

Jedenfalls nimmt in der Reihe der bis jetzt beschriebenen Neuroblastome des N. sympathicus unser Fall dank den vorgebrachten histologischen Eigentümlichkeiten, sowie den oben beschriebenen anatomischen Beziehungen gewissermaßen eine Sonderstellung ein, indem er augenscheinlich ein Repräsentant derjenigen Gruppe der in Rede stehenden Geschwülste ist, die wahrscheinlich wegen ihrer Entstehung aus den hinteren Abschnitten der Anlage des N. sympathicus sich nicht nur in der Richtung nach vorn in die Bauchhöhle, sondern auch nach hinten in die Höhle der Wirbelsäule hinein entwickeln. Vielleicht kann dieser Unterschied hinsichtlich des Ortes der ursprünglichen Entwicklung teilweise auch für manche der histologischen Eigentümlichkeiten der in Rede stehenden Geschwulstgruppen mit verantwortlich gemacht werden.

L i t e r a t u r.

1. A le z a i s et I m b e r t , Tumeur précoccigienne de nature parasympatique. C. R. de la Soc. de Biologie Vol. 62, 1907. — 2. B e n e k e , Zwei Fälle von Ganglioneurom. Zieglers Beitr. Bd. 30, 1901. — 3. B r e i n l , Über einen Fall von in die Bauchhöhle hinausgewachsenem Sarkom des Wirbelkanals. Prag. med. Wschr. 28, 1913. — 4. F a l k , Untersuchung an einem wahren Ganglioneurom. Zieglers Beitr. Bd. 40, 1907. — 5. H e l d , Die Entwicklung des Nervengewebes. Leipzig 1909. — 6. K ü s t e r , Über Gliome der Nebennieren. Vich. Arch. Bd. 180, 1905. — 7. L a n d a u , Die malignen Neuroblastome des Sympathicus. Frankf. Ztschr. f. Path. Bd. 11, 1912. — 8. L a p o i n t e et L e c è n e , Gliome primitif de la capsule surrénale. Arch. de med. exp. et d'anat. path. T. 19, 1907. — 9. P i c k , zitiert nach L a n d a u (7). — 10. S c h i l d e r , Über das maligne Gliom des sympathischen Nervensystems. Frankf. Ztschr. f. Path. Bd. 3, 1909. — 11. W r i g h t , Neurocytoma or neuroblastoma, a kind of tumor not generally recognized. The Journ. of exp. Med. Vol. 12, 1910.

VII.

Zur Histologie der Vinylaminnephritis.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.)

Von

Dr. O k a aus Tokyo.

(Hierzu Taf. IV.)

Nachdem es zuerst E h r l i c h gelungen war, bei Tieren experimentell durch Nierenschädigung allgemeines Ödem zu erzeugen, sind in den letzten Jahren über den gleichen Gegenstand mehrere Arbeiten veröffentlicht worden.

Neben und nach E h r l i c h , der sich als Erster des Vinylamins zur Erzeugung von Nierenschädigungen bediente, sind es besonders F r i e d r . M ü l l e r und H e i n e c k e , sowie S c h l a y e r und T a k a y a s u , die nach dieser Richtung hin bahnbrechende Untersuchungen angestellt und veröffentlicht haben.

Trotzdem fehlt bis jetzt eine genaue histologische Untersuchung der Vinylamin-nephritis.

Der Verfasser hat daher unter der Leitung von Herrn Prof. A s c h o f f an 20 Kaninchen Versuche mit Vinylamin angestellt und will hier die Resultate seiner Untersuchungen bekanntgeben. Er bediente sich gleich anderen Autoren nicht des Vinylamins selbst, sondern des Bromäthylaminbromhydrats, welches Präparat er durch die gütige Vermittlung Exzellenz E h r l i c h s von Herrn Geheimrat Prof. G a b r i e l erhielt.

Beiden Herren sagt der Verfasser auch an dieser Stelle seinen aufrichtigen Dank.

Verfasser hat nach S c h l a y e r s Vorschrift von dem Präparat eine Lösung hergestellt, die er subkutan injizierte. Diese Lösung muß vor Licht geschützt, an einem kühlen Orte aufbewahrt werden, sie muß ferner möglichst frisch zur Verwendung kommen, da sie sich sowohl bei ungeeigneter als auch nach mehr-tägiger Aufbewahrung zersetzt und somit unwirksam wird.

Die angewandten Dosen schwankten zwischen 40 und 120 mg pro kg Tier. Die mit Dosen zwischen 70 und 90 mg angestellten Versuche gelangen am besten. Wurden die Dosen auf 100 mg und mehr gesteigert, so starben die Tiere oft schon am Ende des 1. Tages, nur selten überlebten sie den 3. Tag. Betrugen hingegen die Dosen 40 mg und weniger, so kam, obgleich dieselben an 3 bzw. 4 aufeinander-folgenden Tagen gegeben wurden, bei einer Anzahl von Versuchstieren eine ernstere Schädigung überhaupt nicht zustande, es resultierte lediglich eine starke Hyperämie.

Verfasser hat nach dem Vorgange seines Landsmannes Dr. S u z u k i an Kaninchen unter gleichzeitiger Vergiftung vitale Färbung vorgenommen, und somit ein Verfahren angewandt, das, wie kein anderes, Einblicke in die pathologischen Veränderungen der Niere gestattet.

Die vergifteten Tiere besitzen gegenüber der vitalen Färbung nur eine geringe Resistenzkraft, öfters sterben sie bevor dieselbe ihren Zweck vollständig erreicht hat, ein Umstand, der den Verfasser zwang, eine größere Reihe von Versuchen anzustellen.

Um möglichst sicher zu gehen und Zufallsbefunde nach Möglichkeit auszu-schalten, wurden in jedem Falle Kontrolltiere von ungefähr demselben Gewicht, die die gleichen Karmindosen erhalten hatten und gleiche Zeitdauer des Experiments aufwiesen, untersucht. Die durch den Farbstoff in der vergifteten Niere bewirkten Veränderungen wurden dann immer mit den Veränderungen im Nieren-präparate des Kontrolltieres verglichen.

Die Experimente wurden in drei verschiedenen Versuchsreihen angestellt.

I V e r s u c h s r e i h e :

Zunächst an 2 bzw. 3 aufeinanderfolgenden Tagen Injektion von Brom-äthylaminbromhydrat, darauf Vitalfärbung unter Fortsetzung der Giftinjektionen.

II Versuchsreihe:

Injektion von Bromäthylaminbromhydrat bei gleichzeitiger Vitalfärbung.

III Versuchsreihe:

Zunächst an 2 bzw. 3 aufeinanderfolgenden Tagen Vitalfärbung, darauf Injektion von Bromäthylaminbromhydrat unter Fortsetzung der Vitalfärbung.

Die Harnmenge der mit Bromäthylaminbromhydrat vergifteten Tiere nahm bereits am 1. Tage etwas zu und erreichte am 2. ihr Maximum. Vom 3. Tage an nahm sie etwas ab, doch blieb eine Polyurie bis zum Tode der Tiere bestehen. Der Harn war klar, sein spezifisches Gewicht betrug 1006—1009. Bereits am Ende des 1. Tages enthielt er ziemlich viel Eiweiß, letzteres steigerte sich im Verlaufe des 2. Tages zu einer sehr erheblichen Menge. Die Tiere der III. Versuchsreihe zeigten während der Vitalfärbungsperiode eine geringe Oligurie. Im weiteren Verlaufe des Experimentes, d. h. nach Einsetzen der Injektion von Bromäthylaminbromhydrat wiesen eine Anzahl dieser Kaninchen schwere Vergiftungssymptome auf, obwohl, wie die später zu besprechende Untersuchung der Nieren dieser Tiere zeigte, die Marksustanz fast unverändert war. Dagegen wiesen in diesen Fällen die Hauptstücke in der Rinde eine sehr schwere Schädigung auf. Diese Tiere überlebten das Einsetzen der Giftinjektionen zumeist um 2—4 Tage, manchmal jedoch erfolgte der Tod schon nach 24 Stunden.

Versuche.

Nr. 1. (I. Versuchsreihe.)

Gewicht des Versuchstieres 0,85 kg. Injektion von 80 mg pro kg Bromäthylaminbromhydrat subkutan.

Nach 24 Stunden getötet.

Die Bauchhöhle enthält keine Flüssigkeit. Die Blase enthält reichlich Harn, dessen Untersuchung einen hohen Gehalt an Eiweiß ergibt.

Makroskopisch erscheinen beide Nieren stark vergrößert, etwas ödematos und hyperämisch. Auf dem Längsdurchschnitt weisen nur die Markkegel eine ganz scharf umschriebene Nekrose auf.

Mikroskopisch bemerkt man bei schwacher Vergrößerung eine ausgesprochene Schädigung nur in der inneren Zone der Markschicht. Die Glomeruli und Hauptstücke erscheinen unverändert.

Bei starker Vergrößerung lassen sich ebenfalls an den Glomeruli keine besonderen Veränderungen erkennen. Die in Sekretion begriffenen Hauptstücke sind leicht erweitert, zeigen aber keine Nekrose. Die Übergangsabschnitte sind nicht geschädigt, die absteigenden Schleifenschenkel sind stark erweitert und weisen geringe Zylinderbildung auf. An den Umbiegungsstellen der Schleifen sind die Epithelien leicht degeneriert, ihre Kerne zeigen oft Pyknose. Die Epithelien der Sammelröhren sind mit rundlichen Tröpfchen angefüllt. In den Papillen fällt eine starke Hyperämie der Gefäße auf. Die Hauptschädigungen finden sich an den Kapillaren, und zwar in Gestalt von Plättchen- und Fibrinthromben, doch sind anscheinend nur die venösen Kapillaren thrombosiert, die arteriellen lediglich stark hyperämisch. Die Plättchenthromben finden sich hauptsächlich an der Grenze der inneren Markzone gegen den Innenstreifen der äußeren Mark-

zone. Sie fallen besonders deutlich im *Altmaan* Präparate auf. Auch im Kresylvioletpräparat sind sie unschwer nachzuweisen, dagegen findet man im *Weigert* Präparat nur ganz spärliche Fibrinfäserchen.

Nr. 2. (III. Versuchsreihe.)

Gewicht des Versuchstieres 2 kg. Injektion von je 7 ccm. Karminlösung an 4 aufeinanderfolgenden Tagen intravenös, am 3. und 4. Tage Injektion von je 51,2 mg pro kg Bromäthylaminbromhydrat subkutan. Am 5. Tage getötet.

Die Blase enthält etwas dunkelroten Harn. Beide Nieren sind dunkelrot gefärbt.

Harnmenge:

am 3. Tage..... 78 ccm

am 4. Tage..... 51 ccm.

Mikroskopisch erkennt man an den Hauptstücken und proximalen Abschnitten eine Karmingranulierung, daneben aber die Zeichen schwerer Epithelschädigung mit völliger Desquamation der Zellen, wie sie von *Suzuki* für Vergiftungen mit Chrom usw. beschrieben worden sind. In den Schaltstücken wie auch in vielen Sammelröhren stecken tiefrot gefärbte Zylinder. Dagegen ist an den Schleifenschenkeln in den Papillen keine Schädigung nachweisbar.

Nr. 3. (I. Versuchsreihe.)

Gewicht des Versuchstieres 5 kg. Am 1. Tage Injektion von 41 mg, am 2. Tage von 61,5 mg pro kg Bromäthylaminbromhydrat subkutan, am 2. Tage Injektion von 12 ccm Karminlösung intravenös. Am Ende des 2. Tages getötet.

Die Bauchhöhle enthält keine Flüssigkeit. Die Blase ist mit rotem Harn gefüllt. Beide Nieren sind sehr vergrößert und schwach rot gefärbt.

Schon bei schwacher Vergrößerung fällt die äußerst starke Blutfüllung und ödematöse Durchtränkung der Interstitien in der inneren Zone der Marksubstanz auf. Dagegen scheint die äußere Zone der Marksubstanz und die Rinde von weitergehenden Veränderungen verschont geblieben zu sein, abgesehen von der Erweiterung der geraden Harnkanälchen und einer massenhaften Bildung von hyalinen Harnzylindern. Bei starker Vergrößerung lassen sich an den Glomeruli keine besonderen Veränderungen erkennen. Auch die Hauptstücke sind ganz normal. In den Epithelen der Übergangsstücke finden sich einige Tropfenbildungen. Alle Schleifen sind in der Spur degeneriert und um einzelne mit Zylindern gefüllte Schleifen haben sich Leukozytenringe gebildet. In den Papillenspitzen sind auch die Bindegewebszellen nekrotisiert, dagegen sind die Sammelröhren erhalten. In der inneren Zone der Marksubstanz ist eine Thrombosierung zahlreicher Blutkapillaren, besonders deutlich im Fettpräparat, zu erkennen, außerdem eine starke Durchtränkung der Stützsubstanz und beinahe vollständige Ausfüllung der Gewebsspalten durch geronnene Ödemflüssigkeit. Hierauf gehe ich im folgenden näher ein.

Die Blutkapillaren, und zwar anscheinend die venösen, sind hier und da, besonders reichlich in den äußeren Partien der inneren Zone von zahlreichen fibrinhaltigen Plättchenthromben ausgefüllt, welche sehr häufig Einschlüsse von Leukozyten und Erythrozyten aufweisen. Die Ansammlung der Leukozyten in und um die Thromben ist an einigen Stellen eine sehr erhebliche. Die nicht thombosierten, anscheinend zuführenden, arteriellen Blutkapillaren, welche durchgängig sind, zeigen überall sehr deutliche Erweiterung und sind strotzend mit Blut gefüllt, was die schon makroskopisch deutlich wahrnehmbare Rotfärbung dieses Teiles der frischen Niere erklärt.

Die Gewebsspalten und Lymphgefäß (?), welche sich durch ihre unregelmäßig zackige Form und Anordnung sowie durch das Fehlen der Erythrozyten in ihren Lumina von den Blutkapillaren

unterscheiden lassen, und welche die geraden Harnkanälchen, besonders die größeren Sammelröhren, entlang nach der inneren Zone des Marks emporsteigen und in vorliegendem Falle schon in der Grenzschicht zwischen äußerer und innerer Zone verschwunden sind und sich nicht mehr verfolgen lassen, sind alle sehr stark dilatiert und von hyalinen oder lockerschaumigen Gerinnungsmassen gefüllt, so daß man von echten Lymphthromben sprechen kann. In diesen die Gewebspalten ausfüllenden Massen finden sich hier und da mehr oder weniger reichlich Leukozyten; diejenigen von ihnen, welche in Lymphthromben eingeschlossen sind, zeigen deutliche degenerative Veränderungen, sogar echte Nekrose, indem die Kerne sich durch Karmin, welches zum Zwecke der vitalen Färbung injiziert wurde, rot gefärbt vorfinden. Die Bindegewebzellen bleiben in dieser Partie nicht unverändert. Sie haben ihre Struktur und Färbbarkeit völlig eingebüßt, und es ist unmöglich, sie daselbst einwandfrei morphologisch nachzuweisen. Was die Veränderungen des Kanälchensystems und des sonstigen Gefäßsystems anbetrifft, so ist hier folgendes zu erwähnen:

Die Epithelien in sämtlichen Abschnitten der gewundenen Harnkanälchen sind im allgemeinen nicht verändert, zwar zeigen die Epithelien des I. und II. Abschnittes vereinzelt Auflockerung und Zerfall in ihrem Zelleib, doch ist die Form und Färbbarkeit ihrer Kerne auch in den so veränderten Zellen tadellos erhalten geblieben. Übergangsstücke, H e n l e s che Schleifen, Zwischen- und Schaltstücke sowie Sammelröhren sind fast alle stark erweitert und von hyalinen, manchmal von spärlichen Karminniederschlägen durchsetzten Harnzylindern ausgefüllt. Diese Zylinder treten in den Übergangsstücken und den H e n l e s chen Schleifen sehr zahlreich auf, so daß keines dieser Gebilde davon verschont zu sein scheint.

Nr. 4. (I. Versuchsreihe.)

Gewicht des Versuchstieres 1,15 kg. Injektion von je 89,1 mg pro kg Bromäthylaminbromhydrat an 2 aufeinanderfolgenden Tagen subkutan, außerdem am 2. Tage Injektion von 10 ccm Karminlösung intravenös. In der Nacht zum 3. Tage gestorben, morgens tot aufgefunden.

Im mikroskopischen Präparate sieht man die Glomeruli blutreich, sonst intakt. Es ist keine nachweisbare Schädigung weder der Hauptstücke noch der Übergangsstücke vorhanden. Als Hauptschädigung findet man Thrombose in den Kapillaren. Die Interstitien der Papillen sind ödematos, in der Markzone findet sich eine beginnende Nekrose der Schleifenepithelien. Das Bindegewebe ist aufgelockert, die Sammelröhren sind noch wohl erhalten.

Nr. 5. (I. Versuchsreihe.)

Gewicht des Versuchstieres 0,708 kg. Injektion von je 96,5 mg pro kg Bromäthylaminbromhydrat an 2 aufeinanderfolgenden Tagen subkutan, außerdem am 2. Tage Injektion von 8 ccm Karminlösung intravenös. Am 3. Tage gestorben.

Die Blase enthält eine geringe Menge roten Harns. Beide Nieren sind stark vergrößert. Mikroskopisch ist keine Veränderung der Hauptstücke zu erkennen, auch die Glomeruli sind intakt. Dagegen bemerkt man eine ausgedehnte Epithelschädigung an den Schleifen der äußeren Markzone, die abgestorbenen Zellen und Zellkerne färben sich diffus rot. Daneben finden sich Schädigungen der Kapillarendothelien in der Marksubstanz, doch treten die Bilder der Thrombose entschieden zurück.

Nr. 6. (III. Versuchsreihe.)

Gewicht des Versuchstieres 1,3 kg. Injektion von je 6 ccm Karminlösung an 6 aufeinanderfolgenden Tagen intravenös, am 4., 5. und 6. Tage Injektion von je 78,7 mg pro kg Bromäthylaminhydrat subkutan. Am 7. Tage wird das Tier sehr schwach und darum getötet.

Die Bauchhöhle enthält geringe Menge schwachrot gefärbter Flüssigkeit, die Blase eine

geringe Menge dunkelroten Harns, in dem sich viel granulierte Zylinder finden. Beide Nieren sind stark dunkelrot gefärbt.

Die Hauptstücke sind schwer geschädigt. Die Epithelzellen der Hauptstücke sind oft anschwellen, ein Teil von ihnen findet sich desquamiert in den Lumina der Harnkanälchen vor. Plasma und Kern zeigen gelegentlich eine diffus rote Färbung. Die Glomeruli sind intakt, die Schleifen fast unverändert, nur einzelne sind kollabiert. In der innern Zone der Marksubstanz findet man leichtes Ödem der Interstitien. Die Kapillaren sind im allgemeinen stark gefüllt, besonders in der Marksubstanz, sie zeigen aber keine stärkeren Plättchenthromben.

Nr. 7. (III. Versuchsreihe.)

Gewicht des Versuchstieres 1,4 kg. Injektion von je 7 ccm Karminlösung an 5 aufeinanderfolgenden Tagen intravenös, am 3., 4. und 5. Tage Injektion von je 73,2 mg pro kg Bromäthylaminbromhydrat subkutan. Am Ende des 5. Tages getötet.

Die Bauchhöhle enthält keine Flüssigkeit. Die Blase ist zur Hälfte mit dunkelrotem Harn gefüllt. Beide Nieren sind sehr vergrößert und rot gefärbt.

Bei schwacher Vergrößerung fällt die gute Färbung der Hauptstücke in ihren proximalen Abschnitten und die Nekrose der Epithelien in der äußeren Markzone auf. In den dicken Schenkeln der H e n l e schen Schleifen sowie in den Schaltstücken stecken farblose, hyaline Zylinder. Bei starker Vergrößerung sieht man an den Hauptstücken und proximalen Abschnitten eine sehr deutliche Karmingranulierung. An den Glomeruli findet sich keine Schädigung, auch nicht an den Hauptstücken. In der äußeren Markzone zeigt sich deutlich eine Schädigung der Epithelien der H e n l e schen Schleifen, erkenntlich an ihrer diffusen Karminfärbung. In ihren Lumina finden sich Karminniederschläge und viele hyaline und granulierte Zylinder. Die Gefäße zeigen deutliche Hyperämie. Das Blutplasma ist mit Karmin rötlich gefärbt. In der Marksubstanz sind keine Plättchenthromben aber zahlreiche Leukozytenthromben nachweisbar. Man findet sowohl in dem unveränderten Gewebe, als auch besonders um die degenerierten Schleifen eine starke Leukozyteninfiltration.

Nr. 8. (III. Versuchsreihe.)

Gewicht des Versuchstieres 2,5 kg. Injektion von je 7 ccm Karminlösung an 5 aufeinanderfolgenden Tagen intravenös, am 3., 4. und 5. Tage Injektion von je 51 mg pro kg Bromäthylaminbromhydrat subkutan. Letzteres wurde $\frac{1}{2}$ Stunde nach dem Karmin gegeben. Am Ende des 5. Tages getötet.

Die Bauchhöhle enthält keine Flüssigkeit, die Blase ein wenig dunkelroten Harn. Beide Nieren sind sehr vergrößert, etwas ödematos und gerötet.

Harnmenge:

am 2. Tage.....	52 ccm
(vor der Injektion des Bromäthylaminbromhydrats)	
am 3. Tage	74 ccm
am 4. Tage.....	195 ccm
am 5. Tage.....	133 ccm.

An den Glomeruli ist auch bei starker Vergrößerung keine Veränderung zu erkennen. Dagegen besteht eine ausgedehnte Degeneration und Nekrose der Epithelien der Hauptstücke erster Ordnung. Auch die Schleifen zeigen eine ausgedehnte Nekrose der Epithelien und enthalten mit Karminkörnchen beladene Zelltrümmer. Die Kapillaren der Markstrahlen enthalten viel rotes Plasma, sowie Leukozytenthromben. Auch finden sich rote Tropfen in den Gewebsspalten zwischen Schleifen und Kapillarwand.

Nr. 9. (I. Versuchsreihe.)

Gewicht des Versuchstieres 0,85 kg. Injektion von je 111 mg pro kg Bromäthylaminbromhydrat an 4 aufeinanderfolgenden Tagen subkutan, am 3. und 4. Tage Injektion von je 7 ccm Karminlösung intravenös. Am Ende des 4. Tages gestorben.

Die Bauchhöhle enthält ein wenig Flüssigkeit. Die rechte Niere ist stark vergrößert und infolge einer Thrombose der Vena renalis nekrotisiert. Verfasser mußte sich deshalb auf die Untersuchung der linken Niere beschränken.

Das Präparat zeigt eine deutliche Anhäufung von Karmin in den Lymphspalten um die Kapillaren der Papillenspitzen. Die Epithelien der H e n l e schen Schleifen sind noch gut erhalten. Die Gefäße weisen nur geringe Thrombose auf, in ihnen und in ihrer Umgebung finden sich zahlreiche Leukozyten.

Nr. 10. (I. Versuchsreihe.)

Gewicht des Versuchstieres 1,16 kg. Injektion von je 88,2 mg pro kg Bromäthylaminbromhydrat an 4 aufeinanderfolgenden Tagen subkutan, am 3. und 4. Tage Injektion von je 7 ccm Karminlösung intravenös. Am Ende des 4. Tages getötet.

Die Bauchhöhle enthält keine Flüssigkeit. Die Blase ist zur Hälfte mit rotem Harn gefüllt. Beide Nieren sind sehr vergrößert und etwas ödematos. In den Kapillaren und kleinen Venen der Marksustanz sind viele Leukozytenthromben nachweisbar, daneben findet man Leukozytenauswanderung in die Interstitien gelegentlich auch in die Harnkanälchen. In dem Spitzenteil der Papille ist diese Erscheinung ziemlich stark ausgeprägt.

Was die H e n l e schen Schleifen anbetrifft, so sind dieselben nach der Spitze zu leidlich erhalten, dagegen finden sich weiter oben ausgesprochene Epithelnekrosen und hier auch besonders starke kapilläre Thrombenbildungen.

Nr. 11. (I. Versuchsreihe.)

Gewicht des Versuchstieres 0,706 kg. Injektion von je 96,7 mg pro kg Bromäthylaminbromhydrat an 4 aufeinanderfolgenden Tagen subkutan, am 2., 3. und 4. Tage Injektion von je 5 ccm Karminlösung intravenös. Nach 4 Tagen getötet.

Die Bauchhöhle enthält keine Flüssigkeit. Die Nieren sind stark vergrößert und rot gefärbt.

Mikroskopisch zeigt sich keine Schädigung der Rinde. In der Marksustanz kann man die beginnende Veränderung an den Gefäßen wahrnehmen. Die Kapillaren und Venen sind stark dilatiert, sie enthalten eine große Menge von weißen Blutkörperchen.

Das Zwischengewebe der äußeren Markzone ist stark ödematos. Die H e n l e schen Schleifen sind noch gut erhalten.

Nr. 12. (I. Versuchsreihe.)

Gewicht des Versuchstieres 0,86 kg. Injektion von je 117 mg pro kg Bromäthylaminbromhydrat an 5 aufeinanderfolgenden Tagen subkutan, am 3., 4. und 5. Tage Injektion von je 7 ccm Karminlösung intravenös. Am Ende des 5. Tages getötet.

Die Bauchhöhle enthält keine Flüssigkeit. Beide Nieren sind stark vergrößert.

Es zeigt sich keine Schädigung der Rinde. Die stark geschädigten Papillen zeigen die schwersten Veränderungen zwischen dem Querband und der Spitze. Eine andere wesentliche Veränderung scheint sich als eine Leukozytenauswanderung in die Umgebung der Schleifen herauszustellen. Dagegen bemerkt man an den Schleifen selbst gar keine oder nur geringe Epithelschädigung. Das Kresylvioletpräparat zeigt frische Blutplättchenthromben in den gefüllten Gefäßen; diese

finden sich besonders reichlich in den stark geschädigten Interstitien in der Umgebung der Schleifen.

In der äußeren Markzone zwischen dem eigentümlichen Querband, welches dieselbe von der Innenzone abgrenzt, finden sich die schwersten Veränderungen. Als leichteste Veränderung finden sich Leukozytenanhäufungen in den Kapillaren und Auswanderungen von Leukozyten gegen die dünneren Schleifenschenkel, auch an Stellen, wo von einer Schädigung des Epithels der letzteren noch gar nichts zu sehen ist. Nur dort, wo die Schleifenepithelien merkbare Schädigung aufweisen, finden sich auch ganz frische Plättchenthromben, die besonders im Kresylviolettpräparat deutlich hervortreten.

Nr. 13. (II. Versuchsreihe.)

Gewicht des Versuchstieres 1,42 kg. Injektion von je 72,1 mg pro kg Bromäthylaminbromhydrat an 5 aufeinanderfolgenden Tagen subkutan, 5 Tage Injektion von je 6 ccm Karminlösung intravenös. Am Ende des 5. Tages getötet.

Die Bauchhöhle enthält keine Flüssigkeit, die Blase ein wenig dunkelroten Harn. Beide Nieren sind stark rot gefärbt.

Harmenge:

am 1. Tage.....	72 ccm
am 2. Tage.....	148 cem
am 3. Tage.....	110 cem
am 4. Tage.....	80 cem.

Mikroskopisch zeigt sich eine schwere Schädigung der stark gefärbten Rinde. In den Papillenspitzen sind die venösen Kapillaren mit Karmin stark gefärbt, auch sind bereits merkbare Veränderungen an dem Zwischengewebe eingetreten.

Die Bindegewebsfibrillen sind durch das Ödem auseinander gedrängt, ihre Kerne sind aufgequollen, und oft durch Karmin rot gefärbt. In den schon erwähnten, ödematos durchtränkten Interstitien finden sich viele Fibrinfäden, welche manchmal netzförmig angeordnet sind; zwischen ihnen sind Leukozyten sichtbar. Die Henleschen Schleifen sind oft degeneriert, oder es sind in ihre Lumina Leukozyten eingewandert.

Die Gefäße sind stark mit Blutzellen gefüllt; manchmal sind in ihnen Fibrin- und Plättchenthromben sichtbar.

Nr. 14. (I. Versuchsreihe.)

Gewicht des Versuchstieres 1,45 kg. Injektion von je 70,6 mg pro kg Bromäthylaminbromhydrat an 6 aufeinanderfolgenden Tagen subkutan, am 4., 5. und 6. Tage Injektion von je 5 ccm Karminlösung intravenös. Am Ende des 6. Tages getötet.

Die Bauchhöhle enthält keine Flüssigkeit, die Blase keinen Harn. Beide Nieren sind sehr vergrößert und etwas ödematos.

In diesem Falle, in welchem das Tier sowohl eine hohe Gesamtdosis von Gift erhielt, als auch eine besonders lange Lebensdauer aufwies, zeigt die Niere naturgemäß die schwersten Veränderungen.

Gleichwohl lässt sich keine Schädigung der Rinde nachweisen. Die Gewebsveränderungen sind an den Papillen am schwersten. Eine starke Schädigung weisen jedoch auch die aufsteigenden Schenkel der Henleschen Schleifen auf. Die dilatierten Gefäße enthalten häufig in ihren Lumina Fibrinthromben.

Überblicken wir die obigen Versuchsreihen so ergibt sich zunächst eine auffallende Differenz je nachdem die Karminspeicherung des Tieres vor der Ver-

giftung oder erst nach der Vergiftung eingeleitet worden war. Überall wo die Karminspeicherung vor der Vergiftung eine gewisse Intensität erreicht hatte, zeigt sich, daß das Gift sozusagen schon in den Hauptstücken mehr oder weniger abgefangen wurde. Jedenfalls traten in diesen Fällen stärkere Schädigungen der Epithelien der Hauptstücke, die bei gleicher Dosis des Giftes im nichtkarmin-gespeicherten Tier völlig unversehrt waren, mehr oder weniger deutlich hervor, während umgekehrt die Schädigung in den Papillen entweder ganz fehlte oder nicht denjenigen Grad erreichte, den wir bei den nichtkarmingespeicherten Tieren bei gleicher Dosis zu finden pflegen. Wie nun allerdings die Wirkung der Karmin-speicherung aufzufassen ist, muß eine offene Frage bleiben. Fast könnte man annehmen, daß durch die Karminspeicherung der Granula die Epithelien der Hauptstücke eine besondere Disposition für Absorbierung des Giftes geschaffen, eine Art Beizung der Epithelien hervorgerufen worden ist. Aber nicht nur aus diesem Grunde sind diese Versuche besonders bemerkenswert, sondern vor allem deswegen, weil sie unzweideutig darauf hinweisen, daß das Gift, welches die Nieren-papillen schädigt, nicht direkt durch das Blutgefäßsystem, sondern erst indirekt mit dem Harnstrom den Papillen zugetragen wird. Scheiden somit diejenigen Versuche, in denen wegen starker Karminspeicherung der Rinde das Gift überhaupt nicht in genügender Konzentration zu den Papillen gelangen konnte, da es schon in der Rinde zurückgehalten wurde, bezüglich des Studiums der Papillen-veränderungen selbst mehr oder weniger aus, so behalten sie doch aus oben-nannten Grund ihren Wert.

Müssen wir nun auf Grund dieser Versuche schließen, daß der Harn selbst es ist, welcher wenigstens innerhalb des Kanalsystems der Nieren das giftige Prinzip enthält, so ergibt sich die weitere Frage, wie nun dieses Gift und warum dasselbe auf der Passage durch die Harnkanälchen gerade auf die Nierenpapillen gegegnd wirkt; um diese Frage zu beantworten, müssen wir kurz die Pathogenese der Papillennekrosen aus den mannigfachen Bildern der Versuche zu rekonstruieren versuchen. Dabei ergibt sich, daß über den allerersten Anfang der Veränderungen kein ganz sicheres Urteil möglich ist, insofern die ersten Störungen bald an dem Kapillarsystem der Papillenspitzen, bald an den Umbiegungsstellen der H e n l e -schen Schleifen zu bemerken waren. Diese ersten Veränderungen bestanden nun entweder an einer ganz frischen Plättchen-und Leukozytenthrombose der strotzend gefüllten Kapillaren oder in einer nachweisbaren Kernalteration der Epithelien der Umbiegungsstellen der H e n l e schen Schleifen. Sobald die Vergiftung etwas länger dauerte oder etwas intensiver war, waren meist beide Veränderungen nebeneinander vorhanden. Als eine dritte Begleiterscheinung fand sich ein ausge-sprochenes Ödem der ganzen Papillenspitze. Alle diese Veränderungen waren tatsächlich nur auf den eigentlichen Markkegel, das heißt vorwiegend die innere Zone der Marksubstanz im Sinne des P e t e rschen Schemas, beschränkt. Nach außen von dieser Zone hörten das Ödem, die Kapillarveränderungen, die

Epithelveränderungen so gut wie völlig auf. Die Grenze entspricht ungefähr den hier deutlicher hervortretenden bindegewebigen quergelagerten Scheidewänden, welche die Innenzone von der Außenzone trennen. Es sah aus, als wenn nach innen von dieser Scheidewand im Markkegel der Papille eine förmliche Aufstauung des Giftes stattgehabt hätte und dort nun seine Wirkung entfaltete.

Ehe ich auf die Art der Giftwirkung eingehe, möchte ich kurz die weiteren begleitenden histologischen Veränderungen schildern:

Zunächst muß hervorgehoben werden, daß schon ganz früh, das heißt auch in solchen Fällen, wo die Veränderungen nur eben angedeutet waren, eine mehr oder weniger starke karminrote Färbung des Plasmas in dem Kapillargebiet der Papillenspitze zu beobachten war. Ferner zeigte auch das ödematöse Bindegewebe in seinen ausgelockerten Maschen eigentümliche Bildungen, nämlich kleine tiefrot gefärbte, kolbige oder zapfige Fortsätze, die den Wandungen der H e n l e schen Schleifen einerseits, den Kapillarwandungen andererseits angeheftet schienen. Zuerst konnte man geneigt sein, an eine direkte Karminfärbung der quer die Papillenspitze durchziehenden, besonders im Gebiet der Scheidewand deutlich hervortretenden zelligen Elemente des Bindegewebes zu denken. Diese Auffassung mußte jedoch fallen gelassen werden, da die zugehörigen Kerne nicht aufgefunden wurden, und die eigenartige Anordnung auch sonst gegen die Zellnatur sprach. Es muß sich hier also um Abschnürungsphänomene der protoplasmatischen Substanzen des Bindegewebsgerüstes oder um Eindickungsphänomene einer karmingeschärfbten Flüssigkeit handeln, die entweder von den Kanälchen aus zu den Kapillaren oder von den Kapillaren aus zu den Kanälchen strömte. Ehe ich diese Frage weiter diskutiere, sei die weitere Entwicklung des Prozesses kurz geschildert:

Je länger die Vergiftung dauerte, um so ausgedehnter wurden die Kapillarenthrombosen, um so stärker auch die Nekrose an den Epitheliien der H e n l e schen Schleifen, um so intensiver auch die Anhäufung von Leukozyten in der Umgebung und im Lumen der absterbenden Kanälchen. Diese Leukozytenanhäufung in der Umgebung der dünnen Schenkel der H e n l e schen Schleifen konnten gelegentlich schon in ganz frühen Stadien der Vergiftung festgestellt werden, als wenn die Leukozyten von irgendinem in den Kanälchen enthaltenen Gift angelockt würden, und zwar zu einer Zeit, wo die Kanälchenepitheliien noch volle Färbbarkeit aufwiesen. Es war ferner eigentlich, daß immer nur ein Teil der Kapillaren die Plättchen- und Leukozytenthrombosen oder auch Fibrinthrombosen — denn meist handelte es sich um komplizierte Bildungen bei gleichzeitiger Nekrobiose der Kapillarendotheliien — ergriffen war, während die übrigen zwar strotzend mit roten Blutkörperchen gefüllt waren, sonst aber keine Veränderungen aufwiesen. Zunächst brachte mich das auf die Vermutung, daß die erwähnten Thrombosen überhaupt nicht in Blutkapillaren, sondern in Lymphkapillaren lägen, dafür schien auch die vielfach netzförmige Anordnung und die Überkreuzung mit den

bluthaltigen Kapillaren zu sprechen. Aber zahlreiche Injektionsversuche, die ich anstellte, um das Lymphgefäßsystem der Papillenspitzen zu füllen, verliefen resultatlos und zeigten mir, daß von einem wohl ausgebildeten Lymphgefäßnetz in der Papillenspitze, etwa entsprechend dem stark entwickelten Blutgefäßnetz keine Rede sein konnte. Ich habe dann aber das Kapillargebiet der Papillenspitzen sowohl von der arteriellen wie venösen Seite aus zum Teil auch an derselben Niere zu füllen versucht. Dabei zeigt sich, daß die gewaltigen Kapillarnetze der Papillenspitzen sowohl von der arteriellen wie von der venösen Seite aus leicht gefüllt werden können. Auffallend stattlich treten besonders die zu förmlichen Bündeln zusammengelagerten venösen Kapillaren dabei hervor.

Aus dem Vergleich aller dieser Bilder muß ich schließen, daß die erwähnte, durch die Vergiftung bedingte Thrombose hauptsächlich das venöse Kapillarsystem befällt, das arterielle dagegen frei läßt. Allerdings wird auch dieses durch sekundäre Stase in Mitleidenschaft gezogen. Verfolgen wir den Vergiftungsprozeß weiter, so können wir schließlich eine zunehmende Schädigung auch der Sammelröhren in der Innenzone der Papillenspitzen und schließlich eine allgemeine Nekrose aller Kanälchen samt des dieselben einschließenden Bindegewebs- und Gefäßsystems erkennen.

Können wir uns nun aus diesen zunächst stark verwirrenden Bildern den Vorgang des Vergiftungsprozesses rekonstruieren? Wie ich oben ausführte, kommt das vielleicht erst in den Epithelen der Hauptstücke gebildete oder präformierte Gift mit dem Harnstrom nach abwärts. Stellen wir uns auf den sowohl von Pharmakologen und Klinikern wie vor allem auch von den pathologischen Anatomen, insbesondere R i b b e r t , vertretenen Standpunkt, daß im Gebiet der dünnen Schleifenschenkel eine Flüssigkeitsresorption stattfindet, eine Anschauung, die sowohl in den vergleichenden anatomischen Untersuchungen von P e t e r wie auch in den morphologischen Untersuchungen S u - z u k i s an karminsezernierenden Nieren eine wesentliche Stütze gefunden hat, so wird uns der Übertritt des Giftes besonders an den Umbiegungsstellen der H e n l e s c h e n Schleifen in das umliegende Bindegewebe mit der zur Resorption gelangenden Flüssigkeit verständlich erscheinen. Das erste Anzeichen eines solchen Übertritts ist die Anlockung von Leukozyten, wie ich das in meinen Versuchen beschrieben habe. Das Gift wandert mit der Flüssigkeit in das Kapillarsystem, und zwar in die venösen Kapillaren und löst bei seinem Übertritt in die Blutbahn unter gleichzeitiger Schädigung des Endothels thrombotische Prozesse aus. Die Folge dieser kapillären Thrombosen ist das immer stärker einsetzende Ödem der Papillenspitzen, in welchem die karminbeladene, zur Resorption gelangende Harnflüssigkeit förmlich sichtbare Streifen zieht. Je stärker der Abfluß stockt, um so hochgradiger wird die Anreicherung des Giftes in der alle Gewebe der inneren Schichten der Markkegel durchtränkenden Flüssigkeit. Das Resultat dieser Vergiftung und der zunehmenden Zirkulationsstörungen ist schließlich die völlige Nekrose aller Gewebsbestandteile.

Glaube ich, so ein einigermaßen zutreffendes Bild des Vergiftungsvorgangs geben zu können, so muß ich andererseits bekennen, daß ich eine volle Aufklärung der Funktionsstörungen, wie sie von Schlayer und seinen Mitarbeitern bei seinen Experimenten mit Vinylamin festgestellt wurden, nicht ohne weiteres zu geben vermag. Für die Auffassung der Vinylaminnephritis ist wichtig, daß es sich nicht um eine Schädigung des ganzen Markkegels handelt, denn dieser enthält ja neben den Henleschen Schleifen auch noch große Abschnitte der sekretorischen Systeme, die sogenannten Übergangsabschnitte, und den größten Teil der Sammelröhren. Vielmehr wird bei der Vinylaminnephritis nur ein bestimmter Teil des Markkegels, und zwar das Gebiet der dünnen Schleifenschenkel getroffen, und nur die Innenzone verfällt der Nekrose. In der Tat handelt es sich also um eine spezifische Schädigung der Resorptionsabschnitte innerhalb des Markkegels. Ob aber mit dieser Schädigung, die, wie ich anführte, auch sehr schnell auf die Sammelröhren übergreift, die Polyurie und andere Dinge einwandfrei zu erklären sind, muß ich dahingestellt sein lassen. Ich will nur betonen, daß die schweren Zirkulationsstörungen im Gebiet der Papillenspitzen und das hochgradige Ödem einen direkten Flüssigkeitserguß aus den Papillenspitzen in die Nierenbecken wahrscheinlich macht, so daß also die in den harnleitenden Wegen auftretende Flüssigkeit ein sehr eigenartiges Gemisch, jedenfalls aber keinen einfach verdünnten Harn darstellt. Da ich mich jedoch mit der funktionellen Prüfung der Vinylaminniere nicht eingehender beschäftigen konnte, will ich mich mit diesem Hinweis auf die Kompliziertheit der Vorgänge begnügen.

E r k l ä r u n g d e r A b b i l d u n g e n a u f T a f e l I V.

- Fig. 1. Versuch Nr. 13. Schnitt aus der Papillenspitze. *a* Ductus papillares. *b* Umbiegungsstellen der Henleschen Schleifen (dünne Schenkel). In dem ödematösen Zwischengewebe zahlreiche dunkelrot gefärbte protoplasmatische Substanzen. Daneben rot gefärbte fädige Niederschlagsbildungen an den Wandungen der Kapillaren, und innerhalb der Gewebsspalten.
- Fig. 2. Versuch Nr. 7. Schnitt aus der Innenzone der Marksubstanz. *a* arterielle Kapillaren. *b* venöse Kapillaren. Letztere zeigen fehlende Endothelien und Ausfüllung mit karmingefärbten plasmatischen Substanzen. In dem Zwischengewebe Anhäufung von Leukozyten und karmingeschädigte Protoplasmaklumpen (*c*).
-

Fig. 1.

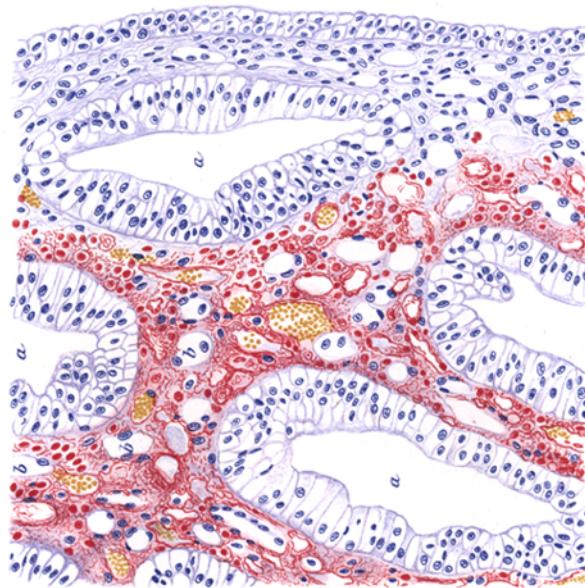


Fig. 2.

