

(Aus der Parasitologischen und Vergleichend-pathologischen Abteilung des Patholog. Instituts der Universität Berlin. [Direktor: Geheimrat Lubarsch].)

Die experimentelle Diphtherieinfektion der Maus.

Histologie der Nierenveränderungen.

Von

Dr. Erich K. Wolff.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 16. März 1922.)

In der experimentellen Diphtherieforschung hat seit *Behring* das Interesse für serologisch-therapeutische Fragestellungen so vorwiegend geherrscht, daß wichtige Fragen der Pathogenese der menschlichen Erkrankung noch nicht oder nicht hinreichend im Tierexperiment studiert worden sind. Das hat seinen Grund auch darin, daß das klassische Tier der Diphtherieforschung, das Meerschweinchen, infolge seiner hohen Giftempfindlichkeit gegenüber dem Diphtheriegift zur Beantwortung gerade solcher Fragen aus dem Gebiete der Pathogenese völlig ungeeignet erscheint — so unentbehrlich es andererseits eben gerade dieser Empfindlichkeit wegen für diagnostische Zwecke (Toxinnachweis) und vielleicht auch als Versuchstier für prophylaktisch-therapeutische Untersuchungen ist. — In der weißen Maus besitzen wir nun ein Tier, dessen Giftempfindlichkeit wesentlich geringer ist, das aber unter geeigneten Bedingungen der Gifteinwirkung — sowohl der künstlich vermittelten als auch der mit lebenden Keimen — zugänglich ist und unter derselben *typisch erkrankt*. Da bei der Wahl geeigneter Diphtheriestämme für den Eintritt und Ablauf der Krankheit im wesentlichen die Dosierung des Impfstoffes maßgebend ist, sind die Versuchsbedingungen übersichtlich. Teils durch geeignete Abänderungen derselben, teils durch Unterbrechung des Prozesses zu verschiedenen Zeitpunkten gelingt es verhältnismäßig leicht, einen Einblick in die anatomischen Grundlagen der verschiedenen Ablaufsformen der Krankheit und ihrer Entwicklung zu erhalten.

Kolle und *Schloßberger*¹⁾ haben als erste auf breiter Grundlage erfolgreiche Infektionen von Mäusen mit Diphtheriebacillen durchgeführt und damit die alte *Löfflersche* Angabe von der Unmöglichkeit, Mäuse und Ratten mit Di-Bacillen zu infizieren, wenigstens für die überwiegende Mehrzahl der von ihnen verwandten Stämme widerlegt. Unsere Erfahrung erstreckt sich nicht über eine hinreichend große

¹⁾ *Kolle* und *Schloßberger*, Arb. a. d. Inst. f. exp. Therap. H. 8. 1919.

Zahl von Stämmen, um allgemeine Aussagen über die Eignung derselben machen zu können. Von 3 geprüften Stämmen fanden wir zwei brauchbar und arbeiteten dann ausschließlich nur mit einem, da die genaue Kenntnis des Stammes für die Beherrschung des Experiments für uns erforderlich war. Die Weiterführung der Stämme erfolgte — ebenso wie die Isolierung nach Anzucht auf Löfflerplatten — stets auf Schottmüllerblutplatten. Eine Änderung der Virulenz trat dabei auch nach Monaten nicht ein. Die Impfung erfolgte subcutan am Rücken und zwar entweder mit einer 24stündigen Ascites-Bouillonkultur oder mit einer Aufschwemmung von der Blutplatte in Kochsalz eingeriebener Bakterien.

Infiziert man derart eine Maus und zwar mit einer für jeden Stamm besonders einzustellenden Bakterienmenge — wir verwandten von dem vorzugsweise von uns benutzten Stamme „DiO“ 0,1—0,3 ccm Bouillonkultur — so entwickelt sich unter der Haut das von *Kolle* und *Schloßberger* eingehend beschriebene „zellreiche, abszeßartig abgegrenzte Infiltrat“, das neben Leukocyten und Leukocytentrümmern und einem dichten Fibrinnetz ungeheure Massen von Diphtheriebacillen enthält. Bisweilen kommt es zum Durchbruch des Herdes nach außen und der Inhalt entleert sich. Solche Tiere können gesund bleiben, wenn der Durchbruch früh genug erfolgt. Aber auch wenn dieser Durchbruch der nekrotischen Haut nicht erfolgt und der bacillenhaltige Herd im Körper erhalten bleibt, kann das Tier unter Umständen der Krankheit und dem Tode entgehen. Dies Ereignis kann man mitunter völlig gleichmäßig bei allen Tieren einer Serie beobachten, scheinbar dann, wenn die Dosierung etwas zu gering ausgefallen ist (s. Tab. I). Es erscheint denkbar, daß sich in diesen Fällen die Immunisierung des Organismus bereits vollzogen hat, bevor durch die sich summierende Wirkung des dauernd produzierten Giftes die Empfindlichkeitsgrenze überschritten ist. Der Impfherd kann dann noch viele Wochen lang bestehen bleiben und noch immer vollvirulente Keime aufweisen, wie die weitere Passage zeigt (s. Tab. II), die eben nur für den Träger unschädlich sind, — oder aber es kommt zur Abtötung der Keime und Ausheilung des Infektes.

Tabelle I.

Infektionsserie V.

9. I. Maus 1 0,15 ccm Bouill.	subcutan	16. I. ohne Erkrank. get.
„ „ Maus 2 0,15 ccm Bouill.	„	17. I. ohne Erkrank. get. großer Herd mit Di-Bac.
„ „ Maus 3 0,15 ccm Bouill.	„	25. I. ohne Erkrank. get. wie 2 (s. Serie VII)
„ „ Maus 4 0,15 ccm Bouill.	„	2. II. get. (gesund) Impfstelle ausgeheilt.
„ „ Maus 5—8 ebenso behandelt,	leben heute noch!	
Kontrollmeerschweinchen 2782 (ebenfalls am 9. I. mit 0,15 ccm Bouillon infiziert) am 11. II. tot! Typischer Bef.		

Tabelle II.

Infektionsserie VII (gleichzeitig Virulenzprüfung). Stamm V, 3 nach 16 Tagen aus gesundem Tier gezüchtet.

27. I. Maus 1	0,25 Bouill. subcutan	28. +	Nieren gelblich
Maus 2	0,25 Bouill.	„	Nieren gelblich
		1. II. schwer krank	(Porzellanniere)
		agonal getötet	
Maus 3	0,25 Bouill.	„	desgl.
Maus 4	0,25 Bouill.	„	desgl.
			desgl.

Die ersten Krankheitsscheinungen treten je nach Dosierung und Virulenz zwischen dem 3. und 10. Tage nach der Impfung auf. Die Abhängigkeit vorzugsweise von der Art und Menge des verwandten Impfmaterials und die *Unabhängigkeit von individuellen Einflüssen* erhellt deutlich aus der Gleichzeitigkeit, mit der die Tiere einer Serie erkranken sowie aus der Gleichartigkeit der Erkrankung selbst (s. Tab. III). Voraussetzung ist natürlich, daß man ungefähr gleich alte und gleich große Tiere verwendet, denn junge Tiere sind erheblich empfindlicher.

Tabelle III.

Infektionsserie VI.

Nr.	Tag d. Inf.	Menge	Tag d. Erkrankung	Tod
1	14. I.	0,25 ccm Bouill. s. k.	20. I.	21. agonal get.
2	14. I.	„	20. I.	21. agonal get.
3	14. I.	„	20. I.	22. agonal get.
4	14. I.	„	17. I.	17. Mischinfektion
5	14. I.	„	20. I.	21. agonal get.

Die Tiere fallen anfänglich durch eine enorme *Unruhe* auf; sie laufen ziel- und zwecklos in ihrem Glase umher, setzt man sie auf den Tisch, so äußern sie lebhaftesten Bewegungsdrang, der sie kleine Hindernisse ohne weiteres überwinden läßt, der oft so weit geht, daß sie am Rande des Tisches nicht Halt machen, sondern vom Tische herabfallen, zumal auch ihre Fähigkeit, sich am Tischarande anzuklammern, Schaden gelitten hat. Häufig findet sich auch der Drang zu Drehbewegungen, ohne daß gewöhnlich eine Drehrichtung besonders bevorzugt würde, oder die Tiere beginnen auch rückwärts zu laufen, zumal wenn man diese Bewegung durch Zug am Schwanz nach hinten eingeleitet hat. Manchmal fällt auch ein eigentümlich gespreizter Gang auf; die Tiere gehen wie auf Stelzen, oft unter starken Schwankungen nach beiden Seiten oder auch unter dauernder Neigung nach einer Seite. Die Bewegungsunruhe wird oft von Zuständen *abnorm gehemmter Bewegung* abgelöst; die Tiere sitzen apathisch, zusammengekauert, mit gesträubtem Fell da, reagieren aber zumeist auf äußere Reize mit erneuter Unruhe. Später nimmt gewöhnlich der stuporöse Zustand überhand, es treten Lähmungen der Extremitäten, bisweilen auch — wie die Sektion zeigt — der Blase auf und die Tiere sterben in diesem Zustand — oder aber es

kann die Unruhe sich auch bis zum Tode steigern und sich dann bisweilen in ganz wilden Umdrehungen um die Längsachse des Körpers äußern. Das Gleichgewicht scheint völlig gestört, die Bewegungen werden von regelloser Ataxie beherrscht. (Bezüglich der Einzelheiten und der anatomischen Grundlagen der cerebralen Störungen s. die nachfolgende Arbeit von F. H. Lewy.)

Genau das gleiche Krankheitsbild läßt sich nun auch durch geeignete Zufuhr von dem sog. Toluolgift hervorrufen; auch entsprechen die sich dabei entwickelnden Nierenveränderungen denen bei bacillärer Infektion.

Tabelle IV.

Toxinserie I.

	Maus 1	2	3	4	5	
27. XII.	0,3 Tox. iv.	0,3	0,3	0,3	0,3	Toxin i. v. (Toluolgift Merck
28. XII.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	3 fach)
29. XII.		desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	
		Exit. post inject. Anaphylaxie?				
30. XII.	typ. krank, agonal get., typ.	Nieren				
1. I.	typ. krank, agonal get., typ.	Nieren				

Tabelle V.

Toxinversuch.

	Maus 78 a	79 a	80 a	
2. V.	0,05	0,05	0,05	Toxin i. m.
3. V.	0,05	0,05	0,05	(Behring)
4. V.	0,05	0,05	0,05	
6. V.	0,05	0,05	0,05	
9. V.	0,05	0,05	0,05	
10. V.	0,05	0,05	0,05	
12. V.	agonal get. typ.	Nieren tot	agonal getötet	

Aus Tab. IV geht hervor, daß die zwei- bzw. dreimalige intravenöse Injektion von 0,3 ccm des Merckschen Toluolgiftes zur akuten Erkrankung und Tod der Mäuse führte (Maus 1, 4, 5). Maus 2 und 3 zeigten die für Mäuse immerhin beachtenswerte Erscheinung eines anaphylaktischen Schocks; unmittelbar nach der dritten Injektion erkrankten sie unter heftigster Atemnot und Krämpfen und gingen innerhalb 1–2 Stunden zugrunde.

Bei den Tieren der Tab. V wurden *fortlaufend kleine Mengen Toluolgift* intramuskulär injiziert mit dem Erfolge, daß am 10. Tage ein Tier tot aufgefunden wurde, die beiden anderen schwer erkrankt waren und agonal getötet werden mußten. Es sei hier bemerkt, daß diese Versuchs-anordnung keineswegs regelmäßig zum Ziele führt, sondern daß manche Serien völlig ausfallen. Das hat wahrscheinlich seinen Grund darin, daß hierbei in erhöhtem Maße der Erfolg durch den Eintritt der Immunität gefährdet ist. Auch die gehäuften Injektionen können ja an Wirk-samkeit nicht die dauernde Ausschüttung des Giftes aus dem Infektions-

herd ersetzen und selbst bei dieser kann es ja, wie oben erwähnt, zur Ausbildung der Immunität kommen, die selbst bei weiterem Bestand des Herdes den Organismus schützt. Daß es aber überhaupt gelingt, auf diesen beiden Wegen die Maus unter Ausbildung desselben Krankheitsbildes und derselben anatomischen Veränderungen wie bei der Impfung mit entsprechenden lebenden Keimen zu töten, erscheint uns als ein neuer Beweis für die Annahme der *Identität des Vitro-* und des sog. *Vivogiftes* des Diphtheriebacillus.

Dieser direkte Beweis stand für die weiße Maus als Versuchstier noch aus. Während für das Meerschweinchen die Tatsache der Identität des Reagensglasgiftes und des im Körper erzeugten Giftes seit den klassischen Untersuchungen von *Roux* und *Yersin* als feststehend angesehen werden konnte, machten gerade Eigentümlichkeiten im Verhalten der weißen Maus eine neue exakte Beweisführung erforderlich. Diese Eigentümlichkeiten bestehen darin, daß „die weiße Maus einerseits eine so außerordentlich hohe Resistenz gegenüber den Diphtheriegiften, andererseits eine, wenn auch im Vergleich zur Meerschweinchenpathogenität nicht so erhebliche Empfindlichkeit gegenüber den lebenden Diphtheriebacillen“ aufweist (*Kolle* und *Schloßberger*). Man konnte daran denken, „daß der Tod bei den mit lebenden Bakterien infizierten Mäusen die Folge der krankmachenden Wirkung der Bakterien selbst, nicht des von ihnen produzierten Giftes darstellt“ und daß die hohe Giftresistenz auf einen Gehalt des Mäuseblutes an Antitoxinen zurückzuführen ist. Letzteres ist nun nach allen Untersuchungen sicher nicht der Fall. Die erste Annahme suchen *Kolle* und *Schloßberger* durch ausgedehnte Schutz- und Heilversuche also mit indirekter Beweisführung zu entkräften. Sie kommen dabei zu dem Schluß, „daß es sich bei der durch die lebenden Diphtheriebacillen hervorgerufenen Erkrankung der weißen Mäuse, ebenso wie bei der Erkrankung der anderen Versuchstiere um eine echte Diphtherievergiftung handelt, denn das mit Reagensglasgiften hergestellte antitoxische Diphtherieserum ist imstande, sowohl im prophylaktischen, wie im Heilversuch die Mäuse zu schützen bzw. zu heilen“. — Unsere Beobachtungen stützen diese Annahme. Das „merkwürdige Verhalten“ der weißen Mäuse wird auch ohne weiteres verständlich, wenn man nur die Bedingungen genügend in Rechnung stellt, die bei einem in so hohem Maße giftresistenten Organismus bei der verschiedenartigen Einverleibung des Giftes eine Rolle spielen. Versucht man die Maus mit einer einzigen Giftdosis zu töten, so muß diese allerdings recht hoch sein; *Roux* und *Yersin*¹⁾ errechneten die für Mäuse tödliche Dosis auf 80 Meerschweinchendosen, *Behring* und *Kitashima*²⁾ fanden sogar zur Tötung weißer

¹⁾ Ann. Pasteur 1898.

²⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 6.

Mäuse die 10 000 mal größere Menge als für Meerschweinchen (bezogen auf gleiches Lebendgewicht) erforderlich. Wie groß aber die Giftmenge ist, die im Verlauf einer von uns gesetzten Infektion zur Bildung und Ausschwemmung in den Körper kommt — dafür fehlt uns doch jedes Maß; die Vermehrung der Keime im Körper ist jedenfalls sehr stark und vor allem ununterbrochen und sie unterliegt ganz anderen Bedingungen als im Reagensglas, ist daher hiermit auch nicht vergleichbar. Dann ist aber auch der Einfluß einer kontinuierlichen Überschwemmung des Körpers mit Gift gänzlich unterschieden von einer einmaligen Zufuhr; wir wissen ja gar nicht, wie hoch wir den Faktor der Summierung einsetzen sollen. Der Erfolg der Zufuhr kleiner Toxinmengen, die einzeln völlig unwirksam sind, spricht u. E. überzeugend für die Annahme der Identität des wirksamen Giftes bei Intoxikation und Infektion, obwohl hiermit sicherlich noch nicht annähernd die gleichen Bedingungen geschaffen sind; hierunter leidet ja auch die Regelmäßigkeit des Erfolges, wie schon ausgeführt.

Aus dem Sektionsbefunde der diphtheriekranken Maus hebt sich am eindrucksvollsten die *Veränderung der Nieren* hervor. Während die normale Mäuseniere in ihrem Farbenton nur ganz unwesentlich von dem der Leber abweicht, etwa dunkel-braunrot ist, finden wir die „*typische Diphtherieniere*“ gelblich-weiß oder gelblich-grau gefärbt, also in starkem Kontrast zur Farbe der Leber, dabei von mattem porzellanartigem Glanze. Die Größe und Form ist normal. Wir finden diesen Zustand am regelmäßigsten in ganz akut verlaufenden Fällen ausgebildet, während bei sich länger hinziehender Erkrankung das makroskopische Bild wechselt, indem gar nicht selten völlig normal erscheinende Nieren gefunden werden. Das hängt mit der gerade vorliegenden Verlaufsform und Verlaufsstadium zusammen, die erst durch die mikroskopische Untersuchung erkannt werden können. Die eigenartige Färbung der Nieren beruht auf der Kombination von Anämie und Degenerationen des Epithels. — Die (oft nur mikroskopisch sichtbare) *Nierenveränderung* ist ein *regelmäßiger Befund* bei der *diphtheriekranken Maus*; diejenige der Nebennieren, insbesondere Blutungen, haben wir hingegen bei unseren Versuchen nicht annähernd so regelmäßig angetroffen. Die übrigen Organe zeigen makroskopisch keine Veränderungen; der Impfstelle ist schon oben gedacht.

Am einfachsten lassen sich die Veränderungen der Nieren durch die Gegenüberstellung der beiden Extreme, also der ganz akut und der ganz chronisch verlaufenden Fälle, darstellen. Akut verlaufende Fälle sind solche, die nach 3—4 tägiger Inkubation unter stürmischen Erscheinungen erkranken und etwa innerhalb 24 Stunden sterben, während der chronische Verlauf sich über eine Woche hinziehen kann, nachdem die ersten Krankheitsscheinungen wesentlich milder und später ein-

gesetzt haben. Dazwischen finden sich klinisch alle Übergangsformen, die sich auch im histologischen Bilde als solche kennzeichnen. Auf diese Veränderungen sei im folgenden an Hand einiger charakteristischer Beispiele und Abbildungen näher eingegangen.

Abbildung 1 diene zur Unterrichtung über die Anatomie der normalen Mäuseniere, und zwar eines Abschnittes aus der Rinde. Die Harnkanälchen sind

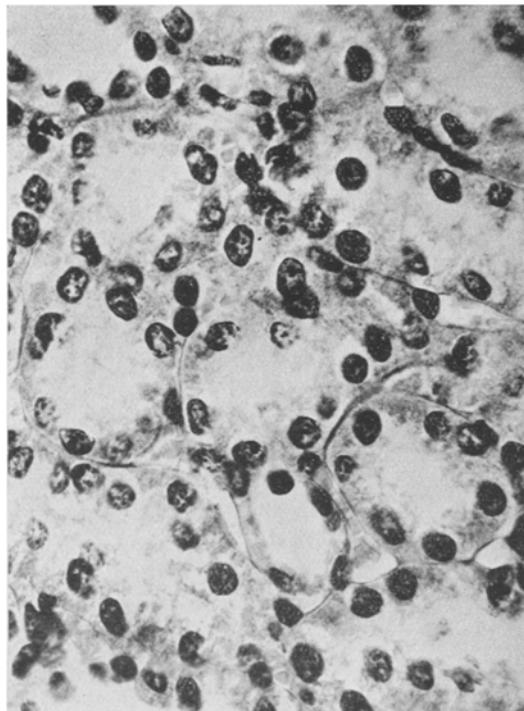


Abb. 1. Normale Niere. Zeiss-Imm. 2 mm. Ok. 4.

mit regelmäßig gebautem Epithel ausgekleidet; die Kerne liegen in gleichmäßigen Abständen voneinander, sind gleich groß, rund, auf jedem Querschnitt von ungefähr demselben Chromatingehalt. Die Lichtung ist überall gleich.

Abbildung 2 (Zeichnung) zeigt die Niere der Maus T 4 (s. Tabelle IV). Die Maus ist an 3 Tagen hintereinander intravenös mit 0,3 ecm Toxin (*Merck*) injiziert worden und einen Tag nach der 3. Injektion unter schwerer Unruhe, Gleichgewichtsstörung erkrankt. Die Erscheinungen nahmen dauernd an Schwere zu; die Maus begann schließlich sich um ihre Längsachse zu drehen und wurde am nächsten Tage agonal getötet. Die Nieren waren gelblich-weiß. Die Lumina der ab- und aufsteigenden Schleifenschenkel, der Schaltstücke und Sammelröhren sind mit homogenen Eiweißmassen angefüllt. Die Kerne sind in den Schleifenschenkeln noch z. T. erhalten, das Protoplasma zeigt Auflösung in zahlreiche homogene Tropfen, die sich mit Giemsafärbung schwach rot färben. Die schwersten

Veränderungen hat die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen befallen und zwar in ihrer ganzen Ausdehnung. Die Abbildung gibt einen Teil der äußersten Rindenschicht wieder. Die Mehrzahl der Kanälchen ist völlig des Epithels beraubt, an einzelnen Stellen sind noch pyknotische Kerne zu finden; das Protoplasma ist als solches gar nicht mehr erkennbar; seine Reste gehen in den Detritus über, der das Lumen anfüllt, zum Teil aber schon fortgespült ist, so daß die Lumina frei sind und die Membrana propria nackt zutage tritt. — Die Sudanfärbung zeigt in größter Ausdehnung Verfettung der noch nicht ganz geschwundenen Epithelien. Regenerationerscheinungen fehlen völlig. Die Blutgefäße entfalten wenig Blut, die Glomeruli sind unverändert.

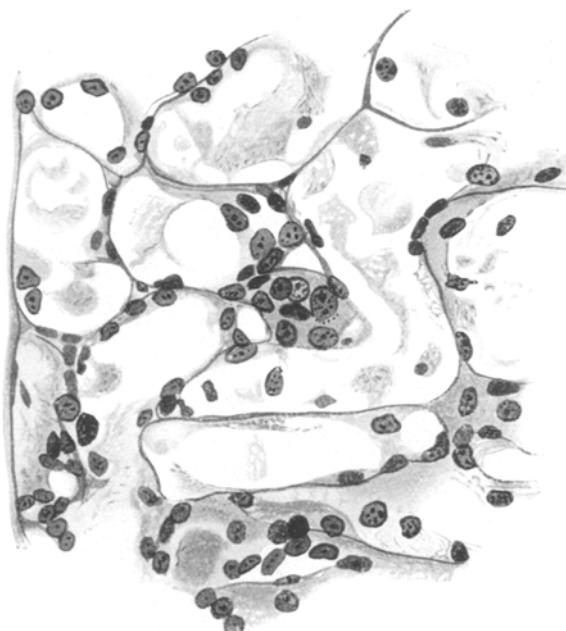


Abb. 2. Niere von Maus T. 4. Zeiss-Imm. 1,5 mm. Ok. 1.

Genau die gleichen Veränderungen weisen die Mäuse auf, die mit hohen Dosen lebender Bacillen infiziert und schnell und schwer erkrankt sind, so sämtliche Mäuse der Serie I, die in perakuter Weise zugrunde gingen und auch die schwersten Veränderungen im Gehirn aufwiesen (s. die Arbeit von Lewy). Das mikroskopische Bild der Toxin- und der Infektionsserien deckt sich in allen Einzelheiten, so daß ein weiteres Beispiel nicht herangezogen zu werden braucht.

Als Gegenstück diene die Schilderung der Nierenveränderungen von Maus 1353, die in ihrer eigenartigsten Ausprägung in Abb. 3 wiedergegeben sind. Die Maus erkrankt 6 Tage nach der Impfung unter cerebralen Erscheinungen, Neigung zu Drehbewegungen, Unruhe und wird in diesem Frühstadium der Erkrankung getötet. An der Impfstelle findet sich ein großer fibrinös-eitriger Herd mit zahllosen Diphtheriebacillen. Herzblut und Leber steril. Organbefund: Niere makro-

skopisch unverändert, Milz vergrößert, Leber blutreich. Erst die genaue Durchmusterung der mikroskopischen Präparate vermag hier die Spuren der 6 tägigen Einwirkung des Giften auf die Niere aufzudecken. Nekrosen ganzer Kanälchenabschnitte fehlen hier völlig, ab und zu spricht eine Lücke der Kernreihe eines Querschnittes für einen Ausfall eines einzelnen Kernes. Hingegen zeigen die Kerne großer Abschnitte auffallende Veränderungen. Sie sind gebläht, eckig und groß geworden, oft in die Länge gestreckt, verhältnismäßig chromatinarm. Ganz gelegentlich finden sich auch Chromatinverdichtungen und Pyknosen. Im Protoplasma finden sich häufig Bildung von ein oder zwei großen hyalinen Tropfen (s. Abb.), die sich bei Giemsafärbung blaßrot färben, hingegen die Weigertsche Fibrinfärbung nicht annehmen. Die Abbildung zeigt ferner eine Kernteilungsfigur, die sich sehr häufig auffinden läßt, sowie das Herausdrängen zugrunde gehender Zellen durch nachwachsende Zellen. Diese Veränderungen beschränken sich auf die Tubuli contorti. — Die Blutgefäße sind gut gefüllt, die Glomeruli unverändert.

Es ist durchaus wahrscheinlich, daß eine derartige Schädigung völlig ausheilen kann, wenn zu diesem Zeitpunkt die weitere Giftzufuhr unterbunden wird.

Setzt man eine mittelschwere Infektion, die erst nach längeren Verlauf der Krankheit zum Tode führt, so finden sich ganz verschiedene Veränderungen der Nieren, je nach dem Zeitpunkt, zu welchem wir den Prozeß unterbrechen. Abb. 4 zeigt die Niere einer Maus, die am 4. Krankheitstage, dem 7. Tage nach der Infektion getötet worden ist (Maus 1317). Die Nieren sind gelblich-weiß



Abb. 3. Niere von Maus 1353. Leitz-Imm. $\frac{1}{16}$ mm. Ok. 4.

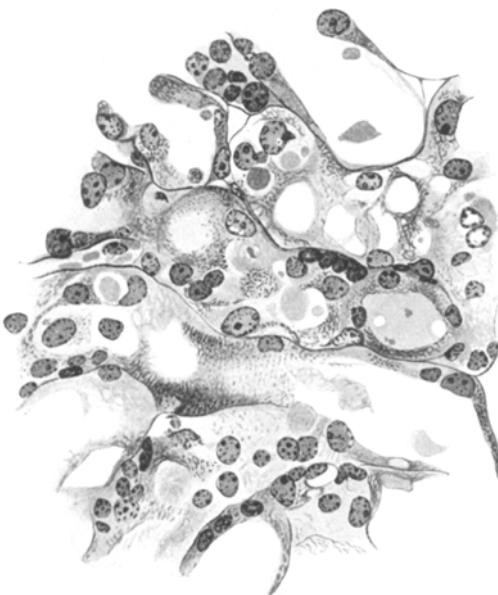


Abb. 4. Niere von Maus 1317. Zeiss-Imm. 1,5 mm. Ok. 3.

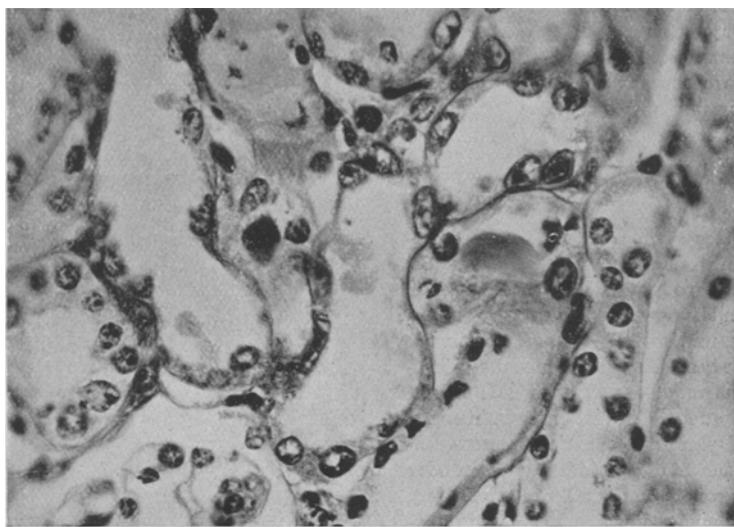


Abb. 5. Niere von Maus 1817. Zeiss-Imm. 2 mm. Ok. 4.

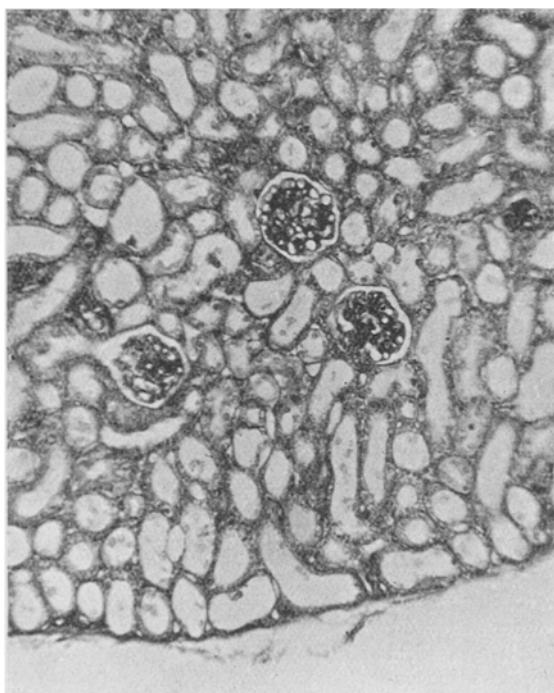


Abb. 6. Niere von Maus 31 a. Zeiss C. Ok. 4.

mit porzellanartigem Glanz. Die übrigen Organe sind makroskopisch unverändert. Die Betrachtung der Niere zeigt bei schwacher Vergrößerung noch zusammenhängende Eiweißzylinder in einzelnen Schaltstücken und Sammelröhren, die Lumina der gewundenen Harnkanälchen sind zum Teil weit und stellenweise mit körnigen unregelmäßig gefärbten Massen angefüllt. Bei stärkerer Vergrößerung zeigen sich die schweren Veränderungen des Kanälchenepithels (s. Abb. 4). Einige Kanälchen sind fast gänzlich des Epithels beraubt. Die nackten Grundmembranen begrenzen die Hohlräume, die nach Fortschaffung des Detritus leer geworden sind. Andere Kanälchen zeigen in ihrem Lumen körnige Massen, Reste des zerfallenen Protoplasmas, weisen auch noch vereinzelte unregelmäßig angeordnete Kerne auf.

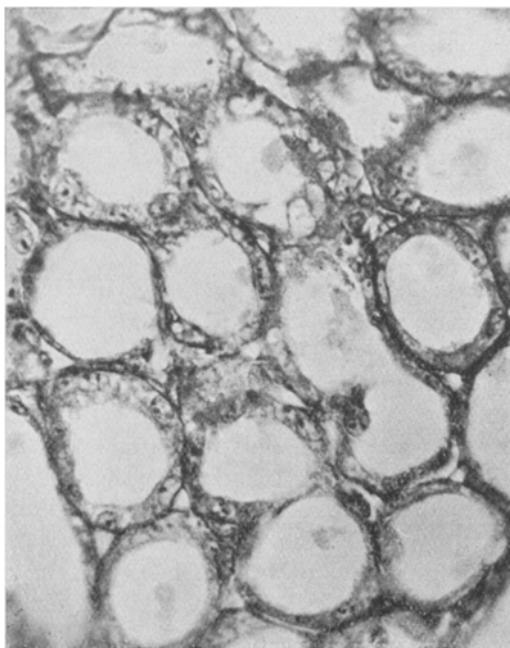


Abb. 7. Niere von Maus 31a. Zeiss-Imm. 2 mm. Ok. 4.

Das in der Mitte der Abbildung gelegene Kanälchen hat noch einen etwas größeren Bestand an Kernen, doch sind fast alle voneinander unterschieden, entweder größer oder kleiner als die Norm, chromatinärmer oder chromatinreicher. Die Abstände voneinander und von der Grundmembran sind ganz unregelmäßig. Auffallend ist der Befund der fünf kleinen chromatinreichen Kerne am oberen Rande des mittleren Kanälchens, die sicher nicht dem Zwischengewebe angehören und vielleicht auf eine überstürzte Regeneration zurückzuführen sind. Das Protoplasma zeigt wieder den Zerfall in Tropfen, stellenweise auch völlige Auflösung und unmittelbaren Übergang in die das Lumen erfüllenden Detritusmassen. Mitosen, die sich gelegentlich finden, fehlen in der abgebildeten Stelle.

Abbildung 5 zeigt einen anderen Abschnitt derselben Niere im Photogramm. Man sieht ebenfalls den stellenweise vollständigen Schwund des Epithels, daneben reihenweise pyknotische Kerne. Schaltstücke und Sammelrohre sind gut erhalten.

Abbildung 6 gibt bei schwacher Vergrößerung ein Stadium wieder, das durch die enorme Weite der Lumina der Kanälchen gekennzeichnet ist. Die stärkere Vergrößerung (Abb. 7) zeigt, daß sich daselbst anstatt der hohen protoplasmareichen Zellen nur ein ganz niedriger Zellbelag mit kleinen platten, oft gebuchteteten Kernen und stark basophilem, gekörntem Protoplasma befindet. In einzelnen Querschnitten fehlt das Epithel vollständig. Es handelt sich um eine Maus (31 a), die am 4. Tage nach (Re-)Infektion leicht erkrankte und am 8. Tage unter zunehmenden Krankheitserscheinungen getötet wurde. Die Nieren sahen gelblich-weiß aus.

Es erübrigts sich, noch mehr Beispiele anzuführen, da die Art der Veränderungen durch die geschilderten hinreichend gekennzeichnet ist. Wir sehen je nach Menge des Giftes und Dauer der Einwirkung unterschiedliche Folgen. Während bei Überschwemmung des Organismus mit Gift die regressiven Veränderungen derart überwiegen, daß es in den schwersten Fällen zu fast völliger Nekrose aller Epithelien der gewundenen Harnkanälchen kommt, so können bei milderer, sich über längere Zeit hin erstreckender Krankheit die regressiven Veränderungen weitgehend durch Regeneration ausgeglichen sein; die stattgehabte Störung ist dann oft genug nur an Assymmetrien des Aufbaus des einzelnen Kanälchens kenntlich, wie Verschiebung der Lage der Kerne zueinander, und zur Membrana propria, Verschiedenheit ihrer Größe und ihres Chromatinbestandes usw. Oft genug findet sich beides dicht nebeneinander: Kanälchen mit völliger Nekrose des Epithelbelages und daneben andere mit regeneriertem Epithel, bzw. beginnender Regeneration. Wie erheblich diese unter Umständen ist, zeigten gelegentliche Beobachtungen von drei Mitosen im Gesichtsfeld. Wir möchten gerade auf die bei milden Infektionen so sehr ausgesprochene Neigung zur Regeneration und damit zur Ausheilung besonderes Gewicht legen, weil dieser Umstand am ehesten den zumeist so günstigen Ausgang der menschlichen Nierenerkrankung bei Diphtherie verständlich macht. Die Diphtherienephrose des Menschen entspricht ja nach den pathologisch-anatomischen Untersuchungen — sofern diese „reine“ Fälle betreffen — nicht etwa den schweren nekrotisierenden Formen unserer Experimente, sondern gerade den milderden. Und dabei umfaßt diese Untersuchung doch nur die schweren zum Tode führenden Diphtheriefälle!

Unter unseren Versuchsbedingungen und im Verlaufe unserer Beobachtungszeit spielen sich die Veränderungen an den Nieren ausschließlich an den Epithelien ab, während der Gefäßbindegewebsapparat einschließlich der Glomeruli unbetroffen bleibt. Auch hierin entspricht die experimentell gesetzte Veränderung der menschlichen Erkrankung, der Diphtherienephrose, wie sie ja auch sonst mit dem Bilde derselben weitgehend übereinstimmt. Wir finden wenigstens die ersten drei Stadien der von *Fahr*¹⁾ zur Charakteristik dieser Nieren-

¹⁾ Ergebnisse Lubarsch-Ostertag 19, 1. 1919.

erkrankung, d. h. ganz allgemein der Nephrose, aufgestellten Einteilung in 4 Stadien wieder: „Das erste Stadium entspricht der trüben Schwel lung, das zweite ist durch eine parenchymatöse Degeneration (tropfige Degeneration, degenerative Verfettungen) bei völligem Intaktbleiben der Glomeruli ausgezeichnet, beim dritten Stadium kommt es zu reaktiven Prozessen am Gefäßbindegewebe, während an den Tubulis eine starke Erweiterung und Epitheldesquamation zu verzeichnen ist.“ Die stärkere Giftwirkung im Experiment geht oft über die tropfige Degeneration und Verfettung hinaus und endet in Nekrose; sie beendet auch den Prozeß durch die zum Tode führende cerebrale Beteiligung frühzeitig und läßt Spätformen der menschlichen Nephrose vermissen. Auch fehlen in dem beobachteten Zeitabschnitt die Reaktionen am Gefäßbindegewebsapparat. Am schwierigsten ist die so häufig zu beobachtende Erweiterung der Hauptstücke zu erklären. Ihr Vorkommen in der menschlichen Diphtherieniere hat schon *Fürbringer* 1883¹⁾ in der ausgezeichneten Schilderung der anatomischen Veränderungen dieser Erkrankung hervorgehoben. Wir glauben weniger, daß es sich um die Folgen einer rückwärtigen Stauung infolge Steckenbleibens von Zylindern handelt, denn in diesen Stadien fehlen nicht nur zumeist die Zylinder, sondern auch dazwischenliegende Abschnitte (Schleifen) sind nicht erweitert, als um die Einwirkung vermehrter Harnabsonderung, die ja für sich allein die Lichtung zu weiten und die Zellen abzuflachen imstande ist (*Stöhr*, Lehrbuch S. 309), auf schwer geschädigtes Epithel. Hier sei nur kurz daran erinnert, daß *Suzuki*²⁾ bei der Chromvergiftung an der Mäuseniere in 2 Fällen denselben Befund erhob (S. 129); auch sonst finden sich manche Parallelen in der Chrom- und Diphtherie einwirkung auf die Nieren.

Auf das Verhalten der Glomeruli in unseren Versuchen muß noch kurz eingegangen werden, weil aus der menschlichen Pathologie, besonders in der älteren Literatur, im Gegensatz zu *Fahrs* neueren Untersuchungen, das Vorkommen glomerulärer Veränderungen häufig erwähnt wird [*Reiche*³⁾, *Baginsky*⁴⁾, *Fürbringer*⁵⁾]. *Fahr*⁶⁾ fand unter 110 Fällen nur einmal eine frische Glomerulonephritis, doch konnte auch in diesem einen Fall — mangels bakteriologischer Untersuchung — eine Streptokokkenerkrankung nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Die Streptokokkenmischinfektion trübt wohl in der Hauptsache die Statistik der älteren Autoren; ihre Ausschließung mußte in jedem Fall

¹⁾ Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **91**.

²⁾ Morphologie der Nierensekretion, Jena 1912.

³⁾ Jahrb. der Hamburger Staatsanstalten 1893.

⁴⁾ Diphtherie in Nothnagels Handbuch f. spez. Pathol. u. Therapie. Wien 1899.

⁵⁾ l. c.

⁶⁾ Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **221**.

versucht werden, falls man zu verwertbaren Resultaten kommen will. Das anatomische Bild unserer Versuche deckt sich jedenfalls nur mit dem der sog. reinen Fälle, d. h. hier wie dort werden Glomerulusveränderungen, wenigstens primäre, vermißt. — Beim Kaninchen läßt sich übrigens durch Zufuhr großer Toxinmengen neben einer ausgedehnten Arteriosklerose der großen Gefäße auch eine Schädigung der Nierengefäß, Nekrosen von Glomerulusschlingen und Bildung hyaliner und fibrinöser Massen erzeugen, wie u. a. *Bailey*¹⁾ gezeigt hat. Hierbei handelt es sich nicht nur um ein anderes Versuchstier — was sehr wichtig ist! —, sondern um andere Mengen und andere Einwirkungs-dauer.

Die Häufigkeit der Nierenbeteiligung bei der menschlichen Diphtherie ist ganz bedeutenden epidemischen Schwankungen unterlegen; das wird nicht nur immer wieder von klinischer Seite [zuletzt von *Dorner*²⁾], sondern auch von seiten der Anatomen hervorgehoben [*Fahr*³⁾]. Für diesen liegen allerdings insofern schwierige Verhältnisse vor, die die Beurteilung beeinträchtigen, als das Leichenmaterial gerade zum Studium der hier vorliegenden Veränderungen oft sehr ungeeignet ist. Die Trennung autolytischer Vorgänge an den Nierenepithelien von im Leben entstandenen degenerativen Veränderungen im Anfangsstadium ist schlechterdings nicht durchzuführen und hieran scheitert jede Statistik. *Fahr* weist hierauf ganz nachdrücklich hin; er selbst muß von 110 Fällen 34 als Fälle ohne nennenswerte Veränderung buchen, da die vielleicht als Beginn einer Nephrose zu deutenden Erscheinungen von autolytischen Veränderungen nicht einwandfrei abzutrennen waren. Hier bieten die Tierversuche wesentlich günstigere Bedingungen, als wir mit Material arbeiten können, das stets auf dieselbe Weise unmittelbar nach dem Tode entnommen und fixiert ist. So sind auch die ersten Anfangsstadien der Nierenzellenschädigung durch Gift bisher nur aus experimentellen Untersuchungen (*Dibbelt*⁴⁾) bekannt!

Unsere Tierversuche haben gezeigt, daß die Allgemeinerkrankung der Tiere stets mit einer Erkrankung der Nieren — allerdings sehr verschiedenen Grades — verbunden war. Hierbei ist zu bedenken, daß wir bei den großen Infektionsserien ausschließlich ein und denselben Stamm verwandt haben. Über das Verhalten der Nieren bei Verwendung anderer Stämme können wir heute noch nichts aussagen. Es muß bei diesen Befunden die Frage offen bleiben, ob die in unseren Versuchen regelmäßige Kombination der Allgemeinerscheinungen mit den Nierenveränderungen nur der Ausdruck einer annähernd gleichen Giftempfind-

¹⁾ Journ. of exp. Med. 25. 1917.

²⁾ Klin. Studien zur Pathologie u. Behandl. d. Diphtherie, Jena 1918.

³⁾ I. c.

⁴⁾ Verhandl. d. Dtsch. pathol. Gesellschaft 1914.

lichkeit der hier in Betracht kommenden Zellkomplexe ist, oder ob vielleicht ein ursächlicher Zusammenhang insofern besteht, als die Nierenschädigung eine Ausscheidungsstörung des Giftes im Gefolge hätte und die dadurch bedingte Retention des Giftes eine Affektion des Nervensystems zum mindesten ungünstig beeinflussen könnte. Heute sind unsere Kenntnisse über die Rolle der Nieren als giftspeicherndes und giftausscheidendes Organ noch zu gering, um für diesen besonderen Fall mehr als Vermutungen zu gestatten. Daß die cerebralen Störungen urämischer Natur seien, ist, wie die Untersuchungen von *Lewy* zeigen, abzulehnen. Eine echte Urämie fände auch keine Analogie in der menschlichen Nierenerkrankung bei Diphtherie, die ja gerade durch gute sekretorische Funktion [*Dorner*¹⁾] und Fehlen urämischer Komplikationen ausgezeichnet ist.

Zusammenfassung.

1. Die Infektion der weißen Maus mit geeigneten Stämmen von Diphtheriebacillen führt zu einer charakteristischen Erkrankung mehr akuten oder mehr chronischen Verlaufs je nach der Höhe der Dosierung.
2. Dieselben Krankheitserscheinungen lassen sich durch Injektion entweder einiger großer oder zahlreicher kleiner Dosen von Diphtheriegift hervorrufen.
3. Die Erscheinungen sind cerebraler Natur und haben Veränderungen im Corpus striatum zur anatomischen Grundlage (s. *F. H. Lewy*).
4. Neben dem Gehirn bieten die Nieren die schwersten Veränderungen dar. Makroskopisch finden sich unter bestimmten Bedingungen grau-weißliche bis grau-gelbliche Nieren, mikroskopisch die verschiedenen Stadien der menschlichen Nephrose, bei schwerer Vergiftung darüber hinaus ausgedehnte Nekrotisierung, bei schwacher Vergiftung starkes Hervortreten der Regeneration neben der Degeneration.

¹⁾ I. c.