

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 Nekrosierung 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 Prozesse 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 hämorrhagische 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 lymphomatose 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-

rend Wagner betont, daß er die von Klebs beschriebene Glomerulonephritis bei Scharlach überhaupt nie gesehen habe, gibt Friedländer kurze Zeit darauf eine Beschreibung der von ihm als typisch erkannten „Scharlachnephritis“, welche mit der uns heute als charakteristisch geltenden Vorstellung der akuten Glomerulonephritis vollkommen übereinstimmt. Dagegen sah Friedländer eine durch massenhafte Einlagerung kleiner Rundzellen im interstitiellen Gewebe gekennzeichnete „interstitielle septische Nephritis“ nur bei einer „Komplikation mit besonders schweren diphtherischen Affektionen, Halsphlegmonen usw.“. Er hält beide Formen streng auseinander und meint: „Von einem genetischen Zusammenhang beider ist nichts nachzuweisen, Übergangsformen fehlen ganz, Mischformen sind äußerst selten.“ Das Vorkommen beider Formen, sowohl der interstitiellen als der Glomerulo-Nephritis im Zusammenhang mit einer Scharlachinfektion ist von allen späteren Autoren übereinstimmend festgestellt; allein in der Auffassung, welche dieser Formen, sei es wegen der Häufigkeit ihres Vorkommens, sei es wegen ihres engen spezifisch-genetischen Zusammenhangs, die Bezeichnung „Scharlachnephritis“ verdient, gehen heute noch die Meinungen selbst derjenigen Ärzte auseinander, welche ihre besondere Aufmerksamkeit der Untersuchung dieses Gegenstandes gewidmet haben. Der Widerspruch in dieser Frage tritt auch in den allgemeinen Lehrbüchern, namentlich aber zwischen der klinischen und der anatomischen Auffassung zutage.

Eine fast dreijährige Tätigkeit in der größten Seuchenabteilung des Feldheeres in Warschau brachte mir die Gelegenheit, die von mir schon vor dem Kriege im Pathologischen Institut der Charité begonnenen Untersuchungen über die Bedeutung der interstitiellen Nephritis an einem großen Material, sowohl klinisch als anatomisch, fortzusetzen. Das Ergebnis dieser Untersuchungen soll unter der an dieser Stelle notwendigen Beschränkung der klinischen Mitteilung und in besonderer Berücksichtigung der Frage nach dem genetischen Zusammenhang und der Bedeutung der interstitiellen Nephritis im Rahmen der Scharlacherkrankung dargestellt werden.

Zunächst ist noch zu erwähnen, daß außer den beiden genannten Formen von Nierenveränderungen von allen Autoren noch eine „Frühform“ (Jürgensen) bei der Scharlacherkrankung beobachtet wurde, die sich schon in den ersten Tagen der Krankheit durch geringe Albuminurie, vereinzelter Zylinder und Blutkörperchen kundgibt. Sie entspricht der bei allen fieberrhaften Infektionskrankheiten anzutreffenden, früher als „katarrhalische Nephritis“ (aktive Hyperämie + trübe Schwellung) bezeichneten Form, die wir nach dem heutigen Stande der Nierenpathologie als „Fiebernephrose“ ansprechen dürfen. Unter meinem anatomischen Material beobachtete ich nur einen Fall von Scharlach, der am 4. Krankheitstage zu Tode kam und bei dem lediglich eine „albuminöse Degeneration“ der Epithelien ohne zellige Infiltration angetroffen wurde. Eine klinische Unterscheidung dieser Form von der „interstitiellen Nephritis“ ist jedoch höchstens in den schweren Fällen der letzteren Art zu treffen.

In diese Form hat Wagner, der unter seinen bekannten vier Formen des akuten Morbus Brighti die Glomerulonephritis überhaupt nicht aufführt, wie sein Hinweis auf die von ihm in manchen Fällen angetroffene Blutarmut der Glomerulussehlingen anzeigt, doch wohl leichtere Fälle von Glomerulonephritis mit einberechnet. Friedländer hat allerdings für die „Scharlach-

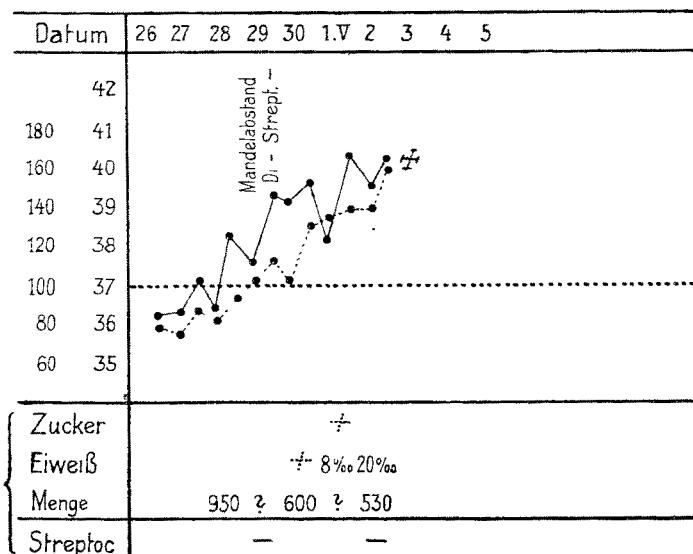
nephritis“ das in stärkster Intensität entwickelte Bild der Glomerulonephritis im Auge. Er sah die Glomeruli überall als graue, mehr oder weniger stark vergrößerte Körner über die Schnittfläche der Rindensubstanz prominieren und fand mikroskopisch „vollständige Blutleere, nur selten einmal ein rotes Blutkörperchen in einer Schlinge. Erhebliche Vermehrung der Kerne. Die Glomeruli meist nur die Hälfte der Norm und darüber vergrößert“.

Für die Auffassung der Beziehung der Nierenkrankheiten zum Scharlach ist naturgemäß die Erfahrung des einzelnen Beobachters maßgebend. Der außerordentlich wechselnde Charakter des Genius epidemicus, der verschiedenartige Verlauf der Krankheit bei Erwachsenen und Kindern und andere äußere Verhältnisse können daher wohl eine Erklärung mancher Widersprüche erbringen. Dazu kommt noch das zeitliche Auftreten der Nierenerkrankung selbst. Während die Glomerulonephritis nach Übereinstimmung aller Autoren erst nach Ablauf der akuten Scharlachsypome einsetzt, also eine postskarlatinöse Erkrankung ist, gehört die „interstitielle Nephritis“ dem frühesten Stadium der Scharlacherkrankung an. Endlich ist die Schwere und die Häufigkeit der postskarlatinösen Glomerulonephritis durchaus nicht in einem direkten Verhältnis zu der Schwere der Scharlacherkrankung selbst, während nach meinen Erfahrungen dieses Verhältnis für die „interstitielle Nephritis“ besteht. So traf ich von 7 schon in den ersten Krankheitstagen ad exitum gekommenen Fällen 6 mal eine interstitielle Infiltration an. Auch bei den in der Charité beobachteten 12 Fällen fand sich bei den an Scharlach Verstorbenen fast regelmäßig zellige Infiltration in den Nieren. Während der ganzen Beobachtungszeit dieser Fälle (etwa 1½ Jahre) kam eine Glomerulonephritis nach Scharlach überhaupt nicht zur Obduktion.

Dagegen wurden bei den von mir beobachteten etwa 200 Fällen von Scharlach bei Erwachsenen (Soldaten im Alter von 18—43 Jahren) 5 mal klinisch die charakteristischen Merkmale einer akuten, mehr oder weniger hämorrhagischen Glomerulonephritis festgestellt. Davon hatten 4 einen gutartigen Verlauf. Bei diesen fiel der Beginn der Nierenerkrankung auf den 16., 19. und zweimal auf den 24. Tag nach Beginn der Erkrankung. In 2 Fällen waren im Höhenstadium der Krankheit geringe vorübergehende Albuminurie, darnach jedoch bis zum Beginn der Nephritis keine Nierenerscheinungen vorhanden. In einem Falle bildete eine geringe spurweise Albuminurie mit vereinzelten Formbestandteilen den Übergang zwischen den Nierensymptomen des akuten Stadiums und dem manifesten Auftreten der Glomerulonephritis. Der 4. Fall hatte einen ganz leichten Scharlach mit keinem wahrnehmbaren Exanthem, nur 2 Tage mäßige Temperatursteigerung und überhaupt keine Nierenerscheinungen vor dem 19. Tage, dem Auftreten einer starken Glomerulonephritis zu verzeichnen. Diese Fälle hatten klinisch gegenüber der Glomerulonephritis ohne Scharlach keine Besonderheiten. Der gutartige Verlauf der postskarlatinösen Glomerulonephritis ist ja die Regel.

Nur der 5. beobachtete Fall dieser Art erfordert wegen des abnorm frühen Auftretens und wegen der durch den anatomischen Befund ermöglichten Erklärung dieser Abweichung eine etwas ausführlichere Berücksichtigung der Krankengeschichte (siehe Kurve 1).

Landsturmann B. (Landwirt), 43 Jahre. Pat. war voriges Jahr wegen „Gicht“ in Revierbehandlung, seit dieser Zeit immer rheumatische Beschwerden, wegen der er schon seit 5 Wochen im Lazarett ist und mit Massage, Salizyl usw. behandelt wird. Die Schmerzen sind besonders in den Ellenbogen-, Schulter- und Kniegelenken, bei passiven Bewegungen knackende Geräusche. Status: Außer einer mäßigen Vergrößerung des Herzens nach links wurde während der Behandlungszeit eine krankhafte Erscheinung der inneren Organe nicht festgestellt. Eine zweimalige Untersuchung des Urins auf Eiweiß hatte negatives Ergebnis. Am 28. V., am Tage vor seiner Entlassung ins Genesungsheim, tritt eine Temperatursteigerung auf 38,2 ein. Rachen ist etwas gerötet. Am 29. IV. klagt Pat. über starke Schmerzen an der linken Kopfseite und zeigt die Erscheinung einer Trigeminus-Neuralgie. Temperatur 39,2. Am 30. IV. tritt eine starke Rötung am Rumpf und an den Armen auf, der Urin zeigt dunkle, jedoch nicht blutige Farbe. Eiweiß



Kurve 1.

und Zucker stark positiv. Tagesmenge 600 ccm, Hellersche Blutprobe negativ. Sediment: Mäßige Menge hyaliner und granulierter Zylinder, nur wenige weiße und rote Blutkörperchen, vereinzelte Plattenepithelien. Am 1. V. ausgesprochener Scharlachausschlag, starke Rötung des Rachens. Urin: 8% Eiweiß. Sediment: wie gestern. Am Abend tritt starke Benommenheit und Krampfanfälle auf, die sich nach kurzen Zwischenpausen etwa zwölfmal wiederholen. Herztonen rein, Puls stark gespannt, regelmäßig. Pat. läßt unter sich, Aderlaß 400 ccm. Morphiumeinspritzung, Chloralklystier, Schwitzpackung, Koffein ständig. 2. V.: Heute morgen ist Pat. klar, hatte über 500 ccm Urin gelassen, starker ausgesprochener Scharlachausschlag an Rumpf und Gliedmaßen. Eiweiß 20%. Sediment: reichlich granulierte, vereinzelt hyaline und Epithelzylinder, Nierenepithelien und rote Blutkörperchen in mäßiger Zahl, etwas mehr Leukozyten. Puls: weich, regelmäßig, etwa 120. Temperatur 39,4. Herztonen mäßig laut, rein. 2. Aortenton etwas stärker betont. Halsschleimhaut gerötet, ohne Belag. Über beiden Lungen reichlich trockene und feuchte bronchitische Geräusche. Geringe Ptosis des linken Augenlides, sonst keine Lähmungserscheinungen. Mittags auffallende Verschlechterung des Pulses, trotz Herzmittel. Gegen Abend starke Benommenheit, fliegender unregelmäßiger Puls, oberflächliche Atmung. Abends 11 Uhr Exitus.

Obduktion: Diagnose: Scharlach

Starke Hyperämie des Gehirns, Pachymeningitis haemorrhagica. Mäßige Arteriosklerose

der basalen Hirngefäße. Hypertrophie des Herzens. Geringe Atheromatosis der Aorta. Bronchitis, Hypostase der Lungen, septisch vergrößerte Milz.

Nieren. Makroskopisch: Beim Ablösen der Kapsel bleibt an einzelnen Stellen die Nierensubstanz haften. Nieren groß, von graugelber Farbe. Oberfläche an einzelnen Stellen feinkörnige Granulierung, auf der Schnittfläche unscharfe Zeichnung, deutlich trübe Schwellung, Marksubstanz dunkelrot, hebt sich von der Rinde deutlich ab. Vereinzelte Kalkherdchen.

Nieren. Mikroskopisch: An der Randpartie der Rinde findet sich an einzelnen Stellen ausgesprochene Granularatrophie, auch im Innern an verschiedenen Stellen hyalin-degenerierte Glomeruli, zum Teil von Granulationsgewebe umgeben. Die Sudanfärbung zeigt eine lipide Degeneration vereinzelter Vasa afferentia und zahlreicher Vasa vasorum, außer diesen älteren Prozessen fällt vornehmlich eine starke albuminöse Degeneration der Epithelzellen auf, die zum Teil auch fettige Tröpfchen und an manchen Stellen eine mangelhafte Kernfärbung aufweisen. In den erweiterten Kanälchen reichlich Eiweißmassen und hyaline Zylinder. Die Glomeruli sind zum Teil deutlich vergrößert, ihre Schlingen gequollen und blutleer. In anderen aber sind die Knäuel gut mit Blut gefüllt, auch in den Kapseln meist reichlich Eiweißmassen, vereinzelte Leukozyten und abgestoßene Kapselepithelzellen. Nur an einzelnen Glomeruli läßt sich eine Zellvermehrung erkennen.

Diagnose: Leichte Glomerulonephritis mit starker albuminöser und fetiger Epitheldegeneration, daneben Arteriosklerose und Granularatrophie.

Das Auftreten der Glomerulonephritis in diesem Falle ist offenbar mit den bereits bestehenden Nierenveränderungen in Zusammenhang zu bringen, die naturgemäß nur durch die Obduktion festzustellen waren. Der Fall zeigt, wie mitunter verschiedene Angaben und Auffassungen über das Auftreten und die Art der Nierenerscheinungen bei Scharlach entstehen können. Ich will daher nicht unterlassen, zu erwähnen, daß ich bei meinen systematischen Untersuchungen über die Nierenerscheinungen und Nierenveränderungen bei den verschiedenen Infektionskrankheiten (siehe meine Habilitationsschrift) so gut wie in allen Fällen von typischer Glomerulonephritis, die im Verlaufe von Infektionskrankheiten aufgetreten und einer anatomischen Kontrolle zugänglich geworden waren, bereits alte Veränderungen der Glomeruli im Sinne einer chronischen Nephritis bzw. der Kapillarsklerose angetroffen habe. Solche Ausnahmefälle muß man daher immer skeptisch beurteilen in bezug auf ihren Zusammenhang mit der Grundkrankheit.

Unsere 6 anatomisch verifizierten Fälle von interstitieller Nephritis zeichneten sich klinisch ausnahmslos durch einen geringen (höchstens 1 $\frac{1}{2}$ % Esb.), teilweise nur spurweise Eiweißgehalt aus. Die Formbestandteile waren in einzelnen Fällen ebenfalls gering, in andern fanden sich jedoch sehr bald massenhaft Zylinder, namentlich Epithelzylinder, in den Fällen, bei denen eine mehr oder weniger ausgedehnte Epithelnekrose (nekrotische Nephrose) festzustellen war. Rote Blutkörperchen waren stets in sehr geringer Zahl vorhanden. Die Menge und Art der Formbestandteile ist selbstverständlich nicht durch die zelligen Herde, sondern lediglich durch die Schädigung des Epithels bedingt. Ebenso ist der meist sehr geringe Gehalt an roten Blutkörperchen nur von Vorgängen an den Glomeruli abhängig. Man findet in solchen Fällen, wie bei fast allen Infektionskrankheiten, in schweren, toxischen Fällen, und, wie ich es in meiner Monographie für die Typhusnephrose beschrieben

haben, an den blutenden Glomeruli nicht die für die Glomerulonephritis typischen Veränderungen: Zellvermehrung, gequollene Schlingen, Blutleere usw., vielmehr dürfte der Blutaustritt lediglich die Folge einer einfachen nekrotischen Schädigung der Zellen der Schlingen sein. Ohne den anatomischen Nachweis ist die interstitielle Nephritis oder besser die zellige Infiltration der Nieren nicht zu erkennen, Allgemeinsymptome: Blutdrucksteigerung, Ödeme, Urämie fehlen, sofern die Infiltration nicht durch ihre sehr starke Ausdehnung die Funktion stört. Die Erscheinungen der Grundkrankheit beherrschen immer das Krankheitsbild, der gegenüber die Nierenerscheinungen keine Rolle spielen. Es ist daher auch schwer zu entscheiden, in welchem Umfange leichte interstitielle Prozesse in der Niere nach einem günstigen Verlauf der Grundkrankheit zur Ausheilung kommen. Ein chronisches Stadium der Krankheit kennen wir nicht. Es ist daher wohl anzunehmen, daß zum wenigsten leichte Prozesse heilungsfähig sind.

Das Vorkommen zweier prinzipiell verschiedener Formen von Nierenveränderungen bei Scharlach, die sich auch in ihrem zeitlichen Auftreten unterscheiden, legt uns die Frage nahe, ob zwischen diesen beiden Formen Beziehungen bestehen, etwa im Sinne eines Übergangs der interstitiellen Nephritis in die Glomerulonephritis einsteils und welcher Zusammenhang jeder dieser Formen mit der Scharlachinfektion vorhanden ist.

Klinisch ist die Frage deshalb schwer zu entscheiden, weil sich die interstitielle Nephritis nicht durch charakteristische klinische Merkmale auszeichnet und darum *in vivo* nicht zu diagnostizieren ist. In manchen Fällen trifft man sogar eine zellige Infiltration an, in denen *in vivo* keinerlei Nierenerscheinungen, nicht einmal Albuminurie, vorhanden war. Gegen einen Übergang der interstitiellen in die Glomerulonephritis spricht die schon von Friedländer betonte Tatsache, daß Kombinationsformen so gut wie nie beobachtet werden. Auch ist die Tatsache anzuführen, daß eine postskarlatinöse Glomerulonephritis auch im Anschluß an ganz leichte Fälle von Scharlach auftreten kann, bei denen man keinerlei Nierenerscheinungen im akuten Stadium beobachtet und wohl auch kaum eine zellige Infiltration vorliegt. Wir haben darum nach allen Anzeichen zwei verschiedene pathogenetische Vorgänge vor uns.

Über den ätiologischen Zusammenhang der Nierenveränderungen zur Scharlachinfektion bestehen verschiedene Ansichten. Während Wagner bei seiner „lymphomatosen Nephritis“ einen spezifischen Prozeß, ähnlich der sogenannten markigen Schwellung bei Typhus, vermutet, worüber er allerdings „kein sicheres Urteil wagt“, wurde nach der Entdeckung der häufigen Mischinfektion mit dem Streptokokkus bei Scharlach dieses allgemein als ätiologischer Faktor bei der Nephritis anerkannte Virus auch für die „komplizierenden“ Nephritiden bei der Scharlacherkrankung verantwortlich gemacht. Auch Schridde äußert sich in diesem Sinne wie folgt: „Wir wissen, daß auch bei ulzeröser Endo-

karditis und andern Streptokokkenerkrankungen, vor allem bei Angina (Aschoff, Kaufmann) die gleichen herdförmigen Infiltrate auftreten. Es liegt daher nahe, daß bei diesen Krankheiten, wie auch bei Scharlach und bei der Diphtherie die Streptokokkentoxine es sind, die die kleinzelligen Infiltrationen in den Nieren hervorrufen. Denn es ist ja bekannt, daß bei beiden Erkrankungen in verhältnismäßig häufiger Weise Streptokokkeninfektionen zu beobachten sind.“ Dem ist entgegenzuhalten, daß doch die der Endokarditis eigene „embolische Herdnephritis“ ein wesentlich anderes Bild darstellt als die interstitielle Scharlachnephritis, und zwar sowohl in bezug auf die Art der Prozesse als auf die Art der infiltrierenden Zellen. Selbst die Anordnung der zelligen Herdchen bei der Diphtherie unterscheidet sich von der zelligen Infiltration bei Scharlach dadurch, daß die ersteren vorwiegend in der Marksubstanz gelagert sind.

In einem unserer Fälle fand sich bei der Obduktion eine Endokarditis vor, die vielleicht schon vor dem Auftreten der Scharlacherkrankung im Anschluß an eine etliche Wochen zuvor aufgetretene Mandelentzündung entstanden war. In den Nieren dieses Kranken, der klinisch nur geringe Nierenerscheinungen aufgewiesen hatte, fanden sich zahlreiche Herdchen, die zum Teil sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch als miliare Abszesse zu erkennen waren. Ein Teil dieser Herdchen gruppierte sich um deutlich nachweisbare Bakterienhaufen. Bei der größeren Zahl der Herde waren jedoch Bakterien nicht nachzuweisen und ihre teils periglomuläre, teils perivaskuläre Anordnung verhinderte, sie als Abszeßchen anzusprechen. In diesen Nieren herrschten nun, sowohl in den Abszeßherdchen als in den übrigen Infiltrationsherdchen, die Lymphozyten lange nicht in dem Maße vor, wie in der Scharlachniere. Auch die im Anschluß an Angina auftretenden zelligen Infiltrate in der Niere sind nicht den lymphomatösen Zellenhäufungen bei Scharlach gleichzustellen, ebenso die bei anderen Infektionskrankheiten und chemischen Vergiftungen gelegentlich beobachteten Rundzellenherde. In 3 Fällen von Erysipel, also einer Streptokokkeninfektion erster Ordnung, bei denen klinisch ganz ähnliche Erscheinungen (Harnbefund) wie bei der interstitiellen Scharlachnephritis beobachtet wurden, fanden sich anatomisch keine Zellherde vor.

Der anatomische Vergleich der interstitiellen Prozesse bei Scharlach mit durch Streptokokken verursachten Prozessen bei andern Infektionskrankheiten erbringt jedenfalls keine Anhaltspunkte für die ätiologische Bedeutung dieses Virus für die interstitielle Scharlachnephritis.

Bakteriologische Untersuchungen zur Klärung dieser Frage sind bereits von zahlreichen Autoren angestellt. Nach meinen eigenen Erfahrungen bei systematischen Kontrolluntersuchungen über das Vorkommen von Streptokokken im Rachen und im Harn bei vielen hundert Infektionskranken der verschiedensten Art möchte ich allerdings den Wert dieser Untersuchungen und die Deutung der Befunde zur Erkenntnis des Zusammenhangs zwischen der Ausscheidung von Streptokokken durch den Harn und den klinischen und anatomischen Nierenerscheinungen sehr gering einschätzen.

Bei 83 Scharlachkranken wurde der Harn und der Mandelabstrich, in den meisten Fällen in mehrfacher Wiederholung auf Streptokokken untersucht und dabei bei 51 Patienten (also bei mehr als 60 %) ein oder mehrere Male Streptokokken festgestellt. Allein bei einer von mir angeregten und von Professor Hilgermann (Saarbrücken) vorgenommenen Durchuntersuchung eines Bataillons (etwa 1500 Mann) wurde bei nur einmaliger Untersuchung des Rachenabstriches

ebenfalls in 47% der Fälle Streptokokken festgestellt! Ich kann auf die Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen bei Scharlachkranken nicht im einzelnen eingehen (siehe meine Monographie S. 266). Das Resultat läßt sich dahin zusammenfassen, daß bei den Fällen von postskarlatinöser Glomerulonephritis in der Tat häufig eine mehr oder weniger anhaltende Ausscheidung von Streptokokken durch den Harn dem Ausbruch der Nierenerscheinungen vorangeht und auch während dieser noch anhält.

Demgegenüber ist es auffallend, daß gerade in den 6 Fällen mit anatomisch nachgewiesener interstitieller Nephritis nur in einem Falle im Harn ein positives Resultat zu verzeichnen war. Allerdings konnten in diesen Fällen die Untersuchungen naturgemäß nicht so häufig wiederholt werden wie bei anderen, da die Patienten meist in den ersten Krankheitstagen starben. Auch die Mandelabstriche bei diesen Kranken ergaben in 5 Fällen bei mehrfacher Untersuchung sowie die bei drei Kranken angestellte bakteriologische Blutuntersuchung einen negativen Befund an Streptokokken.

Die bakteriologischen Untersuchungen sprechen demnach mit großer Entschiedenheit gegen die ätiologische Bedeutung des Streptokokkus und für die ursächliche Wirkung eines unbekannten, dem Scharlachinfekt spezifischen Giftes beim Zustandekommen der interstitiellen Nephritis.

Die postskarlatinöse Nephritis ist sowohl klinisch wie anatomisch identisch mit der nach Angina und andern Infektionen auftretenden Glomerulonephritis, deren Genesis freilich auch in diesen Fällen noch nicht geklärt ist. Schon aus diesem Grunde möchte ich diese Form aus unserer weiteren Erörterung ausschalten.

Dagegen spricht die Häufigkeit, der Umfang sowie die systematische, vorzugsweise periglomeruläre und perivaskuläre Anordnung der interstitiellen Nephritis bei Scharlach für einen dieser Krankheit eigentümlichen Prozeß.

Ebenso auch ihre Art und Entstehung, deren Kenntnisse wir namentlich Schridde verdanken. Dieser Autor kommt zu der Überzeugung, daß die kleinzellige Infiltration rein hämatogenen Ursprungs ist, während sich aus ortsgehörigen Zellen hier keine lymphozytären Zellen bilden. Er faßt den Prozeß daher als eine rein exsudative Entzündung auf. In seinen Fällen befanden sich namentlich zu Beginn des Prozesses ganz vorwiegend oder fast ausschließlich Lymphozyten, daneben, anfangs vereinzelt, später reichlicher Plasmazellen, stets nur in geringer Zahl Leukozyten und Myelozyten und nur ganz vereinzelte und zerstreut liegende eosinophile Leukozyten.

Was die Anordnung und die Art der Zellen anbelangt, stimmen meine Befunde mit denen von Wagner und Schridde beschriebenen vollkommen überein.

Schridde sucht eine Erklärung für das Auftreten der interstitiellen Herde in der Niere und kommt dabei in Anbetracht der Tatsache, daß die intrakapillären Lymphozytenanhäufungen und die kleinzelligen Infiltrate immer an den gleichen Orten auftreten, zu der Überzeugung einer chemotaktischen Wirkung der ausgeschiedenen Toxine als Ursache des Prozesses. Die in den Kanälchen abfließenden Toxine sollen durch ihre Zytotaxis die Lymphozyten aus dem zirkulierenden Blute an sich ziehen. Auf die Weise erklärt er die intravaskulären Lymphozytenansammlungen im Marke. Für das Auftreten der Rundzellenfiltrate macht er eine Chemo-taxis der in den Epithelen der Hauptstücke durch Rückresorption gespeicherten Toxine verant-

wortlich, wobei durch die hier vorhandene Menge der Toxine eine stärkere, selbst zu Emigration von Zellen aus benachbarten Kapillaren führende chemotaktische Kraft wirksam sein soll.

Schr ridge betrachtet daher ebenso wie Wagner und wie es die allgemeine Auffassung bisher war, die interstitiellen Prozesse als „Ausscheidungsherde“ im weitesten Sinne.

Meine anatomischen Untersuchungen, die ich in meinen zuletzt beobachteten Fällen auch auf andere Organe erstreckte, erbrachten mir jedoch das bemerkenswerte Ergebnis, daß die geschilderte lymphozytäre Infiltration keineswegs einen sich nur auf die Nieren beschränkenden Prozeß darstellt, sondern auch in andern Organen, in der Leber, in den Meningen, namentlich aber in sehr starkem Grade mit fast regelmäßiger Häufigkeit in der Nebenniere, und zwar im Mark als auch fleckweise in der Rinde angetroffen wird, wie es die folgende Figur darstellt.

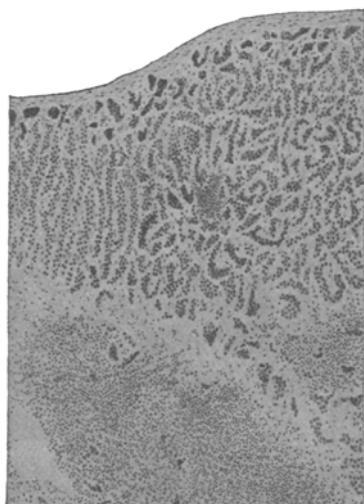


Fig. 1. Nebenniere mit zelliger Infiltration in der Rinde und besonders stark im Mark.

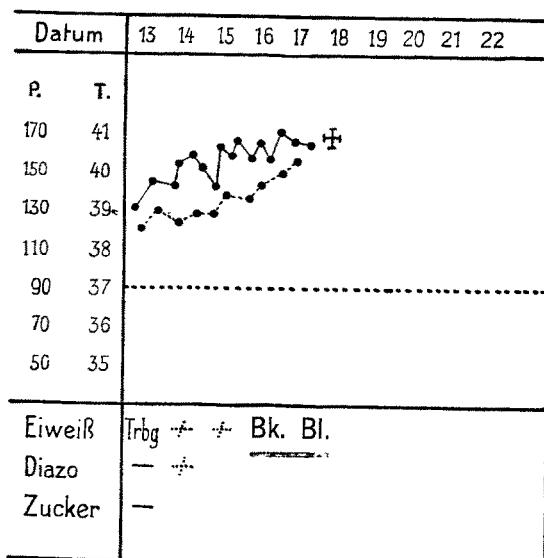
Die infiltrierenden Zellen sind die gleichen wie in den Nieren.

Kleine, zellige Infiltrationen finden sich in den parenchymatösen Organen auch bei andern Infektionskrankheiten (siehe Orth, Lehrb. d. spez. Pathol.). Aber ebenso wenig wie die infiltrativen Herde in der Niere bei Scharlach sind auch die in der Nebenniere mit diesen gelegentlichen Befunden bei andern Infektionskrankheiten gleichzustellen. Sie gehören vielmehr einem mehr oder weniger über die verschiedensten Organe verbreiteten System eines durch das Scharlachgift bewirkten spezifischen Prozesses an. Die interstitielle Scharlachnephritis wird dadurch selbst aus dem Rahmen einer komplizierenden Nephritis herausgehoben, sie ist lediglich eine Teilerscheinung einer dem Scharlach eigentümlichen hämatogenen lymphozytären Exsudation.

In dieser Auffassung wurde ich durch die Feststellung eines durchaus wesensähnlichen Vorgangs gestärkt, den ich bei einem Fall von hämorrhagischen Pocken feststellen konnte, dessen Krankengeschichte und Obduktionsbefund hier teilweise ausgeführt sei: (siehe Kurve 2)

B., 45 Jahre alt. Zuletzt geimpft vor 17 Monaten. Erkrankte vor 3 Tagen mit starken Rückenschmerzen, so daß er keinen Dienst mehr machen konnte, war 2 Tage zu Hause, 1 Tag im Revier, bekam gestern Fieber und Kopfschmerzen.

Status am 14. 12. Kräftiger gut genährter Mann, Gesicht gerötet, Zunge fein grau belegt. Über den ganzen Rumpf zerstreuter, kleineckiger, unrein aussehender Ausschlag. Gesicht sehr stark gerötet, Zunge trocken, borkig belegt. Herz: Töne rein, Grenze regelrecht. Puls: klein, mäßig gespannt. Lunge: keine Schalldifferenz, vereinzelt trockene großblasige, feuchte Rg. Leib:



Kurve 2.

aufgetrieben, nirgends deutlich druckempfindlich, Milz nicht tastbar, perkussorisch vergrößert. Gelenke frei. Temperatur 38,8. Urin: Alb. 0; Zucker 0.

Pat. klagt über starke Kopf- und Kreuzschmerzen. Bewegungen schwerfällig. Kopfbewegungen schmerhaft. Kein ausgesprochener Kernig. Wirbelsäule klopfempfindlich. Rückenmuskulatur druckempfindlich. Bei Lumbalpunktion entleert sich eine, unter deutlich erhöhtem Drucke stehende, aber völlig klare Flüssigkeit (30 ccm). Blut auf Ty., Para-Ty. Weil-Felix = negativ. 15. 12.: Das Exanthem ist deutlicher hervorgetreten. Pat. hustet viel, klagt über starke Kopfschmerzen. Abends: Die Hautflecken finden sich am ganzen Rumpfe und auch an den Gliedmaßen, sie sind dunkelrot, etwas erhaben (papulös) und scharf begrenzt. Zustand unverändert. Pat. etwas benommen. 16. 12.: Die Flecken sind deutlich papulös, besonders an den Händen und an den Armen; teils zeigen sie eine flächenhafte Ausbreitung. Das Gesicht ist fast frei von Flecken. Am weichen Gaumen ebenfalls stark blutige Flecken und auch an der Wangenschleimhaut. Pat. kann nicht gut schlucken, räuspert dauernd. Abends: Aus der Nase entleert sich eine blutig-seröse Flüssigkeit, teilweise auch fisches Blut. Pat. spricht unverständlich und unklare Worte, hat starke Hustenanfälle. Puls: klein, weich. Urin: Alb. positiv. Sediment: reichlich Erythro-

zyten. 17. 12.: Die Pusteln sind alle mit Blut gefüllt, teilweise blau verfärbt. Aus der Nase entleert sich eine stinkende dunkelrote seröse Flüssigkeit. An den Beinen sind die Flecken zu großen, dunkelroten Flächen zusammengeflossen. Pat. benommen. Sprache vollkommen unverständlich. Urin: fast reines Blut. Auch beim Husten Blut und Schleim. Puls kaum palpabel. Abends: Tiefer Sopor. Pat. ist schwarz-blau verfärbt. Aus jedem Nadelstich (Koffeineinspritzung) sickert anhaltend tropfenweise Blut heraus. Allmählicher Exitus in tiefer Bewußtlosigkeit.

Obduktionsbefund (Professor Westenhöfer): Diagnose: Hämorrhagische, konfluierende Pocken. Starke, hämorrhagische Entzündung und Desquamation des Rachens, des Kehlkopfes und der Luftröhre. Lungenödem, herdförmige Blutungen der linken Lunge, besonders des Unterlappens, beider Nierenbecken, der Nieren, des Dünndarms, des Epikards, der Hirnhaut, der Muskulatur, der rechten Brustseite, des linken Hodens, der Nasenschleimhaut. Braune Atrophie des Herzens. Trübe Schwellung beider Nieren. Hypoplasie der Milzpulpa und Knötchen. Sklerose der mittleren und der kleineren Milzarterien. Atheromatose des Brustteils der Aorta. Starke, akute Schwellung der Lymphdrüsen beider Leistenbeugen, etwas geringere der Achselhöhlen, am wenigsten am Hals, Gesicht und in der Brusthöhle.

Protokoll: Mittelgroße, mäßig kräftige, männliche Leiche. Der ganze Körper, besonders die Extremitäten, etwas weniger Gesicht und Rumpf übersät mit durchschnittlich linsengroßen, aber auch kleineren, an den Unterschenkeln zu großen Flächen zusammenfließenden blau-violetten Flecken, die deutlich sichtbar erhaben über die Oberfläche hervorspringen und noch viel besser sich als erhabene, ziemlich harte Punkte anfühlen. Die größeren setzen sich deutlich aus kleineren zusammen, die kleinsten punktförmig flohstichähnlich. Etwas größere lassen im Innern häufig eine bläschenförmige, trübe Erhebung erkennen. Beim Einstechen tritt eine Spur von Flüssigkeit aus, und der Grund unter der abgehobenen Haut ist etwas zerklüftet, intensiv gerötet. Außer diesen blau-violetten, erhabenen Flecken finden sich zahlreiche, weniger deutliche, aber nicht minder erhabene vorspringende, bis linsengroße Erhabenheiten der Haut, die von der grau-gelblichen Hautfarbe bis zu dem tiefsten Dunkel blau-violetten Übergänge zeigen, dabei tritt die Färbung bei der Mehrzahl der Gebilde gleichmäßig im Zentrum wie in der Peripherie auf. In einigen der Gebilde kann man deutlich einen kleinen graugelben trüben Punkt erkennen. Dieser gelbe Punkt liegt in den obersten Schichten der Haut. Auch diese Flecke zeigen deutlich eine feine Bläschenbildung. Beide Bindegäste der Augen gerötet, mit Blutungen durchsetzt; Schädeldecke: o. B.

Der linke Hoden normal, der rechte Hoden stark gespannt. Der Nebenhoden etwas vergrößert, fühlt sich derb an, zeigt auf der Schnittfläche zahlreiche bis linsengroße Blutungen, dabei sind die Kanälchen ebenso wie rechts leicht herauszuheben.

Die Lymphdrüsen am Hals klein, bohnengroß, graurot, saftreich. Die Lymphdrüsen der Achselhöhle deutlich geschwollen, saftreich, leicht zerreibbar, graurot, desgleichen die Lymphdrüsen der Schenkelbeugen.

Nieren. Makroskopisch: Linke Niere ziemlich fettreiche Kapsel, leicht abziehbar, groß und schwer, $13\frac{1}{2} \times 5\frac{1}{2} \times 3\frac{1}{2}$ mit dunklen Ränkali an den Polen ganz leicht granulierte Oberfläche. Auf der Schnittfläche ist das Nierenbecken in seinem Hauptteil mit dicker Blutung versehen, die am Ureter aufhört. Die Kelche entlassen viel geringere und spärlichere Blutungen. Rindsubstanz trübe, hellgrau, rötlich, 6–8 mm breit, in der Grenzzone auch leicht gelblicher Farbenton. In der Rinde an der Oberfläche vereinzelte punktförmige Blutungen. Rechte Niere dasselbe, nur Blutung noch deutlicher.

In der stark gespannten Harnblase fast reiner blutiger Urin Prostata, Samenblasen, Penis o. V.

Mikroskopisch (siehe Texfig. 2 u. 3 und Taf. II): Kanälchen größtenteils intakt, enthalten geringe Mengen geronnener Eiweißmassen. Epithelen im Stadium der trüben Schwellung. Kerne gut erhalten, keine Verfettung. Glomeruli mäßig mit Blut gefüllt, keine Zellvermehrung, fast überall intakt. In einzelnen Kapseln dünne, helle geronnene Masse. An zahlreichen Stellen des

Interstitiums, mit Vorliebe periglomerulär und perivaskular, starke herdförmige Zellanhäufung, die zum Teil zum Untergang der Kanälchen führte, ohne daß sich eine deutliche Zelleinwanderung in diese feststellen läßt. An manchen Stellen erscheinen die vollkommen intakten Glomeruli zwischen die herdförmigen Zellanhäufungen in dem verbreiterten Interstitium gelagert, ohne daß sich die Zeichnungen der dazwischen liegenden, zusammengepreßten Kanälchen noch erkennen läßt. Vereinzelte, hyalin verödete Glomeruli sind ebenfalls der Mittelpunkt einer starken zelligen Infiltration. Die Gefäßwände an den größeren Gefäßen etwas verdickt, keine ausgesprochenen sklerotischen Veränderungen.

Die Zellen bestehen zum großen Teil aus kleinkernigen Lymphozyten, andere mononukleäre Zellen haben einen mehr blasigen Kern („lymphoblastische Plasmazellen“ Pappenheim), vereinzelt finden sich auch ausgesprochene Plasmazellen. Auffallend ist die Zahl der eosinophilen Zellen, die etwa ein Drittel aller Zellen ausmachen, teils sind sie polynuklear, größtenteils aber

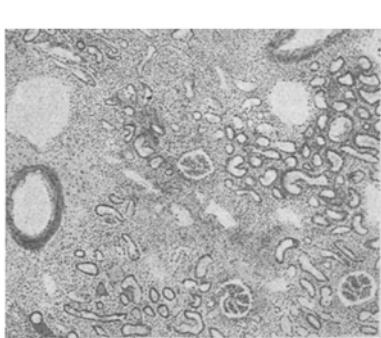


Fig. 2. Schnitt aus dem Mark.

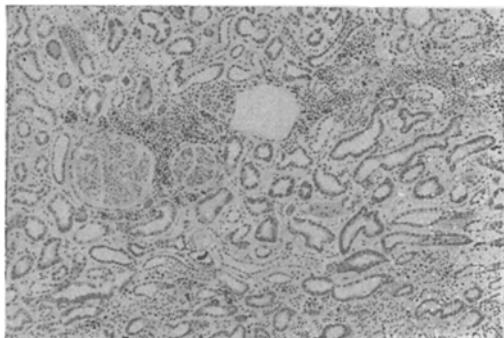


Fig. 3. Schnitt aus der Rinde.

haben sie einen großen, etwas blasigen Kern. Im Sudanpräparat erscheinen die meisten dieser eosinophilen Zellen mit rotgefärbten feinsten Granula, die offenbar den eosingefärbten entsprechen (siehe Fig. auf Taf. II).

Genau dieselbe zellige Infiltration des Zwischengewebes, namentlich perivaskular angeordnete Herde, finden sich in der Leber, in der Milz, in den Lymphdrusen, im Hirn, im Pankreas, kurz in allen Organen!

Auch im Hoden tritt in erster Linie die zellige Infiltration des Zwischengewebes unter Vorherrschaft der eosinophilen Zellen ins Auge. Daneben zeigt sich allerdings, was in den anderen Organen nicht der Fall ist, an manchen Stellen eine mangelhafte Färbung der Kerne der Gewebszellen und auch teilweise der infiltrierenden Zellen. An einzelnen Stellen, wie auch schon makroskopisch in Erscheinung treten, findet sich eine ausgesprochene herdweise Nekrose.

Auf die Veränderungen in den übrigen Organen soll an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden.

Mit den von Weigert und von Chiari beschriebenen Veränderungen bei Pocken hat unser Befund nichts zu tun, wennschon auch in den Hautflecken in unserem Falle ebenfalls eine Anhäufung der gleichen (eosinophilen) Zellen vorhanden ist. Wir sehen die von Chiari erwähnten Nekrosen im Hoden nur in geringem Grade, gleichsam neben der zelligen Infiltration des Interstitiums. In den übrigen Organen findet sich keine Nekrose, ein Zeichen, daß die Prozesse verschiedene Dinge sind.

Auffallend ist insbesondere die Erscheinung der starken Eosinophilie, die bisher in der Literatur der Pocken noch keine Berücksichtigung gefunden hat. Eine Blutuntersuchung *in vivo* hat in unserem Falle nicht stattgefunden, jedoch läßt der Blutinhalt der größeren und namentlich der kleineren und kleinsten Gefäße in den Schnittpräparaten ebenfalls einen reichen Gehalt an eosinophilen Zellen erkennen. Erst in jüngster Zeit (1910) wurde eine sorgfältige Untersuchung über das Leukozytenbild bei Variola von Kämmerer aus der v. Müllerschen Klinik angestellt, die unter Berücksichtigung der einschlägigen Literatur zu dem Ergebnis führte, daß bei Pocken eosinophile Leukozyten „weder auffallend vermehrt noch vermindert“ sind, aber nie ganz verschwinden. Kämmerer hatte allerdings bei seinen Untersuchungen keine Fälle von hämorrhagischen Pocken vor sich. Es findet sich jedoch auch in den Beschreibungen dieser Form das Auftreten einer Eosinophilie nicht erwähnt, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß von den älteren Autoren bei ihren Untersuchungen die entsprechenden Färbe方法en noch keine Anwendung finden konnten.

Dieser Befund einer allgemeinen zelligen Infiltration der Organe in einem Falle von hämorrhagischen Pocken ist im Zusammenhang mit den vorigen Ausführungen über die interstitielle Infiltration bei Scharlach von besonderer Bedeutung. Es kann kaum ein Zweifel sein, daß die zellige Infiltration (oder Exsudation) in jedem Falle im engsten Verhältnis zu dem Infektionsvirus steht. Der Vorgang bei beiden Krankheiten ist der gleiche, seine Ausbreitung bei dem Pockenfalle stellt gleichsam nur eine Steigerung der Ausbreitung des Prozesses in unseren Scharlachfällen dar. Die Verschiedenheit der infiltrierenden Zellen entspricht nur der Verschiedenheit der Infektionskeime. In beiden Fällen ist die Niere in hervorragendem Maße von der Infiltration betroffen. Selbst wenn man dafür die Erklärung Schriddes über die Pathogenese der zelligen Infiltration der Niere gelten lassen will, so kann man angesichts der allgemeinen Verbreitung der Prozesse nicht von einer „Nephritis“ interstitialis sprechen. Diese ist lediglich eine Teilerscheinung des allgemeinen pathologischen Prozesses. Die Bezeichnung bzw. Abtrennung einer „Nephritis interstitialis“ im Rahmen der Nephritis (im Sinne der Brightschen Krankheit) ist auch überflüssig, da eine solche nur bei Scharlach und, wie wir sehen, auch bei Pocken vorkommt. Bei diesen Krankheiten aber beschränkt sich ihre Bedeutung, da charakteristische klinische Symptome meist fehlen, auf die Vorstellung eines anatomischen Prozesses. Aus diesen Gründen ist es zweckmäßig, lediglich von einer Scharlach- bzw. Pockenniere zu sprechen.

Literatur.

Wagner, D. Arch. f. klin. Med., Bd. 25. — Schridde, Zieglers Beitr., Bd. 41 u. 50. — Weigert, Volkmanns Samml. klin. Vortr., 1879, Nr. 162—163. — Ferner: Aschoff, Lehrb. d. Allgem. Path. u. path. Anat. — Munk, Pathologie u. Klinik d. Nephrosen. Nephritiden u. Schrumpfnieren, Urban u. Schwarzenberg, Berlin 1918.
