

## Literatur.

Arnold, Virch. Arch., Bd. 87. — Baumgarten u. Orth, Verh. d. D. Path. Ges. 4. Tagung, 1902. — Falk, Virch. Arch., Bd. 139. — Joest, Verh. d. D. Path. Ges. Jahrg. 15. — Justi, Virch. Arch., Bd. 150. — Kockel, Virch. Arch., Bd. 143. — Lubarsch, Die allgem. Path. — Ders., in Aschoff, Path. Anat. — Lubarsch-Ostertag, Jahrg. V u. VI. — Meinertz, Virch. Arch., Bd. 192. — Orth, Festschr. d. Assist-Virchows, Berlin 1891. — Ricker u. Goerdeler, Zschr. f. d. ges. experim. Medizin, 1916. — Schmaus u. Albrecht, Virch. Arch., Bd. 149, Suppl. — Wechsberg, Zieglers Beitr. 29. — Weidenreich, Arch. f. mikr. Anat., Bd. 58.

## Erklärung der Abbildungen auf Taf. II.

- Fig. B. Hämalaun-Eosin. In einem Milzknötchen ein aus Epitheloidzellen und einer Riesenzelle bestehender Miliartuberkel. Im Tuberkel ein Netz stark gefüllter Kapillaren, von denen Zweige radiär in den umgebenden Teil des Milzknötchens ausstrahlen; keine Blutansammlung. Die A. centralis am Rande des Milzknötchens.
- Fig. C. Berlinerblau-Reaktion — Karmin. Ein Milzknötchen mit verkäsendem Tuberkel; innerhalb des verkästen Zentrums weder rote Blutkörperchen noch Hämosiderin (blau); an der Peripherie des verkästen Gebietes Hämosiderinablagerungen, außerdem zwei Riesenzellen; auf der anderen Seite des Trabekels ein Milzknötchen ohne Tuberkel und ohne Hämosiderin; in der Pulpa Hämosiderin.

## XV.

## Nephritisstudien.

## Erste vorläufige Mitteilung.

**Über Nierenschädigungen bei experimenteller Streptokokkenenerkrankung der Maus in ihrer Beziehung zu den Befunden und Problemen der menschlichen Nephritis.**

(Aus der Parasitologischen und Vergleichend Pathologischen Abteilung des Instituts.)

Von

Max H. Kuczynski.

(Hierzu Tafel III und 2 Textfiguren.)

Anlässlich der letzten Grippeepidemie hatte ich im Felde Gelegenheit, die pathologisch-anatomische Beteiligung der Niere bei schweren Fällen von Influenza näher zu studieren (1919. D. Arch. kl. Med. Bd. 128). Dabei wurde in 48% der Sektionsfälle eine entzündliche Nierenschädigung festgestellt, die von vorwiegend degenerativen Anfangsstadien ohne scharfe Grenze durch das Weitergreifen alterativ-entzündlicher Prozesse zu den Bildern typischer Glomerulonephritis überleitete. Die Erkrankung wurde zurückgeführt auf die Wirkung der Mischinfektionserreger der Influenza (Strepto- und Pneumokokken vor allem), die auch

im Verlaufe anderer Leiden zu den gleichen anatomischen Veränderungen führen, wie seit langem allgemein bekannt ist und wie ich selbst an einschlägigen Fällen studieren konnte.

Bei der Influenza läßt sich also die Entstehung einer vollentwickelten „diffusen“ Nephritis allmählich und schrittweise aus diskontinuierlichen Erkrankungs-herden durch weitere Ausdehnung und Zusammenfluß verfolgen. Darin sah ich die allgemein pathologische Bedeutung der Untersuchung, wenn ich auch selbst betonen mußte, daß diese Feststellungen zunächst nicht auf die Verhältnisse der sogenannten Kriegsnephritis als des Typus der diffusen, von Volhard ischämisch genannten Nephritis übertragen werden könne. Immerhin müßten diese Feststellungen Zweifel entstehen lassen an der Richtigkeit der Volhardschen Annahmen, die sich nur auf wenig überzeugende pathologisch-anatomische Angaben stützen können.

Es ist bemerkenswert, daß auch nach den umfangreichen und kritischen Untersuchungen Herxheimers im ersten Frühstadium leichter Fälle von Glomerulonephritis durchaus nicht „alle Schlingen aller Knäuel beider Nieren“ (Löhle) erkrankt sind, so daß in diesem wichtigen Punkte zwischen Herxheimers und meinen eigenen Beobachtungen volle Übereinstimmung besteht (1918. Zieglers Beitr. Bd. 64).

Volhard sieht das Wesen der diffusen Nephritis in einer spastischen Bluteere präglomerulärer Gefäße aus toxischer, zunächst erst nervös wirkender Ursache, die aber hernach auch organische, stabile Veränderungen schaffen kann. Jedoch lassen sich die von Volhard angenommenen Grundlagen der Dysfunktion nicht zwanglos aus den hypothetischen Bedingungen entwickeln. Auch die bisherigen Ergebnisse der Kapillarbeobachtung (O. Müller und Weiß, Münch. med. Wschr. 1916) können hier nicht herangezogen werden, da die aufgestellten Typen „bei den verschiedenen Krankheit en durchaus nicht ausnahmslos vertreten waren und namentlich ihre Abgrenzung gegen die Norm mancherlei Schwierigkeiten begegnete“ (O. Müller, Münch. med. Wschr. 1919; Holland-Meyer). Auch anatomisch bestehen Schwierigkeiten. Aschoff lehnt die ganze Anschauung ab. „Von einer primären Ischämie der Glomeruli, wie sie Volhard als Ausgangspunkt der diffusen Glomerulonephritiden annimmt, ist nichts zu finden“ (Lehrbuch 1919, Bd. II, S. 519). Aber er bezieht sich doch schon auf nicht mehr allererste Stadien der Organveränderung und vermeidet den Versuch, das Gesamtbild der Glomerulonephritis pathogenetisch zu ergründen. Gerade dies Unternehmen verleiht aber unzweifelhaft den Volhardschen Ausführungen ihre hohe Bedeutung und ihre suggestive Kraft. An die Stelle der Ablehnung muß daher eine positive Antithese treten.

So scheint denn der gegebene Weg, dieser Schwierigkeiten Herr zu werden, das Experiment zu sein. Das Wichtigste an einem Experiment ist aber, wie schon Carus betont hat, die Überlegung, aus der heraus es angestellt wird. So können wir auch hier ohne eine bestimmte Vorstellung vom Wesen der Krankheit nicht zu brauchbaren Versuchsanordnungen gelangen.

Wertvolle Untersuchungen über experimentelle Nierenschädigungen durch Gifte führten zur Ausbildung tubulärer Schrumpfnieren und zu sehr wichtigen Ergebnissen über die Ausbildung einer Organimmunität (Suzuki, Morph. d. Nierensekretion, 1912). Schließlich gelang es Bähr mittels kleiner direkt in die Nierenarterie eingespritzter Urاندosen schwere glomeruläre Veränderungen zu erzielen (Zieglers Beiträge Bd. 55, 1913). Es kam so zu einer Koagulationsnekrose

im Bereich der Glomeruluschlingen. Dabei wurden die einzelnen Schlingen blutarm und gebläht; ihr Endothel ging zugrunde; ihr Epithel wucherte, während das Tubulusepithel keine schweren anatomischen Schädigungen aufwies. Denn diese hängen, wie Bähr als Ergebnis der Untersuchungen Suzukis u. a. hervorhebt, hauptsächlich mit der Ausscheidung von Giften zusammen.

Aber auch dies Ergebnis hellt keineswegs die Probleme der menschlichen akuten Nephritis auf. Denn hier ist durch sehr wenig natürliche Versuchsbedingungen eine Nekrose des Glomerulus-endothels herbeigeführt, welche nun weiter durch enzymatische Prozesse zu Bildern führt, welche auch im Ablauf des nephritischen Prozesses auftreten. Wie aber Volhard sehr richtig betont, ist das Wesentliche und für die Pathogenese Ausschlaggebende der Teil des Prozesses, welcher vor der Endothelnekrose abläuft.

Aus der gesamten neueren klinischen Literatur geht hervor, daß alle Nephritiden in engster Beziehung zu bestimmten Infektionskrankheiten stehen. Als beweisend in diesem Sinne wurde besonders auch auf die Fälle „fieberhafter Nephritis“ verwiesen (Jungmann), „bei denen es vielmehr wahrscheinlich ist, daß Fieberursache und Ursache der Nephritis ein und dasselbe sind“ (1916. D. med. Wschr.).

Die gleichen Beziehungen zu Infektionen zeigen sowohl die mit deutlichen Insuffizienzerscheinungen („diffusen“) als auch die ohne stärkere Ausfallserscheinungen ablaufenden („herdförmigen“) Nephritiden. Ursprünglich haben daher Volhard und Fahr (Brightsche Nierenkrankheit, 1914) diese beiden Verlaufsformen zusammengefaßt unter Ausschaltung der deutlich embolischen Charakter tragenden Prozesse. Neuerdings stellt jedoch Volhard bekanntlich die weder embolisch bedingte noch herdförmige Glomerulonephritis prinzipiell den übrigen herdförmigen, also embolischen Nephritiden gegenüber. Diese letzteren dagegen „unterscheiden sich lediglich durch die Virulenz und die Korngröße des virulenten Materiales“ (a. a. O. S. 379). Es ist bereits hier von besonderem Interesse festzustellen, daß Fahr diese grundlegenden Anschauungen Volhards nicht teilt, indem er ausdrücklich Veränderungen anerkennt, die zwischen der herdförmigen und der typischen Glomerulonephritis die Mitte halten (Berl. klin. Wschr. 1919, vgl. weiter unten).

Wir entnehmen weiter den Ausführungen Volhards die wichtige Feststellung, daß ätiologisch die überwiegende Rolle den Streptokokken, in zweiter Linie vielleicht den Pneumokokken zukommt. Die nächste Frage ist nun die nach der Pathogenese. Warum erzeugt der Streptokokkus das eine Mal diese, das andere Mal jene Form der krankhaften Veränderungen in der Niere? Bewirkt er alle diese Prozesse oder einen Teil davon unmittelbar durch seine Anwesenheit an Ort und Stelle oder vielleicht nur durch irgendwie produzierte toxische Substanzen, die in der Niere zur Ausscheidung gelangen? (Vgl. z. B. Strümpell 1918, Lehrbuch Bd. 2, S. 28.)

In diesem Sinne sagt Munk: „Die Entzündungsvorgänge bei der gewöhnlichen diffusen Nephritis stellen nicht unmittelbare Wirkungen des bakteriellen Virus in der Niere dar, sie sind nicht „infektiöse“, sondern „toxische“ Entzündungen“ (Path. u. Klinik S. 212).

Nun muß aber Munk selbst sogleich einen höchst wichtigen Einwand gegen eben diese Anschauung aussprechen. Er sagt: „Die Tatsache, daß gerade im akuten Stadium einer Infektionskrankheit, also zur Zeit, wo man annehmen muß, daß die toxischen Ausscheidungsprodukte der Mikroorganismen (Toxine) in besonders großer Menge die Nieren passieren, fast stets nur degenerative Vorgänge (albuminöse oder nekrotische Nephrosen), nicht aber echte Nephritiden auftreten, spricht eher dafür, daß diese Stoffe im allgemeinen nicht entzündungserregend sind.“

Es ergibt sich aber nach unserem bisherigen Wissen ein auffälliges Fehlen engerer Beziehungen zwischen dem Auftreten von Nierenerscheinungen und der Ausscheidung von Streptokokken im Urin. „Es finden sich sehr häufig Streptokokken im Urin ohne irgendwelche krankhaften Nierenerscheinungen“ (Munk a. a. O. S. 214). Andererseits weist Volhard (a. a. O. S. 386) darauf hin, „daß die bakteriologische Untersuchung von Blut und Urin bei der diffusen Nephritis nach unseren Erfahrungen in der Regel ebenso negativ ausfällt (vgl. auch Jungmann, Beitzke und Seitz), wie positiv bei der infektiösen Herdnephritis“. Diese Schwierigkeiten lassen Volhard an die Möglichkeit denken, daß wir es bei der diffusen Nephritis letzten Endes mit einem anaphylaktischen Schock der Nieren zu tun haben. „Das Tertium comparationis zum anaphylaktischen Schock des Meerschweinchens würde darin liegen, daß bei diesem ein Verschuß der kleinen Lungengefäße stattfindet (Schmidt)“ (a. a. O. S. 365).

Der wesentlichste Widerspruch gegen Volhards Auffassung scheint mir die Tatsache zu sein, daß — wie jeder Kliniker weiß — im Verlauf, in der Rekonvaleszenz einer „diffusen-ischämischen“ Nephritis Schübe von klinischen Anzeichen (Fieber, Hämaturie usw.) auftreten, die Volhard auf einen embolischen Prozeß bezieht (a. a. O. S. 383).

„Durch Eingriffe an den Tonsillen werden die Erscheinungen der herdförmigen Glomerulonephritis regelmäßig zunächst und zwar sofort gesteigert. Die gleiche Beobachtung kann man aber bisweilen auch bei der abklingenden diffusen Nephritis machen. Sicherlich handelt es sich auch bei ihr oft neben der diffusen Erkrankung um einen nach Wiederherstellung der Blutzirkulation zur Geltung gelangenden lokalen embolischen Infarkt, mit Ausscheidung der Infektionserreger im Harn, um ein Zusammentreffen von „Intoxikation“ mit „Infektion“, um eine zunächst diffuse-ischämische und später infektiöse herdförmige Nephritis.

Diese „Sekundärinfektion“ der Schlingen nach Ablauf einer diffusen Nephritis haben wir sehr häufig in der Rekonvaleszenz von Feldnephritiden beobachten und den Zusammenhang zwischen Hämaturie und bakterieller Infektion (leichtem Erkältungsieber, Schnupfen, Angina, Tonsillenoperation, Zahnbehandlung, Furunkeln, Hautinfektion, Bronchitis, Pneumonie) oft außerordentlich deutlich aufzeigen können.“

Demgegenüber möchte ich aber darauf hinweisen, daß ich verschiedentlich Kranke gesehen habe, die entsprechende Schübe erlitten, ohne daß derartig enge Zusammenhänge mit Komplikationen des Grundleidens in irgendeiner Weise aufzufinden waren. Und gute Kenner der Nephritis haben mir dies bestätigt. (Vgl. dazu auch Jungmann a. a. O.)

Wir sehen also nach Volhards eigener Darstellung „oft“ nebeneinander die Äußerungen zweier von ihm für grundverschieden gehaltenen Prozesse, die sogar, wenn Volhards Auffassung richtig ist, sich bis zu einem gewissen Grade ausschließen müßten. Denn wir hätten dann den Fall, daß in demselben Organ des gleichen Organismus neben und unmittelbar nach einer Überempfindlichkeitsreaktion eine Reaktion auf den gleichen Parasiten, der irgendwie auch die anaphylaktische Hauptreaktion hervorgerufen hat, eintritt. Man wird dem sofort entgegenhalten, daß ja eben die diffuse Nephritis gar nicht durch die Anwesenheit der Streptokokken, sondern vielleicht in komplizierter Weise durch sein Wirken im Organismus hervorgerufen würde, und daß daher kaum ein Widerspruch bestünde. Einige Gründe gegen diese ganz hypothetische Annahme sind bereits angeführt; die einzige sichere Tatsache, von der wir auszugehen haben, bleibt der allgemein infektiöse Charakter der „diffusen schämischen“ Nephritis, der auch bei anscheinend unmög-

lichem Erregernachweis in Blut und Nieren bzw. Urin feststeht. Jedenfalls ist Volhards Erklärungsversuch der beschriebenen Erscheinung nicht genügend gestützt.

Die Symptomatologie der Nachschübe ist im Wesen identisch mit der herdweise umgrenzter nephritischer Prozesse. Nun habe ich selbst bewiesen — und Fahr (B. klin. Wschr. 1919) hat dem, wenn auch nur für bestimmte Fälle, beigepflichtet —, daß disseminierte Einzelprozesse durch Häufung und Ausdehnung „diffus“ werden können. In diesem Augenblick deuten sich dann die in ihrem Entstehen nur ungenügend studierten klinischen Ausfallserscheinungen an. Der qualitative Unterschied des „Endstadiums“ und des „Entwicklungsstadiums“ ist in einleuchtender Weise zurückführbar auf einen quantitativ differenten anatomischen Prozeß. Es dürfte aus den weiteren Ausführungen hervorgehen, daß damit keineswegs alles für das Verständnis Wesentliche gesagt ist, aber es ergibt sich doch vielleicht die Frage, ob diese Unterscheidung zwischen Hauptvorgang und „embolischem Nachschub“ notwendig und berechtigt ist.

Schon vor meiner ersten Veröffentlichung hat Herxheimer in seinen Nierenstudien (Zieglers Beiträge Bd. 64, 1918) für die frühesten Fälle der diffusen Nephritis gezeigt, daß weder alle Glomeruli gleichzeitig erkranken, noch in den einzelnen Nierenkörperchen etwa alle Schlingen.

Andererseits enthalten die Grundlagen der Volhardschen Systematisierung viele Lücken, indem z. B. „bei der herdförmigen infektiösen Glomerulonephritis die Histologie noch sehr wenig studiert, ihre Abtrennung von der diffusen bisher noch gar nicht durchgeführt, ihre Selbständigkeit bezweifelt und ihre Pathogenese auf embolisch-infektiöser Grundlage nur vermutet wird“ (Volhard, a. a. O. S. 488).

Auch die bakteriologischen Angaben sind noch nicht ausreichend, es fehlen vor allem Serienuntersuchungen an bestimmten Patienten über den Nachweis der Krankheitserreger in Blut und Urin zu verschiedenen Zeiten. Wir haben selbst den Eindruck gewonnen, daß es häufiger, als man annehmen durfte, gelingt, aus Nephritikernieren allerdings oft recht empfindliche Streptokokken zu züchten. Dies stimmt im Prinzip gut zu den Anschauungen Scheidemanns (Würzb. Abh. Bd. 13, 1913), der geneigt ist, keine scharfe Grenze zwischen komplizierenden und kryptogenen Nephritiden zu ziehen, und betont, daß eine nur vermutete Toxinwirkung zurücktritt hinter einer direkten bakteriellen Infektion (a. a. O. S. 186/187). Es sind also weitere Studien erforderlich.

Selbst die Kliniker heben aber hervor (z. B. Munk, a. a. O. S. 268), „daß man klinisch nie mit Sicherheit entscheiden kann, ob anatomisch eine herdförmige oder eine leichte diffuse Glomerulonephritis vorhanden ist“. Auch Volhard gibt diese Schwierigkeit zu. Oft ließe sich erst aus dem klinischen Verlauf eine Entscheidung treffen! (a. a. O. S. 485). Sogar bei schleichender Endokarditis treten nach Bähr (Journ. f. exp. Med. Bd. 15, 1912) Nierenveränderungen auf, die durchaus denen subakuter Glomerulonephritis entsprechen, und für die eine embolische Entstehung nur aus Gründen der Analogie angenommen wird.

Ein weiterer bisher merkwürdigerweise nicht genügend beachteter Punkt sind die graduellen Unterschiede in der klinischen Äußerung der akuten Glomerulonephritis. Fraglos gibt es leichte, schwerere und schwerste Fälle. Volhard macht hierfür, vielleicht mit Recht, einen zeitlichen Faktor geltend (a. a. O. S. 406). Aber seine wesentliche Bedeutung beruhe auf einer Erschwerung der Restitution und auf Fernwirkungen, besonders dem „nephrotischen Einschlag“, d. h. sekundärer Tubulusschädigung.

Aber einmal gibt es sehr verschiedene Grade der Krankheitsäußerung im frischen Stadium, und dann ist der Beginn der Nephritis häufig so schleichend, daß er unter der Annahme einer Überempfindlichkeitsreaktion, eines neuen „Alles oder Nichts“-Gesetzes glomerulärer Funktion schlechterdings unverständlich ist. Dafür gibt Volhard selbst anschauliche Beispiele (a. a. O.

S. 403ff.). Von welchem Augenblick an liegt in solchen Fällen eine diffuse ischämische Nephritis vor, bei der alle Glomeruli gleichmäßig und in allen Schlingen betroffen sind? Wie ist, um es noch einmal hervorzuheben, ein schrittweises Ansteigen der Ausfallserscheinungen mit seiner grundlegenden pathogenetischen Vorstellung vereinbar? Aschoff betont ganz ausdrücklich (Lehrbuch II, S. 518, 1919), daß bei der akuten Glomerulitis zwar „alle Glomeruli in gleichem Sinne, nur nicht in gleicher Stärke“ verändert sind. Ich selbst habe das gleiche für einige Fälle von Nephritis mit Ödemen ausführlich geschildert (D. Arch. 1919). Die Stellung Herxheimers ist bereits gekennzeichnet. Man darf nicht vergessen, daß der ideal diffuse Charakter der Veränderung eigentlich ausschließlich an solchen Organen studiert ist, die reinen Nephritikern entstammen also Kranken, die der Nephritis erlegen sind! In diesem Sinne führte ich selbst früher aus, „daß auch die frischeste dieser Nephritiden, die wir anatomisch untersucht haben, in unserem Sinnes ein vorgerücktes Stadium darstellt, ohne daß wir seine Geschichte dem histologischen Bild ansehen können“ (a. a. O. S. 201). Man kann demnach aus einem Befunde bei einem Verstorbenen nicht schließen, daß der gleiche anatomische Prozeß von Anbeginn der Krankheit (im Sinne der Ausdehnung, nicht der Qualität!) geherrscht hat. Es ist offenbar, daß es nicht angeht, von einer erythrozytenführenden Kapillarschlinge zu sagen, sie sei „schon wieder“ durchgängig. Sie kann ebensogut „noch nicht“ erkrankt sein! (Vgl. Herxheimer, a. a. O. S. 469.) Man muß sich hier vor einer *Petitio principii* hüten!

Der pathologische Anatom wird auf jeden Fall geneigt sein, in der Niere das für die Krankheit bedeutungsvollste Organ zu sehen. Denn, wenn auch Veränderungen in andern Organen durchaus nicht fehlen, so treten sie doch gegenüber denen in der Niere in den Hintergrund. Die Klinik hat demgegenüber zurzeit die Neigung, die generelle Gefäßerkrankung in den Vordergrund zu rücken. Aber es ist bekannt, „daß in kranken Nieren und besonders bei Erkrankung der Tubulli (Nephrosen) Stoffe entstehen, welche die Durchlässigkeit der Kapillaren erhöhen und die Resorptionsvorgänge in den Geweben vermindern“ (Lichtwitz, Klin. Chemie 1918, S. 298). Also auch die umgekehrte Auffassung von der sekundären Natur der allgemeinen Gefäßschädigung ist zum mindesten diskutabel. Sie würde noch erheblich wahrscheinlicher werden, wenn der Beweis zwingend zu führen wäre, daß die klinisch manifeste diffuse Nephritis stets ein gewisser Endzustand einer mehr minder rasch anschwellenden Gefäßerkrankung der Niere sei, so daß in Wirklichkeit die diffuse Reaktion der peripheren Kapillaren erst zu einem gewissen Zeitpunkt und bei einer bestimmten Ausdehnung der Nierenveränderungen einsetzt.

Kehren wir mit Volhard zum Ausgangspunkt seiner und unserer Betrachtung zurück! „Das Wesen der Erkrankung besteht in einer primären Schädigung des Gefäßapparates.“ „Das Primäre ist . . . histologisch die Endothelläsion.“

Soweit mir bekannt ist, sind beachtenswerte Versuche, im Experiment der menschlichen Nephritis vergleichbare Prozesse zu schaffen, fast nur mit Hilfe chemischer Gifte unternommen worden. Diese wertvollen Arbeiten sind zum Teil in den vorangehenden Ausführungen gestreift worden. Wenn es aber wahr ist, daß den Streptokokken eine so überragende Rolle in der Ätiologie der Nephritis zukommt, so könnte man zunächst daran denken, mit Toxinen dieser Bakterien ähnliche Veränderungen hervorzurufen. Demgegenüber ist aber bekannt, wie schwer eine Toxinbildung seitens der Streptokokken nachweisbar ist (vgl. Braun,

1912, Zentr. Bakt. Bd. 62), so daß man an mittelbare Wirkungen denken muß, die sich herleiten aus den Reaktionen lebender Zellen und lebender Kokken aufeinander (vgl. v. Lingelsheim, Ztschr. f. Hyg. 1891 u. 1892, Kolle-Wassermann Bd. 3 u. 4, 1903/04).

Bei den Streptokokken sind ja auch von Denys und Lecleff 1895 erstmalig bakteriotrope Substanzen im Serum nachgewiesen worden. Neufeld hat gezeigt, daß in allen Fällen von Phagozytose „eine Abgabe besonderer Stoffe, die als Reiz oder Schmeckstoffe auf die Phagozyten wirken“ vorangeht. Er denkt hier an eine Schädigung der Bakterien, ein beginnendes Absterben, wie es wohl unter der Säftewirkung eintritt, ein Gesichtspunkt, der gerade für unser Problem wertvoll werden könnte. Während avirulente S. ohne weiteres phagozytiert werden, bedarf es bei virulenten der Mitwirkung von Immunstoffen des Serums (Denys und Marchand; bei Neufeld S. 311). All dies wird künftig in Rechnung zu setzen sein.

Was sind nun eigentlich Phagozyten? Nach Metschnikoff Zellen, begabt mit der Fähigkeit, unter Umständen solide Körper festzuhalten und so die Funktion der Phagozyten, d. i. die Resorption, auszuüben. Metschnikoff nennt hier Neurogliazellen, vor allem die Kupfferschen Sternzellen u. a. „Phagozyten des Mesoblasts der Wirbeltiere werden also eingeteilt in fixierte Phagozyten oder Makrophagen der Milz, der Endothelien, des Bindegewebes, der Muskelfasern einerseits und andererseits in freie Phagozyten, letztere sind entweder Hämo- oder Lymphomakrophagen oder Mikrophagen“ (Immunität bei Infektionskrankheiten 1902, S. 64).

Die Untersuchungen des Laboratoriums erstrecken sich auf die freien Phagozyten; aber es ist ohne Frage zulässig, die prinzipiell gleichen biologischen Reaktionen für die fixen mit Phagozytose begabten Elemente anzunehmen. Sie unterliegen in allererster Linie dem Studium des Morphologen. Ein „Sternzellenkatarrh“, eine Pulpaschwellung der Milz ist nur verständlich als ein immunisatorisches Geschehnis. Es wird allseitig klärend wirken, wenn sich Morphologie und Immunwissenschaft zum Studium der in letzter Zeit so erfolgreich in Angriff genommenen „defensiven Regulationen“ (Aschoff-Lubarsch) vereinen.

Durch zahlreiche und sorgfältige Untersuchungen kann es als erwiesen gelten, daß in den Phagozyten eine Abtötung lebender Bakterien möglich ist (Denys, Rosenow, Neufeld, Lindahl u. a.). Schließlich — und dies ist für uns von hervorragendem Interesse — hob Gruber die Schnelligkeit des Resorptionsprozesses hervor, so daß „die Phagozyten oft schon nach wenigen Minuten durchsetzt von rundlichen Saftvakuolen erscheinen, die nur da und dort noch Reste von Bakterien enthalten“ (zitiert nach Paul Th. Müller, Infektion und Immunität, 1917, S. 143).

Wenn wir also kaum Streptokokkentoxine als Ursache der Glomerulonephritis nachweisen können, so bliebe nun noch die Möglichkeit, daß in irgendeinem Organ nephrotoxische Substanzen entstehen (vgl. dazu z. B. Abderhalden, Abwehrfermente, 1914, S. 120/121). Aber dafür fehlt uns noch jeder Beweis, und überdies haben wir angeführt, daß gerade unter dieser Annahme günstiger Umstände höchstens eine Fiebernephrose, aber in der Regel keine Glomerulonephritis entsteht.

„Das Primäre ist histologisch die Endothelläsion.“ Alle unsere Überlegungen führen uns zu der der Volhardschen Annahme aufs schärfste zuwiderlaufenden Möglichkeit, daß die primäre nephritische Veränderung der Ausdruck, das Ergebnis eines Zusammenstreffens eines geeigneten Mikroorganismus und einer zum Kampfe mit ihm präparierten Glomerulus-Endothelzelle ist.

Um hier eine Klärung zu bringen, wurde der Weg des Tierexperimentes beschritten. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die „experimentelle Nephritis“ ein Endziel darstellt, das in weiter Ferne winkt. Ich verstehe darunter die experimentelle Beherrschung aller der Verände-

rungen und Symptome, die sich im Bilde der menschlichen „Nephritis“ vereinen. Schon die ersten Versuche zeigten hier die Besonderheit der Reaktionen verschiedener Versuchstiere (Arten) auf anscheinend die gleiche Schädigung. Nur die Vereinigung der experimentellen Infektionsforschung und der vergleichend-pathologischen Forschung wird es schließlich, wie dies Lubarsch mit vollen Recht in der Vorrede zu seiner „Allgemeinen Pathologie“ (1905) betont hat, ermöglichen, „allgemeine Gesetze über das pathologische Geschehen festzustellen“. Es werden also zahlreiche Einzeluntersuchungen nötig sein, um diesem Ziele näherzukommen. Im folgenden soll nur in Kürze über die ersten Versuche in dieser Richtung Mitteilung gemacht werden. Später werde ich über die ausführlichere Untersuchung, die noch nicht abgeschlossen ist, in breiterer Weise berichten. Es sollen damit möglichst weitgehend klinisch-physiologische Beobachtungen verbunden werden, zu denen mich gemeinsame Arbeit mit den Herren van Eweyk und Jungmann verbindet. Die Untersuchung wurde durch eine namhafte Unterstützung der Gräfin Bose-Stiftung ermöglicht.

Beobachtungen an Streptokokkenmäusen des Herrn Geheimrat Morgenroth, die dieser mir bereitwilligst zur Untersuchung überließ, wiesen mir die Richtung und Methodik meiner eigenen Versuche, die anfangs gleichfalls von ihm und seinem Assistenten, Herrn Schnitzer, tatkräftig unterstützt wurden.

Akute und chronische Streptokokkosen wurden von Heim (siehe Lehrbuch 1919, S. 337/338) und Kurth (A. K. Ges. A. 1891, Bd. 7) studiert. Für unser Problem kommen diese Arbeiten nicht direkt in Frage. Dagegen liegen sehr beachtenswerte Mitteilungen von Dibbelt über experimentelle Nierenschädigungen bei Infektionskrankheiten mit besonderen Angaben für die Maus vor.

Dibbelt sagt direkt: „Versucht man nun diese Befunde mit den bei spontanen Infektionskrankheiten des Menschen erhobenen in Parallele zu stellen, so wird man eine Ähnlichkeit zwischen den bei der Glomerulonephritis erhobenen Befunden und den bei an Hühnercholera gestorbenen Tieren gefundenen Veränderungen nicht von der Hand weisen können“ (Arb. Tübingen 1914, Bd. IX p. 277).

Prüfen wir aber die Anhaltspunkte, welche die Dibbeltsche Arbeit zu einem derartigen Vergleich darbietet, so werden wir doch nicht voll befriedigt sein. Die Hühnercholeraabazillen wirken auf Glomerulus und Tubuli ein. An diesen kommt es zu einem Schwellungszustand, der nach Dibbelts Auffassung keinen degenerativen Charakter besitzt, sondern den Ausdruck eines Reizzustandes bildet. Die Glomeruli erscheinen zum Teil kaum verändert, andere sind stärker alteriert. Sie erscheinen plumper und füllen den Kapselraum prall aus. Die zart-lineare Begrenzung der Schlingen ist verschwunden, die Wand verquollen und verdickt, während das Lumen zugleich verengt ist. „Hierdurch kommt es, daß einige Schlingen des Glomerulus ganz verlegt erscheinen, während andere wieder ungewöhnlich erweitert und prall mit Blutkörperchen erfüllt sind“ (S. 27). Ähnliche Veränderungen fanden sich bei der Milzbrandinfektion. Auch hier unregelmäßige Blutverteilung, Quellungszustände, anscheinend Vermehrung der Kerne im Glomerulus, aber keine Mitosen.

Leider ist sich aber Dibbelt über die Verhältnisse des Endothels nicht klar geworden. Er spricht von einer Kernvermehrung im Glomerulus. „An dieser Vermehrung sind wohl zum Teil die an sich im Glomerulus nur sehr spärlich vorhandenen endothelialen Elemente beteiligt; so schwer es auch ist, im Glomerulus Endothel und Epithel bei jeder einzelnen Zelle zu unterscheiden, so glaube ich, diese Vermehrung des Endothels aus den Befunden schließen zu müssen, die sich an Glome-

ruli erheben ließen, bei denen gerade die Eintrittsstelle der Gefäße getroffen wurde“ (a. a. O. S. 269).

Möglicherweise liegt nun der Angabe Dibbelts eine Verwechslung größerer Kerndichte infolge progressiver Kernveränderungen mit einer Kernvermehrung vor wenn wir außerdem der nach Dibbelt's Angaben in seinem Falle beträchtlichen Leukozytose Rechnung tragen. Ich habe mehrfach Bilder gesehen, die sehr den Dibbelt'schen ähnelten und dennoch bei näherer Untersuchung im wesentlichen auf eine epitheliale Schwellung, die im Mäuseglomerulus recht beträchtlich sein kann, und auf akute Schädigungen des Stützgewebes zurückgeführt werden konnten. Besonders die zeitlichen Faktoren verdienen unsere Aufmerksamkeit, indem die Dibbelt'schen Infektionen in noch nicht 24 Stunden zum Tode führten. Im allgemeinen — wenn ein Schluß von den Kokkeninfektionen auf den Milzbrand und die Hühnercholera-Septikämie erlaubt ist, pflegen nämlich überdies in so kurzer Zeit noch keine Veränderungen einzutreten, die in der Richtung der menschlichen Glomerulonephritis liegen und den Gegenstand unserer weiteren Ausführungen bilden werden.

Allerdings können hier Besonderheiten der zellulären Abwehr vorliegen, und es ist daher auf Grund der vorliegenden Angaben und Abbildungen nicht mit Sicherheit zu erkennen, ob hier ein Prozeß vorliegt, der doch vielleicht der menschlichen Nephritis seinem Wesen nach nahekommt. Hier muß also eine Nachuntersuchung einsetzen. Die — ganz allgemein gesprochen — reaktive Kern- und Plasmaveränderung am Endothel, die sehr schnell zu deutlich degenerativen Bildern überleitet, bildet ein untrügliches Zeichen, diejenigen Nierenveränderungen aufzufinden, welche ich für vergleichbar halte mit solchen menschlicher Glomerulonephritis <sup>1)</sup>.

Weil die Endothelreaktion am Anfang des nephritischen Prozesses steht, so möchte ich die primären Veränderungen hier anführen, welche ich selbst anlässlich der „Influenzanephritis“ beobachten konnte. „Sichere Veränderungen sind Zellverquellung, verbunden mit Kernblähung. Der Kern windet sich gleichzeitig und geht in noch späteren Stadien in ganz langgestreckte und abenteuerlich gebildete, im mikroskopischen Bilde höchst auffallende Formen über. Der Prozeß endet in Nekrose der Zellen (D. A. klin. Med. 128, 1919, S. 189). Es ist hier besonders beachtenswert, daß am ersten Anfang des Glomerulusprozesses, wie ich dies auch a. a. O. durch Abb. 1 belegt habe, ein Bild zu finden ist, das ich zu charakterisieren versuchte als „mäßig geblähte Schlinge mit geschwollenen, vakuolisierten, zum Teil unscharf umgrenzten Endothelzellen“.

Wo überhaupt etwas der herdförmigen oder diffusen Glomerulonephritis des Menschen Vergleichbares angenommen wird, muß gerade dieser Prozeß nachgewiesen werden. Dies aber vermissen wir in einwandfreier Form an den Dibbelt'schen Ausführungen. Die geschilderten

<sup>1)</sup> Man vergleiche hierzu auch die Beschreibungen von W. Groß, welche mir erst nach Abschluß dieses Manuskripts bekannt geworden sind (Zieglers Beiträge Bd. 65, 1919). Gerade seine frischesten Fälle lassen sich infolge der sorgfältigen Verarbeitung weitgehend histologisch mit den charakteristischen, von mir experimentell erzielten Veränderungen parallelisieren, woraus sich auch pathogenetische Rückschlüsse ableiten lassen, während die Darstellung von Groß wie die der meisten neueren Arbeiten weder kulturell noch histologisch-bakteriologisch das wertvolle Material nach dieser Richtung hin ergründet.

Veränderungen treten beim Menschen, soweit mir bekannt ist, erst nach einer gewissen Dauer der Infektion auf. Das zeitliche Intervall ist nun keineswegs eine feststehende Größe, nicht einmal für den Menschen, geschweige denn für das Versuchstier. Nur unter wirklich einheitlichen Bedingungen, die sehr schwer herzustellen sind, gelingt es, den zeitlichen Faktor annähernd konstant zu gestalten. So hat dort, wo ein gewisses System innerer Krankheitsbedingungen regelmäßig besteht, der Beginn der Nephritis „etwas ungemein Gesetzmäßiges“. Dies gilt insonderheit für die hämorrhagische Scharlachnephritis, von der ja keineswegs feststeht, ob sie auf das unbekannte Virus oder auf die mitlaufende Streptokokkeninfektion zurückzuführen ist (vgl. Volhard, a. a. O. S. 382).

Die menschliche Pathologie bietet Anhaltspunkte für die Technik der Infektion. „Etwa ein Viertel aller Nephritiden bekannter Ätiologie stammen allein von einer Tonsillitis“ (Volhard, a. a. O. S. 382). „Warum bei der gleichen Infektion in einem Falle eine (toxische?) diffuse, in andern eine herdförmige (infektiöse) Nephritis entsteht, wissen wir nicht. Die Art der Erreger oder der Eintrittspforte spielt dabei keine Rolle, vielleicht eher die Virulenz der Keime, und der Grad der immunisatorischen Reaktion des Organismus. Charakteristisch für die herdförmige, infektiöse (hyperämische) Nephritis ist das sofortige Auftreten gleichzeitig mit der Infektion charakteristisch, aber nicht obligatorisch für die diffuse ischämische, das spätere Auftreten zu einer Zeit, in der sich bereits immunisatorische Vorgänge abspielen.“ Munk setzt für die Pathogenese der Glomerulonephritis eine lymphatische Eintrittspforte voraus im Gegensatz zu der eitrigen Nephritis, die auf dem Wege der Blutbahn durch Embolie erzeugt werden soll (a. a. O. S. 214).

Beim Kaninchen läßt sich tatsächlich von den Mandeln aus eine chronische Bakteriämie hervorrufen, die je nach Widerstandskraft des befallenen Organismus und Virulenz der Streptokokken in sehr verschieden stürmischer Weise abläuft. Bei der Maus war dieser Weg natürlich leicht gangbar und nach den eben angeführten Äußerungen Volhards auch wohl nicht unumgänglich nötig. Vielmehr suchte ich meinen Zwecken die mehr minder schleichenden Bakteriämien dienstbar zu machen, die im Gefolge von subkutanen Abszessen auftreten. Aber diese Abszesse heilen, wie bereits geschildert, oft unter Bildung von Geschwüren und später hornartigen Schorfen ab, und selbst wenn die Maus später stirbt, erweist sich eine einmalige Injektion dieser Art nur selten als ein günstiger Ausgangspunkt für die Erreichung schwererer Nierenveränderungen. Es erschien daher zweckmäßiger, durch periodische Impfungen der Tiere rhythmisch bakteriämische Schübe hervorzurufen. Man muß sich ja gegenwärtig halten, daß auch für die von den Mandeln ausgehenden Infektionen die stete Massage durch den Schlingakt mit der rhythmischen Anämisierung und dem Zusammenpressen des lymphatischen Gewebes wohl eine sehr wesentliche Rolle beim Übertritt von Kokken in die Zirkulation bedeutet. Ähnlich muß auch beim Menschen das Vorhandensein multipler kleiner Infektionsherde in der Haut an stark mechanischer Einwirkung unterliegenden Stellen wirken. Derartige sind in anfänglich irriger Deutung als spezifische Bildungen der Nephritiker von Töpfer tatsächlich als weitverbreitet erkannt (1916, Med.

Klin.) und ihr Vorkommen bei zahlreichen Feldsoldaten von Herxheimer bestätigt worden (1918, M. med. Wschr.). Vielleicht besteht ein entsprechender Zusammenhang zwischen diesen lokalen Hautinfektionen und der akuten Kriegsnephritis, der in nicht eben sehr seltenen dermatologischen Beobachtungen bei Impetigo, Akne usw. seine Parallele fände.

Weniger günstig erwies sich die Infizierung in die Adduktoren der Hinterhand hinein, da es dabei meist zu ausgedehnten spontanen Amputationen kam. Die peritoneale Impfung empfiehlt sich nicht wegen der Erschwerung einer bakteriologischen Kontrolle. Sie ist unentbehrlich als einfache Methode, Bakterien längere Zeit den Körpersäften auszusetzen und zu weiteren Studien leicht rein wiederzugewinnen.

Als Virus dienten mir zunächst aus Leichenmaterial gezüchtete Streptokokkenstämme, die ich in Aszitesbouillon in fortlaufenden Passagen züchtete. Von Zeit zu Zeit wurden die Stämme über Platten geschickt. Änderungen des Nährbodens änderte die Virulenz oft sprunghaft. Bei gleichbleibender Kultur erhielt man ziemlich gleichbleibende Resultate, ohne jedoch in dieser Beziehung vor Überraschungen ganz sicher zu sein. Die aufgeschüttelte Kultur wurde mit 2—10 Teilen steriler Bouillon verdünnt und von der Mischung eine kleine subkutane Quaddel (0,05 bis 0,1 cm) gesetzt. Die Injektionen wurden alle 4—8 Tage, neuerdings aber öfter (2—3 Tage) wiederholt.

Frisch aus der Leiche gezüchtete Streptokokken oder animalisierte, d. h. mehrfach durch das Tier geschickte Stämme, zeigten oft eine zu hohe Virulenz, richtiger im Sinne der Pathogenität. Denn gerade bei den Streptokokken sind wohl die zwei Faktoren der Virulenz ziemlich gesondert, die Infektiosität, d. i. die Vermehrungsfähigkeit im Wirt, und die Pathogenität, d. i. die Fähigkeit, bei einem Tier Krankheitserscheinungen auf diese oder jene Art hervorzubringen (Problem der bakteriellen Infektion, 1911). Zu beachten ist auch das von v. Lingelsheim (a. a. O. S. 334) betonte Verhalten „Als Giftbilder, als gewebsschädigende Noxe für sich, kommt die für gewöhnlich im Blut der erkrankten Menschen nachweisbaren S. gegenüber der überwältigend größeren Menge in den Ansiedlungsstätten im Gewebe nicht in Betracht. Auch eine Vermehrung scheint im lebenden Blut erst bei völlig gebrochener Widerstandskraft einzutreten. Der positive Blutnachweis zeigt die Üppigkeit der bakteriellen Entwicklung im Krankheitsherd, vor allem aber, daß das betreffende Gewebe nicht mehr in der Lage ist, die S. ausreichend zu fesseln.“

Die Übersicht über größere Versuchsreihen gibt uns nun eigenartigerweise die Gewißheit, daß der gleiche Erreger, je nach den Umständen, die verschiedensten Reaktionen auszulösen vermag. Von einfach bakteriämischen Zuständen führen alle Übergänge zu dem Bilde der Septikopyämie mit Entwicklung zahlreicher eitriger Metastasen in den Organen. Es wurde bereits angedeutet, daß bei anscheinend gleichbleibenden Zuchtbedingungen der S. die Reaktion der geimpften Tiere verschieden ausfallen kann. Das liegt zum Teil sicher an der allgemeinen Widerstandskraft des befallenen Tieres, einem komplexen Faktor, in den Ernährungszustand, frühere Reaktionen, die immunisatorische Gleichung des Individuums eingehen. Dann spielt aber die größte Rolle die besondere Eigenart des Streptokokkus im Augenblick der Einverleibung. Man hat es in der Hand, die Virulenz in der bereits erwähnten Weise zu steigern und andererseits durch fortgesetzte Kultur auf künstlichen Nährböden abzuschwächen. Nur sind die Resultate nie mit voller Sicherheit zu beherrschen, es handelt sich nur um prinzipielle Möglichkeiten. Schließlich erwies sich auch, daß S., die aus älteren Herden in der Maus gezüchtet werden konnten, eine relativ geringe pathogene Wirksam-

keit entfalteten. Diese Beobachtung ist besonders wichtig. Sie schließt sich nämlich unmittelbar an bestimmte Beobachtungen an einerseits aus der menschlichen Pathologie und andererseits aus der experimentellen Parasitologie. Einmal nämlich findet das seine Parallele in der so häufigen lymphatischen Eintrittspforte der für die sogenannte diffuse Nephritis verantwortlich zu machenden Streptokokken, wo diese unter Umständen lange Zeit hindurch mit den Körpersäften in inniger Berührung vegetieren. Sodann liegen entsprechende Beobachtungen für andere Bakterien vor. Dies gilt besonders für die Beobachtungen und Versuche von Jakobsthal, Gräf, Bernhard und Paneth sowie von Schmitz (Lit. Zentr. Bakt. 1916, Bd. 77), die zeigten, daß Diphtheriebazillen, welche längere Zeit mit den Körpersäften in Berührung standen, ihre Virulenz einbüßen.

Eitrige Metastasen treten vielleicht am ehesten in den Nieren auf, in zweiter Linie in der Leber, viel seltener schon in der Milz. Wyssokowitsch (1886, Ztschr. f. Hyg. Bd. 1) zeigte zuerst, daß für die Lokalisation die Orte verlangsamter Blutströmung in Betracht kommen. Er suchte ferner nachzuweisen, daß Bakterien nie ungeschädigte filtrierende Membranen des Körpers durchtreten können. „und erst, nachdem Blutgefäße zerrissen und die normalen Scheidewände verletzt sind, kommt es zu einem Durchtritt der am Ort der Verletzung angehäuften Bakterien“. Wyssokowitsch hat bereits in ganz klarer Weise erkannt, welche Bedeutung dem Kampfe des Mikroorganismus mit der Endothelzelle zukommt. „Der Ausgang dieses Kampfes ist dann entweder der, daß die Bakterien erliegen und zugrunde gehen oder daß die Zellen durch schädliche Einflüsse der Bakterien zum Absterben gebracht werden und dann den Siegern das Substrat zur Vermehrung liefern. Diejenigen Bakterien, welche regelmäßig in dem Kampf Sieger bleiben, haben wir als die spezifisch pathogenen Bakterien der betreffenden Tiergattung anzusehen.“ So richtig diese Feststellungen im Prinzip sind, sie bedürfen doch der Erweiterung. Ganz abgesehen von den humoralen und kombiniert humoral-zellulären Faktoren, welche hier nicht in Betracht gezogen sind, aber, wie wir heute wissen, eine ganz hervorragende Rolle spielen, kann auch die erfolgreiche Bekämpfung einer zellulär verankerten Mikrobe zur schweren Schädigung des Körpers führen. Als ein Beispiel, das ich aus eigener Erfahrung gut kenne und das zugleich von hohem Vergleichswert für die Verhältnisse der Nephritis ist, erwähne ich das Fleckfieber. Denn auch dort vermag der Organismus energische Abwehr gegen den Erreger zu leisten, aber infolge davon kommt es vielfach zu Thrombosen, die in kleinen Kapillaren und Präkapillaren zur Ausschaltung ganzer Gefäßstücke führen (Ztschr. f. Pathol. 1919; vgl. auch Ceelen, Pathol. Anat. Fleckf., 1919, in Lub.-Ost. Erg.). Dabei sehen wir auch im Falle des Fleckfiebers eine Phagozytose in Endothelzellen, die dem ganzen Prozeß zugrunde liegt.

Wir kommen somit dazu, den von Wyssokowitsch aufgestellten Möglichkeiten schon aus allgemein pathologischen Erwägungen heraus eine dritte anzureihen, nämlich, daß die kreisenden Bakterien zellulär abgefangen und vernichtet werden, daß aber dieser Vorgang selbst unter Schädigung und Vernichtung der

resorbierenden Zellen zu sekundären krankhaften Veränderungen führt. Dabei kommt in Hinsicht auf die Nieren die eigenartige synzytiale Natur der endothelialen Auskleidung besonders in Betracht, die vielfach eine flächenhafte Ausdehnung der zellulären Reaktionen über den Wirkungskreis mehrerer Kerne (Energiden im Sinne von Sachs) begünstigt (vgl. dazu Merkel, *Anatomie* Bd. 4, 1915, S. 141)<sup>1)</sup>.

Aber, wie gesagt, die eitrige Metastase steht am äußersten Ende der Reihe, und gerade über ihr Wesen herrscht keine Meinungsverschiedenheit. Wir wissen seit langem, daß die Nierenabszesse von den Glomeruli ihren Ausgang nehmen (vgl. Baumgarten, *Lehrbuch der pathogenen Mikroorganismen* S. 480 ff.). Uns interessieren im Gegensatz hierzu vielmehr die nicht zu Eiterungen führenden Veränderungen, welche die Streptokokken in der Niere hervorrufen.

Hier möchte ich ein Wort Schaxels über die Histogenese in sinngemäßer Variation führen (*Die Leistungen der Zelle bei der Entwicklung der Metazoen*, 1915, S. 260). „Für die Pathogenese gilt das zelluläre Prinzip nicht als ungefähre Beschreibung eines nicht weiter durchschauten Prozesses, sondern zur näheren Kennzeichnung des Ortes der wirkenden Ursache und der Art und Weise ihres Wirkens.“ Mit anderen Worten: Die Nierenpathologie soll auf den Boden der Zellpathologie gestellt werden, indem versucht wird, „die komplizierten Krankheitsvorgänge auf elementare Störungen des Zellenlebens zurückzuführen“ (Lubarsch 1905, *Allg. Path.*). Darin liegt die Forderung begründet, die aus unseren anfänglichen Ausführungen klar geworden ist, die Stoffwechselstörungen und die immunisatorischen Prozesse mit den morphologischen Beobachtungen sinngemäß zu vereinen. Darüber können hier nur Andeutungen gegeben werden, die in weiteren Untersuchungen sorgfältig studiert werden sollen.

Versuchen wir nun, in kurzem Umriß die anatomischen Veränderungen zu schildern, denen wir im Verlaufe unserer Untersuchungen begegneten, so fanden wir in den ersten Wochen eine vergrößerte, anfangs hyperämische, später blasse Leber, in den ersten Tagen eine akut geschwollene Milz, die später an Volumen abzunehmen pflegte und in noch vorgerückteren Stadien nicht eben selten atrophisch angetroffen wurde. Bei maximaler Dauer der Infektion (3–4 Monate) kam es öfter zu amyloider Entartung der Bauchorgane. Die protrahierten Verlaufsformen scheiden vorläufig aus unserer Betrachtung aus. Ebenso übergehen wir die Fälle mit eitriger Metastasenbildung, obwohl, genau wie beim Menschen, nicht eitrige, diffuse und eitrige Prozesse auch an der Mäuseniere nebeneinander ablaufen können. Bei den also hier allein in Betracht gezogenen, nicht zu eitrigem Metastasen führenden langsamen Infektionen erscheinen die Nieren nach einem bereits besprochenen Stadium scheinbarer Indifferenz deutlich vergrößert, oft auf nahezu 200% der Norm, was sich auch im Gebiet der Nieren ausdrückt. Statt der normalen tiefen rotbraunen Farbe herrscht ein trübes Gelb vor; die Gefäßzeichnung der Oberfläche ist völlig verschwunden; das Organ erscheint blutleer und sukkulent. Nicht immer ist dies Bild ganz ausgeprägt, auch kann man nicht sagen, daß überall dort, wo

<sup>1)</sup> „Der Bau der Wandung der Glomerulusgefäße ist ein ganz eigenartiger, indem man in ihnen die Epithelzellen, welche die Kapillaren auszukleiden pflegen, vermißt. Die Wand besteht lediglich aus einem protoplasmatischen Synzytium.“ Aber es können sich unzweifelhaft aus diesem Synzytium infolge von Reizzuständen Zellen lösen.

diese makroskopisch feststellbare „Schwellniere“ fehlt, die zu schildernden feineren Veränderungen durchaus vermißt werden, aber diese Verbindung ist doch eine so häufige, daß im entgegengesetzten Sinn wenigstens ein diagnostischer Schluß zulässig erscheint in dem Sinne, daß eine ausgeprägte Schwellniere sehr verdächtig auf glomeruläre Schädigungen ist.

Dieses anatomische Bild gibt mir jedoch Veranlassung, hier gleich auf eine spontane Erkrankung der Maus zu sprechen zu kommen, die recht häufig in unseren Zuchten auftritt und neben ihrer Bedeutung als Fehlerquelle der Beurteilung auch von Interesse für einige uns späterhin interessierende Fragen der Nierenpathologie ist: die Coccidiosis renis murium, bedingt durch das *Coccidium Klossiella muris* Smith und Johnson. In der Sprechweise der Nierenpathologie handelt es sich um eine infektiöse Nephrose mit sekundärer (tubulärer) Schrumpfaug. Dementsprechend wird von den ersten Beschreibern die befallene Niere geschildert als etwas vergrößert mit eben merklich unebener Oberfläche und bedeckt mit minutiösen, gerade sichtbaren grauen Stippchen (Journ. f. exp. Med. Bd. VI, S. 303ff., 1912). Ich werde über das große Material, das ich beobachten konnte, in anderem Zusammenhange berichten. Hier interessiert uns, daß die Klossiella-Niere mit einer frischen Schwellniere bzw. mit einer beginnenden Schrumpfniere bakteriellen Ursprungs verwechselt werden kann. Dann kommt für uns in Betracht, daß —Smith und Johnson erwähnen es nicht — der parasitäre Prozeß zu starker Anbildung lymphatischer Knötchen im Anschluß an kleine Arterienäste der Niere führt, die einmal zeigen, daß die Maus in besonders hohem Maße zu solchen Bildungen neigt, was für die Befunde von Bittnei und Schmidt von Wichtigkeit ist, welche nach Splenektomie derartige Wucherungen in verschiedenen Organen, so auch der Niere beobachteten (Verhandl. phys. Med., Würzburg 1916). Dann aber können wir gerade beim Studium der Mäuseniere in Übereinstimmung mit der menschlichen Kasuistik eine enge Beziehung zwischen den lokalen Gewebsschädigungen (Abbauvorgängen im allgemeinen) und lymphatischen (lymphomatösen) Wucherungen feststellen. Auf diese Verknüpfung von Destruktion und (kompensatorischer) Restitution lymphatischen Gewebes habe ich anläßlich früherer Untersuchungen an Leber und Milz unter toxisch-infektiösen Einwirkungen hingewiesen (Zieglers Beiträge Bd. 63, 1919). Da dies lymphatische Element am klarsten in der Milz, dem normalen Abbauorgan des täglichen Lebens, zutage tritt, habe ich entsprechende Wucherungen, da sie gewisse Beziehungen zu Funktionszuständen der Milz aufwiesen, als „splenoid“ bezeichnet. Herr Geheimrat Lubarsch hat mich darauf aufmerksam gemacht, daß nach seiner Erfahrung diese Verbindung von Gewebszerfall und „kleinzelliger Infiltration“ eine recht häufige ist. Auch diese entwickelt sich im perivaskulären Gewebe, wie auch die Milzkörperchen nichts anderes als kugelige oder spindelige Anschwellungen der arteriellen Scheiden darstellen (vgl. Merkel, Anatomie Bd. IV, S. 213). Auch in diesen heterotopischen Wucherungen kommt es zu Nekrobiosen und Resorptionsprozessen mit Hilfe von Gewebsmakrophagen, genau wie in der Milz. Diesen Bildungen kommt wohl ein defensiver Charakter zu, wie dies auch Schridde für die Scharlachnephritis annimmt, wo er ihre Entstehung genauer verfolgt hat (Untersuchungen zur Entzündungsfrage, Zieglers Beiträge Bd. 55, 1913). Auch dort treten sie an den Orten schwerster Tubulusschädigung auf. Die von der Klossiella an den Glomeruli verursachten Veränderungen sind gering. Es kommt dort zu schizogenen Vermehrungen der Parasiten zumeist innerhalb viszeraler Epithelien. Schädigungen der Kapillaren fehlen selbst, wenn in einem Glomerulus mehrere (5—6) Epithelien in relativ gewaltige Merozoitensäcke verwandelt sind. Nun ist schon von Smith und Johnson aus der Epidemiologie und aus Fütterungsversuchen erschlossen worden, daß die Infektion der Niere auf dem Blutwege zustande kommt. „In den Nieren verlassen sie die Kapillaren im Glomerulus und treten in das Kapsel- und Glomerulusepithel ein. In allen anderen Organen werden sie wahrscheinlich unterdrückt“ (a. a. O. S. 312). Ich habe nun beobachtet, daß ganz die gleichen Schizogonien wie in den Glomerulusepithelien im Endothel größerer Nierengefäße, wenn auch relativ seltener auftreten, d.h. daß ein Eindringen der kreisenden Keime in die

Endothelien statthat. Ebenso begegnet man zuweilen desquamierten und blasigen Endothelien in diesen Nierengefäßen. Wir schließen hieraus, daß ein Prozeß, der normalerweise auf den Glomerulus beschränkt ist, sich auch an anderen Gefäßen, wenn auch weniger augenfällig geltend machen kann, nur daß das Ergebnis den verschiedenen Verhältnissen entsprechend verschieden ausfallen kann. Entsprechenden Veränderungen begegnet man nach Nauwerck in den größeren Gefäßen nephritisch veränderter Nieren (vgl. Volhard, a. a. O. S. 363/4). Da wir aber bei der Klossiellainfektion keine Spur von Glomerulonephritis nachweisen können, liegt unzweifelhaft das Tertium comparationis in der metastatischen Endothelschädigung durch Organismen. Die Ausführungen Volhards, auf Grund deren er hingegen versucht, die Befunde Nauwercks als ischämische Folgezustände hinzustellen, können daher nicht als zwingend anerkannt werden.

Die Erkennung krankhafter Veränderungen setzt naturgemäß genaue Kenntnis der normalen Verhältnisse voraus. Dies gilt im Falle der Nierenpathologie besonders für die Beurteilung der Glomeruli. Denn bei aller prinzipiellen Übereinstimmung weist doch jedes Tier seine Besonderheiten auf. Gerade aber an ganz dünnen Paraffinschnitten ist es nur auf Grund großer Erfahrung möglich, zu sicheren Schlüssen zu gelangen. Bei der Maus ist dies aber die einzige Methode der Wahl. Wie es Dibbelt in einer Abbildung sehr klar zur Darstellung bringt, zeichnet sich der Mäuseglomerulus normal durch seine einfache Schlingenführung aus. Die einzelnen Kapillaren sind weit und dabei dicht mit Erythrozyten gefüllt; Endothel- und viszerale Epithelkerne treten ganz zurück. Ihr Plasma ist kaum erkennbar, also minimal ausgebildet. Die einzelnen Kerne sind regelmäßig ovoid, von annähernd gleicher Größe und gut darstellbarem Kerngerüst.

An den streptokokkenkranken Tieren, im besonderen bei denjenigen, welche die erwähnten makroskopischen Nierenveränderungen aufzuweisen hatten, wurden regelmäßig Abweichungen von diesem normalen Verhalten angetroffen. Diese bezogen sich auf den Blutgehalt der Glomeruli, ihr Kernbild und die Schlingenumgrenzung. Der Blutgehalt ist zunächst im ganzen verringert, ferner ist er von Glomerulus zu Glomerulus häufig verschieden und innerhalb der Glomeruli gleichfalls in verschiedenen Abschnitten des Rete mirabile ungleich. Die Kerne treten ganz auffallend in den Vordergrund des geweblichen Bildes. Auch bei der Maus wie beim Menschen wird der Eindruck abnormer Kern-dichte erweckt. Dies hat eine doppelte Ursache. Zunächst — und dies gilt in ganz reiner Form für die allerersten Stadien — quellen die Kerne auf. Dabei nehmen sie gewundene, gebuchtete Formen an, bilden zum Lumen zu eigenartige Ausstülpungen, ohne daß etwa zugleich die verschiedenen Färbemethoden auch schon schwerere Veränderungen ihrer Struktur aufdeckten. Dadurch ragen viel mehr Kerne in die Ebene sehr dünner Schnitte (4  $\mu$  dick), als dies normalerweise der Fall ist. Es muß dies bei Betrachtung einzelner Schnitte notwendig zu der irrigen Annahme abnormer Kernvermehrung führen, während die rekonstruktive Betrachtung vollständiger Serien ohne weiteres diesen so überaus häufigen Irrtum richtigstellt.

Bemerkenswerterweise geht diese progressive Kernveränderung — Volumvermehrung und gestaltliche Gliederung — mit einer ganz charakteristischen Veränderung am Protoplasma einher. Dieses wird nämlich im ungefähren Bereich

der gewucherten Kerne sichtbar und füllt, hernienartig vorgewölbt, das Lumen der Kapillare mehr oder minder aus. Dabei ist im Protoplasma sehr häufig eine starke Vakuolisierung sichtbar. Zum Teil kann man in diesen Bläschen phagozytierte Blutplättchen wahrnehmen, relativ sehr selten auch feine Doppelkokken, stets viel feiner, als wir sie in der Kultur zu sehen gewohnt sind. Daneben wurden noch zartere, blasse Einschlüsse von Doppelkokkenhabitus beobachtet, die nur als

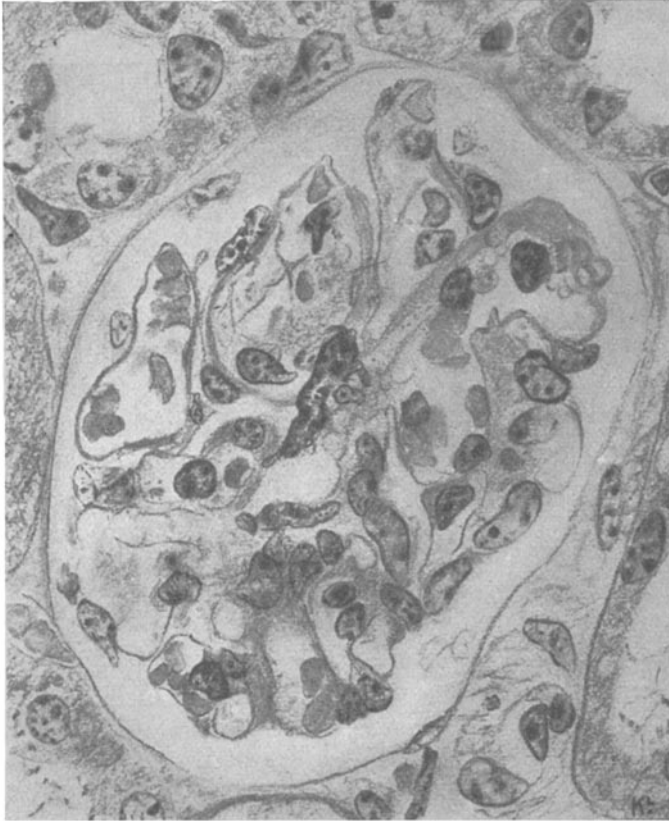


Fig. 1. Zeiss Apochr. Imm. 2 mm 1,4. Komp. = Ok. 12 Abbé. Färbung: May-Grünwald + Giemsa.

Mikroorganismen in Resorption gedeutet werden können. Diese Form der Bakterienverdauung ist bereits von Wyssokowitsch geschildert worden. Die Wahrnehmung dieser Dinge setzt eine sehr sorgfältige Untersuchung voraus, bei flüchtiger Betrachtung merkt man nichts davon.

Jedenfalls offenbaren sich diese Endothelzellen, richtiger vielleicht Endothelbezirke, in voller phagozytärer Betätigung. Damit gewinnen wir aber sofort einen klaren Einblick in die Natur der vorliegenden Kernveränderung. Unsere Beobachtung reiht sich nämlich den zahlreichen andern an, die über Beziehungen der

Lage und Form des Zellkernes zu seiner Funktion bereits bekannt gegeben worden sind (vgl. Haberlandt, *Physiol. Pflanzenanat.* 1918, S. 26/27 und Korschelt-Heider; vgl. *Entwicklungsgesch. Eibildung*). Wie dort, handelt es sich auch hier um eine ganz klare und eindeutige Beziehung zu Assimilationsprozessen. Neben der Weiterentwicklung dieser Veränderungen kommt es zweifellos zur Einwanderung von kernhaltigen Blutzellen, wenn diese auch nie den Umfang zu erreichen pflegt, wie wir dies im Falle der menschlichen Nephritis auf der Höhe des Prozesses regelmäßig antreffen. Wie ich aber in meiner

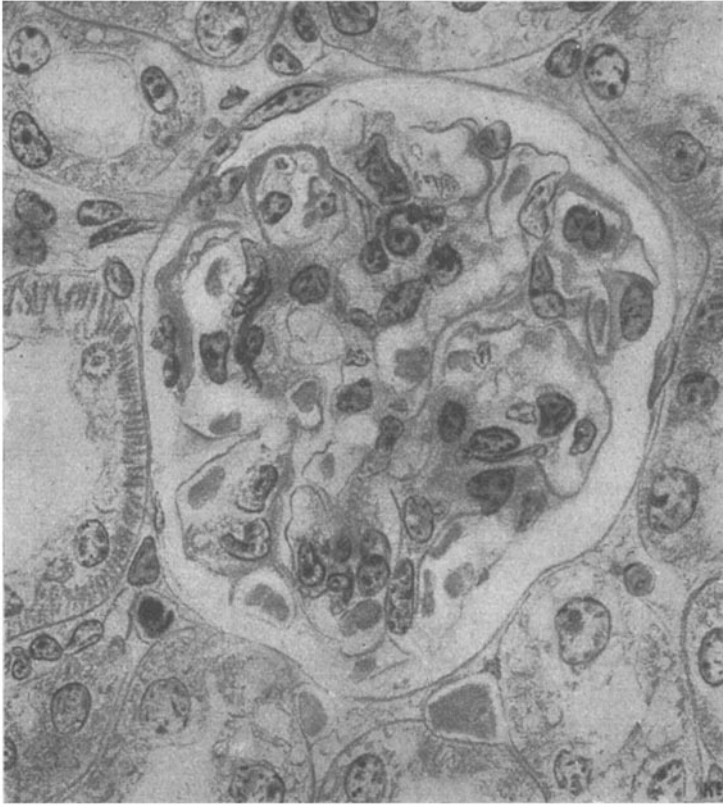


Fig. 2. Optik usw. wie bei Fig. 1 angegeben.

früheren Arbeit ausgeführt habe, kommt diesem Prozeß zwar in gewissen Grenzen eine diagnostische Bedeutung zu, aber er spielt pathogenetisch kaum eine primär wichtige Rolle. Im Falle der Maus ist dazu noch zu bemerken, daß die Anzahl leukozytärer Elemente in normalen Glomeruli eine besonders geringe ist, so daß der Gegensatz schon bei der unbedeutendsten Einwanderung erkennbar wird.

Während der ausführlichen Behandlung eine reichliche Kasuistik mit allen Hilfsdaten beigegeben werden soll, will ich mich jetzt auf die Darstellung der

prinzipiellen Befunde beschränken. Von ihnen erhalten wir am ehesten an geeigneten Präparaten ein Bild.

Die Textfiguren 1 und 2 geben in genauen Zeichnungen zwei Schnitte einer Niere mit ziemlich diffus über beide Organe verbreiteten Glomerulusschädigungen nach etwa 20tägiger Dauer der infektiösen Einwirkung wieder. Wir sehen in dem ersten Bild nur noch eine Schlinge, links oben, von annähernd normalem Erythrozytengehalt. Links unten sehen wir einen weiteren Schlingenabschnitt mit Blutkörperchen, aber deutlich geschwollter Endothelzelle. Ganz oben liegen stark geblähte Schlingenzüge mit stärkster Schwellung des endothelialen Synzytiums, in das einzelne Erythrozyten eingeschlossen sind. Die Kerne sind stark vergrößert und abenteuerlich gestaltet. An einem Kern sehen wir einen zarten Diplokokkus. Die übrigen Schlingenzüge bieten ähnliche Verhältnisse dar. Die Epithelien sind im Bereich der erkrankten Schlingenzüge deutlich geschwollen, stellenweise sieht man fast riesenkernartige Wucherungen. Auch in der zweiten Textfigur sieht man links in zwei Schlingenteilen sehr schön die endotheliale Wucherung mit Vakuolisierung des Protoplasmas, oben links auch einmal ein phagozytiertes Blutplättchen. Daneben treten aber bereits deutlich karyorrektische Kernbilder auf, besonders in den maximal geblähten Schlingen rechts. Auch das Epithel weist degenerative Kernformen auf. Die Glomeruli sind im ganzen groß, im Kapselraum sehen wir nur einzelne Sekrettropfen aus Epithelien.

Wir erkennen an diesen Präparaten vollauf den Grund der Endotheldegeneration. Die Schwellung des Synzytiums verlegt die Zirkulation, und der Mangel an Ernährungsmaterial, zusammen mit der Einwirkung der Bakterien, deren phagozytotische Aufnahme zwar schwer, aber doch sicher nachweisbar ist, führt zum Untergang der Endothelien. Daran kann sich auch bei der Maus ein Stadium schließen, in dem in den Schlingen infolge der enzymatischen Prozesse nur noch eine strukturlose Masse nachweisbar ist. Es fehlt hier durchaus jeder embolische Prozeß, vielmehr entspricht der hier beobachtete Vorgang in allen Einzelheiten dem jederzeit in der Milz zu verfolgenden, wobei das Glomerulusendothel die Rolle des „retikulo-endothelialen Apparates“ übernimmt. Wir haben es also mit einem deutlichen Abwehrvorgang zu tun, dessen ungünstiger Ausgang zum großen Teil sicher in den anatomischen Verhältnissen begründet liegt, da die unnachgiebige Glomeruluskapsel dafür sorgt, daß der gleiche Vorgang, welcher in Milz und Leber, den Organen vorwiegendsten Bakterienunterganges, durch die Ausbildung des infektiösen „Tumors“ in seiner Wirkung auf den Kreislauf ausgeglichen wird, hier zur Drosselung der Blutzufuhr führt. Wir haben somit einen defensiven Prozeß vor uns, der besonders schön das illustriert, was Bail (a. a. O. S. 94) als „aktive Krankheit“ bezeichnet hat. „Zur aktiven Krankheit rechnen wir alle jene Maßnahmen, welche der Organismus zur Abwehr der Infektion in Gang bringen und in einer solchen Weise steigern kann, daß die Steigerung selbst als Krankheit empfunden wird und abnorme Zustände hervorruft.“

Aus unseren Bildern ist bereits ersichtlich, daß die tubuläre Struktur keineswegs geschädigt ist. Ganz ähnliche Verhältnisse gibt das Mikrophotogramm Fig. 3, Taf. III (2 mm H. Ok. 1 verkleinert) wieder. Auch hier gibt die Blutleere mit der Drängung der Kerne dem Bilde sein Gepräge. Vom Zentrum nach links oben zieht ein geblähter Schlingenzug, der dann nach rechts umbiegt und in welchem deutlich das geschwollene Protoplasma mit seinen vergrößerten Kernen zu erkennen ist.

Dem gegenüber zeigt das Mikrophotogramm 4 rechts noch annähernd normale Schlingen, während in anderen Teilen bereits die beschriebenen Reaktionen eingesetzt haben. Viel weiter fortgeschritten sind die Veränderungen des Photogramms 5. Der Kefnreichtum ist viel stärker geworden, in der Kapsel ist, wie auf diesem Stadium sehr häufig ein dicht gefällter albuminöser Erguß zu sehen. Die Tubulusepithelien zeigen tadellose Struktur. Noch auffallender werden die Bilder bei längerem Bestehen des Prozesses; dies trifft für die nächsten Abbildungen zu, die einer mehr als vierwöchigen Krankheit entstammen. Fig. 6, Taf. III zeigt einen Glomerulus, der in seinem oberen Teil deutlich hyalin gequollene, verdickte Wandungen aufweist, während nach unten zu die Veränderungen im großen und ganzen etwas frischer erscheinen. Es fanden sich hier zahlreiche beträchtlich erweiterte Kanälchen, Exsudat in ihnen, auch zahlreiche hyaline Zylinder. Noch vorgeschrittener ist der Prozeß im Falle der Fig. 7, Taf. III. Hier hat sich eine größere hyaline Partie im Glomerulus gebildet. Da aber auch der Rest des Glomerulus fast durchgehend erkrankt ist (ein Schlingenzug führt noch in annähernd normalem Maße Blut), so entspricht diese Veränderung in ziemlich weitgehendem Umfang dem Bilde chronischer Nephritis beim Menschen, wie es z. B. Jores in seinen „Grundlagen“ S. 350 darstellt. Gleichzeitig erkennen wir, daß die endotheliale Schwellung sich auch in geringerem Umfange am Vas afferens geltend machen kann.

Auch im Verlauf dieser chronischen Streptokokkosen kommt es in der Niere nach einiger Zeit zu interstitiellen Veränderungen. Es handelt sich zunächst um intertubuläre Infiltrate von Rundzellen, anfangs meist in Form einer Zellreihe zwischen je 2 Tubuli und nicht ganz regelmäßig über die Niere verbreitet. Auch in einzelnen Kapillaren kann man einen vermehrten Gehalt an lymphozytären Zellen wahrnehmen, so daß man hier den Schriddeschen Befunden entsprechend zu der Anschauung gelangt, daß diese Zellen größtenteils auf dem Blutwege zu wandern. Gleichzeitig kommt es auch zu lymphomatösen Wucherungen im perivaskulären Gewebe größerer Gefäße, die sich auch auf das benachbarte Interstitium fortsetzen und die dort liegenden Glomeruli umgreifen (Mikrophotogramm 8). Gleichzeitig sieht man hier in der untersten Schlinge eine lokale Bakterienvermehrung auf dem Boden des abgestorbenen Zellmantels. Darauf komme ich weiter unten noch zurück.

Diese Lymphome offenbaren uns die Neigung der lymphatischen Infiltration, in narbige Schrumpfung überzugehen. Man sieht nämlich in ihnen Gewebsmakrophagen (Zellen von adventitiellem Typ), welche Lymphozyten in allen Stadien der Verdauung im Plasma führen, und man kann auch nicht selten freie Lymphzellen mit pyknotischen oder gequollenen, also untergehenden Kernen beobachten. Man muß sich offenbar vorstellen, daß in Parallele zu gewissen Gedanken der Pharmakologie der Reiz, der zur lymphatischen Anbildung führt, bei einer gewissen Intensität oder Dauer für diese selbst „toxisch“, vernichtend wird und zu ihrem resorptiven Abbau durch Gewebsmakrophagen führt.

Weiterhin fielen in den kranken Nieren nach längerem Verlauf subkapsuläre kleine Infiltrate im „Cortex corticis“ auf, in deren Bereich es zu leichten Einziehungen der Oberfläche als Einleitung einer Granulierung kommt.

Akut interstitielle Veränderungen gehören dagegen nicht zum Bilde der typischen Nierenveränderungen bei langsamen Streptokokkosen. Daher entfällt auch die Möglichkeit einer strengen Parallelisierung der zuerst besprochenen interstitiellen Reaktionen mit denen der menschlichen

nexsdativ-lymphatischen Nephritis. Immerhin gehen die beschriebenen Prozesse zuweilen über das Maß der chronisch-nephritischen Zwischengewebsveränderung nach der exsudativ-lymphatischen Seite hin hinaus.

Der gesetzmäßige Befund war vielmehr die glomeruläre Alteration mit ihrer Folgeerscheinung, der albuminösen Ausschwitzung, welche zur Weitung der Kanälchen und damit über den Umweg der „parenchymatösen Hydronephrose“ (E. Ziegler) zu der so häufig festzustellenden Anämie führt. Das allererste Stadium der Erkrankung ist allerdings höchst wahrscheinlich eher mit Hyperämie verbunden, denn wir finden in den frischesten charakteristischen Fällen keine deutliche makroskopische Veränderung und um die erkrankten Glomeruli besonders eine reiche Kapillarfüllung. So wie aber der Prozeß eine gewisse Ausdehnung erreicht, kommt es auf dem gekennzeichneten Wege auch bei der Maus wie beim Menschen zu einer Schwellniere. Die Häufigkeit dieser makroskopisch wahrnehmbaren Veränderung betont neuerdings auch Groß (a. a. O. S. 388).

Die geringe Beteiligung des Kanalsystems in den Anfangsstadien ist hervorgehoben. Es läßt sich häufig bei bester anatomischer Zellstruktur eine gewisse Zellschwellung nachweisen. Hier und da kommt es wohl unter dem toxischen Einfluß der akuten Infektion zum Absterben einzelner Zellen mit sofortiger Regeneration durch Mitosen benachbarter Zellen. Die Zylinderbildungen sind daher zunächst ausschließlich hyalin. Bei längerer Dauer des Prozesses sieht man auch tropfig-körnig entartete Zellen und einzelne granulierte Zylinder. Die zellige Emigration ist gering, wenn auch in Rudimenten nachweisbar. Im Gegensatz zum Menschen wird das Bild keineswegs von Diapedesisblutungen (hämorrhagische Nephritis) beherrscht. Diesem Umstand ist jedoch keine wesentliche Bedeutung beizumessen. Einmal nämlich fehlt im Anfang gerade typischer „diffuser“ Nephritiden die Blutung und stellt sich öfter erst nach Tagen ein, wie mir von klinischer Seite demonstriert wurde; dann aber zeigt der Vergleich mit dem Fleckfieber wiederum, daß der nämliche Prozeß das eine Mal zu Diapedesisblutungen führt und das andere Mal nicht. Auch dort nämlich gibt es Fälle, wo sich allenthalben an die metastatischen Gefäßherde Ringblutungen anschließen. Im Gegensatz dazu sah ich jedoch menschliche Gehirne, bei denen solche fast völlig fehlten. Beim experimentellen Meerschweinchen-Fleckfieber sind sie überhaupt entschieden sehr viel seltener als beim Menschen. Und dennoch ist der eigentliche Prozeß hier wie dort der gleiche. Es wäre daher ganz unbegründet, einer pathologischen Veränderungsreihe nur deshalb die Vergleichbarkeit mit dem Komplex der menschlichen Nephritis abzusprechen, weil in ihr der Faktor der renalen Hämaturie fehlt bzw. zurücktritt. Wir werden viel eher berechtigt sein, aus unseren vergleichenden Untersuchungen zu folgern, daß dieses schwankende Symptom als ein sekundärer Charakter zu betrachten ist, der zu dem primären und essentiellen Nierenprozeß im Verhältnis einer zunächst nur für den Menschen häufigen und daher typischen Folgeverknüpfung steht. Ähnliches wird wohl für die Entstehung von Ödemgiften im Verlauf des inektiösen Nierenprozesses gelten.

Es geht schon aus unserer kurzen Besprechung der Abbildung hervor, daß hier ein Prozeß vorliegt, der sich durchaus ähnlich der menschlichen Glomerulonephritis entwickelt. Ich brauche nur zu erwähnen, daß es über die teilweisen Hyalinisierungen zu gänzlicher hyaliner Entartung vieler Glomeruli kommt. Es veröden dabei auch die Vasa afferentia durch zunehmende Intimawucherung, und es kommt auch zu den bekannten Folgezuständen am Kanalsystem. Der einzige Fall, bei dem ich ein ausgedehntes Rumpfödem beobachtete, gehört hierher.

Fahr (Virch. Arch. Bd. 123, 1919) hat neuerdings darauf hingewiesen, daß beim Menschen „herdförmige Glomerulonephritiden“ zu beobachten sind, welchen nicht ein embolischer, sondern ein thrombotischer Vorgang zugrunde liegt. Er betont dabei mit vollem Recht die bisher viel zu sehr vernachlässigte Bedeutung des Durchtritts, der „Ausscheidung“ einzelner Bakterien. „Es stellt diese Art der Glomerulusschädigung einen Übergang dar von der diffusen Glomerulonephritis zur embolischen Herdnephritis sensu strictiori...“ Fahr möchte hier nicht von embolischen Prozessen reden. Es ist allerdings vielleicht zweckmäßiger, von metastasierenden Prozessen zu reden und unter ihnen die eindeutig embolisch-verstopfenden gesondert hervorzuheben. Allerdings kann die Veränderlichkeit der Kapillarwand durch endotheliale Schwellung auch für einzelne Keime jenes für die Embolie notwendige Mißverhältnis zwischen Strombett und kreisenden Körpern schaffen, so daß eine scharfe logische Trennung jedenfalls erschwert ist. Ich habe bereits eingangs betont, wie scharf Fahr durch die Unterscheidung von Übergängen zwischen diffusen und herdförmigen glomerulären Erkrankungen von Volhard abweicht. Seine Anschauungen kommen den meinen sehr nahe. Das Bedeutungsvolle aber der Volhardschen Theorie liegt in ihrer pathogenetischen Zielstrebigkeit, der zugunsten eine ätiologisch-dualistische Auffassung entstanden ist. Demgegenüber versagt m. E. Fahrs Versuch einer Systematisierung unseres Wissens an der Unmöglichkeit, die Bedingungen des glomerulären Prozesses schärfer zu fassen („vorwiegend alterativ, proliferativ oder exsudativ, manchmal toxisch, meist wohl bakteriell bedingt“).

Wir sahen also in unseren Experimenten bei einer großen Anzahl der langsam und ohne Eiterung verlaufenden Fälle einen Prozeß sich am glomerulären System entwickeln, der nach der Folge der morphologischen Zustandsbilder durchaus den primären Veränderungen menschlicher Nephritiden entspricht. Es sind dies anfängliche Endothelschwellung, Endothelzerfall und kolliquative Blähung der Schlingen, reaktive Epithelveränderungen und sekundäre Vermehrung der zelligen Elemente in den Schlingen. Soweit diese Veränderungen nicht spontan zurückgehen, was wohl nur in den Anfangsstadien restlos möglich ist, kommt es unter Hyalinisierung der bindegewebigen Wand, später der ganzen befallenen Glomerulusabschnitte, noch später ganzer Glomeruli zum Glomerulusschwund in Gestalt hyaliner Narben. Der Prozeß befällt alle Glomeruli in mehr minder großer Ausdehnung, zwischen den Extremen verstreuter Einzelherde und ganz diffuser Verbreitung bestehen alle Übergänge. Dabei ist in diesen typischen Fällen der mikroskopische Kokkennachweis recht schwierig, jedenfalls eine Kokkenwucherung nirgends auffällig; Emboli fehlen durchaus. Aber ich habe bereits anfangs betont, daß eine ununterbrochene Kette überleitet von den langsamen Prozessen zu den eitrig metastasierenden. Ehe wir uns aber diesen sehr aufschlußreichen Befunden zuwenden, muß ich kurz auf die bakteriologischen Befunde eingehen.

Spontan gestorbene Tiere wurden sowohl für die histologische wie für die bakterielle Untersuchung ausgeschaltet. Die kranken Tiere (öfter bestand über

48 Stunden eine Art Stupor) wurden getötet, oder auch wurden Tiere einer Versuchsserie zu geeignet erscheinenden Zeitpunkten probeweise herausgegriffen, ohne sichtlich krank zu sein. Unserer Versuchsanordnung gemäß und wie nach unseren einführenden Bemerkungen zu erwarten war, ließen sich in allen Fällen in den Organen Streptokokken nachweisen. Auch die Aussaat des der Blase mit steriler Kapillare entnommenen Urins ergab fast stets züchtbare Streptokokken. Jedoch lassen sich in dieser Hinsicht sehr bemerkenswerte Schätzungen über die relative Zahl der im Urin auftretenden Bakterien machen. Bei einer sehr aggressiven Infektion, nämlich mit Neigung zu Abszedierungen, erhält man aus Blut, Organen und Urin sehr reichlich Kokken. Bei langsam verlaufenden, nicht metastasierenden Erkrankungen dagegen sind die S. in Blut und Urin relativ zu der Nachweisbarkeit in Leber, Milz und Niere spärlich. Die bisher von mir nicht quantitativ verfolgte, aber schon ohne weiteres aus der Betrachtung der Platten zu erschießende Differenz zwischen der Kokkenzahl in Niere und Urin deutet auf die Vernichtung der Keime in der Niere hin.

Dies ist aber eine Vorstellung, die uns nicht weiter wundern nimmt, wenn wir als primären pathogenetischen Prozeß der sogenannten Glomerulonephritis eine Zellreaktion (Schwellung und Phagozytose von kreisenden Keimen und geschädigten Blutelementen) sehen, die durchaus mit derjenigen des „retikulo-endothelialen Apparates“ in Milz und Leber, eventuell dem Knochenmark und den Lymphdrüsen übereinstimmt. In durchaus zu diesen Beobachtungen stimmender Weise hat auch Reiter (Ztschr. f. Imm.forschung 1913, Bd. 18) nachgewiesen, „daß außer den hämatopoetischen Organen auch die Niere an der Produktion der Antikörper teilnimmt“.

Im Falle der eitrigen Nephritis und der Fälle „herdförmiger Nephritis“ mit hoher Invasionskraft der S. sowie sekundärer Vermehrung an der Stätte ihrer Fixierung kann der Verteilungsquotient  $\frac{\text{S. im Urin}}{\text{S. in der Niere}}$  größer als 1 werden. Es gibt Grenzfälle, wo ab und an geringfügige Vermehrung der Streptokokken auf dem Boden abgestorbener Endothelien nachweisbar ist (Fig. 8, Taf. III), ohne daß es zu weit um sich greifender Gewebsalteration oder stürmischen Reaktionen kommt. Das muß notwendig stärkere Bakteriurie zur Folge haben. Aber auch hier handelt es sich nicht um Emboli, sondern um Vermehrungen einzelner metastasierter Keime. Ich betone dies besonders, weil wir bei einigen Endocarditis lenta-Nephritiden, die anatomisch durchaus als rezidivierende diffuse Prozesse erschienen, vollkommen mit unseren Mäusebefunden übereinstimmende Bilder sahen, nämlich einzelne feine Kokken in geschwollenen Endothelien, zuweilen in Epithelien, sowie in eingedrungenen Leukozyten, wo sogar mehrere in einer Zelle beobachtet wurden. Jedoch auch in diesem Falle verlangt der Nachweis sehr sorgfältiges Studium, da er sich sonst dem Untersucher um so eher entzieht, als hier die Gram-Weigertsche Färbung nicht ganz zuverlässig ist. Die panoptische Färbung verdient auch hier den Vorzug.

Bei den von uns erstrebten und hier vornehmlich berücksichtigten langsamen und milden Verlaufsformen wird der Zähler des Verteilungsquotienten mit verbesserter Technik der Versuchsanordnung deutlich kleiner als bei konstant angenommenem Nenner; der Quotient sinkt ständig. Unter idealen Bedingungen, die ich allerdings bisher im Experiment nicht erreichen konnte, müssen wir daher schließlich zu einem Punkt gelangen, wo nur noch S. in der Niere, aber keine mehr im Urin nachweisbar sind. Dann hätten wir in der Niere ein Maximum immunisatorischer Prozesse, einen Gipfelpunkt der Keimabtötung in den endothelialen Phagozyten anzunehmen. Besonders scheinen mir hierfür solche Stämme geeignet, die längere Zeit unter der Einwirkung der Körpersäfte gestanden haben. Wenn also dieses Endstadium, das der menschlichen „diffusen“ Nephritis ideal entspricht, nicht erreicht ist, so ist doch schon jetzt unverkennbar, daß es einen Weg gibt, diese Forderung in die Tat umzusetzen. Damit gewinnen wir aber wieder den Boden menschlich klinischer Beobachtungen (vgl. besonders Munk).

Um aber diese Dinge noch weiter zu klären, müssen wir auf die Ausführungen von Wyssokowitsch zurückgreifen, nach denen virulente Mikroorganismen nicht ohne Alteration der scheidenden Membranen die menschlichen Gewebe verlassen können. Ich glaube aus meinen Beobachtungen schließen zu dürfen, daß dies im großen und ganzen zutrifft. Bereits früher hatte ich an menschlichem Material Gelegenheit, zu beobachten, daß bei Kokkenausscheidung im Urin nicht selten in den wenig veränderten Nieren bzw. Glomeruli häufiger als in vermutlich „gesunden“, Vergleichsnieren einzelne pyknotische Kerne in den Schlingen zu finden sind. Wenn ich auch bisher weder beim Menschen noch bei der Maus, für welche die gleiche Feststellung gilt, bisher den bündigen mikroskopischen Beweis führen konnte, so liegt es, glaube ich, dennoch sehr nahe, in diesen kleinsten Zellnekrosen die Durchgangsstellen der Kokken zu sehen; um so mehr, als wiederum am ersten Beginn stärker virulenter und massiger Streptokokkeneinschwemmungen in die Niere, vor dem Auftreten der Abszesse, ganz gehäufte derartige Zellleichen in den Glomeruli zu erkennen sind.

Biedl und Kraus (Ausscheidung der Mikroorganismen durch drüsige Organe, *Ztschr. f. Hygiene* Bd. 26, 1897) betonen gegenüber Wyssokowitsch eine echte physiologische Ausscheidung von Mikroorganismen, unabhängig von ihrer besonderen Beschaffenheit, durch Niere und Leber, während die anderen geprüften Drüsen keine Ausscheidung vermitteln. Allerdings blieben auch ihnen die besonderen Bedingungen dieses Prozesses verborgen. Wichtig ist, daß sie einer grob mechanischen Auffassung nicht das Wort reden. Durch unsere Beobachtungen nun wird der scharfe Gegensatz der verschiedenen Auffassungen überbrückt. Der Mittler der Ausscheidung ist das Endothel kraft seiner phagozytotischen Fähigkeit. Hierzu bedarf es der begünstigenden Umstände der Zirkulation, welche die Glomeruli mit Milz und Leber teilen. Daher sind auch, worüber Einigkeit herrscht, die Glomeruli der Ort des Übertritts von Bakterien in den Urin. Dies ist jedoch, streng genommen, kein physiologischer Akt, sondern, wie angedeutet, in sehr verschiedenem Grade mit alternativen Vorgängen verbunden, für den Menschen nicht mit normalen sekretorischen Phänomenen zu vergleichen. Physikalisch-chemische Änderungen der Oberfläche des Endothels können hier übrigens sehr wesentlich in Betracht kommen, wenn wir von der Stoffaufnahme der Amöben (Rhumbler, 1898) den Analogieschluß auf die Phagozytose

im Metazoon wagen dürfen. Wenn sich aber hierin Bakterien ebenso verhalten wie Farbstoffkörnchen, so liegt es im Sinne unserer Ausführungen, zu erwägen, inwieweit nicht auch abgetötete Bakterien in der Niere als Erreger der glomerulären Reaktionen in Betracht kommen, um so mehr als wir wissen (Marchand u. a.), daß abgetötete Bakterien nach den gleichen Gesetzen wie lebende phagozytiert werden. Daß für die diffuse Nephritis abgeschwächtes Material vor allem in Frage kommt, und daß dieser Punkt bisher die Quelle der Unterschiede zwischen menschlichen und tierischen Veränderungen darstellt, ist hervorgehoben. Entsprechende Versuche sind im Gange.

Wenig aggressive Bakterien führen also zunächst im Glomerulus zu bedeutungslosen Veränderungen, die der so häufigen, ohne sonstige klinische Erscheinungen (s. o.) eintretenden Bakteriurie zugrunde liegen. Aber auch hier handelt es sich im Prinzip um einen phagozytischen Akt. Je nach dem Ausgang verschwindet das Bakterium, oder aber die Zelle stirbt ab und das Bakterium kann in den Urin mit oder ohne lokale Vermehrung übertreten. Die lokalisierte Nekrose bedingt in diesem Falle kein Stromhindernis, keine fortschreitende Veränderung.

Von einem gewissen Zeitpunkt ab ist der prinzipiell gleiche Prozeß durch eine gewisse Überschüssigkeit gekennzeichnet, die ja letzten Endes das Wesen jeder Immunität begründet, mag es sich nun um humorale oder zelluläre Äußerungen derselben handeln. Nun läuft der mehrfach gekennzeichnete Mechanismus ab: stärkere Zellschwellung, Verstopfung der Lumina, Zellzerfall, sekundäre Thrombose.

Das Experiment bietet zunächst keine Handhabe, einer besonderen Disposition hier eine wichtige Rolle beizumessen. Eine solche ist jedoch sehr häufig angenommen worden (vgl. Jochmann, Lehrbuch, 1914, S. 667, und Bauer, Disposition, 1914, S. 456).

Die Ausschaltung der Glomeruli führt auch bei der Maus, wie Untersuchungen von Dr. van Eweyk zeigten, zu sehr beträchtlichen Erhöhungen des Reststickstoffes im Blut. Auch diese Tatsache zeigt, daß die von uns erzielten Reaktionen in der Richtung der menschlichen Glomerulonephritis liegen. Weiterhin ist allerdings auch die Beeinflussung des Rest-N. durch den pathologischen Eiweißzerfall infolge der Allgemeininfektion zu beachten (vgl. v. Monakow, D. A. klin. Med. Bd. 115, 1914). Ebenso wird die Ödembildung Berücksichtigung finden an Hand der von Ehrlich und Bauer beschriebenen ödemerzeugenden Farbstoffe (B. B. 48, 1915).

Wenn wir also dem Worte „Anaphylaxie“ (oder Aphylaxie nach Tendeloo, 1919, Allg. Pathol. S. 181) nicht einen ganz neuen Sinn unterlegen wollen, so dürfen wir nicht mit Volhard den nephritischen Prozeß als einen anaphylaktischen bezeichnen. Aber es ist ganz klar, daß wir hier, wenn auch in ganz anderer Weise, eine Umkehr eines nützlichen Prozesses in sein Gegenteil vor uns haben. So besteht Volhards Auffassung insofern zu Recht, als eine bestimmte Gruppe von Nierenerkrankungen sich von andern abhebt durch das deutliche Mitwirken immunisatorischer Umstimmungen des Organismus.

## Zusammenfassung.

Bei der Maus gelingt es, durch Streptokokkeninfektionen bakteriämische Zustände und in ihrem Gefolge Nierenerkrankungen hervorzurufen, die ihre anatomische Grundlage in glomerulären Veränderungen haben. Grob embolische Prozesse fehlen durchaus. Je nach der Aggressivität der Keime beobachtet man alle Übergänge von Abszeßbildung über geringfügige, umschriebene Nekrotisierung mit mäßiger Bakterienwucherung zu Prozessen, die in bezug auf Schwierigkeit des Erregernachweises, anatomische Entwicklung und Ausgangszustände große Ähnlichkeit mit menschlichen Nephritiden aufweisen. Als pathogenetisches Grundphänomen wird eine phagozytische Aufnahme von Streptokokken in Endothelzellen beschrieben, welche höchstwahrscheinlich unter dem Einfluß bakteriotroper Immunstoffe zu einem gewissen Zeitpunkte der Infektion zu derartig stürmischen reaktiven Schwellungen der glomerulären Endothelien führt, daß infolge davon Schlingenteile und ganze Glomeruli von der Zirkulation ausgeschaltet werden. Die Ausdehnung dieses Prozesses wird bestimmt von der Dichte der Keimaussaat, aber auch von der Reaktionsfähigkeit des Gewebes. Besonders auch infolge der durch die starre Glomeruluskapsel bedingten ungünstigen Zirkulationsverhältnisse kommt es sodann zum Zelltod, zur Schlingenblähung durch enzymatische Prozesse, zur Zellvermehrung und zur Hyalinisierung. Auch in funktioneller Hinsicht deuten sich Übereinstimmungen mit der menschlichen Nephritis an.

## XVI.

**Über die „interstitielle Nephritis“, ihre Bedeutung bei der Scharlacherkrankung („Scharlachnephritis“) und ihr Vorkommen bei hämorrhagischen Pocken.**

(Aus dem Pathologischen Institut und der II. medizinischen Klinik der Charité.)

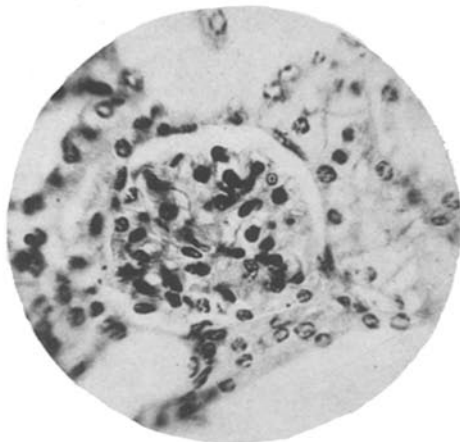
Von

Fritz Munk.

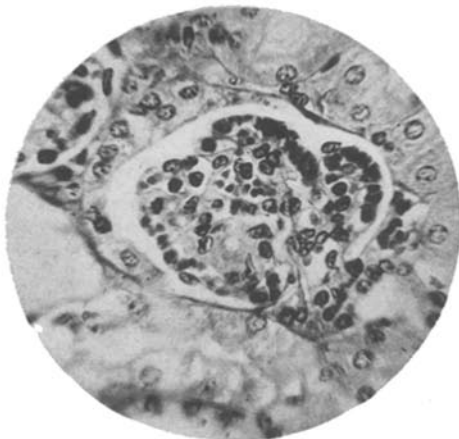
(Hierzu Tafel II, 3 Textfiguren und 2 Kurven.)

Unter „interstitieller Nephritis“ verstehen wir heute, im Gegensatz zu der früheren Bedeutung dieser Bezeichnung, ausschließlich diejenige Form von Nierenveränderung, die sich durch massenhafte Einlagerung von Zellen ins interstitielle Gewebe auszeichnet. Diese Form wurde zuerst von Wagner als „akute lymphomatische Nephritis“ beschrieben und wegen ihrer ätiologischen Beziehungen zum Scharlach als die Scharlachnephritis bezeichnet.

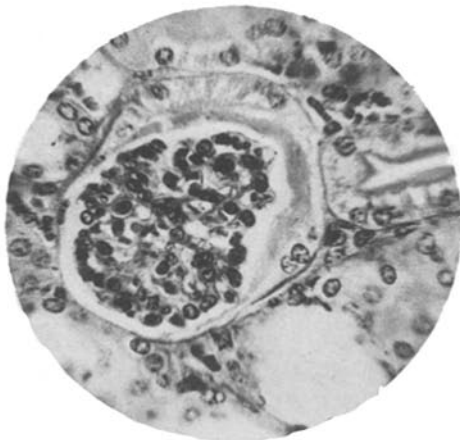
Wagner stellte sich dadurch mit den zahlreichen früheren Autoren (Bartels, Leichtenstern u. a.) und namentlich mit Friedländer in Widerspruch. Wäh-



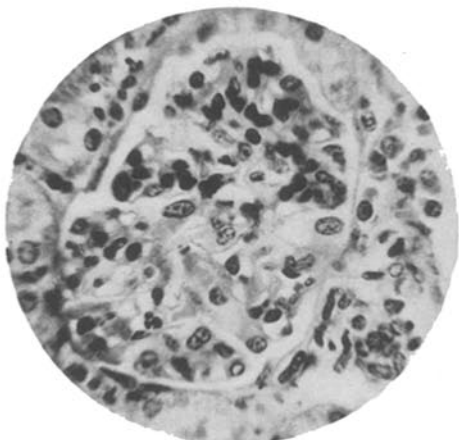
3



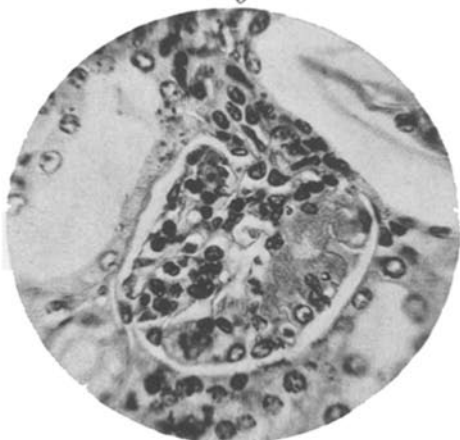
4



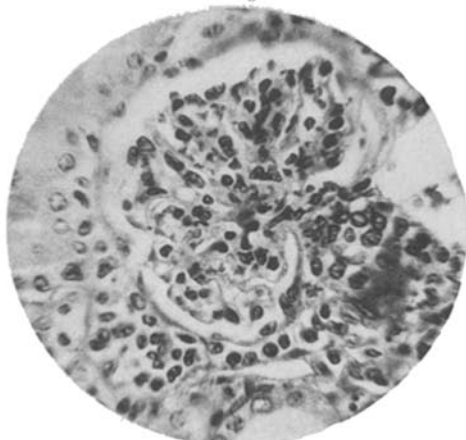
5



6



7



8