auf die dauernde Einwirkung der ursächlichen Schädlichkeit sehr ungünstig, so gestalten sich die Aussichten auf Ersatz oder Heilung noch viel schlechter, wenn wir die bei Amyloidose vorherrschende allgemeine Körperbeschaffenheit in Rechnung ziehen.

Auf der einen Seite sind störende Einflüsse in Gestalt der ursächlichen Schädlichkeit (Tuberkulose, Lues usw.) vorhanden. Auf der anderen Seite aber fehlen die für eine Regenerationstätigkeit notwendigen Vorbedingungen: es handelt sich gewöhnlich um erschöpfte und durch längeres Krankenlager geschwächte Menschen. Auch diese allgemeinen Verhältnisse haben sicher für die Hemmung oder Verhinderung der Heilung eine große Bedeutung. Weiterhin leidet die notwendige Zufuhr von Nährmaterial durch die Blutbahn, und zwar sinkt infolge der chronischen Blutarmut im Verein mit der ursächlichen Krankheit der für Zellaufbau und -ernährung notwendige Wert des Blutes nach Menge und Beschaffenheit.

Ziehen wir unter diese Rechnung den Strich, so ergibt sich, daß für den vorliegenden Fall keine der für eine Heilung erforderlichen Vorbedingungen erfüllt ist. Den Beweis, daß die Regene-

rationsvorgänge in der Tat außerordentlich gering sind, haben die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung erbracht.

### Zusammenfassung.

1. In der Amyloidniere kann man fast regelmäßig bei einer noch genauer anzugebenden Dauer der Grundkrankheit in einem großen Teil der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen die Bildung von homogenen, glänzenden, verschieden großen tropfigen Gebilden im Protoplasma beobachten (tropfige Entartung). Diese Tropfenbildung führt zum Untergang der Zelle, deren der Harnkanälchenlichtung zugekehrter Saum bei höheren Graden der Entartung zu bersten scheint und den Zellinhalt zum Teil in das Harnkanälchenlumen entleert. Die Zellkerne gehen ebenfalls zugrunde.

Den Tropfen ist eine Mitwirkung bei der Zylinderbildung nicht abzusprechen. Ihrer chemischen Natur nach müssen wir sie vorläufig in die Gruppe der hyalinen und kolloiden Stoffe einreihen.

Die Tropfenbildung beruht vielleicht auf dem Einfluß von Toxinen, die auf das Protoplasma eine im Albrechtschen Sinne entmischende Wirkung ausüben.

Wir können die Gebilde morphologisch und höchst wahrscheinlich auch physikalisch als Tropfen, d. h. dem flüssigen Aggregatzustand angehörend bezeichnen.

Auch bei Nephrosen, die als Folgeerscheinung allgemeiner Sepsis auftreten, ließ sich die tropfige Entartung in mäßiger Ausdehnung beobachten.

Das fast regelmäßige und ausgedehnte Vorkommen der tropfigen Entartung läßt den Schluß zu, daß sie im Verein mit der amyloiden und fettigen Degeneration den Störungen der Nierentätigkeit bei Amyloidose zugrunde liegt.

Bestimmte ursächliche Beziehungen der tropfigen Entartung zur fettigen Degeneration und zu interstitiellen Wucherungsprozessen ließen sich nicht feststellen.

2. Heilungs- oder Ausgleicherscheinungen werden in der amyloid entarteten Niere bei nicht behinderter Einwirkung der ätiologischen Schädlichkeit nur äußerst selten beobachtet. Sie treten in Gestalt von wenig Mitosen und — zum Teil in toto abge-

stoßen — Kernzellen zutage. Die Gründe für ihr seltenes Auftreten liegen darin, daß bei der Amyloidose die für die Heilungsvorgänge notwendigen Vorbedingungen fehlen, die vorzugsweise die Ätiologie und den allgemeinen Körperzustand bei Amyloid-erkrankung betreffen.

### Literatur.

1. Albrecht, E., Pathologie der Zelle. Lubarsch-Ostertag, Bd. VI, 1901; Bd. XI, 2, 1907.
2. Derselbe, Verhandlungen der Deutschen pathologischen Gesellschaft, 1900 und 1903.
3. Derselbe, Die physikalische Organisation der Zelle. Frankfurter Zeitschr. f. Path. I. Bd., 1908.
4. Barth, A., Über die histologischen Vorgänge bei der Heilung von Nierenwunden und über die Frage des Wiederersatzes von Nierengewebe. Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 45, 1893.
5. Biberfeld, Zur Kenntnis der Sekretionsstelle körperfremder Substanzen in der Niere. Habilit.-Schrift. Breslau 1904.
6. Burmeister, Th., Beiträge zur Histogenese der akuten Nierenentzündung. Dieses Arch., Bd. 137, 1894.
7. Fischer, A., Fixierung, Färbung und Bau des Protoplasmas. 1899.
8. Landsteiner, K., Über trübe Schwellung. Zieglers Beiträge, Bd. 33, 1903.
9. Löhlein, Über Fettinfiltration und fettige Degeneration der Niere des Menschen. Dieses Arch., Bd. 180, 1905.
10. Pfister, M., Zur Granulabildung bei Nierenentzündung. Zieglers Beitr., Suppl.-Bd. 7, 1905.
11. Podwyssotzki, Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration der Drüsengewebe. (II. Teil.) Die Regeneration des Nierenepithels, der Meibomschen Drüsen und der Speicheldrüsen. Zieglers Beitr., Bd. 2, 1887.
12. Raubitschek, Über Nierenamyloidose. Dieses Arch., Bd. 182, 1905.
13. v. Recklinghausen, Handbuch der allg. Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung. Deutsche Chirurgie, 1883.
14. Ribbert, Beiträge zur kompensator. Hypertrophie und zur Regeneration. Mit einem Abschnitt über die Regeneration der Niere von Dr. Peipers. Arch. für Entwicklungsmechanik, Bd. I, 1895.
15. Rosenstein, Pathologie und Therapie der Nierenkrankheiten. 1894.
16. Schnaar, Über Amyloidosis bei Granularatrophie der Nieren. Inaug.-Diss., München, 1907.
17. Thorel, Patholog.-anatom. Beobachtungen über Heilungsvorgänge bei Nephritis. Deutsches Arch. für klin. Medizin, Bd. 77, 1903.
18. Wagner, Beiträge zur Kenntnis der Amyloidniere. Arch. für klin. Medizin, Bd. 28, 1881.
19. Wichmann, Die Amyloiderkrankung. Zieglers Beitr., Bd. 13, 1893.