

(Aus dem Institut für Laboratoriumsdiagnostik zu Charkow. — Leiter: Prof.
S. L. Ehrlich.)

Zur klinisch-mikroskopischen Diagnostik bösartiger Neubildungen der Nieren.

Von

S. L. Ehrlich und M. M. Frischmann.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. Oktober 1925.)

Die Mehrzahl der klinisch beobachteten bösartigen Neubildungen der Nieren (nach *Fedoroff* 90%) bilden die Hypernephroiden, Geschwülste vom *Grawitz*schen Typus. Die Diagnostik dieser Geschwülste kann, abgesehen von klinischen Symptomen, sich auf die mikroskopische Untersuchung des Harns stützen. In den Fällen, wo die Geschwulst sich nekrotisch verändert und erweicht, lösen sich von ihr Bestandteile ab, die vom Harnstrom ausgeschwemmt und dadurch unserer Erforschung zugänglich werden. Die Ausscheidung solcher Elemente kann von Hämaturie begleitet sein, einem der Kardinalsymptome bei Neubildungen der Niere, oder sie können auch ganz unabhängig von Anfällen der Hämaturie, bei verhältnismäßig hellem Harn, der nur mikroskopisch nachweisbar rote Blutkörperchen enthält, ausgeschieden werden. *Israel* gibt uns eine eingehende Beschreibung derjenigen Gebilde, die bei Untersuchungen des Harns in den Fällen beobachtet werden, wo die Nierengeschwulst polypenartig in das Nierenbecken hineinwuchert. Als pathognomonisch für derartige Neubildungen betrachtet er eine besondere Art von Gerinnseln, die mit hellem oder leicht blutig gefärbtem Harn ausgeschieden werden. Diese sind zumeist rötlich, blaßgelb oder weiß, bisweilen durchsichtig, weich, von wurmartiger Form oder einem kurzen Tripperfaden ähnlich (gegen 2 cm). Unter dem Mikroskop findet man, nach *Israel*, in den Gerinnseln rote Blutkörperchen, Schatten roter Blutkörperchen, Zerfallsprodukte roter Blutkörperchen, große Fettkörnchenkugeln, atypisches Epithel, gequollenes Epithel, sowie weiße Blutkörperchen, die sich infolge Eintritts von Blutfarbstoff nicht selten goldgelb färben. Alle Gebilde sind in eine weiche, fibrinöse Grundsubstanz eingelagert. Einigen Bestandteilen, den Fettkörnchenkugeln, den gequollenen großen Zellen von unregel-

mäßiger Form, die nicht in Gerinnseln eingeschlossen sind, legt *Israel* keine entscheidende Bedeutung bei, wengleich er nicht abstreitet, daß in manchen Fällen diese großen polymorphen Elemente tatsächlich einer Geschwulst entstammen können. Seiner Ansicht nach werden derartige Zellen nicht bloß von Geschwülsten, sondern gelegentlich auch vom Epithel des gesamten Harntrakts abgelöst, da letzterer unter dem Einfluß entzündlicher Vorgänge verschiedene degenerative Veränderungen erleiden kann, in welchem Fall er den oben beschriebenen ähnliche Zellen aufweist. *Israel* deutet darauf hin, daß derartige Kugeln und Zellen in den Fällen nachgewiesen worden sind, wo man es mit Neubildungen der Nebenniere zu tun hatte, die in keinerlei Beziehung zu den Harnwegen standen, sowie auch bei Nephritis. Im allgemeinen betrachtet *Israel* nur den Nachweis von Geschwulstteilchen als untrügliches Anzeichen für das Vorhandensein einer Neubildung.

Im Laufe von $1\frac{1}{2}$ Jahren (November 1921 bis April 1923) hatten wir in 4 Fällen Gelegenheit, Harn einer klinisch-mikroskopischen, sowie Nieren, die auf operativem Wege den Kranken entnommen resp. bei der Obduktion erhalten worden waren, einer pathologisch-anatomischen Untersuchung zu unterziehen. Bei der mikroskopischen Untersuchung beobachteten wir stets die gleichen Elemente, die sich von den nekrotisch erweichten und zerfallenden Neubildungen abteilten. Solche Elemente waren sehr oft mehr oder minder deutlich wahrnehmbare kleine Fetzen von Bindegewebe in hyalinem, sklerotischem und nekrotischem Zustande mit körnigem Zerfall, zuweilen mit blutiger Infiltration oder mit Erweichung. Außerdem beobachteten wir fast immer frei oder in Gewebsfetzen auftretende Hämatoidinkristalle, sowie auch mehr oder weniger atypische Epithelzellen in fettiger Entartung, verschieden in Größe und Form: rundliche, eckige, mit Fortsätzen versehene, mit Anzeichen, die auf Jugendlichkeit des Kerns deuteten (bläschenartige Kerne mit Kernchen). Die Gewebsfetzen erschienen, dank ihrer starken Veränderung, mitunter bloß als verdächtig hinsichtlich ihres bindegewebigen Charakters und wurden als fibrinoid oder hyaloid gedeutet.

Die Untersuchung des Harns wurde von uns zu wiederholten Malen ausgeführt, bisweilen beinahe täglich, wobei die angegebenen Bestandteile nicht jedesmal vollzählig und nicht immer in gleich scharf ausgeprägter Form beobachtet wurden. In einem Fall z. B. wurde bei wiederholter Untersuchung im Laufe von $2\frac{1}{2}$ Monaten im Niederschlag des Harns beständig eine große Menge von Hämatoidinkristallen beobachtet, ohne daß jedoch irgendwelche verdächtige Zellen oder Gewebsteilchen nachzuweisen gewesen wären. Weiterhin tauchten Fetzen nekrotisierten Bindegewebes mit starken Anhäufungen atypischer, fettig entarteter Zellen und mit Hämatoidinkristallen auf. Die Anwesenheit der Gesamtheit dieser Gebilde gab uns die Berechtigung, uns für das Bestehen einer

bösartigen Neubildung auszusprechen. In den 3 anderen Fällen fanden sich bei ein-, zwei- und mehrmaliger Untersuchung alle obengenannten Bestandteile vor, was mit mehr oder weniger großer Wahrscheinlichkeit den Gedanken an eine Neubildung aufkommen ließ.

Fall 1. Patient S., 61 Jahre alt, wurde im November 1921 zwecks Operation eines eingeklemmten Bruches Lineae albae in das I. Arbeiterkrankenhaus aufgenommen. Bei einer vor der Operation aufgestellten Untersuchung des Harns ergab sich: Eiweiß $2,24\%$, Harn blutig, mit Gewebsfetzen von ziemlich derber Konsistenz. Die Gewebsfetzen wurden bei schichtweiser Durchmusterung des Harns in Schalen wahrgenommen. Die mikroskopische Untersuchung zeigte eine große Anzahl roter und weißer Blutkörperchen, vereinzelte hyaline Zylinder und Nierenepithel. Die ziemlich festen Gewebsfetzen boten eine fibrinoide und hyalinoide Grundsubstanz dar. Hierin fanden sich diffuse Anhäufungen von länglichen, spindelförmigen Zellen (zum Teil in fettiger Entartung) und Hämatoidinkristalle eingelagert (Abb. 1). Derartige Elemente erregten Verdacht, daß sie als Teilchen einer bösartigen Neubildung aufgefaßt werden konnten. Der Fall verlief tödlich und bei der Obduktion wurde eine höckerige, etwa faustgroße Geschwulst in der Niere festgestellt, welche den oberen Pol derselben einnahm und in Gestalt eines polypenartigen, teilweise dunkelroten Gebildes in das Nierenbecken hineinwucherte. Die Diagnose lautete: Tumor hypernephroides (nephrogenen Charakters).

Fall 2. Beim Patienten Sch., 52 Jahre alt, der im Juli 1922 in eines der hiesigen chirurgischen Krankenhäuser eingeliefert worden war, bestand Verdacht auf eine tuberkulöse Erkrankung der Nieren. Wir unterzogen den Harn zweimal (um einen Tag) einer Untersuchung, wobei diese beidemale den gleichen Befund ergab: Eiweiß $0,63\%$, Harn unblutig. Bei der schichtweisen Durchmusterung des Harns wurden kleine feste Gewebsfetzen von schwarzbrauner Farbe festgestellt. Unter dem Mikroskop fanden sich einige weiße Blutkörperchen, 1—2 Exemplare roter in einem Gesichtsfeld, hyaline Zylinder und Nierenepithel, wie auch Zellen mit Fortsätzen und runde Zellen in scharf ausgeprägter fettiger Entartung. Die Gewebsfetzen stellten teilweise hyalinisierte und nekrotisierte (körniger Zerfall) Teile faserigen Bindegewebes dar, mit Blutpigment durchtränkt, mit Anhäufungen roter Blutkörperchen, mit Hämatoidinkristallen und mit fettig entarteten, mit Fortsätzen versehenen Zellen. Die Gesamtheit dieser Gebilde rief den Gedanken an eine Neubildung wach. In der auf operativem Wege entfernten Niere erwies sich eine apfelgroße Geschwulst von gelblicher, stellenweise orange Färbung, die den oberen Pol einnahm. Die Geschwulst war bis an die Oberfläche der Niere durchgedrungen und wucherte gleichzeitig in Gestalt eines polypenartigen Gebildes von teilweise dunkelroter Farbe in das Nierenbecken hinein. Pathologisch-anatomische Diagnose: Hypernephroid.

Fall 3. Patient K., 21 Jahre alt, wurde im September 1922 mit Anzeichen ausgesprochener Hämaturie in das I. Arbeiterkrankenhaus aufgenommen. Mit Hilfe der Cystoskopie wurde Erkrankung der einen Niere festgestellt. Während eines $2\frac{1}{2}$ monatigen Aufenthalts im Krankenhaus wurden 7 Harnuntersuchungen angestellt, wobei 5 mal der Harn blutig war, bei einem Eiweißgehalt von $7,39\%$, $1,72\%$, $0,4\%$, $0,92\%$ und $4,22\%$. Die 2 anderen Untersuchungen ergaben unblutigen Harn mit $0,86\%$ bzw. $0,4\%$ Eiweiß. In den 5 untersuchten blutigen Harnen fanden sich bei schichtweiser Durchmusterung Blutgerinnsel vor, in 2 davon neben Blutgerinnseln auch Gewebsfetzen. Hämatoidin fanden wir bei allen 7 Untersuchungen, und zwar bei 5 in freiem Zustande und bei 2 in den Gewebsfetzen angehäuft. Fettig entartete Zellen fanden sich 2 mal in Gewebsfetzen vor, einmal frei. Die kompakten Gewebsfetzen wiesen bei der ersten Untersuchung

eine fibrinoide Grundsubstanz auf, bei der später erfolgten stellten sie Teilchen nekrotisierten Bindegewebes dar, mit starken Anhäufungen atypischer, fettig-degenerierter Zellen und mit Hämoidinkristallen. Die Gewebsetzen wurden als einer bösartigen Neubildung entstammend, anerkannt. Auf operativem Wege wurde die Niere entfernt, die eine Geschwulst etwa von der Größe eines mittleren Apfels aufwies. Diese hatte eine gelbliche Farbe, war von schlaffer Konsistenz

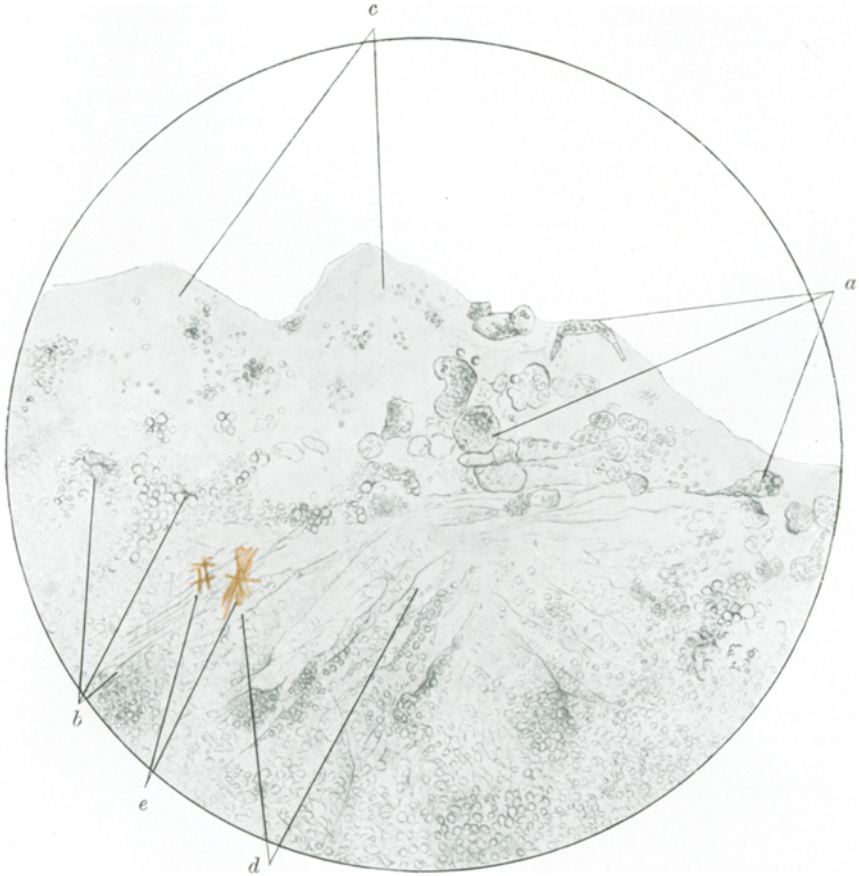


Abb. 1. Fall I. Hypernephroid der Niere. Gewebsetzen im Harn. *a* = große helle polymorphe Zellen in fettiger Entartung; *b* = fettiger Zerfall; *c* = Antrolyse des Gewebsetzens; *d* = Faserige Grundsubstanz; *e* = Hämatoidinkristalle.

und infiltrierte das Nierengewebe, das das Becken umgebende Zellengewebe und die Beckenwandungen. In die Beckenhöhle greift ein feingestieltes, polypenartiges Gebilde hinein. Es hat die Größe einer mittleren Pflaume, ist blutig infiltrierte, stellenweise von Blutpigment rötlich-orange gefärbt. Die pathologisch-anatomische Untersuchung ergab: Tumor malignus adenopapillaris hypernephroides renis dextri (nephrogenen Charakters).

Fall 4. Patient O., 67 Jahre alt, litt schon mindestens 10 Jahre (d. i. von 1913, wo, nach uns zur Verfügung stehenden Harnuntersuchungen zu urteilen, Hämaturie

festgestellt wurde, bis 1923) an einem Nierenleiden. Die Untersuchungen des Harns waren in verschiedenen Städten Rußlands und des Auslandes ausgeführt worden; seit 1916 in unserem Institut, in den Jahren 1913 und 1914 in Berlin, im Laboratorium von *Klopstock* und *Kowarsky*. Die ersten Analysen zu Anfang des Jahres 1913 hatten Eiweiß in Spuren, vereinzelte hyaline Zylinder und vereinzelte rote Blutkörperchen ergeben. Im Mai 1913 trat Hämaturie auf, die zwei Tage anhielt. Im Laufe des zweiten Halbjahres 1913 und während des ganzen 14. Jahres wurden im Harn Spuren von Eiweiß nachgewiesen, ferner vereinzelte hyaline Zylinder. Rote Blutkörperchen waren nicht vorhanden. Bei zweimaliger Untersuchung in unserm Laboratorium in den Jahren 1916 und 1917 fanden wir deutliche Spuren von Eiweiß, vereinzelte Zylinder, rote Blutkörperchen und Nierenepithel. Zu Anfang des Jahres 1922 trat vorübergehend Hämaturie auf. Ferner wurden von uns in den Jahren 1922 und 1923 weitere 10 Untersuchungen des Harns vorgenommen. Makroskopisch ergaben sie alle kein Blut. Die Eiweißmengen schwankten zwischen 0,21‰ und 0,49‰. Bei der schichtweisen Durchmusterung des Harns fanden sich bei 7 Untersuchungen Blutgerinnsel, bei 8 Gewebsfetzen. Unter dem Mikroskop wurden in dem Niederschlag des Harns immer nur einige Exemplare freier roter Blutkörperchen nachgewiesen. In den Blutgerinnseln und in den schwärzlich-braunen Gewebsfetzen bildeten die roten Blutkörperchen große Anhäufungen. Hyaline Zylinder und Nierenepithel waren in allen untersuchten Harnen vorhanden. Fettig entartete Zellen wurden bei 7 Untersuchungen festgestellt, und zwar teils in Gewebsfetzen, teils frei. Hämatoïdinkristalle sahen wir bei 6 Untersuchungen. Die Gewebsfetzen wiesen in der Hälfte der Fälle eine fibrinoide Grundsubstanz auf, in der anderen Hälfte waren sie ausgesprochen gewebig. Im März 1922 stellten die im Harn gefundenen Gewebsfetzen Teile narbigen Gewebes mit blutiger Infiltration und mit Hämatoïdinkristallen dar. Im Mai 1922 erschienen die Gewebsfetzen als Teilchen sklerotisierten und hyalinisierten Gewebes mit blutiger Infiltration und Hämatoïdinkristallen. Im Zeitraum vom März bis Mai 1922 wurden bei 2 Untersuchungen keinerlei verdächtige Gebilde nachgewiesen. Beinahe ein Jahr darauf, im April 1923, bestanden die Gewebsfetzen aus in körnigem Zerfall begriffenem, hyalinisiertem Bindegewebe, das blutige Infiltrate, Hämatoïdinkristalle und teils fettig entartete, zerfallende Gebilde enthielt. Diese Gewebsfetzen hatten sich offenbar von Teilen der Neubildung abgelöst, an welchen sich Hyalinose, Nekrose und blutige Infiltration, verbunden mit Atrophie, Degeneration und Zerfall der Zellelemente vollzog. Der Kranke starb Ende April 1923 und die Obduktion ergab an der linken Niere eine Geschwulst von Kindskopfgröße. Diese ragte in das Nierenbecken vor, wobei sie im oberen Teil eine gelbliche, weiche, höckerige Masse darstellte, während sie im unteren Teil der Niere eine bräunliche polypenartige Bildung mit ziemlich derbem, brüchigen, krümeligen, nekrotischen Gewebe aufwies. Es waren auch Wucherungen der Neubildung in die Venen sowie Metastasen in die andere Niere vorhanden. Die Geschwulst bot das Bild eines Hypernephroids dar.

Somit ergab sich bei der mikroskopischen Harnuntersuchung als charakteristisch für die Diagnose einer Neubildung der Niere resp. Hypernephroids die Verbindung dreier Elemente, eine „Triade“, die jedoch, wie schon oben erwähnt wurde, nicht bei allen Untersuchungen vollzählig zu beobachten war. Bei den 20 Untersuchungen, die in den beschriebenen 4 Fällen ausgeführt worden sind, trafen wir alle Elemente vereint, die „Triade“, 10 mal an, das macht 50%. Die Zusammenstellung: Gewebsfetzen mit Hämatoïdinkristallen wurde je 1 mal beobachtet, Zellen mit

Gewebsfetzen 2 mal. Abgesehen von Verbindungen dieser Elemente trat das Hämatoidin auch getrennt, ohne Zellen und Gewebsetszen auf, und zwar in großen Mengen; dies war in 4 Untersuchungen der Fall. Überhaupt wurde von den 3 genannten Bestandteilen das Hämatoidin am häufigsten (16 mal) angetroffen, dabei oft in der vollzähligen Zusammensetzung (10 mal), seltener in unvollständiger und für sich allein (6 mal). Gewebsetszen und Zellen kamen häufig vor (14 mal), wobei fast immer vereint (12 mal) und zumeist in vollständiger Kombination (10 mal), in vereinzelt Fällen getrennt (2 mal) und in nicht voller Zusammensetzung 4 mal. Eines oder das andere dieser Elemente wurde bei 20 Untersuchungen 18 mal beobachtet. In unblutigem Harn sind sie 12 mal wahrgenommen, in blutigem 6 mal: Irgendwelche dieser Gebilde zugleich mit kleinen Blutgerinnseln wurden in unblutigen Harnen 6 mal gefunden.

Zum besseren Verständnis der Bedeutung eines jeden dieser Bestandteile gesondert, wie auch ihrer Verbindungen, für die Diagnose der Neubildung der Niere, resp. Hypernephroid wollen wir in Kürze auf die Abstammung eines jeden von ihnen, wie auch auf die Bedingungen für ihr Auftreten im Harn hinweisen. Hinsichtlich des Hämatoidins wissen wir, daß es sich im Zentrum großer Blutergüsse entwickelt, wie auch in den Fällen, wo ein, wenn auch geringer, Bluterguß in vorher nekrotisiertes Gewebe, z. B. in das Gebiet eines anämischen Infarkts erfolgt. Im Gegensatz zu einem andern Blutpigment, dem Hämosiderin, dessen Entstehung ebenfalls mit Blutergüssen in Verbindung steht, ist das Hämatoidin ein krystallisches Pigment, das in Form von Nadeln, Rhomben, seltener in Körnern auftritt. Es entwickelt sich in leblosem Gewebe bei mangelnder Aufnahme von Sauerstoff und Fehlen von Oxydationsprozessen, wenn, im Gegenteil, Reduktionsprozesse vor sich gehen. Was die Zellen anbetrifft, so können diese, wenn sie nicht allzu atypisch sind und allenfalls Neigung zu fettiger Entartung verraten, bei verschiedenartigen Prozessen vorkommen, worauf schon *Israel* ganz richtig hingewiesen hat. Allein wenn auf Grund mikroskopischer Befunde derartige Prozesse, wie z. B. ausgesprochene Nephritis oder Pyelitis ausgeschlossen sind, so gewinnen solche Zellen eine gewisse Bedeutung als Richtlinie für die Diagnostik einer Neubildung. Die fettige Entartung ist vorwiegend den Geschwulstzellen eigen, dank der Unbeständigkeit ihres Protoplasmas. Bisweilen weisen die Zellen, abgesehen von der fettigen Entartung, auch eine scharf ausgeprägte atypische Form auf — sie sind dann groß, länglich, was in hohem Grade für eine Neubildung spricht. Hinsichtlich der Gewebsetszen, die fast immer klein sind, ist zu bemerken, daß sie nicht nur bei Neubildungen, sondern auch bei mancherlei andern Prozessen auftreten können, wie z. B. bei ulceröser Zerstörung des Gewebes, dank Ablösung von Gewebsteilchen bei Durchgang von Steinen, bei Abscessen. Die von uns beobachteten Gewebsetszen zeichnen

sich durch ihre eigenartige Beschaffenheit, was die Festigkeit ihrer Konsistenz anbetrifft, aus; sie sind von hyalinem, glasartigem Charakter. Diese Eigentümlichkeit des Gewebes können sie allerdings infolge einer nochmaligen Erweichung einbüßen, wobei sie hyalinisiertem Fibrin, Eiweißgerinnseln oder kolloidem Schleim ähnlich werden, d. h. das Aussehen fibrinöider oder hyalinöider Fetzen gewinnen. Gewebsfetzen, Hämatoidin und Zellen können auch bei Abscessen an den Harn- und Geschlechtswegen (Prostata, Nieren) beobachtet werden, ferner bei kalkulösen Prozessen des Harntrakts, die mit Durchgang von Nierengries oder Steinen verbunden sind, sowie auch bei Neubildungen an andern Organen, z. B. an der Blase. Bei Abscessen können auch Blutergüsse in nekrotisiertes, infolge von Demarkationseiterung sich ablösendes Gewebe erfolgen. In welchem Falle wir bei der Harnuntersuchung nekrotisierte Gewebsfetzen mit Hämatoidinkrystallen, oder nur Gewebsfetzen, oder wiederum nur Hämatoidinkrystalle vorfinden. Ein differentialdiagnostisches Merkmal bietet in solchen Fällen das Nichtvorhandensein atypischer Zellen in fettiger Degeneration, sowohl freier, als auch in Gewebsfetzen eingelagerter, das andersartige Aussehen der Gewebsfetzen und die Anwesenheit reichlicher Eitermengen. Der Eiter an und für sich ist dem Nachweis charakteristischer Elemente nicht hinderlich, wie es die seltenen Komplikationen einer Neubildung der Niere mit Pyelitis oder Cystitis gezeigt und wie auch wir es in Fall I beobachtet haben. Die Gewebsfetzen bei Abscessen sind dem normalen, aus kollagenen, mitunter aus elastischen Fasern bestehenden Gewebe ähnlicher. Bei Neubildungen aber ist das Gewebe sklerotisch verändert, hyalinisiert. Bei Durchgang von Nierengries oder Steinen kann das Gewebe des Harntrakts verletzt werden, was Nekrose desselben und Blutergüsse ins Gewebe zur Folge hat. Dies schafft günstige Bedingungen zur Bildung von Hämatoidinkrystallen in den abgelösten Gewebsteilchen. Die bei Steinbildung abgestoßenen Gewebsfetzen sehen gleichfalls normalem, faserigem Gewebe ähnlich, zudem fehlen ihnen die atypischen Zellen, die Verdacht auf eine Neubildung erregen könnten. Die Geschwülste der Harnblase, die meist papillär sind, weisen eine Fülle von Epithelzellen in charakteristischer Zusammenstellung auf, wie auch mehr oder weniger charakteristische Papillen mit Capillaren.

Um den Ursprung der Triadenelemente bei Neubildungen klarzulegen, führten wir in unseren Fällen eine makro- und mikroskopische Untersuchung der erkrankten Niere aus. In allen Fällen stellten wir frei in die Beckenhöhle vorragende Geschwulstmassen in Form höckeriger, polypenartiger Gebilde fest. Die Oberfläche dieser Gebilde ist entweder glatt oder körnig, flockig, von schwarzbrauner oder schwärzlicher Farbe, vor allem an den Enden der Polypen, oder auch weißlich

mit Orangetönung von verschiedener Stärke. An zerzupftem Material und an Gefrierschnitten wiesen die schwärzlichen und schwarzbraunen Stellen unter dem Mikroskop Ansammlungen roter Blutkörperchen in faserigem Gewebe auf. In den orangefarbenen Teilen der Geschwulst fanden sich in hyalinisiertem Gewebe Zellen mit Hämosiderin vor. An

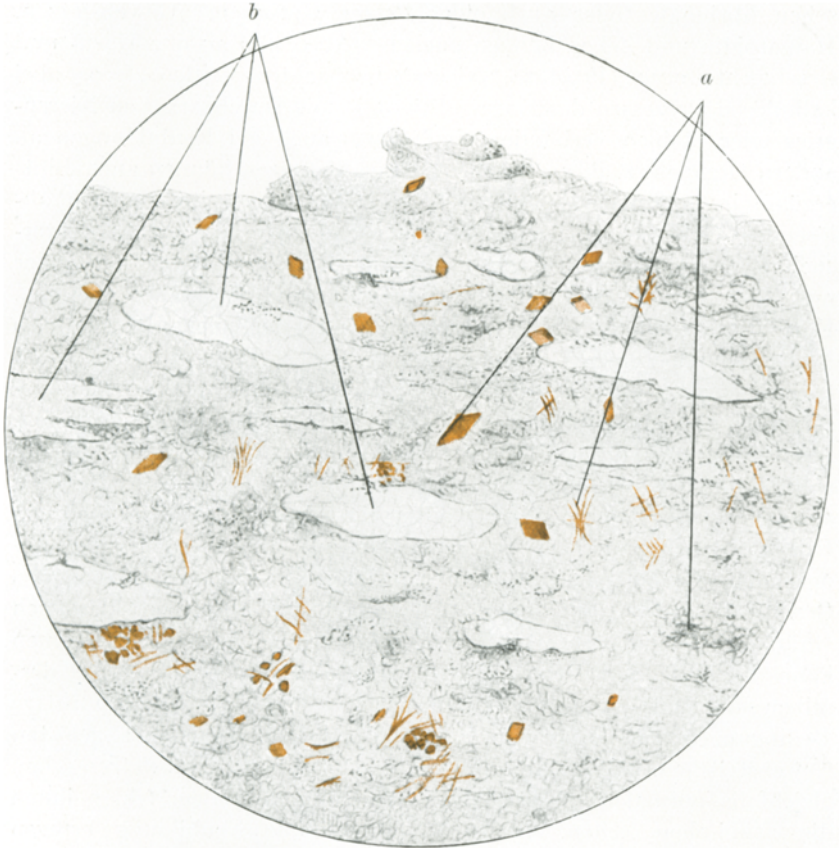


Abb. 2. Fall I. Hypernephroid der Niere. Gefrierschnitt einer polypenartigen Einwucherung ins Nierenbecken. *a* = Hämatoidinkristalle in körnigem Zerfall; *b* = Hyaline Gebilde entarteten Bindegewebes.

den weißlichen Stellen mit Orangetönung erwiesen sich in nekrotisiertem gekörnten Gewebe Ansammlungen von Hämatoidinkristallen (Abb. 2). Offenbar hatte sich das Hämatoidin bei einem Bluterguß in vorher nekrotisiertes Gewebe entwickelt. Atypische Zellen in fettiger Entartung wurden überall beobachtet, wo das Gewebe der Geschwulst nicht vollständig nekrotisiert, sondern bloß hyalinisiert war.

In den letzten Jahrzehnten ist die mikroskopische Diagnostik der Nierengeschwülste am eingehendsten von *Israel* ausgearbeitet worden.

Im Jahre 1901 beschrieb er in seiner großen Monographie die von ihm bei Neubildungen im Harn beobachteten charakteristischen Gebilde. Diese Gebilde wurden von ihm in schwach blutigem oder auch in hellem Harn nachgewiesen und stellten larvenähnliche Gerinnsel oder solche, die einem kurzen Tripperfaden, etwa bis zu 2 cm Länge, ähnlich sahen, dar. Diese Gerinnsel bestanden aus einer fädigen, fibrinösen Grundsubstanz, in welcher rote Blutkörperchen, Fettkörnchenkugeln, atypisches Epithel, sowie weiße Körperchen, die von Blutpigment goldgelb gefärbt erschienen, zu sehen waren. Derartige Gerinnsel sind, nach *Israel*, pathognomonisch für Neubildungen der Niere. Vereinzelt Zellen, die im Harn beobachtet werden, darf, seiner Ansicht nach, keine entscheidende Bedeutung in der Frage der Neubildungen beigemessen werden, da derartige Zellen nicht nur Geschwülsten entstammen können, sondern, unter dem Einfluß verschiedener entzündlicher oder degenerativer Prozesse auch dem Epithel des gesamten Harntrakts. Als vollständig beweisend betrachtet *Israel* nur im Harn nachgewiesene Geschwulstteilchen, die jedoch nur äußerst selten anzutreffen sind. Das Auftreten besagter Gerinnsel erklärt *Israel* mit allmählichem Durchsickern des Serums aus dem Geschwulstgebiet mit behindertem Blutumlauf infolge von Stauung in den Geschwulstmassen.

Im Jahre 1910 hat *Kostjenko* das in der Literatur vorhandene, wie auch sein eigenes Material, im ganzen 275 Fälle von Hypernephroiden betreffend, einer genauen Durchsicht unterzogen. Über sichere Befunde von Harnuntersuchungen verfügte er nur in 90 Fällen, wobei in 43% der außerhalb des Hämaturieanfalls untersuchte Harn rote und weiße Blutkörperchen, Zylinder und Eiweiß enthielt. In 3 Fällen fanden sich im Harn ganz unzweifelhaft Geschwulstelemente. Das sind Fälle von *Lubarsch*, *Marischler* und *Perthes*.

Lubarsch weist bei seiner Harnuntersuchung darauf hin, daß der Harn Blut und Geschwulstelemente enthalte.

Marischler beobachtet im Harn Stückchen einer Geschwulst von $1\frac{1}{2}$ cm Länge und $\frac{1}{4}$ cm Breite. Bei der mikroskopischen Untersuchung erwiesen sich diese Stückchen reich an Gefäßen und enthielten teilweise nekrotisiertes Gewebe. Die Teilchen der Neubildung waren in Zerfall begriffen. Das mikroskopische Bild ergab: Carcinoma renis.

In *Perthes*, Fall enthält der Harn Geschwulstzellen.

In folgenden 4 Fällen können die angegebenen Gebilde als auf Neubildung verdächtig anerkannt werden.

Albrecht (Fall 3). Der Harn enthält große zylindrische Zellen, die dem Nierenepithel ähnlich sehen.

Albrecht (Fall 15). Im Harn wurden große, fettig entartete, runde, scharf umrissene Zellen mit großem, bläschenförmigen Kern und reichlichem, feingekörnten Pigment im Protoplasma gefunden.

Bräuninger. In kleinen Blutgerinnseln wurden wahrgenommen: rote Blutkörperchen, Zerfall, Bündel spindelförmiger Zellen, große, runde, größtenteils fettig-entartete Zellen und Leukocyten.

Grawitz. Der Harn enthält runde, z. T. ovale, gekörnte Zellen, baumartig sich verzweigende, zottenförmige Gebilde aus kleinen Gefäßen, die in feine, kolbenartige Verdickungen auslaufen und mit einer dichten Lage großer, kernhaltiger, vorwiegend ovaler, teils unregelmäßig gebildeter, fetthaltiger Epithelzellen bedeckt sind, und auch Cholesterinkrystalle.

Paoli. Im Harn fanden sich Stücke nekrotisierten Gewebes.

Mithin wurden in 90 Fällen von Hypernephroiden Geschwulstelemente oder in diesem Sinne verdächtige in 7 Fällen, d. i. in 8% beobachtet.

Im Jahre 1923 weist *Fedoroff* darauf hin, daß bei einer Neubildung der Niere resp. Hypernephroid in hellem Harn rote Blutkörperchen vorkommen, wie auch große, helle Epithelzellen, die Verdacht auf Elemente von Neubildungen erregen. Als pathognomonisch erscheinen Geschwulstteilchen, die im Harn beobachtet werden und die, wie es die mikroskopische Untersuchung ergibt, aus Zellgruppen einer Neubildung bestehen. Im allgemeinen jedoch sind Gebilde, die auf eine Neubildung der Niere hinweisen, selten.

Bei unseren Untersuchungen brachte uns eine andere Gruppe von Elementen mit mehr oder weniger Wahrscheinlichkeit der Möglichkeit einer Diagnostizierung der Neubildung der Niere resp. Hypernephroid näher, nämlich: das Hämatoidin, Zellen und Fetzen gewebigen Charakters, die getrennt oder zu vollständigen und auch zu unvollständigen Gruppen vereinigt auftreten. Diese Gebilde werden vorzugsweise in (makroskopisch) unblutigem Harn angetroffen (bei 18 Untersuchungen — mit irgendeinem der obenerwähnten Bestandteile — 12 mal, d. s. 66%), 6 davon sogar ohne Blutgerinnsel. Unsere a priori gehegten Vermutungen und die Forschungen an anatomischen Objekten (Geschwülste) führten uns zu dem Schluß, daß diese Elemente einen andern Ursprung haben, als den von *Israel* für dessen pathognomonische Befunde — die wurmförmigen und kurzen Gerinnsel — angenommen. Wir sind der Ansicht, daß Gebilde, wie das Hämatoidin, die atypischen, fettig-entarteten Zellen und die hyalinisierten Gewebsfetzen (eine derartige „Triade“ von Elementen) einer Geschwulstmasse mit behindertem Blutumlauf, vor allem in Form einer Ischämie, entstammen müssen. Bei der weiteren Entwicklung einer Ischämie geht Hyalinose der Grundsubstanz und Nekrose vor sich, auch besteht die Möglichkeit kleinerer Blutergüsse in abgestorbenes Gewebe, was zur Bildung des Hämatoidins führt. Im weiteren Verlauf sehen wir Zerfall des Gewebes an der Oberfläche und Abstoßung von Gewebsteilchen, die dann vom Harn ausgeschwemmt werden. Wenn an der

Oberfläche des Gewebes eine autolytische Erweichung desselben erfolgt, so können freie Zellen der Neubildung und freie Hämatoidinkristalle in den Harn geraten. In unseren 4 Fällen sahen wir alle Bestandteile, doch nicht immer alle vereint bei einer Untersuchung. In allen von uns ausgeführten Beobachtungen wurde in 90% irgendeines der Gebilde unserer „Triade“ nachgewiesen, am häufigsten, d. h. in 80%, das Hämatoidin; alle Elemente der „Triade“ vereint trafen wir in 50%. Nach unserer Auffassung steht die Bildung und Abstoßung dieser Gebilde in keinerlei Zusammenhang mit gegenwärtiger oder vorhergegangener Hämaturie. Und in der Tat wurden sie in der Mehrzahl unserer Untersuchungen, d. i. in 12 von 18, in hellem Harn beobachtet, der in 6 davon nicht einmal Blutgerinnsel enthielt. Was die Abstoßung besagter Elemente betrifft, so erfordert diese als Vorbedingung ein Einwuchern der Geschwulst in das Nierenbecken und entsprechende Störungen im Blutumlauf der Geschwulst, im Sinne einer Ischämie, und in der Ernährung. In dem eingewucherten, polypenartigen Gebilde kann noch eine andere Störung des Blutumlaufs eintreten, und zwar in Form von Stauung, Zerreißern der Gefäße und mit Hämaturie. Man muß auch die Möglichkeit einer zeitweiligen Unterbrechung in der Ablösung der charakteristischen Gebilde ins Auge fassen, anscheinend infolge Verheilens der angegriffenen Geschwulstoberfläche. Dies durften wir in Fall 4 annehmen, wo zwischen 2 Untersuchungen, im März und im Mai 1922, noch 2 solche ausgeführt worden waren, die jedoch keinerlei verdächtige Elemente ergaben.

Unwillkürlich drängen sich uns nun zwei Fragen auf: wie ist es zu erklären, daß frühere Forscher, insbesondere *Israel*, der ein umfangreiches Material so sorgfältig ausgearbeitet hat, nicht auf solche Gebilde hinweisen, wie das Hämatoidin, das wir in unsern so wenig zahlreichen Material besonders häufig angetroffen haben (in allen 4 Fällen) und die Gewebsfetzen? Und andererseits: woher kommt es, daß uns bei unsern Untersuchungen jene wurmartigen Gerinnsel, die *Israel* so eingehend beschreibt, nicht vor Augen gekommen sind? Die erste dieser Fragen läßt sich vermutungsweise dahin beantworten, daß den Hämatoidinkristallen offenbar nicht das entsprechende Gewicht beigelegt und ihnen daher auch keine weitere Aufmerksamkeit geschenkt worden ist. Was die Gewebsfetzen anbetrifft, so fesselten diese augenscheinlich das Interesse des Forschers nicht, da er sie offenbar für uncharakteristische und unbestimmte Gebilde hielt. Auf gewisse Zellen weisen viele Untersucher hin und legen ihnen auch eine gewisse Bedeutung bei, doch wurden sie meist bloß als für eine Neubildung verdächtig betrachtet. Nur selten wurde auf ihre Anwesenheit hin zugunsten einer Neubildung entschieden. Zur Beantwortung der zweiten Frage läßt sich, ebenfalls nur als Vermutung, äußern, daß diese typischen Gerinnsel

anscheinend nicht allzu oft angetroffen worden sind, auch an unserm zufälligen und wenig zahlreichen Material nicht wahrgenommen wurden, oder doch, wo sie beobachtet wurden, auf uns nicht den Eindruck einer typischen, pathognomonischen Erscheinung machten. In dieser Hinsicht ist es von Interesse, daß in den 90 im Schriftum angegebenen Fällen von Hypernephroidomen mit sorgfältiger Untersuchung des Harns, die *Kostjenko* in seiner Arbeit anführt, die von *Israel* wahrgenommenen wurmartigen Gerinnsel gar keine Erwähnung finden, wie auch *Fedoroff* bei einem Material von 52 Fällen nicht auf die, nach *Israel* pathognomonischen kurzen Gerinnsel in hellem Harn hinweist, sondern nur auf bei Hämaturie auftretende wurmartige Gerinnsel.

Auf Grund des oben gesagten ergeben sich nachstehende Schlußfolgerungen:

1. *Israels* kurze wurmartige Gerinnseln im Harn haben für die Diagnostik der bösartigen Neubildungen der Nieren verbreitete praktische Bedeutung nicht gewonnen.

2. Die von uns beobachteten Elemente der „Triade“: Hämatoidin-krystalle, mehr oder weniger atypische fettig-entartete epithelartige Zellen, die mehr oder weniger deutlich wahrnehmbaren kleinen Gewebsetzen, getrennt oder vereinigt, müssen Verdacht erregen und können zur Diagnose einer bösartigen Neubildung der Nieren führen.

Literaturverzeichnis.

- Grawitz*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **93**. 1883. — *Grawitz*, Arch. f. klin. Chir. **30**. 1884. — *Paoli*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **8**. 1890; zit. nach *Kostjenko*. — *Lubarsch*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **135**. 1894. — *Marischler*, Wien. klin. Wochenschr. 1896, Nr. 30. — *Perthes*, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **42**. 1896. — *Bräuninger*, Bruns' Beitr. z. klin. Chir. **18**. 1897. — *Israel*, Chirurgische Klinik der Nierenkrankheiten. 1901. — *Albrecht*, Arch. f. klin. Chir. **17**. 1905. — *Kostjenko*, Das Hypernephrom in pathologisch-anatomischer und klinischer Beziehung. Inaug.-Diss. Charkow 1910. (Russisch.) — *Kostjenko*, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **112**. 1911. — *Fedoroff*, Zur Chirurgie der Nieren und der Harnleiter. Liefg. II. 1923. (Russisch.)