

(Aus dem patholog. Institut der Universität Berlin. [Direktor: Geheimrat Prof. O. Lubarsch].)

## Über die protozoenartigen Gebilde in den Harnkanälchenepithelien Neugeborener.

Von

Dr. J. Müller,  
Assistent am Institut.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. April 1922.)

Die Befunde, die hier mitgeteilt werden sollen, sind bisher verhältnismäßig selten, wenngleich bei weitem nicht so selten beobachtet worden, wie es *de Lange* in seiner kürzlich erschienenen Arbeit annimmt, deren Durchsicht Herren Geheimrat *Lubarsch* veranlaßte, mich mit der Bekanntgabe einiger von uns beobachteter einschlägiger Fälle zu beauftragen.

*Ribbert* teilte 1881 in der niederrheinischen Gesellschaft für Natur- und Heilkunde im Anschluß an eine Besprechung der kompensatorischen Hypertrophie der Nieren einen Fall von „partieller-kompensatorischer Hypertrophie der Harnkanälchenepithelien bei fleckweiser interstitieller Nephritis eines totgeborenen luetischen Kindes“ mit, der wohl die erste Erwähnung dieser eigenartigen Zellbildungen darstellt. Es handelte sich um eine zellige interstitielle Infiltration des Gewebes und Schrumpfung der Glomeruli. „Inmitten der entzündlich veränderten Abschnitte waren die Harnkanälchen völlig geschwunden, dagegen zeigten sie in der nächsten Umgebung derselben und zum Teil noch von leichter zelliger Infiltration umgeben eine sehr hübsche kompensatorische Hypertrophie. Einen Teil der Innenfläche der Harnkanälchen nahmen normal große Epithelien ein. Zwischen ihnen blieben in regelmäßigen Zwischenräumen Lücken und diese waren ausgefüllt durch kolossal vergrößerte Zellen, deren Hauptmasse über die normalen Epithelien hinaus in das Harnkanälchenlumen vorragte und hier sich ringsum über die benachbarten normalen Epithelien lagerte. Der zwischen letzteren gelegene Abschnitt bildete daher gleichsam nur einen Fuß. Auf Querschnitten der Harnkanälchen füllten 2, 3 oder 4 derartige Zellen das ganze Lumen völlig aus. Ihr Querschnitt übertraf den normaler Zellen ungefähr um das Zehnfache. Auch der Kern war erheblich vergrößert und

gegen das Protoplasma durch eine helle Zone scharf abgegrenzt.“ *Ribbert* faßte die eigenartigen Zellgebilde damals als kompensatorische hypertrophische, also jedenfalls als Organzellen, die eine Umwandlung erfahren haben, auf. In welcher Art von Harnkanälchen die Zellen sich fanden, gibt er nicht an, er spricht schlechthin von Harnkanälchen. Mit der Lues brachte er die Zellen nicht in Verbindung. Er ergänzt diese Angaben in einer späteren eigens diesen „protozoenartigen Zellen“ gewidmeten Publikation (1904) dahin, daß es sich um gewundene, Harnkanälchen, in deren Lumen, niemals außerhalb, die Gebilde lagen, handelte. *Ribbert* spricht hier aber nicht mehr von zwischen den Zellen gelegenen Gebilden. „Die Zellen füllten das Lumen der Harnkanälchen aus, erweiterten es und hatten das Epithel platt nach außen verdrängt. Seine Kerne bildeten im Querschnitte der Kanälchen einen meist vollständigen Ring um die Zellhaufen. Die Epithelgrenzen waren an den alten Präparaten nicht gut erkennbar, doch bestanden sicherlich zwischen Epithelien und den Zellgebilden keinerlei Übergänge. Fernerhin erschienen stellenweise die Epithelien auseinander gedrängt und zwischen ihnen ging das Protoplasma bis an die Membrana propria. Die Zellen besitzen einen runden oder ovalen homogenen Kern mit einem deutlichen aber nicht in allen Fällen sichtbaren Kernkörperchen. Gegen das Plasma ist der Kern durch eine helle Zone begrenzt, die den Eindruck macht als habe sich die Kernsubstanz von der Kernmembran etwas zurückgezogen. Der Zelleib ist bald mehr gleichmäßig fein granuliert, bald mit kleinen Vakuolen durchsetzt. Er besitzt nirgendwo eine eigene Membran.“ Ähnliche Befunde erhob *Ribbert* in der Parotis eines einjährigen „nichtsyphilitischen“ Kindes und zwar hier nur in den Gängen, in denen sich neben Stellen mit mehrschichtigem kubischen Epithel solche fanden, in denen „teils einzeln, teils aber seltener gruppenweise“ ungewöhnlich große Zellen lagen, die auch hier den Epithelien nur anliegen oder sich zwischen die Zellen „hineindrängen“, bisweilen mit spitzem Fortsatz, oder es einbuchen, oft soweit, daß sie bis an das Bindegewebe reichen. Auch hier fehlen Übergänge! Der Kern zeigt die gleiche helle Randzone, das Protoplasma ist mit basophilen Körnern reichlich gefüllt, die Begrenzung der Zellen scheint auf eine Membran hinzudeuten. Ähnliches fand sich in der Parotis eines 3 monatigen Kindes, die eine sehr starke Zunahme des gefäßführenden Bindegewebes und der Gefäße zeigte, in noch großartigerer Ausbreitung. *Ribbert* hielt die Befunde für prinzipiell das gleiche, in den bisher bekannten normalen und pathologischen Zellformen ohne Gegenstück. Da er keine Übergänge zu normalen Zellen findet, schließt er eine Metamorphose aus Körperzellen aus und denkt an Parasiten. Nach dem Entscheid von *Ehlers* und *Rhumbler* spricht kein morphologisches Kriterium unbedingt für Protozoen, aber auch keines dagegen. Sie halten die Zellen

mit Wahrscheinlichkeit für Amöben oder Sporozoen, weil sich der Kern so anders färbt als in Körperzellen und weil sie sich offenbar, wie Sporozoen zwischen die Zellen schieben und diese beiseite drängen.

Inzwischen hatten *Jesionek* und *Kiolenenoglu* (1904) in den Organen eines angeborenen luetischen Foetus im 8. Monat ähnliche Zellbefunde beschrieben als 20—30  $\mu$  große Zellen, die in den Nieren an der Grenze zwischen Mark und Rinde dort, wo die syphilitischen Veränderungen am schwersten waren, innerhalb eines Substrats von degenerierten Epithelien der Harnkanälchen, Infiltratzellen, proliferierten Bindegewebszellen, abgestoßenen Gefäßendothelien „wie fremde Eindringlinge“ lagen. In der Niere lagen sie in 10—40 dichtgedrängten Einzelementen oft in schlauchartiger Anordnung; „man könnte sich zu dem Gedanken verleiten lassen, daß die einzelnen Haufen in einer Art Kapsel lägen, die wahrscheinlich nichts anderes darstellt als auseinandergedrängte präexistente Bindegewebsfasern.“ Es wurden auch, besonders im Marke, Einzelemente beobachtet. In Lungen und Leber hingegen fanden sich nur wenige Gebilde einzeln und sehr selten in Gruppen, höchstens von 4 Einzelementen, auch hier inmitten des luetisch stark veränderten Gewebes und zwar in der Lunge auch außer im Interstitium in einzelnen Exemplaren in Alveolen und Bronchien. Die Größe der ovalären Gebilde schwankte. Abgegrenzt nach außen sind sie durch eine deutliche „cuticuläre“ Zone, die als Kapsel imponiert. Der Kern ist polständig und besteht aus drei Teilen, einem scharf hervortretenden zentralen Kernkörper, einer dunkleren Innenzone und einer helleren Außenzone; er ist wie von einer Schale abgegrenzt. An der Wand der Umgrenzung in der hellen Zone liegen kreisrunde bis 1  $\mu$  große, stark gefärbte Körperchen. Es wird also im Gegensatz zu *Ribbert*, der nur den dunklen Teil als Kern, die dunkelste zentrale Zone als Kernkörperchen auffaßt und die helle Außenzone einer Retraktion des Kernes von der deutlich sichtbaren Kernmembran zuschreibt, hier das ganze Gebilde als Kern und die dunkle Innenzone als zentrales Kernkörperchen aufgefaßt. Kern einschließlich Kapsel mißt im Mittel 10  $\mu$ , das Zentralgebilde 6:4  $\mu$ , die beiden Zonen je 1—1,5  $\mu$ . Hervorgehoben wird auch hier die vollkommen homogene Beschaffenheit des Kernes, nur im Zentrum treten einzelne helle Stellen deutlich hervor. Die Beschaffenheit des Zelleibes wird als schwammig beschrieben mit einer an der dem Kern gegenüberliegenden Seite deutlichen Anhäufung gleichgroßer, ziemlich grober, stark gefärbter Körner, die besonders eng distal angesammelt sind und medial die schwammige Grundsubstanz deutlich hervortreten lassen. Innerhalb der Körnerhaufen liegen helle Lücken, die sehr scharf konturiert, wie Bläschen oder runde Vakuolen sich darstellen. Das färberische Verhalten der einzelnen Bestandteile bietet ein gewisses Interesse. Am dunkelsten Blau im H.-E.-Präparat sind

die Chromatinkörnchen an der Kernwand, es folgen die Plasmagranulationen. Der zentrale Kernkörper selbst ist heller mit einem Stich ins rötliche. Die Zonen innerhalb der Kernschale sind rosarot, die innere mit einem bläulichen Ton. Auch Exemplare mit zwei Kernen kamen vor. Die Verfasser lehnen die Gebilde als Modifikation fixer Gewebszellen bzw. Epithelien ab und glauben an Parasiten und zwar mit *R. Hertwig* an Protozoen aus der Klasse der Gregarinen. Sie können nicht entscheiden, ob es sich um eine Sekundärinfektion einesluetischen Foetus oder um einen kausalen Zusammenhang mit der Lues handelte. *Löwenstein* (1907) weilt auf Veranlassung *Ribberts* vier weitere Fälle mit, bei denen sich die analogen Gebilde in dreien in den Ausführungsgängen der Parotis, in einem weiteren in wenigen Exemplaren auch in der einen Niere zu 6—8 inmitten von interstitiellen Granulationsherdchen, an einer zweiten Stelle zu vier in Harnkanälchen fanden, wobei Epithel und Weite des Kanälchens so verändert waren, daß ein Rückschluß auf die Art des Kanälchens nicht mehr möglich war. In der Parotis wurden hier die Gebilde auch frisch im Abstrichpräparat beobachtet. Auch *Löwenstein* hebt ausdrücklich das Fehlen von Übergängen zu Körperzellen und älterer oder jüngerer Entwicklungsstadien hervor. Ein Zusammenhang mit Lues wird abgelehnt. Nach dem Urteil *Ludwigs* handelt es sich wahrscheinlich um Coccidien oder Sporozoen. Weitere Beobachtungen betreffen die Fälle von *Mouchet* und *Perrando-Pisano*.

Während in den bisher beobachteten Fällen eine pathogene Bedeutung den eigenartigen Gebilden nicht zukam, wird bei *Mouchet* auf ihr Vorkommen in den Gallengängen und der in ihrem Gefolge auftretenden Verstopfung letzterer und folgender cirrhotischer Veränderung der Leber mit Stauung im Pfortaderkreislauf und anschließender Nabelblutung, der Tod des betreffenden Individuums zurückgeführt. Es handelte sich um ein 8 Tage altes Neugeborenes mit schwerem Ikterus. Histologisch findet sich eine starke Bindegewebsvermehrung sowohl im Bereich des periportalen Bindegewebes als auch zwischen den Leberzellbälkchen. Die Pfortaderäste erschienen stark erweitert. Hier und da zeigten sich kleine Infiltrate und an einzelnen Stellen Riesenzellbildungen aus Leberzellen mit 20—30 Kernen. In den Gallenkanälchen des periportalen Bindegewebes, die zum Teil erweitert sind, liegen oft in großer Zahl, diese verstopfend, die von *Ribbert* beschriebenen Gebilde, in denen die voluminöse amorphe Zentralmasse besonders auffällt und in deren Kernwand 2 bis 3 sehr dunkel gefärbte scharf begrenzte Körperchen sich finden. Die mit Saffranin graubraune zentrale Kernmasse zeigt im Zentrum einen ebenso wie die Kapselkörperchen rotgefärbten Komplex. Im Plasma fällt stellenweise ein oft verschwommenes Gebilde mit wenig scharfen Konturen auf, das als ein in Karyolyse

befindlicher Kern gedeutet wird. *Mouchet* glaubt, daß es sich um Sporozoen handelt, deren Sporocysten in epitheliale hypertrophische Zellen eingelagert sind, worauf die erwähnten Kernreste hinzudeuten schienen. Übergangsbilder wurden nicht beobachtet. Der Weg der Infektion bleibt unklar. Untersuchungen der Parotiden während eines Jahres führten zu keinem Ergebnis.

Von *Perrando* (11) und seinem Schüler *Pisano* (10) wurden mehrmals den erwähnten gleichende Gebilde gesehen, und zwar in Fällen von angeborener Syphilis. In dem einen (*Pisano*) handelte es sich um eine Totgeburt mit gummöser Hepatitis, in einem weiteren um eine solche mit Pneumonia alba. Die Gebilde wurden hier in Haufen im interstitiellen Bindegewebe und im Innern des tubulösen Apparates der sekretorischen und exkretorischen Organe (Leber und Niere) und in der Lunge gefunden, und zwar im Bereiche besonderer syphilitischer Gewebsveränderungen, als Bindegewebswucherung junger Fibroblasten mit reichlich Gefäßen. In der Deutung neigt *Perrando* (12) nicht der Auffassung der Gebilde als progressiv entzündlicher zu, sondern will sie als Reste einer Entwicklungsbehemmung angesehen wissen, als Hypertrophien embryonaler Zellen gepaart mit einer dystrophischen Änderung ihrer Histogenese. In Anlehnung an den morphologischen Begriff der Infantilismen prägt er hierfür den Namen Embryonismen.

In dem von *Aschoff* in seinem Lehrbuch (5. Aufl., S. 500) abgebildeten Fall fehlen nähere Angaben, so daß es nach dem Wortlaut nicht ganz sicher war, ob es sich um eine eigene Beobachtung handelt. Auf eine Anfrage hat aber Herr Geh. Rat *Aschoff* mitgeteilt, daß die Veränderung sich bei einem syphilitischen Neugeborenen seines Freiburger Sektionsmaterials fand, über den er aber nähere Notizen nicht mehr besitzt.

Bei dem von *de Lange* kürzlich (22) beschriebenen Fall, bei dem übrigens die Leberveränderung mit ihren inter- und intralobulären Bindegewebsvermehrungen trotz negativer Spirochätenbefunde den Gedanken an Lues außerordentlich nahelegt, handelt es sich nach der Beschreibung und den beigegebenen Mikrophotogrammen sicherlich um die gleichen Veränderungen, die sich auch hier in einer Niere finden mit chronisch-infiltrativ entzündlichen Veränderungen im Interstitium. Bei der Deutung wird von einer schaumigen Entartung gesprochen, ohne besondere Berücksichtigung der Art der Veränderungen am Kernapparat.

Von uns wurde zuerst 1914 bei einem Kinde mit chron. Hydrocephalus und einer vorwiegend im Interstitium sich abspielenden gering-gradigen infiltrativen Nierenentzündung der durchaus gleiche Befund erhoben, wie er von den erwähnten Autoren beschrieben ist. 1920 begegneten wir den gleichen Gebilden erneut bei einer Totgeburt im 7. bis 8. Monat. In beiden Fällen fanden sich die Gebilde in großartigster Ausbrei-

tung. In einem 3. Fall 1922 bei einem 2 Monate alten Kinde mit angeborener Syphilis zeigten sich neben den ausgedehntesten degenerativen Parenchymveränderungen nur an wenigen Stellen schwer auffindbar ganz vereinzelt die gleichen Zellbildungen.

Es möchte überflüssig erscheinen die Zahl der bereits angegebenen Befunde noch um diese weiteren im großen und ganzen gleichartigen zu vermehren, wenn es nicht wünschenswert erschien, das bereits hierüber angegebene, zum Teil in der ausländischen Literatur an nicht

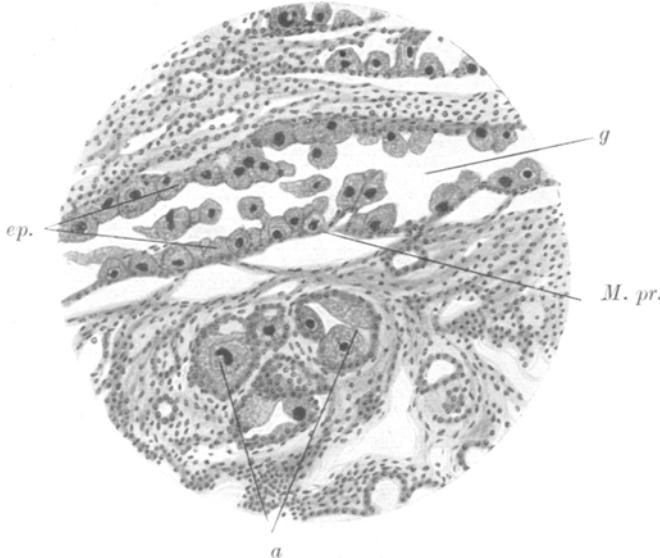


Abb. 1. (Fall 1. 461/14. Leitz, Obj. 5. Ok. 3. Hämatoxylin-Pikrinsäure.) Mehrere gewundene (a), ein gerades Harnkanätcchen (g), große Zellen im Epithelverband (ep.), z. T. frei im Lumen, direkt der abgehobenen Membrana propria (M. pr.) aufsitzend.

überall zugänglicher Stelle Veröffentlichte einmal mit eingehender Be- rücksichtigung der Einzelfälle zusammenzustellen, dann aber auch an der Hand unserer Präparate, wenn nicht eine völlige Klärung so doch einen Entscheid nach der einen oder anderen Richtung zu geben.

Fall 1. Sekt. Nr. 461/1914 Kiel. 8 Wochen altes uneheliches Kind mit der klinischen Diagnose Idiotie.

*Anatomische Diagnose: Hydrocephalus internus chronicus. Herdnephritis mit alten und frischen Blutungen. Starke Hämosiderose von Leber und Milz. Aspirationsherde in den Lungen. Lungenemphysem.*

*Mikroskopischer Befund:*

*Lungen:* Aspiration von Fett in Bronchien und Alveolen. Emphysem.

*Leber:* Sehr geringe Verfettung peripher gelegener Leberzellen. Starke Hämosiderose von Leber und Sternzellen.

*Milz:* Starke Pulpahämosiderose.

*Niere:* Herdförmig ist das interstitielle Bindegewebe verbreitert und reichlich von Fibroblasten durchsetzt. Inmitten dieses Gewebes in der Rinde und vereinzelt

in der Marksustanz finden sich meist in Gruppen aber auch einzeln im Inneren von Harnkanälchen, die z. T. in der Subst. *glomerulosa* um völlig intakte, etwas hyperämische Glomeruli gruppiert, z. T. mehr schlauchartig in der Subst. *radiata* verlaufen, eigenartige um das Vielfache die Größe normaler Zellen überragende Gebilde. Sie liegen z. T. der Membrana propria der Harnkanälchen direkt an und bilden völlig die Harnkanälchen auskleidende Lagen epithelartig angeordneter Zellen. Zeitweise aber sind sie durch eine dichte sehr kernreiche Lage platter Zellen, die sie an einzelnen Stellen, zwischen sie hineinwuchernd, zu umgreifen scheinen von der M. propria abgedrängt und liegen oft mehr oder weniger geschlossenen Zellringen auf. An anderen Stellen liegen sie völlig frei im Lumen gemischt mit Leukocyten, roten Blutkörperchen und ab und an geronnenen Eiweißmassen. Die Lumina dieser Kanälchen sind um das Vielfache erweitert. Die epitheliale Auskleidung dieser Kanälchen besteht aus kubischen entdifferenzierten Zellen. Sie bilden an einzelnen Stellen direkt knospenartige Vorsprünge in das Kanälchenlumen. Hier und da angedeutete Kernteilungsfiguren lassen auf ein lebhaftes Wachstum schließen. Die bis zu  $30 \mu$  großen meist ovalen, dort, wo sie im Epithelverband getroffen werden, mehr gegeneinander abgeplatteten Zellen, sind zumeist polar differenziert. Das kernartige Gebilde liegt mehr basal in einem schaumig strukturierten Protoplasma. Es besteht aus einer röthlich bis bläulichroten (H. E. Präparat) homogenen, hier und da im Zentrum etwas dunkleren ovalen Masse, die oft, wenn auch keineswegs regelmäßig durch einen hellen Hof von einem sich scharf abhebenden membranartigen Gebilde getrennt ist. Diese Kernmembran nimmt mehr den Farbton des Hämalaun an und zeigt an ihrer Innenseite meist zahlreiche, mindestens aber zwei bis drei mit Kernfarbstoffen distinkt gefärbte Körner. Der dem Lumen zugekehrte Teil der Zelle färbt sich intensiv blau, beinahe so wie die letzterwähnten Kernwandkörnchen und löst sich mit stärkeren Systemen in zahlreiche Körnelungen auf. In einzelnen Zellen finden sich zwischen diesen auch größere Gebilde, nahezu von der Größe eines Zellkernes. In wieder anderen sind diese Zelleinschlüsse frei von chromatischer Substanz nur noch in schattenhaften Umrissen angedeutet. Auffallend ist die völlige Homogenität der Kerne und die Neigung, die Farbe der Protoplasmafarbstoffe anzunehmen, die besonders an den Zellen ausgeprägt scheint, an denen die zentrale Kernverdichtung fehlt und die Chromatinkörnelungen oder deren Schatten im Protoplasma reich entwickelt sind. Die Kerne zeigen wie im van Gieson so auch im Hämalaun-Eosinpräparat oftmals eine nierenförmige Eindellung und dann meist dieser gegenüber in der helleren Zone ein etwas größeres rundliches mit basischen Farbstoffen intensiv gefärbtes Gebilde. Einzelne der Gebilde finden sich frei im Lumen der ableitenden Kanälchen in der Marksustanz. Die Glomeruli und Harnkanälchen sind im allgemeinen intakt. Die Kapselräume sind reichlich weit. Im Zwischengewebe liegen hier und da lympho-leukozytäre Infiltrate. In den Harnkanälchen geronnene Eiweißmassen mit einzelnen roten und weißen Blutkörperchen.

Fall 2. Sekt. Nr. 1345/1920. Berlin. Totgeburt im VII.—VIII. Monat. Erstgeburt, 37 cm Länge. Placenta 9 : 9 cm, 2 cm dick.

*Anatomische Diagnose: Totgeburt von 37 cm Länge. Völlige Atelektase der Lungen. Keine Zeichen von Syphilis. Knochenkerne andeutungsweise vorhanden. Subepikardiale und subpleurale Blutungen. Starke Hyperämie des Gehirns.*

*Mikroskopischer Befund:*

*Lungen:* Vollständige Atelektase. Vereinzelt feintropfige Fettablagerungen in den interalveolären Bindegewebsszellen. Stauungshyperämie.

*Leber:* Starke Stauungshyperämie. Blutbildungsherde. Starke großtropfige Verfettung der Leberzellen. Im Zentrum des Läppchens ist die Verfettung etwas

schwächer. Hämosiderose fein und mittelkörnig in den peripheren Zellen der Läppchen. Kleinzellige Infiltration im interlobulären Gewebe.

*Milz*: Stauungshyperämie, keine Hämosiderose.

*Thymus*: Stauungshyperämie. Fettablagerung in Reticulumzellen sowie in Zellen des interlobulären Bindegewebes.

*Niere*: Starke Stauungshyperämie. Die Capillaren und kleinen Gefäße sowohl der Glomeruli als ganz besonders die intertubulären Gefäße sind stark erweitert und mit roten Blutkörperchen vollgepropft. Rundzellenansammlungen im Interstitium und perivaskulär. Im Bereich stark erweiterter in den Labyrinthengelenen Tubuli contorti Vermehrung des intertubulären Bindegewebes. Vom Epithel der Tubuli ausgehend oft breitbasig der Membrana propria aufsitzend sehr stark vergrößerte Zellen mit großem homogenem mit Hämalauin-Eosin in Mischfarbe gefärbtem Kern. Das Protoplasma der Zellen ist an der Zellbasis hellrosa gefärbt und in der Umgebung des Kernes stark vakuolisiert. Die Aufklärung dieses Befundes gibt das Sudanpräparat, in dem die Kerne von einem Kranz und oft mehr sichelförmig angeordnetem feintropfigem Fett umgeben sind. Der Kern erscheint von einer ihm eng anliegenden Membran umgeben, an deren Innenseite zahlreiche blaupräparierte (Hämalauin) Körnchen gelagert sind. Die dem Lumen zugekehrte Seite des Protoplasmas ist feingranuliert. Die Granula nehmen eine tiefdunkelblaue Farbe an, ebenso wie die Kernwandkörperchen. Die Zellen liegen in den einzelnen Tubulis z. T. zu epithelialem Verband geschlossen in den Kanälchen, z. T. sind sie abgerückt von der Wand und liegen dann frei im Lumen. Das Kanälchenepithel ist außerordentlich flach und sehr kernreich. An einzelnen Zellen ist das Protoplasma völlig farblos und stark vakuolisiert, der Kern mit Eosin hellrosa gefärbt. Im Lumen der Kanälchen liegen zahlreiche Leukocyten oft in geronnener eiweißreicher Flüssigkeit. Man gewinnt den Eindruck, daß die Gebilde ihrer allmählichen Auflösung zunächst der Chromatinkörnchen, dann auch der Kernreste entgegengehen. Helle perinukleäre Hoffbildung innerhalb der Kernmembran lassen sich hier im H. E. Präparat nur selten auffinden. Die Harnkanälchen sind z. T. atrophisch, ihre immerhin noch erkennbaren Kerne gehen ohne scharfe Grenze in das vermehrte peritubuläre Bindegewebe über, so daß man oft den Eindruck hat, als lägen die Zellen interstitiell. Im Sudan-Hämalauinpräparat treten die helle Zone innerhalb der Kernmembran, die Verdichtung des Kernes, Nierenform des Kernes und einzelne größere der Kapsel innen anliegende Körperchen deutlich an mehreren Zellen hervor.

Fall 3. Sekt. Nr. 1356/1921. Berlin. 2 Monate altes Mädchen mit kongenitaler Syphilis. Eltern taubstumm. Drei Kinder sind tot, zwei leben. Leber und Milz vergrößert. Im Urin Albumen, zahlreiche Leukocyten, hyaline und granulierte Zylinder.

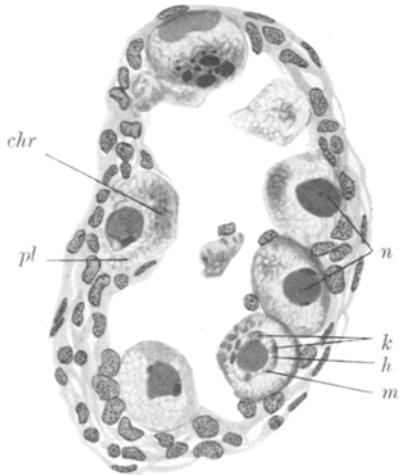


Abb. 2. (Fall 1. 461/14. Leitz. 1/12 Öl-I. Oc. 2. Häm.-Eosin.) Einzelne große Zellen mit homogenem, rötlich-blauem Kern (n), hellem Hof (h), dem Chromatinkörnchen (k) eingeschlossen sind. Deutliche Kernmembran (m), Protoplasma vakuolisiert (pl) mit Einlagerung verschieden großer Chromatinbrocken (chr) am freien Pol der Zellen. Kanälchenepithelien z. T. die Zellen umgreifend.

plasma völlig farblos und stark vakuolisiert, der Kern mit Eosin hellrosa gefärbt. Im Lumen der Kanälchen liegen zahlreiche Leukocyten oft in geronnener eiweißreicher Flüssigkeit. Man gewinnt den Eindruck, daß die Gebilde ihrer allmählichen Auflösung zunächst der Chromatinkörnchen, dann auch der Kernreste entgegengehen. Helle perinukleäre Hoffbildung innerhalb der Kernmembran lassen sich hier im H. E. Präparat nur selten auffinden. Die Harnkanälchen sind z. T. atrophisch, ihre immerhin noch erkennbaren Kerne gehen ohne scharfe Grenze in das vermehrte peritubuläre Bindegewebe über, so daß man oft den Eindruck hat, als lägen die Zellen interstitiell. Im Sudan-Hämalauinpräparat treten die helle Zone innerhalb der Kernmembran, die Verdichtung des Kernes, Nierenform des Kernes und einzelne größere der Kapsel innen anliegende Körperchen deutlich an mehreren Zellen hervor.

Fall 3. Sekt. Nr. 1356/1921. Berlin. 2 Monate altes Mädchen mit kongenitaler

Syphilis. Eltern taubstumm. Drei Kinder sind tot, zwei leben.

Leber und Milz vergrößert. Im Urin Albumen, zahlreiche Leukocyten, hyaline und granulierte Zylinder.

*Anatomische Diagnose: Psoriasis palmaris et plantaris. Geringe indurierende Hepatitis mit leichtem Ikterus der Leber (380 g). Induration der Milz (28 g) mit fibrinöser Perisplenitis. Fibrinöse Beschläge an der nasalen Fläche des weichen Gaumens. Noduläre Colitis mit perinodulärer Hämosiderinablagerung.*

*Ziemlich diffuse exsudative Nephritis mit herdförmigen Blutungen der Nierenrinde. Katarrhalische Pharyngitis und Tracheitis. Kollaps herde in beiden Lungenunterlappen. Piaödem. Keine Osteochondritis syphilitica.*

*Mikroskopischer Befund:*

*Darm:* In einigen Krypten stark verfettete Epithelien, leichtes Ödem der Submucosa und Rundzellenansammlung.

*Gehirn:* Subependymär verfettete Gliazellen. Perivasculäre Rundzellenansammlungen.

*Herz:* Vereinzelte verfettete Capillarendothelzellen.

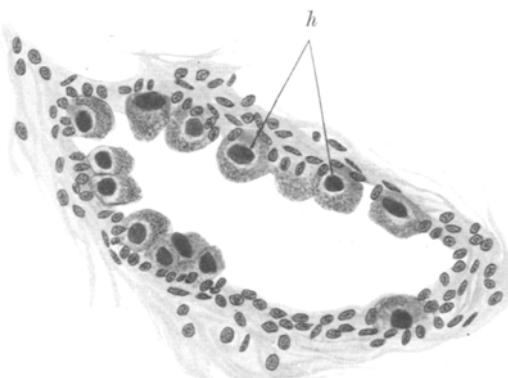


Abb. 3. (Fall 1. 461/14. Leitz. Obj. 6. Ok. 3. Hämalaun-Eosin.) Polare Anordnung der Zellen. Kern basalständig. Deutliche peritubuläre Höfe (h). Kanälchenepithelien flach, entdifferenziert mit Kernwucherung.

*Lunge:* Sehr starke Milchaspiration. Zahlreiche fett- und hämosiderinhaltige, vielfach abgeschuppte und z. T. zu großen Haufen angesammelte Alveolarepithelien in den Alveolen. Atelektasen. Sehr reichlich hämosiderinhaltige Spindelzellen in der Pleura und im perivasculären und peribronchialen Bindegewebe und in den Alveolarwänden.

*Leber:* Geringe feintropfige Rand- und Sternzellenverfettung. Sehr starke und ausgebreitete Sternzellwucherung und Hämosiderose. Feinkörnige Leberzellenhämosiderose. Zahlreiche Rundzellen in Capillaren.

*Milz:* Ausgebreitete großtropfige Verfettung von Reticulumzellen, auch in Lymphknötchen. Einige Riesenzellen vom Typ der Knochenmarkriesenzellen. Sehr starke und ausgebreitete Pulpahämosiderose.

*Thymus:* Starke Involution. Sehr starke Verfettung von Rindenreticulumzellen, geringere des Markreticulums und der Bindegewebszellen im verbreiterten Zwischengewebe. Sehr zahlreiche verfettete und verkalkte große Hassalsche Körperchen. Im Rindenreticulum Hämosiderinablagerung.

*Haut:* Wucherung des Coriumbindegewebes und Hämosiderinablagerung in Bindegewebszellen des Unterhautzellgewebes.

*Nieren:* Periarterielle und perivenöse Ansammlung einkerniger Rundzellen. Reichliche Ablagerung hämosiderinhaltiger Spindel und Rundzellen in der Grenzschicht und im Markbindegewebe sowie in Glomeruluscapillarzellen. Septische

Arterienfröpfe mit verfetteten und hämosiderinhaltigen Zellen und anschließenden Infarkten mit nur unvollkommener Nekrose der Epithelien und sehr starker leukocytärer Randzone der Infiltrate. Auch die Glomeruluscapillaren z. T. verfettet. Kleine Abscesse im Mark.

In zahlreichen Tubuli im Gebiet der nekrobiotischen Veränderungen liegen neben desquamierten nekrotischen Epithelien größere verwaschene Zellen mit vergrößerten schwer erkennbaren Kernen und einer diffusen Granulierung, die den Eindruck von Kalkkörnelungen machen. Die negative Kalkreaktion zeigt, daß es sich um Chromatinbröckel handelt. Zahlreiche Kanälchen sind mit Leukocyten und roten Blutkörperchen angefüllt und auch im Interstitium liegen Ansammlungen leukocytärer Zellen. In Harnkanälchen und Interstitium z. T. auch innerhalb von Epithelien finden sich im Giemsa-Präparat zahlreiche Kettenkokken.

An wenigen Stellen liegen z. T. frei im Lumen, z. T. der Membrana propria der Kanälchen aufsitzend inmitten gut entwickelter Epithelien einzelne an  $20 \mu$  große Zellen mit sehr großem homogenen Kern, hellem innerhalb der Kernmembran gelegenen Hof. Der Innenseite der Kernmembran liegen einzelne Chromatinkörnchen an. Das Protoplasma nimmt bis auf die basalen in der Umgebung der Kerne gelegenen Teile den Hämalaunfarbton an. Nur an wenigen Schnitten schwer auffindbar und in Einzel'exemplaren finden sich diese Zellen mit den scharf ausgeprägten Charakteristica wieder.

Bei der Deutung dieser äußerst interessanten Befunde hat man zweierlei zu berücksichtigen. Handelt es sich um körperfremde oder um körpereigene Gebilde, um parasitäre Zellen oder um modifizierte Körperzellen und, wenn letzteres sich wahrscheinlich machen läßt, sind es modifizierte fötale Zellen oder progressiv-regressiv veränderte Zellen des fertigen Organismus. Alle diese Möglichkeiten sind zum Teil bereits in der Literatur erwogen worden. Während die ersten Beobachter *Jesionek* und *Kiolemenoglu*, *Ribbert*, *Löwenstein* sich mit Vorsicht der ersten Anschaugung zuwenden, hält sie *Mouchet* fraglos für Protozoen. Allerdings spricht er im Gegensatz zu ersteren, die zur Auffassung der Gebilde als Amöben oder Gregarinen hinneigen, und die ganzen Gebilde als organismusfremde Elemente ansprechen wollen, von Sporozoen, deren Sporozoite durch die innerhalb der sog. Kernkapsel gelegenen Gebilde dargestellt, in den entsprechend vergrößerten Körperzellen gelegen sind. Nahezu unerklärlich scheint uns hierbei abgesehen davon, daß eine nicht sehr wahrscheinliche lückenlose Infektion ganzer Epithellagen bei völligem Freibleiben anderer weiter Gebiete vorliegen müßte, der Weg der Infektion; handelt es sich doch in einer großen Zahl von Fällen um Totgeburten. Alles bisher über die Durchgängigkeit der Placenta und Eihäute bekannte spricht gegen eine solche Annahme, ein Umstand, den auch *Perrando* bereits geltend machte. Daß es sich tatsächlich um modifizierte Körperzellen handelt, scheint aus Stellen hervorzugehen (Abb. 1), bei denen zufällig eine Abhebung der Wand eines mit den Gebilden erfüllten Kanälchens beobachtet werden konnte. Man sieht die zu epithelialem Verbande aufgereihten Zellen mit äußerst scharfen Zellgrenzen offenbar der Membrana propria dicht aufsitzend,

zum Teil auch noch im Verbande frei im Lumen des Kanälchens. Das gleiche zeigt sich an zahlreichen anderen Stellen, an denen auch zwischen den vergrößerten Zellen und der Membrana propria keine andersartigen Zellen sich mehr befanden. Ein Auseinanderdrängen der Zellen durch die Gebilde nach Art des Eindringens von Gregarinen zwischen die Epithelien kann daher nicht vorliegen. Die Lumina der Kanälchen sind im Bereiche der Bildungen stark erweitert, die Epithelien erscheinen

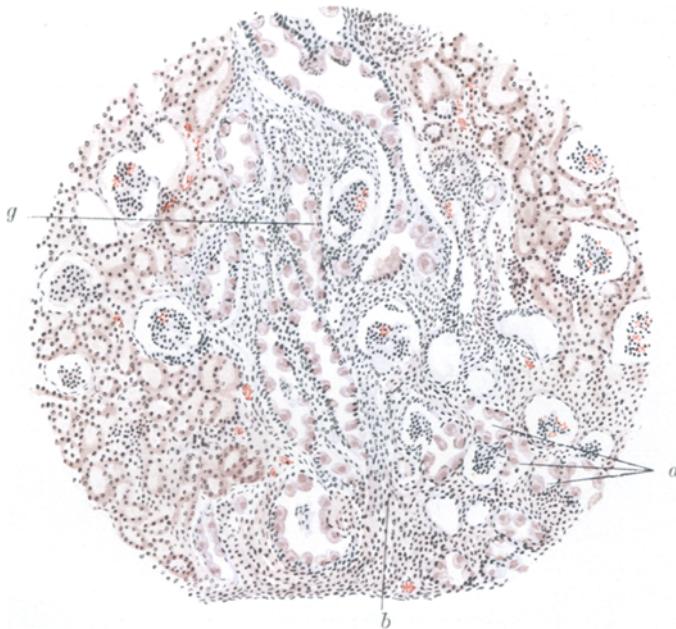


Abb. 4. (Fall 1. 461/14. Leitz. Obj. 3. Ok. 1. Hämalaun-Eosin.) Übersichtsbild. Gewundene (a) um die Glomeruli gelagerte und gerade (g) Harnkanälchen mit den typ. degenerierten Epithelien, inmitten jungen Bindegewebes (b).

nicht wie normale Harnkanälchenepithelien, sie sind mehr kubisch und ohne irgendwelche feinere Differenzierung. Stellenweise macht es den Eindruck als umwucherten sie die großen Zellen und suchten die nun tatsächlich als Fremdkörper imponierenden degenerierenden Gebilde abzudrängen nach Art der regeneratorischen Prozesse, wie sie Heinecke für die Sublimatniere beschrieben hat. Die protozoenähnlichen Zellen wurden mit Ausnahme von *Jesionek* und *Kiolenoglu* und *Perrando* stets innerhalb von Drüsenschläuchen oder deren Ausführungsgängen beobachtet. Erstere fanden sie im Interstitium allerdings in einem außergewöhnlich schwer veränderten syphilitischen Granulationsgewebe in „schlauchartiger Anordnung“ wie von einer Bindegewebekapsel umgeben. Das dürfte wohl darauf hindeuten, daß auch hier ursprünglich die Ge-

bilde in den Kanälchen sich fanden, deren Struktur durch die schweren spezifischen Veränderungen verwischt wurde. Auch in unseren Präparaten schienen vereinzelt die Gebilde im Interstitium gelegen, eine genaue Betrachtung aber zeigte überall in ihrer Umgebung noch die gleichartigen Zellen und Kerne die wir in den betroffenen Kanälchen zu sehen bekamen. Haben wir es somit wohl mit Sicherheit mit organismuseigenen Zellen und zwar mit solchen zu tun, die sich ableiten von den Epithelien gewundener, und gerader Harnkanälchen, so erhebt sich die weitere Frage: Welch eine Art von Veränderung liegt vor? *de Lange* spricht von einer schaumigen Entartung. Es scheint uns aber diese Bezeichnung kaum dem Wesen des Vorganges gerecht zu werden, der

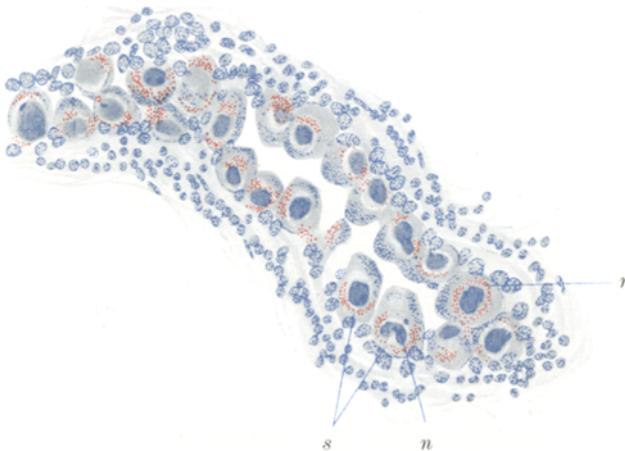


Abb. 5. (Fall 2. 1345/20. Obj. 5. Ok. 3.) Scharlach-Häm.) Gerades Harnkanälchen mit den vergrößerten Epithelien und deutlichen perinucleären Fettablagerungen in Ring- (*r*) und Sichel- (*s*) form. Bei *n* Kern mit nierenförmiger Eindellung.

doch weniger allein in einer protoplasmatischen Störung als in einer ganz eigenartigen Veränderung am Kernapparat zu liegen scheint. Die Zellen sind im ganzen erheblich vergrößert, dabei in ihrem Aufbau geschädigt. Der Kern ist homogenisiert, zeigt kaum mehr irgendwelche Struktur, darin stimmen fast alle Beobachter überein. Es liegt anscheinend eine Trennung zwischen den oxychromatischen Bestandteilen, die dem Kerntorso den ins rötliche spielenden Farbenton im Hämalaun-Eosinpräparat geben, und dem Basicromatin, das wohl zum Teil ins Plasma übergetreten ist und sich hier am freien Pol angesammelt findet. Basicromatische Reste haften der Kernwand noch an und heben sich sowohl im Fall 1 bei dem ein deutlicher heller perinucleärer Hof nahezu bei allen Zellen deutlich erkennbar ist, als im Fall 2 in dem dieser weniger scharf nur an einzelnen Zellen ausgebildet ist, ab. Man könnte eine Reihe aufstellen von solchen Zellen, bei denen der Kern mehr ins

Blaue spielt und das Plasma nur wenige basichrome Granula enthält und solchen, bei denen der Kern nahezu homogen-rosa sich färbt und das Protoplasma vollgepropft erscheint. Dem folgen dann Zustandsbilder, in denen die Granula zum Teil aufgelöst erscheinen und endlich solche in denen nur wabig gebaute Plasmareste zum Teil ohne scharfe Begrenzung frei in den Kanälchenlumina gelegen sind. Es scheint sich somit um hyperplastische Vorgänge an den Nierenepithelien, die zu einer Art Riesenzellbildung führen, die alsdann einer eigenartigen Kern-degeneration anheimfällt, verbunden mit regeneratorischer Wucherung der Kanälchenepithelien zu handeln. Hinzuweisen wäre hier noch auf die Ablagerung von Lipoiden in der Umgebung der Kerne und im basalen Zellteil, wie wir ihr in Fall 2 begegneten. Über den Zeitpunkt der Entstehung der Zellbildungen können wir zur Zeit nichts aussagen. *Perrando* legt ihn in das embryonale Leben zurück. Sie aber als Entwicklungshemmungen aufzufassen liegt schon deshalb kein Grund vor, weil ähnliche Gebilde in der normalen Entwicklung der Nieren nicht beobachtet wurden und auch mit den von *Ove-Hamburger* erwähnten hellen Zellen zeigen sie keinerlei Ähnlichkeit. Als Ursache für diese Bildungen werden von *Perrando* chronisch entzündliche Reize angenommen. Sicherlich spielt die Syphilis dabei eine bedeutsame Rolle, denn wenn auch zweifellos in einigen Fällen Syphilis nicht einwandfrei ist, so stehen demgegenüber so zahlreiche Fälle mit sicherer Syphilis, daß es schwer fällt, hier kausale Zusammenhänge abzulehnen und einsolches Zusammentreffen dem Zufall zuzuschreiben. Ebenso wie *Mouchet* gelang es uns bisher in zahlreichen untersuchten Fällen nicht diesen Zellgebilden in der Parotis von Kindern zu begegnen. Sehen wir von den Fällen von Parotisbefunden *Löwensteins* ab, in denen zum Teil das Sektionsergebnis bezüglich der Todesursache ein recht unbefriedigendes war, so haben wir in den 11 beschriebenen Fällen 8 mal Syphilis. In den drei übrigen ist der von *Mouchet* bei Fortfall der protozoären Ätiologie der Veränderung auf Lues recht verdächtig, der von *de Lange* wohl sicherlich darauf zurückzuführen. Fraglich bliebe dann nur der Fall 4 von *Löwenstein*. Also ein Zusammentreffen in 73—91%. In unserem Falle 3 fanden sich neben den typischen protozoenartigen Zellen noch allerlei degenerativ veränderte hyperplastische Zellen. Ob zwischen beiden genetische Zusammenhänge bestehen, ist bei den weit ausgebildeten degenerativen Veränderungen kaum zu sagen. Zur völligen Klärung der Entstehung dieser Bildungen wird es nötig sein Übergangsbilder zu normalen Zellen aufzufinden. Vielleicht führt die Untersuchung von Organen syphilitischer Fötten früher Monate dazu diese Lücke auszufüllen und dem Werdegang dieser protozoenartigen Zellen näherzukommen.

**Literaturverzeichnis.**

*Ribbert*, Niederrhein. Gesellschaft für Natur und Heilkunde. Sitzungsber. v. 27., VI. 1881. In Verhandlungen des naturhist. Vereins der preuß. Rheinlande und Westfalens. Bonn 1881. — *Jesionek* und *Kiolemenoglu*, Über den Befund von protozoenartigen Gebilden in den Organen eines hereditär-luetischen Foetus. Münch. med. Wochenschr. 2, 1905. 1904. — *Ribbert*, Über protozoenartige Zellen in der Niere eines syphilitischen Neugeborenen und in der Parotis von Kindern. Zentralbl. f. allg. Pathol. und pathol. Anat. 1904. — *Löwenstein*, Über protozoenartige Gebilde in den Organen von Kindern. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1907. — *Mouchet*, De la présence des protozoaires dans les organes des enfants. Contribution à l'étude de l'ictère des nouveau-nés. Arch. de med. expérimentale 23. 1911. — *Pisano*, Su di un reperto istologico raro in fetos scleromatoso. Gazz. d. osp. e. d. clin. 1910, S. 124. — *Perrando*, Gli stati scleromatosi del neonato in relazioni alla questione della vitalità; richercce patologiche ed osservazioni medico legale. Il Tornasi anno VI. 1911. — *Perrando*, Alterazioni istologiche della tiroide nei feti sifilidici e non vitali. Gazz. d. osp. e. d. clin. 1912. — *Perrando*, Per L'interpretazione di taluni elementi eccezionali riscontrati in vesceri di neonati. Pathologica Vol. IV. — *Cornelia de Lange*, A. Über einen merkwürdigen Nierenbefund. Virchows Archiv f. pathol. Anat. u. Physiol. 237. — *Hochsinger*, Studien über hereditäre Syphilis. Teil I: Beiträge z. Kinderheilk. 1898; II. Leipzig u. Wien. 1904, G. Deutike. — *Hecker*, Beiträge zur Histologie und Pathologie der congenitalen Syphilis sowie zur normalen Anatomie des Foetus und Neugeborenen. Dtsch. Archiv f. klin. Med. 1898, S. 61. — *Hecker*, Neueres zur Pathologie der congenitalen Syphilis. Jahrb. f. Kinderheilk. 1900, S. 51. — *Ove-Hamburger*, Über die Entwicklung der Säugetierniere. Arch. f. Anat. u. Physiol. Anat. Abt. 1890, Suppl. — *Heinecke*, Die Veränderungen der menschlichen Niere nach Sublimatvergiftung mit besonderer Berücksichtigung der Regeneration des Epithels. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 1909, S. 45.