

(Aus dem Pathol. Inst. der Universität Berlin. — Direktor: Geh. Rat Prof.  
Dr. O. Lubarsch.)

## **Der Einfluß der Ernährung auf die Zellreaktionen bei Infektionen der weißen Maus.**

**(Experimenteller Beitrag zur Pyuriefrage.)**

Von

**L. Schwarz.**

Mit 14 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 18. Mai 1927.)*

Mit der Frage der hämatogenen oder urinogenen Infektion der Niere, die zum Krankheitsbilde der „Pyurie“ führt, ist diejenige der Bedeutung der verschiedenen in Frage kommenden Erreger eng verknüpft. Jeder, der sich mit den Fragen der „Pyurie“ beschäftigt, muß sich unbedingt auch mit der Erregerfrage auseinandersetzen. Das um so mehr, wenn man versucht, auf experimentellem Wege die Frage der Entstehungsweise zu klären. In erster Linie ist die Rolle der Colibakterien Gegenstand ausgedehnter Untersuchungen gewesen, die zu ziemlich entgegengesetzten Vorstellungen geführt haben. Ein genaueres Studium des Schrifttums ließ von Anfang an den Verdacht schöpfen, daß diese widersprechenden Angaben im ganzen „Pyuriekomplex“ unmöglich durch etwaigen Mangel an Genauigkeit der Untersuchungsmethoden der zahlreichen Forscher *allein* verursacht wurde, sondern es müssen bereits in der Wertung des Untersuchungsmaterials Irrtümer vorliegen, welche dann zwangsweise zu den gegensätzlichen Ergebnissen führen müssen. Dieser Irrtum konnte in erster Linie bedingt sein durch das wahllose Zusammentragen aller klinischen Fälle, was durch den kein bestimmtes Urteil enthaltenden Namen „Pyurie“ zuletzt noch mehr gefördert wurde. Um so aussichtsreicher mußte die Bemühung erscheinen, hier bestimmte, gut gekennzeichnete Krankheitsbilder voneinander zu trennen und gerade für die ursächliche und entstehungsgeschichtliche Forschung dürfte es von größtem Nutzen sein, durch diese Erkenntnisse festeren Boden zu gewinnen. Indem ich auf die Besprechung des Schrifttums in meiner ersten anatomischen Darstellung hinweise, möchte ich nochmals hervorheben, daß besonders die statistischen Ergebnisse *Gorters* sichere Grundlagen

zur schärferen Trennung zweier verschiedener Krankheiten geschaffen haben, nämlich die beiden Geschlechter gleichmäßig betreffende Erkrankung des „Säuglings“ und die ausschließlich Mädchen betreffende Erkrankung über das erste Lebensjahr hinaus. Für diese zweite Gruppe ist die Infektion von den Harnwegen aus besonders ausdrücklich in den Vordergrund gestellt worden. Da bei ihr tatsächlich die Gruppe der Colibacillen als fast alleiniger Erreger regelmäßig nachzuweisen ist, lassen sich jedenfalls wenig Einwände gegen die Beteiligung dieser Erreger anführen. Auch wurde die aufsteigende Infektion von *Escherich* nur für seine Fälle 3—12 Jahre alter Mädchen beansprucht und erst nachher wurde dieses Krankheitsbild verwischt, nachdem die ähnlichen Erkrankungen des Säuglings in dieses Bild mit einbezogen wurden. Hier ergaben sich bereits die unvermeidbaren Widersprüche, gerade was Geschlecht, anatomische und bakteriologische Befunde usw. anbelangt (*Thimig*, *Göppert* und die zahlreichen bakteriologischen Harnuntersuchungen).

*Lasch* und *Dingmann*, *M. Frank* und zuletzt *Gorter* haben bereits diese Vermutung ausgesprochen, und ich habe meine anatomischen Untersuchungen überhaupt unter diesem Gesichtspunkt angestellt, indem ich mich zunächst nur auf das früheste Säuglingsalter (bis 7 Monate) beschränkt habe. Das gesamte Material des Schrifttums und auch eigene Untersuchungen zeigen, daß bei dieser Gruppe gegenüber den Colibacillen die Gruppe der Strepto-Pneumo-Staphylokokken vorherrscht, teils allein, teils in Begleitung von Colibacillen. Diese Gesichtspunkte sind für uns für die Beurteilung der gesamten „Pyuriefrage“ maßgebend, und da wir in erster Linie mit der Frage der auf dem Blutwege entstandenen Infektion uns zu beschäftigen beabsichtigten, soll die ganze Frage der aufsteigenden Infektion aus dieser Darstellung ausgeschlossen werden.

Trotz der engeren Fassung der durch Alter, klinische Begleiterscheinungen, zuletzt auch Geschlecht wie auch Sterblichkeit abgrenzbaren Gruppe der unserer Meinung nach auf dem Blutwege entstehenden Pyurien muß die Erregerfrage auch in dieser Darstellung berührt werden. Denn wenn auch gegen die aufsteigende Coliinfektion viel Stimmen laut geworden sind, waren nicht wenige darunter, welche eine hämatogene Coliinfektion für möglich hielten. Diese knüpft eng an die früher angeschnittene Frage der Darm- und Nierendurchlässigkeit für Mikroorganismen, auf die hier nicht eingegangen werden soll<sup>1</sup>. Jedenfalls

<sup>1</sup> Hier sind die unlängst von *O. Hartoch*, *Muralowa* und *Schwischtschewskaja*, Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig., **102**, H. 4/5, gemachten Angaben zu erwähnen, die bei weißen Mäusen nach Streptokokken-einspritzung anscheinend regelmäßige Ausscheidung von Darmbakterien durch die Niere festgestellt haben. So willkommen diese Ergebnisse auch für die Ver-

konnte auch in der letzten Zeit die vielfach erörterte Möglichkeit der Coliinfektion vom Blute aus nicht gestützt werden. Nach den Typisierungsversuchen von *Bitter* und *Gundel* (Zeitschr. f. Hyg. 103) lassen sich durchaus keine einheitlichen Gruppen nachweisen. Auch die daraufhin gerichteten bakteriologischen Untersuchungen des Blutes haben bis jetzt keine Ergebnisse gezeitigt und auch der Tierversuch gestattete keine positive Entscheidung. Jedenfalls gelang es in keiner Weise, mit Colibacillen regelmäßig auf dem Wege der Blutbahn irgendwelche Nierenveränderungen hervorzurufen. Meine darauf hinggerichteten Untersuchungen haben zu demselben negativen Ergebnis geführt. Bei Einspritzung mäßiger Mengen verschiedener Colistämme in die Blutadern habe ich niemals, weder makroskopisch noch mikroskopisch, Veränderungen in den Nieren angetroffen, und bakteriologische Untersuchungen sowohl des Herzblutes wie auch der Niere der Mäuse erwiesen sich bereits nach 24—48 Stunden frei von Colibacillen. Genau in dem gleichen Sinne sind auch Beobachtungen zu deuten, welche *Levy* (Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 138) gemacht hat. *Levy* fand bei cürettierten Frauen 3—9 Tage lang nach der Ausschabung bei etwa über der Hälfte der Fälle Colibacillen im Blute wie auch im Urin. Wenn auch die Ergebnisse der Urinuntersuchung nur mit Vorsicht herangezogen werden dürfen, so können wir bei einwandfreier Technik den Nachweis der Colibacillen im Blute verwerten. Die an und für sich bemerkenswerte Feststellung führte *Levy* zu der Anschauung, daß, wenn die Frauen trotz mehrtägigen Kreisens von Colibacillen im Blute außer der Coliurie nicht die geringsten Erscheinungen einer Pyelitis oder Pyelonephritis aufweisen, diese nur auf dem aufsteigenden Wege entstehen kann, und spricht sich restlos für die Theorie der aufsteigenden Infektion aus. Jedenfalls läßt sich im Anschluß an diese Untersuchungen noch viel mehr sagen. In Anbetracht der vorher erwähnten und schon von früher her bekannten Ergebnisse der Colieinspritzung der weißen Maus läßt sich in Verbindung mit den Untersuchungen von *Levy* sagen, daß selbst das anhaltende Kreisen von Colibacillen im Blute niemals zu denjenigen Veränderungen führt, wie wir sie bei der Säuglingspyurie zu sehen bekommen. Damit sei aber die Frage nicht berührt, woher eigentlich die Colibacillen stammen, es soll nur ein Wahr-

---

fechter der primär durch Kokkeninfektion entstandenen Nierenschädigung mit sekundärer Coliausscheidung auch wäre, bedürfen diese Versuche äußerst kritischer Nachprüfung. Meine eigenen, darauf hinggerichteten Untersuchungen konnten diese Angaben zunächst nicht bestätigen. Wenn ich auch in einzelnen Fällen Staphylokokken oder Gramnegative Stäbchen als Begleitbakterien gefunden habe, konnte ich zu häufig aus den Organen zu gleicher Zeit getöteter Tiere *Reinkulturen* der eingespritzten Kokken herauszüchten. Die möglichenfalls technischen Fehler bei diesem Züchtungsversuche dürfen nicht unberücksichtigt bleiben.

scheinlichkeitsbeweis angeführt werden gegen die Annahme der hämatogenen Coliinfektion als Ursache der Pyurie. Auf diese Weise die verschiedentlich angenommene Rolle der Colibacillen bei der hämatogen entstandenen Infektion bezweifelnd, dürfen wir unsere volle Aufmerksamkeit denjenigen Krankheitserregern zuwenden, welche neben den Colibacillen als regelmäßig vorkommende Mikroorganismenbefunde zu verzeichnen sind. Wie schon früher dargelegt (Virchows Arch. 264), handelt es sich um die Gruppe der Strepto-Staphylokokken und diese besondere Abgrenzung ist um so berechtigter, als wir, wie ebenfalls bereits betont wurde, in keinem Falle primäre Erkrankungen bei den durch krankhafte Harnabsonderung als krank erkannten Kindern vermissen. Es sei nur kurz auf die regelmäßig vorkommenden Pyodermien, Schnupfen, Rachenkatarrh, Pneumonien dieser kranken Säuglinge hingewiesen. Die auf meine Veranlassung in der hiesigen Kinderklinik vorgenommene Untersuchung des Harns an Pyodermie erkrankter Kinder hat das regelmäßige Ausscheiden von Kokken ergeben, zu denen sich im Verlaufe längerer Krankheit auch Zellen und Colibacillen gesellen.

Ich konnte in meiner anatomischen Mitteilung zeigen, daß trotz der anscheinenden Verschiedenheit der angetroffenen histologischen Bilder eine einheitliche Deutung durchaus möglich ist und eine Übereinstimmung mit vorliegenden klinischen Erfahrungen als auch früheren anatomischen und experimentellen Beobachtungen im Einklang steht. Der Amerikaner *Helmholtz* ist bereits auf Grund einer Reihe von Untersuchungen für die unleugbare Rolle der Strepto-Staphylokokken vor mehreren Jahren eingetreten. Seine aus der Mundhöhle pyurischer Säuglinge gewonnenen Streptokokken vermochten bei Kaninchen und anderen Versuchstieren absceßartige Veränderungen in der Niere hervorzurufen. Schon von früher her, jedenfalls seit den letzten Untersuchungen *Kuczynskis* wissen wir aber, daß Streptokokken verschiedener Herkunft mit ganz besonderer Vorliebe Veränderungen in der Niere zu erzeugen imstande sind. Diese Veränderungen bestanden in allen möglichen Übergängen von ausgedehnten, reaktionslosen Nekrosen oder Bakterienembolien bis zur großartigsten leukocytären Herdbildung, wenn es auch nach dem damaligen Stande der Kenntnisse nicht möglich war, die Ursache dieser verschiedenen Reaktionsweise in Einzelheiten aufzulösen. Hier handelt es sich um immun-biologisch bedingte Verschiedenheiten des Reaktionsablaufes. Gerade diese Beobachtungen gestatteten eine festere Formulierung der Überlegungen in meiner ersten Mitteilung. Im Anschluß an diese Beobachtungen mußte die Frage gestellt werden, ob auch andere Bedingungen gefunden werden könnten, die Reaktionsverschiedenheiten bewirkten oder unter welchen Bedingungen sind wir in der Lage, die Reaktionsweise zwischen

Wirtsorganismus und Parasit so zu beeinflussen, daß im Versuch mit Regelmäßigkeit die verschieden beobachteten Formen des Infektionsverlaufes verfolgt werden können.

Frühere Untersuchungen sind zwar über Vermutungen nicht hinausgekommen, zeigten jedoch mit Sicherheit, welche Schwankungen die Versuchstiere in ihrem Verhalten gegenüber den Infektionen in Abhängigkeit von ihrer Ernährung aufweisen (*Bieling* und die zahlreichen Avitaminoseversuche der letzten Jahre). Es konnte immer wieder eine geschwächte Widerstandsfähigkeit gegenüber dem Haftenbleiben der Infektion, insbesondere in bezug auf Krankheitsdauer und tödlichen Ausgang bei unterernährten Tieren gegenüber normal gehaltenen Tieren festgestellt werden. Ebenfalls zeigten auch die Beobachtungen von Kinderärzten, daß im Laufe von Infektionskrankheiten Veränderungen auftreten, welche mit den Ergebnissen der Tierversuche gut in Einklang zu bringen sind. Vor allem zeigte es sich, daß im Laufe verschiedenen Infektionen, namentlich im Laufe von Streptokokkeninfektionen, Störungen des Stoff- und Flüssigkeitswechsels eintraten, welche unmittelbar oder mittelbar auf eine krankhafte Umstellung im Haushalt des Organismus hindeuteten. Die Beobachtungen *Mendels* (Berl. klin. Wochenschr. 1923) über „Dehydratationserscheinungen“ gerade bei Streptokokkeninfektion der Säuglinge besitzen mehr als kasuistischen Wert und besonders die grundlegenden Untersuchungen von *Schiff* und *Bayer* über „Dehydratationserscheinungen“ beim Kind und Versuchstieren geben einen Hinweis, daß zwischen diesen verschiedenen Erscheinungen ursächliche Zusammenhänge bestehen können. Im Laufe weiterer Untersuchungen konnte dann *Schiff* mit *Choremis* zeigen (Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 39), daß das infizierte Kind bei normaler Wasserzufuhr und 24 Stunden Hunger sich genau so verhält, wie das gesunde Kind in Hunger mit Durst; es fehlten nämlich beiden die Hypoglykämie, gegenüber den Hungerzuständen mit normaler Wasserzufuhr. Auf Grund dieser Beobachtungen haben wir gemeinsam mit *Schiff* und *Bayer* die Auswertung dieser 2 Hauptfaktoren versucht. Wie es die bereits durch *Schiff* und *Bayer* erfolgte Veröffentlichung der biologischen Ergebnisse dieser Versuche gezeigt hat, wurden obige Vorstellungen weitgehend bestätigt (Jahrb. f. Kinderheilk. 1926). Diese biologische Reaktion hat mit allergrößter Klarheit ergeben, daß zwischen den durst- und wasserreichernährten Tieren ein scharfer Unterschied in bezug auf Widerstandsfähigkeit, Ausheilungsmöglichkeiten und Verlaufsform besteht, und die Aufgabe meiner morphologischen Untersuchung war, den innigen Einfluß der Infektion auf die verschieden gehaltenen Tiere festzulegen.

Zu unserem Versuche sind ausschließlich junge Mäuse von etwa 14–15 g Gewicht, verwendet worden, erstens, um möglichst dem schnell wachsenden Organismus des Säuglings ähnliche Verhältnisse zu schaffen und zweitens durch Ausschaltung von Einflüssen des Klimas, der Ernährung und Krankheiten bei den der Mutter kaum entwachsenen Tieren möglichst an gleichgehaltenen Individuen innerhalb desselben Versuches zu arbeiten.

Die Gruppe A erhielt Trockenmilchpulver mit geringsten Mengen Wasser, nur um das Milchemehl zusammenzuhalten, etwa 5 Tage vor der Streptokokkeninfektion.

Gruppe B erhielt dieselbe Nahrung ohne Infektion.

Gruppe C erhielt Trockenmilchpulver mit beliebigen Mengen Wasser und gleichzeitig infiziert mit derselben Kultur und Menge wie Gruppe A. Über weitere Versuchsvariationen wird noch weiter unten berichtet. Es ist äußerst schwierig, im Versuch Durst- und Hungerwirkung scharf zu trennen, denn bei weitgehender Wasserentziehung lehnen die Tiere schon nach 24 Stunden im all-

gemeinen die Nahrungsaufnahme ab, so daß wir in diesen Versuchen nicht mit reinen Durstschädigungen, sondern mit Durst- und Hungerschäden zu tun haben. Dies ist jedenfalls für die allgemeine Gültigkeit unserer Beobachtungen bedeutungslos, da wir die Ursache der Reaktionsverschiedenheit in der durch die allgemeine Ernährung bedingten Gesamtkonstitution erblicken. Es sei nur nebenbei bemerkt, daß wir trotzdem auch den physiologischen Verhältnissen der Säuglingsernährung ähnliche Zustände geschaffen haben, bei denen bei Nahrungsverweigerung Hunger- und Durstzustände miteinander ebenfalls verbunden sind.

Zur Infektion benutzte ich einen Stamm von hämolytischen Streptokokken, gezüchtet aus dem Falle 1171/1925 meiner anatomischen Arbeit (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **263**). Der Stamm neigte zunächst aus der Leiche

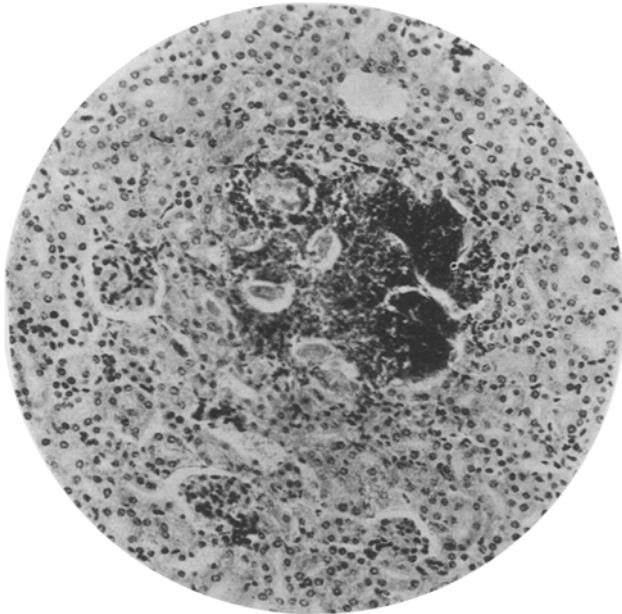


Abb. 1. Reaktionslose Kokkenembolie in der Nierenrinde beim unterernährten Tier ( $A_2$ ) 24 Stunden nach der Streptokokkeninfektion.

gezüchtet, weniger zur Zerstörung des Blutfarbstoffes, doch erlangte er diese Fähigkeit bereits nach wenigen Plattenüberführungen, die sich auch jetzt in gut ausgeprägter Form erhält. Um im Stoffwechsel gebildete Gifte auszuschalten, haben wir die 24 Stunden alten Kolonien der Blutplatte in 0,85proz. NaCl eingerieben und eine äußerst dünne Einreibung 0,2 ccm stets in die Schwanzvene eingespritzt (siehe auch Schiff und Bayer, l. c.).

Gruppe A: *Dursttiere* (Trockenmilchpulver).

$A_1$ : Streptokokken i. V. 0,2 tot nach 18 Stunden. Makroskopisch Nieren o. B. Milz: ziemlich klein, bräunlich-rot, sehr scharfkantig. Herzblut: Hämolytische Streptokokken.

Niere: Mehrere große Bakterienhaufen in Rindencapillaren, einzelne Bakterienzylinder an den Papillen, beide ohne jede Zellansammlungen trotz deutlichen Auseinanderdrängens der um die großartigen Bakterienembolien sich befindenden Harnkanälchen.

Milz: Ziemlich gut entwickelte, scharf abgegrenzte Lymphstränge<sup>1</sup>, aus typischen kleinen Lymphocyten bestehend. Meist klaffende oder mit Blut gefüllte Follikelarterien. Sehr reichlich Zerfall zu „tingiblen Körperchen“ im ganzen Lymphstrang. In einzelnen Lymphsträngen durch Hervortreten großer, weniger chromatinreicher Kerne Bildung größerer Zellgruppen und dazu gehörige, große, durch Fortsätze netzartig zusammenhängende Plasmateile, beladen mit tingiblen Körperchen, Eisenpigment und kleine schollige Zelltrümmer ohne Andeutung von Basophilie dieser Zellen. Pulpa gut durchblutet, ziemlich breitstraßig. Myeloische, wie loch- oder gelapptkernige Zellen äußerst selten, fast immer nur in Sinus oder Capillaren liegend, Bildungsherde sicher nicht nachweisbar. Vorwiegend stark ausgereifte oxyphile Riesenzellen. Indifferentes, subkapsuläres

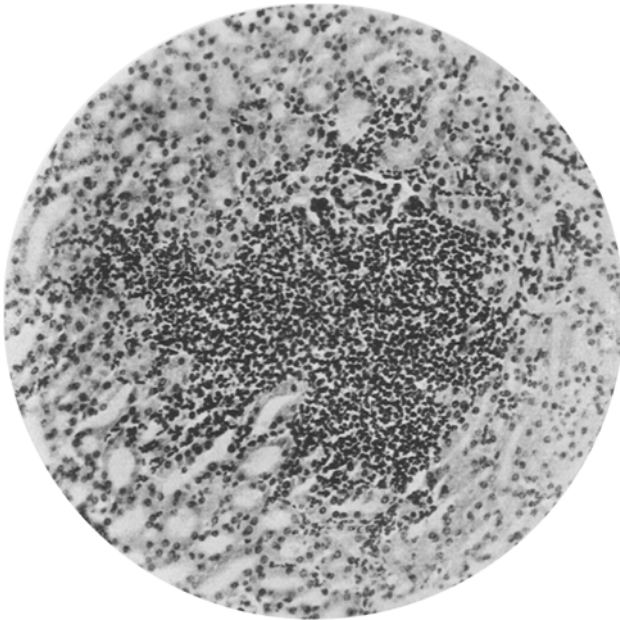


Abb. 2. Üppige Zellansammlung gelapptkerniger Leukocyten mit lebhafter Kokkenphagocytose bei dem gut ernährten Paralleltier (C<sub>1</sub>) gleichfalls 24 Stunden nach der Infektion.

Rindenlager. In der roten Pulpa, öfters Reticulumzellen, blutkörperchenhaltige, nebst anderen Zelltrümmern und körniges Eisenpigment. Daneben reichliche hämoglobinfreie, in Form und Größe den Erythrocyten entsprechende Zellen, ganz vereinzelt mit kleinem, stark pyknotischem, runden Kern, teils mit Verlagerung bis auf den Rand des Zelleibes, teils darüber hinausragend (Entkernungsbilder). Vereinzelte Zellen mit schaumigem, großem Zelleib und kleinem exzentrischen, chromatinreichen Kern. Mäßige Hämosiderose.

A<sub>2</sub>: Getötet während des Todeskampfes nach 24 Stunden. Makroskopischer Befund wie A<sub>1</sub>. Herzblut: Hämolytische Streptokokken.

Niere: Mehrere Kokkenembolien und Kokkenzylinder wie bei A<sub>1</sub> ohne jede Andeutung zelliger Reaktion. Vereinzelt hyaline Zylinder in geraden Harnkanälchen. Sonst o. B., Abb. 1 (keine Andeutung zelliger Reaktion um die Kokkenembolien).

<sup>1</sup> Das lymphatische Gewebe tritt in der Mäusemilz mehr in Form von Strängen als Knötchen vor.

Milz: Kräftige Lymphstränge, ziemlich scharf abgegrenzt von ähnlicher Zusammensetzung wie bei A<sub>1</sub>, wie auch sonst im großen und ganzen dieselben Verhältnisse wie A<sub>1</sub>. Ganz besonders stark überstürzte Erythropoese mit äußerst reichlichen hämoglobinfreien, kernlosen Blutkörperchen und vielfach deutlichen Entkernungserscheinungen (Filamentös-retikuläre Form, Keibel-Mall, Handbuch der Entwicklungsgeschichte.) Lochkernige Zellen äußerst spärlich und ganz vereinzelt, meist nur in der wenig zellreichen, indifferenten subkapsulären Zone. Sehr reichliche Hämosiderinablagerung (+++).

A<sub>3</sub> und A<sub>4</sub>: Beide Tiere zeigen schwere Krankheitserscheinungen, sind aber noch auffallend mobil gegenüber dem vorigen Tier von A<sub>2</sub>. — Getötet nach 24 Stunden. Nieren: sehr blaß. Herzblut: Hämolytische Streptokokken.

Niere: Genau dieselben Verhältnisse wie A<sub>1</sub>—A<sub>2</sub>. Wiederholung überflüssig.

Milz: Kräftige Lymphstränge mit wenig scharfer Abgrenzung gegenüber der Pulpa. Innerhalb der Lymphstränge dieselben Verhältnisse wie oben, auch ohne Neigung zur Basophilie der großen Stammzellen des Keimzentrums. In der Pulpa aber bescheidene Erythropoese, dagegen, wenn auch gleichfalls bescheiden, vereinzelte lochkernige, myeloische Gebilde, namentlich im subkapsulären Rindenlager. Bereits einzelne Reticulummitosen, Riesenzellen nicht vermehrt, meist stark gereizt mit oxyphilem Plasmaleib; einzelne junge Formen mit besserer Kernzeichnung als bei den ersten beiden Tieren (subkapsuläres Rindenlager). Sehr reichliche Hämosiderinablagerung, vornehmlich in Reticulumzellen der Pulpa (+++).

A<sub>4</sub>: Niere wie A<sub>3</sub>.

Milz: Kräftig entwickelte, scharf begrenzte, vielfach zusammenfließende Lymphstränge mit sehr starkem, auf alle Schichten des Lymphstranges ausgedehnten Untergang zu tingiblen Körperchen. Nur an vereinzelten Lymphsträngen keimzentrenartige Gebilde, bestehend aus Zellen mit großem, rundem, etwas hellerem Kern mit unregelmäßiger Chromatinverteilung und epithelartig zusammenhängendem Plasmaleib. Jedoch nur ganz vereinzelt Andeutung von Basophilie (ruhesendes Keimzentrum). Breitstraßige Pulpa mit reichlichem Blutgehalt, meist gut hämoglobinierte Erythrocyten, daneben einzelne filamentös-retikuläre, wenig oder gar kein Hämoglobin enthaltende Gebilde. Riesenzellen nicht vermehrt, neben stark oxyphilen viele jugendliche Formen mit basophilem Zelleib. Viele großkernige Zellen in der Pulpa mit weniger dicht verteiltem Kernchromatin und basophilem Plasmaleib, daneben ähnliche mit eosinophiler Granulation. Myelopoese noch nicht einwandfrei, doch weniger spärlich als in den vorangehenden Fällen.

A<sub>5</sub>: Tod nach 2 Tagen. Makroskopischer Befund: Niere o. B. Milz: Stark verkleinert, rotbraun. Herzblut: Hämolytische Streptokokken.

Niere: Mehrere Bakterienembolien in den Capillaren der Rinde und Marksubstanz mit geringfügigster zelliger Reaktion in der Umgebung, nie mehr als 2—3 gelapptkernige Leukocyten neben einem kleinen Bakterienhaufen oder an anderen Stellen, einzelne weiße Blutkörperchen zwischen den Harnkanälchen perlsehnurartig um die Bakterienembolien angeordnet.

Milz: Gut entwickelte, scharf begrenzte Lymphstränge ohne Keimzentren und mit sehr starkem, auf alle Schichten sich ausdehnendem Untergang zu „tingiblen Körperchen“ im Bereiche der ganzen Lymphstränge. Pulpa breitstraßig, aber ziemlich zellarm. In großen, hellkernigen Reticulumzellen phagocytierte hämoglobinhaltige Erythrocyten, Kerntrümmer, körniges Eisenpigment. Daneben in denselben Zellen hämoglobinartige, diffuse Farbstoffdurchtränkung des Plasmaleibes. Vielfach Zellen mit vollkommen eisenpigmenthaltigem Zelleib und kleinem, rundem, stark pyknotischem (asphyktischem) Kern. Fast durchweg stark



vergrößerte, acidophile Riesenzellen, teils mit stark pyknotischem Kern, teils kernlose Plasmateile. Praktisch fast keine Myelopoese; Hämosiderin äußerst reichlich in den Reticulumzellen der Pulpa (+++).

A<sub>6</sub>: Tot nach 2 Tagen. Makroskopischer Befund: Niere o. B. Milz: Äußerst klein, rotbraun. Herzblut: Hämolytische Streptokokken.

Niere: Mehrere große Bakterienembolien und Bakterienzylinder wie in den vorangehenden Fällen, ohne eine Spur zelliger Reaktion.

Milz: Äußerst schwächliche Lymphstränge von der zellarmen Pulpa scharf getrennt. Innerhalb der schwächtigen Lymphstränge verhältnismäßig dickwandige Follikelarterien auf lange Strecken am Längsschnitt verfolgbar. Eigentliche Keimzentren fehlen, dagegen vielfach ähnliche Gebilde am Rande der Lymphstränge an größeren, chromatinarmen Kernen, mit gut entwickeltem, fast epithelartig zusammenhängendem Plasmaleib mit Neigung zur Basophilie. Riesenzellen stark oxyphil oder in oxyphiler Umwandlung, viele mit stark pyknotischem Kern. Hämosiderin wie A<sub>5</sub>. Äußerst bescheidene, wenn auch deutliche Leukopoese, ganz vereinzelt mit Phagocytose roter Blutkörperchen. Erythropoese kaum nachweisbar.

A<sub>7</sub>: Schwer krank. Am 3. Tag getötet. Makroskopischer Befund: Zahlreiche bis hirsekorngroße Abscesse in beiden Nieren.

Niere: Mehrere größere Herde in der Rinde, bestehend vorwiegend aus gelapptkernigen Leukocyten mit sehr zahlreichen, zum Teil phagocytierten Kokken, sich weit in den Capillaren der Umgebung erstreckend. Dazwischen reichliche Trümmer des zerstörten Nierengewebes. Am Rande der Herde vielfache Durchwanderung der Harnkanälchenwand von gelapptkernigen Leukocyten in der Zwischensubstanz der von den Herden entfernteren Gebiete der Rinde. Einzelne plasmareiche, basophile Zellen mit großem, mehr oder weniger chromatinreichem, rundem Kern. Kanälchensystem unverändert bis auf einzelne, subkapsulär gelegene Abschnitte mit starker Erweiterung der Harnkanälchen. Stärkste Basophilie und Abplattung der Epithelien gegenüber der meist neutralen oder leicht acidophilen Reaktion der benachbarten Nierenabschnitte. Einzelne hyaline Zylinder, starke adventitielle Reaktion um die größeren Gefäße, namentlich der sonst unveränderten Marksubstanz.

Milz: Wenig kräftige Lymphstränge von der zellreichen Pulpa scharf getrennt. Keimzentren nur ganz vereinzelt, aber mit Neigung zur Basophilie der ihr angehörenden, epithelartig zusammenhängenden Zellen und hierorts einzelne Mitosen. Nur geringster Gehalt an bereits phagocytierten tingiblen Körperchen. In der Pulpa außerordentlich reichliche, teils große Streifen, Züge und Herde bildende loch- und gelapptkernige myeloische Zellen, sich auf die ganze Pulpa erstreckend ohne Bevorzugung der Follikelgrenze. In der Pulpa sehr reichliche vieleckige Reticulumzellen mit ungleichem Chromatingehalt, teils in Umwandlung zu großen, hellkernigen Zellen; vereinzelt unter Ausarbeitung basophilen Plasmaleibes. Deutliche, aber bescheidene Erythropoese mit gut erhaltener Kernzeichnung. Nur mäßige Hämosiderinablagerung in Reticulumzellen der Pulpa (+).

Gruppe C: Trockenmilchpulver mit beliebigen Mengen Wasser, gutes Gedeihen der Tiere. Am 5. Tage gleichzeitig mit Gruppe A 0,2 ccm Streptokokkenaufschwemmung in die Schwanzvene. Die Tiere vertragen anscheinend auch die Streptokokkeninfektion ohne auffallende Krankheitserscheinungen. Gleichzeitig mit den Tieren der Gruppe A werden die am wenigsten munteren Tiere getötet. Wie die folgenden Niederschriften ergeben, bestand schon makroskopisch wie auch mikroskopisch in der Niere und Milz der Tiere der beiden Gruppen ein weitgehender Unterschied.

C<sub>1</sub>: Getötet nach 24 Stunden. Beide Nieren stark vergrößert. Rechts zwei, links mehrere bis stecknadelkopfgroße, gelblich-weiße Herde, teils mit rötlichem,

hämorrhagischem Hofe. Milz: Sicher vergrößert, jedenfalls 2—3mal. Herzblut: Hämolytische Streptokokken.

*Histologischer Befund der Niere:* Mehrere größere und kleinere Herde in der Rinde und in der Marksubstanz um größere Kokkenembolien, bestehend vorwiegend aus gelapptkernigen Leukocyten, teils mit phagocytierten Kokken oder Zelltrümmern. Auch reichlich freiliegende Kerntrümmer, teils von den Leukocyten, teils vom Nierenparenchym herstammend. Die herdförmigen Veränderungen entsprechen im allgemeinen denjenigen des Falles A<sub>7</sub>. Vielfach Durchwanderung von gelapptkernigen Leukocyten aus den Capillaren durch die Harnkanälchenwand.

Milz: Große, kräftige, unscharf begrenzte, vielfach zusammenfließende, die rote Pulpa einengende Lymphstränge neben den typischen pyknotischen lympho-

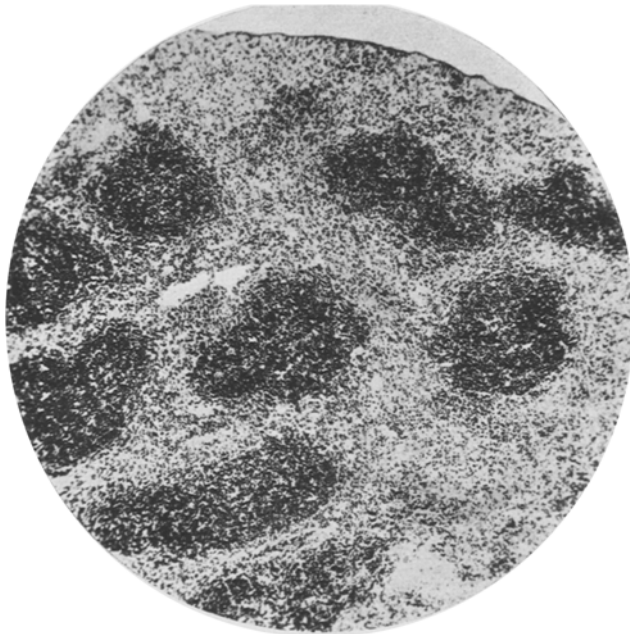


Abb. 8. Schwächliche Lymphstränge (neun im Gesichtsfeld), zellarme breite Pulpa beim unterernährten Tier, ebenfalls 24 Stunden nach der Streptokokkeninfektion.

cytären Zellen, reichlich größere Zellen mit großem, rundem, wasserreichem Kern und unregelmäßig verteiltes Kernchromatin enthaltend. Daneben starkes Hervortreten des Reticulums, fast gar keine tingiblen Körperchen. Follikelarterien gut durchblutet, Keimzentren stark zurücktretend, jedenfalls ohne Basophilie des Zelleibes. — Pulpa engstraßig, zellreich, neben kleinen pyknotischen runden, lymphocytären und größeren polygonalen, weniger dichtkernigen Zellen, sehr reichliche große Zellformen mit großem, blasigem Kern und Verlagerung des Kernchromatins auf den Kernrand, auf diese Weise den Übergang bildend zu den teils einzelnen, teils in größeren Haufen auftretenden loch- und gelapptkernigen myeloischen Elementen (nach subjektiver Beurteilung an Zahl sicherlich weniger wie im Falle A<sub>7</sub>). Reichlich kernlose und kernhaltige hämoglobinfreie Vorstufen von Erythrocyten auch innerhalb größerer Gefäße, innig gemischt mit normalen

Erythrocyten. Riesenzellen eher vermindert, keine reiferen Formen. Hämosiderin mäßig. Vereinzelt phagocytierte grampositive Kokken.

C<sub>3</sub>: Behandelt und makroskopischer Befund wie C<sub>1</sub>. (Am oberen Pol der linken Niere einzelne stecknadelspitzgroße, weißlich-gelbe Herde, in der rechten Niere 3 etwas größere Herde. Histologisch dieselben Veränderungen wie C<sub>1</sub>.)

Milz: Ungefähr dieselben Verhältnisse wie C<sub>3</sub>. Pulpa noch zellreicher, besonders an kleinen runden pyknotischen lymphocytären Zellen, sowie große lymphoblastische großkernige Zellen mit unregelmäßiger Chromatinverteilung und reichlichem, basophilem Plasmaleib. Besonders kräftig entlang der Trabekel, gemischt auch mit eosinophilen Zellen. Einzelne Mitosen der basophilen Lymphoblasten. Riesenzellen etwas reichlicher, vorwiegend junge Formen. Im sub-

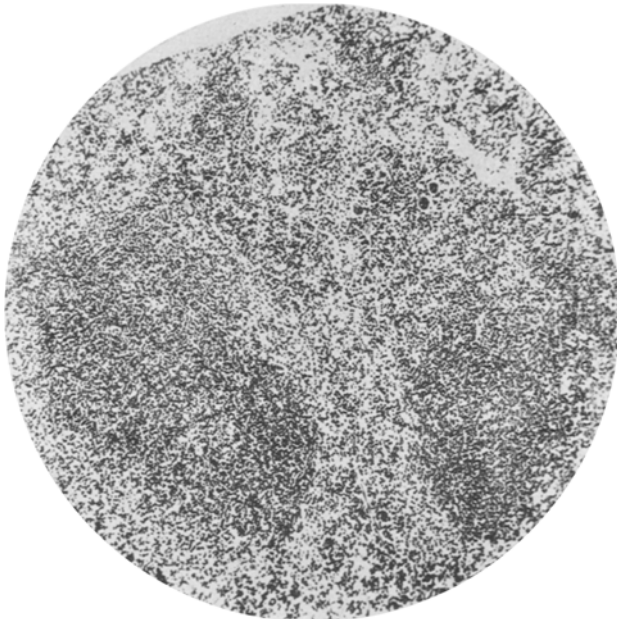


Abb. 4. Kräftige Lymphstränge (nur zwei im Gesichtsfeld), zellreiche Pulpa in der Milz beim gut ernährten Tier (C<sub>4</sub>) 24 Stunden nach der Streptokokkeninfektion.

kapsulären Rindenlager eosinophil-gekörnte Myelocyten und Leukocyten, meistens in kleineren Gruppen. Sehr geringe Hämosiderinspeicherung.

C<sub>3</sub>—C<sub>4</sub>: Beide Tiere getötet nach 48 Stunden. Die Nieren zeigen bei beiden Tieren dieselben Verhältnisse wie C<sub>1</sub>—<sub>2</sub>, ebenso die Milz, mit geringer Steigerung einzelner Befunde.

Milz C<sub>3</sub>: Zerfall zu tingiblen Körperchen, vielleicht etwas deutlicher, sonst dieselben Verhältnisse wie C<sub>2</sub>.

Milz C<sub>4</sub>: Besonders reichlich die basophilen, plasmareichen lymphoblastischen Zellen mit großem, blasigem Kern und unregelmäßig verteiltem Kernchromatin. Mit etwas zahlreicheren Mitosen als in den vorangehenden Fällen. Hämosiderin-gehalt wie C<sub>2</sub>—C<sub>3</sub>.

C<sub>5</sub>: Getötet nach 72 Stunden. Milz stark vergrößert, mikroskopisch besonders kräftige myeloische Reaktion.

Nieren: Mehrere bis stecknadelkopfgroße Abscesse in beiden Nieren.

Was die Kostform in bezug auf zellige Zusammenstellung des lymphatischen Apparates und des Organismus, dessen bequemste Analyse uns die Milz bietet, zu leisten vermag, zeigten die Untersuchungen *Kuczynskis*. Die Erwartung, daß durch Wechsel bestimmter Ernährungseinflüsse bei möglichst gleichbleibenden Bedingungen der Infektion größere Ausschläge nach den verschiedenen Richtungen sich ergeben werden, hat sich auch weitgehend bestätigt, wie das die Niederschriften über Veränderungen der Nieren bei den verschiedenen gehaltenen Gruppen, sowie der Zusammenhang mit den Milzveränderungen ergeben haben.

Die uns zuerst angehenden Nierenbefunde lassen sich sehr kurz zusammenfassen. Sie zeigen, daß bei der unterernährten Durstgruppe A in der Niere trotz einwandfreier Ansiedlung und sicherer Vermehrung der eingespritzten Kokken in den Capillaren und dem Zwischengewebe eine Zellansammlung nicht erfolgt. Die beigefügten Lichtbilder unterrichten uns zur Genüge über die weitgehende Reaktionsverschiedenheit der beiden Gruppen (Abb. 1 und 2). Von den beiden gleichzeitig getöteten Tieren A und C zeigt letzteres bereits nach 24 Stunden ausge dehnte Ansammlung gelapptkerniger Leukocyten mit mehr oder weniger starker Schädigung des Nierenparenchyms der Umgebung und sehr reichliche Phagocytose von Kokken innerhalb dieser Herde. Wie die Vergleichsuntersuchungen gezeigt haben, überleben die zur Absceßbildung fähigen Tiere die Einspritzung fast regelmäßig. Die keine Zellreaktion zeigenden (unterernährten) Tiere starben hingegen früher (meist 24—48 Stunden nach der Infektion) als die gleichgehaltenen (unterernährten) Vergleichstiere ohne Infektion. Wenn wir auch für die übertriebenen Hunger- und Durstverhältnisse eines Tierversuches kein entsprechendes Verhalten in der menschlichen Pathologie zu suchen brauchen, wissen wir ganz genau, daß die gleichen Reaktionsverschiedenheiten im Bilde der Streptokokken oder sonstigen Infektion uns vielfach entgegentreten. Auf Grund sachlicher Beobachtungen kam *Marchand* (Prozeß der Wundheilung, 1901, S. 97) zu der Vorstellung: „Es gibt Fälle von Streptokokkeninfektionen, bei welchen die Verbreitung der Streptokokken im Gewebe so rapid erfolgt, daß eine eigentliche Entzündung keine Zeit hat, sich auszubilden. Solche Fälle verlaufen in der Regel unter den schwersten Symptomen der allgemeinen Intoxikation schnell tödlich.“ (Siehe auch zuletzt *Artusi*, Zieglers Beiträge Bd. 75.)

In der Erwartung weiterer Leistungssteigerung versuchten wir die Tiere auf eine von uns vielfach angewandte volle Ei-Milchkost zu setzen (Gruppe Cl und N), bei der wir besonders kräftige Entfaltung blutbildender Fähigkeiten zu beobachten gewohnt sind. In bezug auf die Milz dieser Tiere läßt sich sagen, daß sie sowohl durch ihre kräftige, teils

lymphoblastisch gehaltenen Keimzentren, vor allem durch ihre starke Myelopoese und lymphatisch-lymphoblastische Pulpa in der kräftigsten Weise sich von der A-Gruppe unterscheiden. Natürlich gegenüber der C-Gruppe ist dieser Unterschied nur ein abgestufter und macht allmähliche Übergänge. Doch konnte man an den Nieren Abweichungen festhalten, die sich unseren Vorstellungen gut anpaßten. Die Nieren zeigten bereits makroskopisch (48 Stunden nach Einspritzung getötet und mit parallelen Hafertieren der Gruppe L verglichen) in bezug auf Zahl und Größe der Herde eine starke Zunahme. 8—10, teils bis über stecknadelgroße Herde konnten wiederholt beobachtet werden. Diese Herde zeigten sich als vorwiegend leukocytaire Herde, ganz der C- und Hafergruppe gleich, höchstens durch ihre Ausdehnung letztere noch weit übertreffend. Als grundsätzlicher Unterschied muß aber verzeichnet werden, daß diese leukocytairen Herde in einzelnen Fällen ( $M_1$ ) bereits nach 48 Stunden praktisch als vollkommen streptokokkenfrei gefunden worden sind, im Vergleich zu den Herden der C- und L-Gruppe (Haferernährung). Welche Steigerung der Abwehrkräfte diese Leistung bedeutete, werden wir erst zu schätzen verstehen bei weiterem Vergleich der verschiedenen Verhältnisse, welche zwischen Mikro- und Makroorganismus zustande kommen können und alle möglichen Übergänge zwischen rein bakteriämischen und septikopyämischen Formen aufkommen lassen. Es ist mir natürlich nicht möglich, alle diejenigen verschiedenen Formen zu besprechen, die mikroskopisch leicht verfolgbare Abweichungen erkennen lassen. Doch kann ich mir nicht versagen, einige Befunde herauszugreifen, welche sowohl allgemein pathologische Beachtung verdienen als auch einige Bilder aus der Nierenpathologie des Menschen uns darin widerspiegeln. Die Abb. 10 gibt eine genaue Wiedergabe der mikroskopischen Verhältnisse der Maus  $M_3$  und  $N_3$ , welche beide Volleilmilchmasttiere sind und nach der i. v. Streptokokkeneinspritzung 7 Tage getötet wurden. Mit den allgemeinen Befunden der Tiere (sie waren ziemlich beweglich und zeigten Freßlust) zeigte folgendes makroskopisches und makroskopisches Verhalten der Tiere einen lebhaften Gegensatz.

1. *Makroskopischer Befund.*  $M_3$ : Rechte Niere von normaler Größe und Farbe, einzelne leichte bis stecknadelkopfgroße Dellen und Einziehungen an der Oberfläche. Linke Niere bereits wesentlich verkleinert von lehmgelber Farbe und ganz grober Granulierung durch die äußerst zahlreichen bis über stecknadelkopfgroße, graugelbe Herde und tiefere, etwas dunkelrötlichere Einziehungen.

2.  $M_3$ : Mikroskopisch: Hochgradige, die ganze Niere herdförmig durchsetzende Veränderungen von kleinsten interstitiellen Zellansammlungen bis zu großen, eitrigen Einschmelzungen. Ausgedehnte Nekrose der Harnkanälchenwand in allen Übergängen in und außerhalb der Herde. Neben den gelapptkernigen Leukocyten sehr reichliche Beimengung einkerniger, basophiler, plasmareicher, lymphoblastischer Zellen, stellenweise kleinere Zellzüge und Zellherde bildend zwischen den Harnkanälchen. Reichlich, zum Teil phago-

cytierte Kokken innerhalb der leukocytären Herde. In einzelnen Abschnitten sehr üppige Kokkenzylinder, teils in hyaline Massen gebettet mit völliger Nekrose, der sie enthaltenden Harnkanälchenabschnitte bis zum völligen Kernverlust und nach Verlust der Zellgrenzen völliges Zusammenfließen zu einem strukturlosen Reifen unter stärkster acidophiler Umwandlung des Zelleibes. Dann Zerfall zu bröckeligen Massen mit gleichzeitigem Zerfall der in den Herd eingewanderten, gelapptkernigen Leukocyten. Letztere innerhalb der Nekrose immer viel weniger wie am Rande zum gesunden Gewebe. Sehr reichliche Zylinderbildung in den verschiedensten Kanälchenabschnitten, meist gemischtzellige und Kokkenzylinder in hyalinen Massen. Vielfache Durchwanderung der verschiedenen Zelltypen aus dem Interstitium in das Harnkanälchenlumen. Starke Erweiterung der Harnkanälchen, auch in den von zelliger Infiltration verschöneren

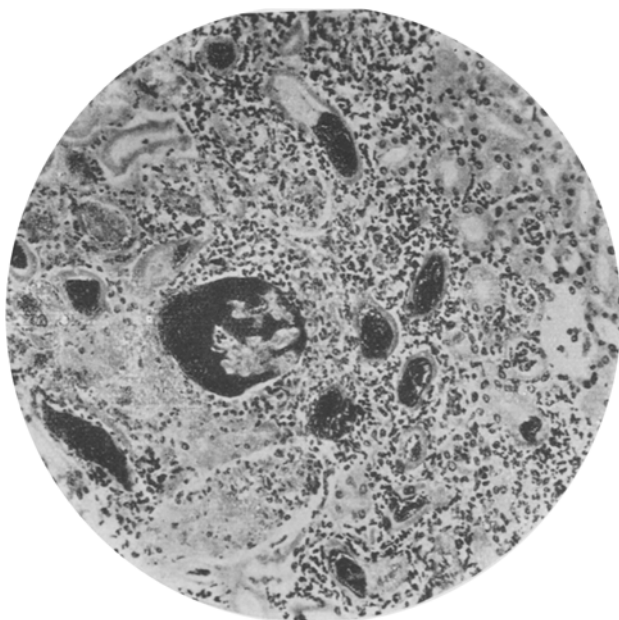


Abb. 5. Ungeheure Kokkenmassen im Glomeruluskapselraum und Harnkanälchen beim gut ernährten Vollei-Milchmasttier, getötet am siebenten Tage nach der Infektion ohne schwere Krankheitserscheinungen (N<sub>2</sub>).

Abschnitten mit stark basophiler Reaktion der Epithelien. Capillaren teilweise gefüllt mit abnorm vermehrten, weißen Blutzellen, darunter vielfach auch die lymphoblastischen Formen. Um den Querschnitt einer größeren Arterie ziemlich breiter Mantel, vorwiegend lymphoblastischer Zellen.

Gerade bei unserer ursprünglichen Fragestellung in bezug auf die experimentell erzeugbaren Veränderungen ähnlich der pyurischen Nierenveränderungen konnten wir feststellen, daß auch die länger verlaufende Streptokokkeninfektion der weißen Maus zu verschiedenen Bildern ein und derselben Krankheit führt und grundsätzlich an diejenigen Formen erinnert, wie sie zuletzt von mir an Hand meiner

13 Fälle beschrieben worden sind. Der Fall M<sub>3</sub> zeigt in den Nieren meiner Säuglingsfälle 1922/24, 1914/24 ähnliche Bilder.

Diese hochgradigen, auf die ganze Niere sich erstreckenden Veränderungen sind die Belege der Wechselbeziehungen, welche sich zwischen Parasit und Wirtorganismus abspielen. Wie in der Niederschrift bereits angedeutet, zeigten die Tiere ein diesen schweren Veränderungen widersprechendes Allgemeinbefinden. In den Nieren sehen wir noch ziemlich große Mengen Mikroorganismen, daneben bereits ausgedehnte bakterienfreie Herde. Die bereits reichlich auftretenden lymphoblastischen Zellen sprechen für einen Übergang in ein chronisches Stadium; späterhin kann es zu völliger Bakterienfreiheit (bakterioskopisch im Schnitt) kommen. Im Vergleich mit den Verhältnissen des Säuglings ist zu berücksichtigen, daß die meisten Kinder erst in einem Stadium zur Sektion gelangen, welches weit fortgeschrittene Veränderungen zeigt. Noch häufiger betreffen viele Bilder Ausheilungsstadien in den Fällen, in denen die Kinder an anderen Folgen der Infektion (Pneumonie) zugrunde gehen. Ich bin auf die anatomischen Grundlagen dieser Krankheit in meiner ersten Mitteilung eingegangen und kam zu dem Schluß, daß wir entsprechend diesen Bildern auch beim Säugling die zeitlich und örtlich sich verschieden gestaltenden Formen auf dieselben Erreger (Strepto-Staphylokokkengruppe) zurückzuführen haben.

In weiterer Analogie macht man neben solchen großartigen Veränderungen die nicht seltene Beobachtung von Bakterien vollkommen befreiter Nieren, an denen selbst mit Hilfe des Mikroskops keine wesentlichen Veränderungen festzustellen sind. In diesen Fällen haben wir bereits abgeschlossene Zustände, bei denen anscheinend mit größter Leichtigkeit eine Zerstörung der Mikroorganismen stattgefunden hat, oder es sind nur noch ganz unscheinbare Schrumpfungsherde in einzelnen Abschnitten der Rinde wahrzunehmen. Dies sei in bezug auf die zuletzt erfolgten Angaben des Schrifttums hervorgehoben, wo z. B. *M. Frank* auf Grund anscheinend mangelnder Nierenveränderungen sich zur Trennung ursächlich und entstehungsgeschichtlich verschiedener Gruppen veranlaßt sah, deren Unzulänglichkeit ich bereits in meiner anatomischen Mitteilung betont habe. Als wertvolles Vergleichsmaterial dient mir der bereits angedeutete Fall M<sub>1</sub>, bei dem es sich um ein Volleimilchmasttier handelt, dessen kräftige Konstitution imstande war, bereits nach 48 Stunden die sonst an Keimen sehr reichen leukocyären Infiltrate in der Niere vollkommen keimfrei zu machen. Damit wird einerseits die durch die Ernährung bedingte Leistungssteigerung der Abwehrtätigkeit bekundet, andererseits das Suchen nach positiven Bakterienbefunden innerhalb der stark veränderten Niere pyurischer Säuglinge als für die pathogenetische Vorstellung ent-

behrlich erwiesen. Diese kräftige Abwehr findet in anderen Fällen derselben Gruppe, welche sich im allgemeinen durch eine hochgradige Widerstandsfähigkeit auszeichnen, noch weitgehende Verschiebungen in dem Verhältnis zwischen Wirt und Parasit. Der folgende Fall N<sub>3</sub> gehört einer parallelen Mastgruppe an und zeigt jedenfalls in bezug auf Lokalisation und Ausdehnung gegenüber dem Fall N<sub>3</sub> keine wesentlichen Unterschiede. Dagegen müssen die ungeheueren Mengen von Kokken, welche plastisch ganze Nephronen ausfüllen, für die so oft erörterten Beziehungen zwischen Wirt und Parasit beachtenswert sein.

*Fall N<sub>3</sub>:* Rechte Niere normal groß, einige bis stecknadelkopfgroße Herde und tiefere Einziehungen. Linke Niere grobhöckerig, mit zahlreichen, bis stecknadelkopfgroßen gelblich grauen Höcker und tiefen Einziehungen der ganzen oberen zwei Drittel der Niere einnehmend. Der untere Pol scheint ziemlich frei zu sein von größeren Veränderungen.

*Histologischer Befund der linken Niere:* Zwischen kleinen Streifen nur wenig veränderten Nierengewebes ausgedehnte Abschnitte hochgradiger, zu größeren Komplexen zusammenfließenden herdförmiger Veränderungen. Vollkommene Nekrose der Glomerulusschlingen, doch manchmal noch gut darstellbare Erythrocyten enthaltend und scharfe Grenzen zu den den ganzen Kapselraum plastisch ausfüllenden ungeheueren Kokkenmassen. Die Kapselmembran vollkommen kernlos zu homogenen nekrotischen Streifen umgewandelt, läßt jedoch kein Hindurchtreten vom Kapselinhalt erkennen. Ähnlich die dazu gehörigen, sackartig mit Kokken gefüllten Harnkanälchenabschnitte. Die umfangreichen Einschmelzungs-herde in ihrem Zentrum, nur nekrotische Massen und abgestorbene Leukocyten enthaltend, dem gesunden Gewebe zu, mit wachsendem Gehalt an Leukocyten.

Im Laufe der verschiedenen bis jetzt erörterten Erscheinungsformen haben wir die zwei entgegengesetzten Formen der Infektion kennengelernt, bei denen im Kampfe zwischen Wirt und Parasit bei der Gruppe A der Wirt, bei der Gruppe M<sub>1</sub> der Parasit in kürzester Zeit vernichtet wird. Welche beiderseitigen Zugeständnisse im Prinzip gemacht werden können, zeigt das letzte Beispiel, des Falles N<sub>3</sub>. Auf Grund der histologischen Befunde kann an einer uneingeschränkten Vermehrung der eingeführten Keime innerhalb des Wirtes nicht gezweifelt werden. Abgesehen von bei fast völligem Funktionsausfall der linken Niere auftretenden Schädigungen müßten schon allein diese ungeheueren Mengen Bakterien zu unausgleichbaren Störungen führen. Wenn gerade in diesem Falle auf Grund erfolgter Leistungssteigerung Kräftwirkungen nicht zur Verfügung ständen, welche imstande sind, diese hochgradigen Störungen zu überwinden und, wie ich sagen möchte, den Organismus für diesen Vorgang physiologisch zuletzt gleichgültig zu machen. Denn nur eine beiderseitige Gleichgültigkeit kann dieses Unbeeinflußtsein sowohl des Wirtes wie des Parasiten erklären und auf Grund dieser verschiedenen Verlaufsformen hat es gewiß etwas Bestechendes, die von *Bail* aufgestellten verschiedenen Grade der



Infektionstüchtigkeit der Bakterien auf unsere Fälle anzuwenden, wobei gerade wegen der Einheitlichkeit des Erregers mit besonderer Klarheit die überlegene Rolle des Wirtsorganismus bei der Gestaltung der Beziehungen zum Erreger zum Ausdruck kommt.

Bei einem großen Teil der Fälle fiel bereits nach 2—3tägiger Dauer der Infektion eine stärkere Bevorzugung der linken Niere durch die absceßförmigen Veränderungen auf. Dies verschiedenartige Verhalten der beiden Nieren kam noch viel ausgesprochener zum Ausdruck in den späteren Stadien, etwa 7—8 Tage nach der Infektion, wie es in den Fällen M<sub>3</sub> und N<sub>3</sub> angedeutet worden ist. Es handelt sich fast regelmäßig um hochgradige Veränderungen der linken Niere, wobei die rechte Niere entweder nur vereinzelte herdförmige Veränderungen aufweist oder überhaupt durch glatte Oberfläche, normale Form und Größe keine Veränderungen erkennen läßt. Ähnliches Verhalten scheint beim Menschen auch vorzukommen, denn *Kuczynski* berichtet über eine gemeinsame Beobachtung mit *Lubarsch* von einem Fall, wo bei einer sekundären Schrumpfniere die Veränderungen beider Nieren stark verschieden gewesen sind.

Diese Verschiedenheit der beiden Nieren kann natürlich nur auf Durchblutungsverhältnisse zurückgeführt werden. Dabei kommen 3 Umstände für die mögliche Ursachenbildung in Betracht: grobanatomische Gefäßverhältnisse, feinere funktionelle Durchblutungsverhältnisse und, soweit es nicht mit dem letzteren zusammenfällt, Organbeziehungen zu der Nachbarschaft.

Unter Außerachtlassung der Zwischenstadien erwähne ich nur kurz die Verhältnisse, wie sie diese nach etwa 4 Wochen aufweisen. Von 5 untersuchten Tieren fanden wir in 3 Fällen die allein erkrankt gewesene linke Niere bis auf Reiskorngröße geschrumpft, mit glatter Oberfläche und gelbbraune Farbe. Ohne auf die nicht ganz einfachen histologischen Verhältnisse dieser Nieren einzugehen, soll nur besonders betont werden, daß das gesamte Bild der entzündlichen Spätstadien vornehmlich von einer lymphatisch plasmazelligen Reaktion beherrscht wird. Abgesehen von den vielfach vorkommenden lymphknötchenartigen Gebilden mitten im Parenchym der Niere besteht allenthalben eine üppige perivaskuläre adventitielle Reaktion in Form dicker Zellmäntel, vorwiegend aus Zellen der indifferenten lymphoblastischen Zellart. Erst in der äußeren Schicht, jedoch innerhalb der Zellmäntel beginnt in fleckenweise angeordneten Verbänden eine weitere Ausbildung zu Plasmazellen. Zunächst nur an dem typischen Farbumschlag des Plasmaleibes erkenntlich. Innerhalb des adventitiellen Zellverbandes behält der Kern trotz der beginnenden Differenzierung seine unspezifische morphologische Beschaffenheit und erst nach der Abwanderung bei der Ausübung der für Plasmazellen dahingestellten Funk-

tionen im Gewebe selbst kommt es zur Ausbildung des für sie charakteristischen Radspeichenbaues.

Es sei nur ganz kurz erwähnt, daß selbst in der Niere gleiche, durch Kreislauf bedingte Lokalisationsverschiedenheiten festzustellen sind. Dies knüpft eng an die zuletzt von *Artusi* angeschnittene Frage der Blutversorgung der verschiedenen Nierenabschnitte, auf die nur andeutend eingegangen werden kann. Nur im Anschluß an unsere vorangehenden Vergleichsformen sollen hier die Befunde des Falles  $N_4$  angeführt werden:

Im großen und ganzen wenig veränderte Rinde. Nur ganz vereinzelt kleinere, herdförmige oder perlchnurartig hintereinandergereihte Zellansammlungen des Interstitiums, vorwiegend an gelapptkernigen Leukozyten, doch gemischt mit lymphoblastischen Zellen. Auch die tiefere Rindenschicht im großen und ganzen sich ähnlich verhaltend. Nur um die Beckenschleimhaut üppigere Leuko- und Lymphocytenansammlungen im Zwischengewebe, vielfach mit Einbruch in die Harnkanälchen, Bildung großer Zellzyylinder innerhalb derselben. Sehr reichliche Durchwanderungsbilder. Nirgends Mikroorganismen nachweisbar. Kräftige perivaskuläre adventitielle Reaktion in der Gegend der Beckenschleimhaut.

Die Frage, ob es sich um eine primäre Pyelitis handelt, ist vom Standpunkt der Entstehung weniger wichtig. Wichtiger ist die aus diesem Falle gezogene Lehre, welche uns deutlich zeigt, daß bei der Infektion der Niere auf dem Blutwege in allen ihren Teilen Veränderungen entstehen können. Diese Veränderungen in der Gegend des Nierenbeckens, wie sie uns im Falle  $N_4$  entgegentreten, geben sehr häufig Veranlassung, aus dem mikroskopischen Bilde heraus die Möglichkeit der aufsteigenden Infektion in den Vordergrund zu schieben. Eines Besseren belehrt uns der Fall  $N_4$ . Die hämatogene Infektion bedingt Veränderungen in der Beckengegend, auf deren schwierige Deutung ich früher hingewiesen habe und die in der lehrbuchmäßigen Darstellung *Aschoffs* auch zum Ausdruck kommt. In diesem Zusammenhang verweise ich nochmals auf meine Ausführungen und es soll nur betont werden, daß hämatogene Veränderungen durch ihre Lokalisation aber auch ihrem mikroskopischen Aussehen nach Bildern der sog. aufsteigenden Pyelonephritis täuschend ähnlich sein können und die Deutung solcher Bilder nur mit ganz besonderer Vorsicht vorgenommen werden darf. Noch weniger sei gestattet die scharfe Trennung in ursächlich und entstehungsgeschichtlich verschiedenen Gruppen auf Grund solcher Bilder, wie das *M. Frank* getan hat. In bezug auf Einzelheiten ist besonders deutlich zu verfolgen die beginnende, vorwiegend leukocytaire Durchsetzung des Zwischengewebes, welche durch weitere Ausdehnung an verschiedenen Stellen den Durchbruch der Harnkanälchenwand und das Hineingießen der Zellmassen in die Harnkanälchen bewirkt. Das entspräche den von *Müller* beschriebenen Veränderungen, wenn auch das Verhalten der Lymphgefäße dabei schwer

verfolgbar ist. Natürlich können aus diesen Veränderungen noch immer aufsteigende Vorgänge um sich greifen, entsprechend der von *Bokay* und *Buday* geäußerten Ansicht.

Neben der Gruppe der Streptokokken spielen die Staphylokokken in der Ätiologie der Säuglingspyurie die hervorragendste Rolle, laut den statistischen Angaben des Schrifttums. Deswegen konnten wir es nicht unterlassen, neben der Streptokokken- und Coliinfektion unsere Versuche auch auf Staphylokokken auszudehnen. Zu diesem Zwecke bedienten wir uns eines *Staphylococcus albus* aus den Hautabscessen an Pyodermie leidender Säuglinge gezüchtet, wie auch im Harn derselben wiedergefunden. Die biologischen Ergebnisse gestalteten sich ungefähr in derselben Art wie beim Streptokokkenversuch, und bereits bei der Sektion zeigten die Nieren eine auffallende Beschaffenheit. Die Nieren sind von etwa normaler Größe und zeigten eine ausgesprochene graugelbe Farbe, mitunter durch deutlich rötliche Streifen eine Art Marmorierung. Damit erinnerten die Nieren ganz und gar an die Nieren von Säuglingen, die mit der klinischen Angabe Pyurie aus der Charité-Kinderklinik zur Leichenöffnung kamen und an denen makroskopisch, wenn herdförmige Veränderungen fehlten, lediglich geringfügige Verbreiterung und eventuell Quellung der Rinde und ein eigenartiger graugelber Farbenton festzustellen war, ähnlich denen der Mäuse. Bei diesen fand man bereits makroskopisch nicht selten, namentlich am oberen Pol beschriebene Oberflächenunregelmäßigkeiten in Form einzelner, kleiner seichter Dellen oder zarter Erhabenheiten, deren Art durch die mikroskopischen Befunde geklärt werden konnte.

Diese führte zu einem durchaus befriedigenden Befund, welcher auch für bis jetzt nicht genügend beachtete Veränderungen der Säuglingsniere von Bedeutung ist. Beim Säugling handelt es sich um kleinste streifenförmige Schrumpfungsherde der Rinde mit Einbeziehung von 1—2 Harnkanälchen und ganz bescheidene, mehr streifenförmige Ansammlung, gewöhnlich nicht mehr als 10—15 Zellen, darunter einzelne mit Lipoidspeicherung. Häufig ist ihr Zusammenhang mit verödenden Glomeruli deutlich zu erkennen und man findet sie auch in den tieferliegenden Rindenabschnitten, wie ich sie bereits in meiner anatomischen Arbeit (*Virchows Arch.* 264) dargestellt habe. Diesem Befunde ist bis jetzt keine genügende Beachtung geschenkt worden, trotzdem ich mich wiederholt überzeugen konnte, daß sie die letzten Reste weit großartigerer Veränderungen darstellen. Jedenfalls zeigten die gerade vorliegenden Veränderungen bei der akuten Staphylokokkenschädigung, daß sie nach einigen Tagen ihren Ausgang in Bildern finden können, welche den eben kurz gestreiften Veränderungen der Säuglingsniere nicht unähnlich sind.

Eine zusammenfassende protokollarische Beschreibung soll über die vorliegenden Veränderungen näher unterrichten.

Zahlreiche sektorenförmige Rindenherde durch starke Dehnung des Kanälchenlumens und Abplattung der Kanälchenepithelien, sowie ausgesprochene Basophilie des Protoplasmas vom umgebenden normalen Nierenparenchym scharf begrenzt und deutlich hervorgehoben. Je nach dem Zeitpunkt sehen wir bei ganz frischen Fällen eine leichte Vorwölbung der Herde über die Rinde. Bereits nach 24 Stunden deutliche Einsenkung unterhalb des Nierenniveau trotz anhaltender Blähung der Kanälchen. Vielfach Ischämie und Schrumpfung der Glomeruli in dem inneren Teile dieser Herde, wie auch ausgesprochene Blutarmut der durchziehenden Capillaren. Erst am Rande stehende Glomeruli zeigen einen etwas

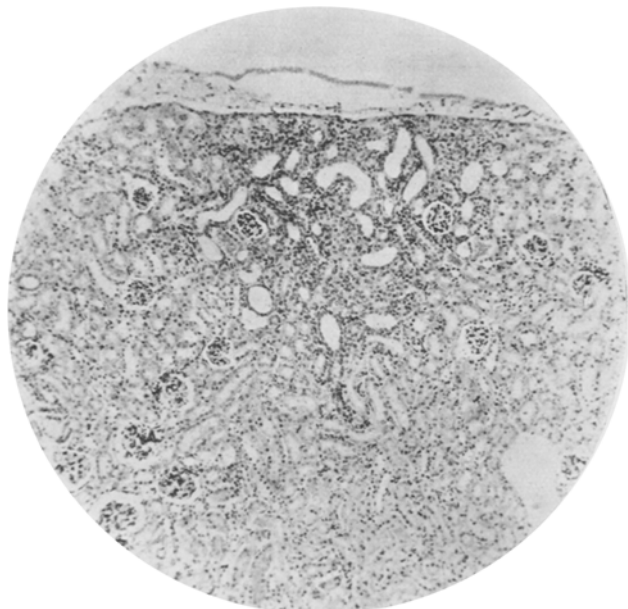


Abb. 6. Keilförmiger infarktartiger Herd in der Rinde, 24 Stunden nach der Staphylokokkeninfektion mit starker Harnkanälchenenerweiterung und fast völliger Blutarmut der Gefäße und Glomerulusschlingen.

normalen oder eher etwas zunehmenden Blutgehalt. Beim weiteren Zusammensinken der Herde kommt es vielfach zum völligen Zusammenfallen der Kanälchen mit zusammenliegenden Wänden und völligem Verschuß. Zu diesem Zeitpunkt ist bereits eine bescheidene leukocytaire Infiltration im Gange, welche perlschnurartig die Gefäße der stark kollabierten Bezirke ausfüllt und vielfache Durchwanderung der Harnkanälchenwand dem Lumen zu erkennen läßt. Einzelte Epithelmitosen und einzelne hyaline Zylinder wahrzunehmen. Nach etwa 3—4 Tagen fortschreitende Schrumpfung mit teilweiser Unterbrechung der Harnkanälchen und beginnende Verödung der dazugehörigen Glomeruli. Die Zahl der anwesenden polynucleären Leukocyten eher abnehmend, dagegen Hinzutreten rundkerniger Zellen vom Typus der basophilen lymphoblastischen Zellart.

Gerade dieses letzte Entwicklungsstadium entspricht Veränderungen, wie ich sie in der Säuglingsniere häufig gesehen und vorher kurz geschil-

dert habe. Dazu kommen noch weitere Veränderungen, die lediglich die tiefer liegenden Kanälchenabschnitte betreffen und jedenfalls eine starke Schädigung des Kanälchenepithels erkennen lassen. Es handelt sich allem Anschein nach um tieferliegende Schleifenabschnitte etwa in der Gegend der Umbiegungsstelle. Es bestehen Zylinderbildung, Epithelquellung und Abstoßung und meistens eine hyaline Quellung der Tunica propria mit Hinzuwandern einiger Entzündungszellen, jedoch ohne ausgeprägtere Bilder der akuten Entzündung. Wie schon seit längerer Zeit bekannt, sind gerade diese Kanälchenabschnitte

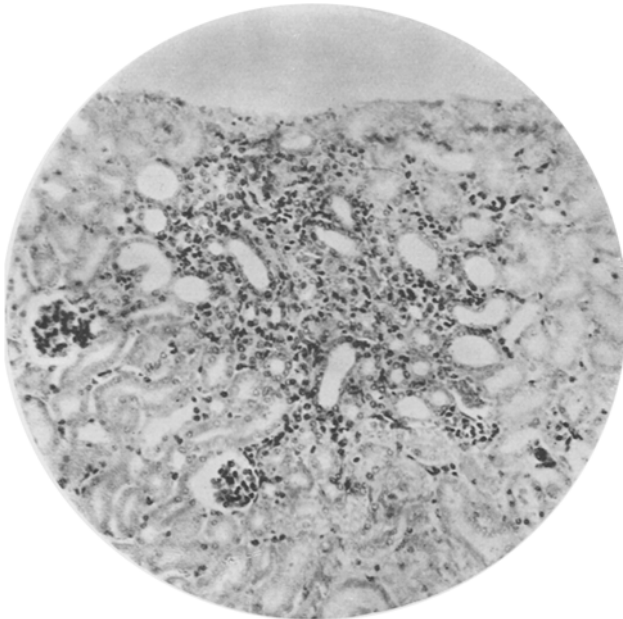


Abb. 7. Ähnlicher keilförmiger Herd nach etwa 72 Stunden, teilweise zusammengefallen, und zeigt bereits eine deutliche Einziehung der Kapsel. Kanälchenerweiterung nur noch am Rande, gute Gefäßfüllung, beginnende mäßige Ansiedlung gelapptkerniger Leukocyten.

sehr häufig Orte unbekannter Giftwirkungen, wie es auch *Möllendorf* bei Speicherung der Nieren mit vitalen Farbstoffen gesehen hat (*Anat. H.* 53, 269). So findet auch *Aschoff* gerade die Umbiegungsstellen der Schleifen vielfach von Zylindern verstopft (*Jap. Vortr.* S. 319).

Beide Befunde erinnern teilweise an die u. a. zuletzt von *Suzuki* beschriebenen Bilder der akuten und vor allem der chronischen Uranvergiftung, und die ungewöhnliche Erweiterung der Hauptstücke führt er auf 2 Möglichkeiten zurück, nämlich auf erhöhte Durchlässigkeit der Glomeruli und Ansammlung der größeren Harnmengen oder Zylinderverstopfung der tieferliegenden Kanälchenabschnitte. Diese

Möglichkeiten sind auch in unseren Fällen als Folgeerscheinungen bereits eingeleiteter Schädigung nicht auszuschließen, jedoch läßt das Verhalten der Gefäße in und außerhalb der Herde eine andere Deutung zu. Die ganze Lokalisation, die keilförmige infarktartige Ausdehnung der Herde mit den ischämischen Glomeruli, sowie das abwechselnde Spiel der Kanälchenblähung, Ischämie, Kollaps, Gefäßfüllung, Leukocytendurchsetzung, zeigt einwandfrei, daß die eigentliche Veränderung den Gefäßapparat getroffen hat. Darum dürfen auch diese ausgesprochenen Epithelveränderungen nur mit Vorsicht

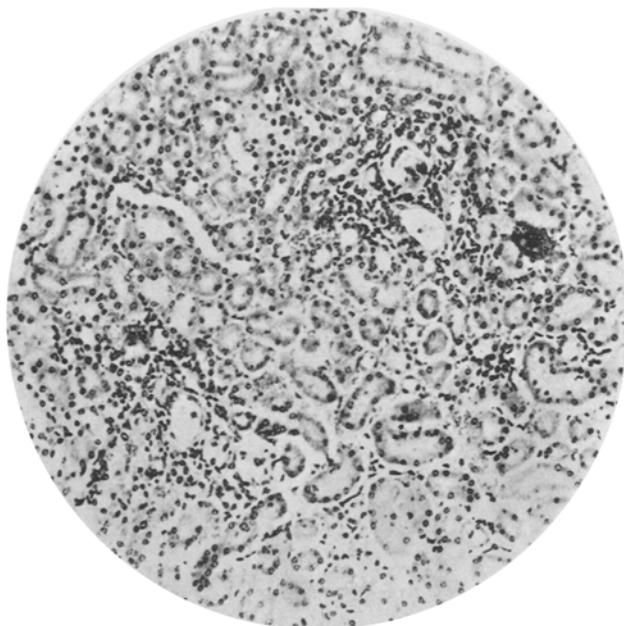


Abb. 8. Schwere Kanälchenschädigung an der Rinden-Markgrenze, vermutlich an der Umbiegungsstelle der dünnen Schleifenstücke mit Epitheldegeneration, Abstoßung, Zylinderbildung und bescheidene Ansammlung gelapptkerniger Leukocyten.

beurteilt werden und es muß dahingestellt bleiben, ob es sich um einen „aktiven“ Vorgang oder eine sekundäre Folgeerscheinung der durch Staphylokokkentoxine bedingten Gefäßschädigung handelt, welche sich in erster Linie in der Änderung der Kontraktionszustände äußert. Schon bei der makroskopischen Beobachtung zeigen die Nieren die Zeichen der sogenannten „trüben Schwellung“. Sie sind etwas vergrößert, und die sonst normale rötliche Fleischfarbe weicht einer blaßgelblichen bis gelben. Darin sind sie schon den Nieren der Säuglinge ähnlich, bei denen makroskopisch meistens auch keine Veränderungen anzutreffen und nur die oben angedeuteten Endstadien der stattgefundenen Veränderungen nach-

zuweisen sind. Auch bei den Mäusen sind die Veränderungen im ersten Stadium bis zum Kollaps und beginnender Infiltration als eine Epithelschädigung von der Art „trüber Schwellung“ zu bezeichnen bei primärer Schädigung der Gefäße durch das Staphylokokkentoxin. Als solche lassen sich die darauf sich entwickelnden Bilder bequem erklären durch die pathogenetischen Schilderungen *Tendeloos*, durch die er die verschiedenen Erscheinungsformen im Laufe der trüben Schwellung verständlich zu machen versucht. Nach *Tendeloo* bedingt die Spannungszunahme durch Zunahme des Nierenvolumens eine ungleichmäßige „örtliche Spannung und Druckerhöhung“ und „entstehen nun bei der trüben

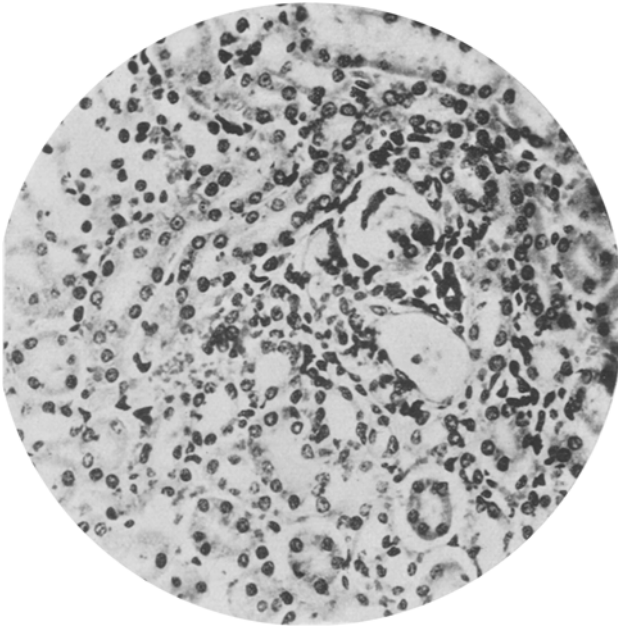


Abb. 9. Ein Ausschnitt der Abb. 8, stärker vergrößert.

Schwellung ungleiche örtliche Druckerhöhungen in der Niere, so können wir die mannigfachsten Verschiedenheiten der Blutverteilung zu Gesicht bekommen“ (*Tendeloo*, Krankheitsforschung 1, H. 6, S. 559). In diese Vorstellung läßt sich die Reihenfolge unserer Bilder gut hinein-fügen. So läßt sich die sektorenförmige Epithelveränderung direkt mit der Gefäßversorgung der einzelnen Bezirke in Beziehung bringen. Ob es sich dabei um ausschließliche Giftwirkungen am Gefäßapparat mit nur sekundärer Epithelschädigung oder eine gleichzeitige Giftwirkung auf die Epithelien handelt, ist einer weiteren Analyse zunächst gar nicht zugänglich und jedenfalls für das Verständnis der darauffolgenden Bilder unentbehrlich. Hierher gehören auch die zuletzt gemachten Be-

obachtungen *Domagks* bei Röntgenschädigung der Kaninchenniere (Zieglers Beiträge 77, Festschrift für *P. Ernst*). Auch er neigt zu der Annahme primär bedingter Gefäßschädigungen. Nach kurzer Zeit fallen die stark geblähten Harnkanälchen zusammen, wodurch eine starke Entspannung und örtliche Drucksenkung eintritt. Als natürliche Folge ist die Erweiterung der Capillaren dieser Bezirke anzusehen und eine erst in diesem Stadium einsetzende bescheidene Leukocytenansammlung, zu denen bereits nach wenigen Tagen das Hinzutreten lymphoider Zellen beobachtet wurde. So entwickeln sich in wenigen Tagen kleinere und größere subkapsuläre Schrumpfungsherde und die bereits besprochenen Kanälchenveränderungen an der Rindenmarkgrenze, beide an Veränderungen von Säuglingsnieren erinnernd.

Bei den auf diese Frage gerichteten Untersuchungen konnten wir unmöglich das Verhalten der Niere bei der Infektion für sich allein betrachten, und gerade für die Beurteilung der entstandenen Nierenveränderungen war von großer Bedeutung auch die Berücksichtigung anderer von der Infektion in erster Linie betroffenen Organe, namentlich die Berücksichtigung der Milz als eine vorzugsweise am Infektionsablauf beteiligten Organs. Gerade auf Grund seiner ausgedehnten Studien über den Einfluß der Ernährungsart auf die verschiedenartige Entwicklung der blutbildenden Organe der weißen Maus und Ratte konnte *Kuczynski* dem Verständnis dieser Vorgänge näherrücken und sagen, daß diese Reaktionsverschiedenheit „zum Teil sicher an der allgemeinen Widerstandskraft des befallenen Tieres, einem komplexen Faktor in dem Ernährungszustand, frühere Reaktionen, die immunsatorische Gleichungen des Individuums eingehen“, liegt (*Virchows Arch.* 227). Wir glaubten durch unsere Versuchsanordnung frühere unkontrollierte ernährungsbedingte Beeinflussung der Reaktionsbereitschaft ausschalten zu können und um so mehr wandten wir unsere Aufmerksamkeit demjenigen Organe zu, an welchem die Schwankungen der Ernährungseinflüsse im Sinne unserer Beobachtungen sich gesetzmäßig widerspiegeln. Ein sehr genaues Studium der Milz hat einerseits eine gewisse Regel im Verhalten zu den Befunden der Niere, andererseits biologische Reaktion des Gesamtorganismus und drittens gesetzmäßig verlaufende Vorgänge selbst innerhalb der Milz ergeben. Insbesondere zeigte sich, daß die bis jetzt so scharf getrennten Vorgänge enteraler Verdauung und zelliger Reaktion bei Infektionsvorgängen miteinander in Berührung stehen, daß die durch die Kostart bedingte zellige Beschaffenheit für den Grad und die Art des Verlaufes der Streptokokkeninfektion von ausschlaggebender Bedeutung ist. Die früher nur vermutete ernährungsbedingte Abhängigkeit des Reaktionsverlaufes hat sich in der Arbeit von *Kuczynski* und *Schwarz* (Krankheitsforschung 2) mit derselben Gesetzmäßigkeit eingestellt, mit welcher



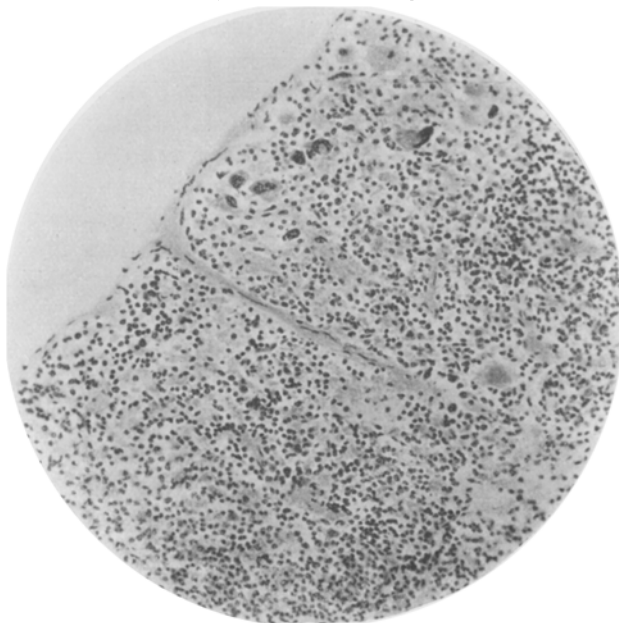


Abb. 10. Unterernährtes Tier, 24 Stunden nach der Streptokokkeninfektion. Zellarmes, subkapsuläres Rindenlager. Nur wenige, stark ausgereifte oxyphile Riesenzellen mit stark pyknotischem, strukturlosem Kern.

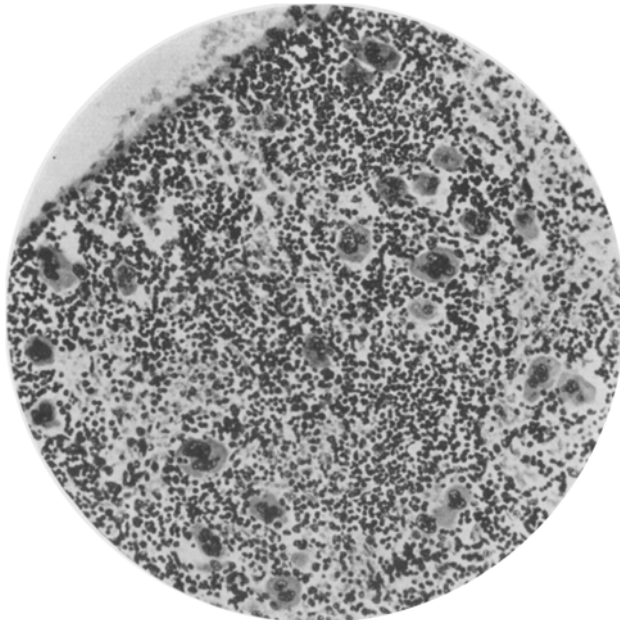


Abb. 11. Vollei-Milchmasttier, 24 Stunden nach der Streptokokkeninfektion, üppiges, zellreiches subkapsuläres Rindenlager. Äußerst reichliche Riesenzellen mit basophilem Zelleib und sehr scharfer und deutlicher Kernzeichnung.

wir die Unterschiede in der Reaktionsweise der Durst- und Wassertiere feststellen konnten und von Anfang an die an und für sich stark ins Auge stehenden Befunde der Milz verfolgt haben. Dementsprechend zeigen unsere Versuche eine weitgehende Abhängigkeit der Reizbeantwortung auf die Streptokokkenschädigung von den durch verschiedenen Zellaufbau ausgezeichneten Milzen.

In den verhältnismäßig zellarmen Milzen der A-Gruppe sind vornehmlich zwei Zellarten hervorzuheben. Neben den kleinen, stark pyknotischen, rundkernigen, fast plasmalosen lymphoiden Zellen

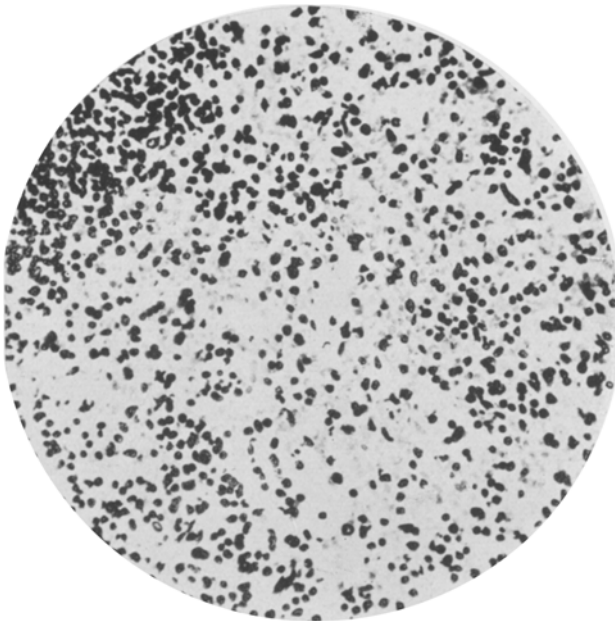


Abb. 12. Unterernährtes Tier 24, Stunden nach der Streptokokkeninfektion.  
Sehr zellarme Pulpa, fast völlig frei von myeloischen Zellen.

der Lymphstränge in der Pulpa größere, runde, ovoide bis spindlige Zellen mit viel geringerem Chromatingehalt und einzelnen Chromatinkügelchen, welche im allgemeinen die retikulo-endothelialen Bestandteile in der Milz zu vertreten haben. In diesem eintönigen Bau scheint die einfachste zellige Beschaffenheit gegeben zu sein, die unter verschiedenen Bedingungen mannigfaltigster Entwicklung fähig ist. Diese Bedingungen sind bereits durch die einseitige, aber ausreichende Ernährung der C-Gruppe gegeben, denn wir sehen unter diesen Umständen eine in ihrer zelligen Zusammenstellung viel reichhaltiger ausgestattete Milz, sowohl in den Lymphsträngen wie in der Pulpa. In der Pulpa treten die retikulo-endothelialen Bestandteile gegenüber den Lymphoiden

sehr stark zurück, und ihr Zellreichtum wird durch die äußerst zahlreichen teils in größeren Haufen sich befindenen loch- und gelapptkernigen Zellen der myeloischen Reihe stark vermehrt<sup>1</sup>. Namentlich auch in den Lymphsträngen und längs der Trabekel mischen sich, wenn auch in bescheidener Zahl die sog. basophilen, lymphoblastischen Zellen, die in ihren epithelartigen Zusammenhängen innerhalb der Lymphstränge die noch schwach entwickelten Keimzentren darstellen. Es braucht keiner weiteren Erwähnung, daß außer diesen noch zahlreiche Zwischenstufen oder Entwicklungsformen bestehen und die

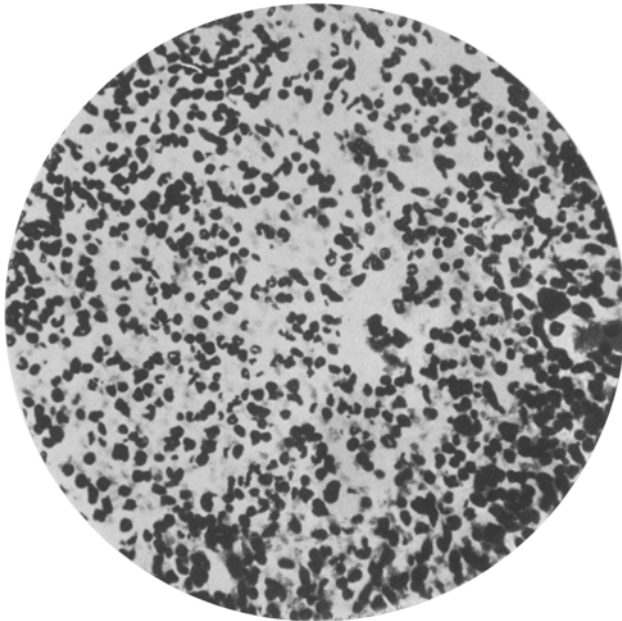


Abb. 13. Vollei-Milchmasttier, 24 Stunden nach der Streptokokkeninfektion. Innerhalb der zellreichen Pulpa reichlich diffus und in Bildungsherden haufenweise vorhandene gelapptkernige Leukocyten und Bildungsstadien.

Zahl der Riesenzellen eher erhöht ist mit übermäßiger Beteiligung basophiler, jugendlicher, heranreifender Formen.

Außer diesen hauptsächlich die zellige Pulpa betreffenden Veränderungen bestanden in der Gruppe A und C gewisse regelmäßig zu verzeichnende Befunde innerhalb der Lymphstränge. Diese betreffen den Untergang der kleinen stark pyknotischen, rundkernigen, lymphoiden Zellen zu „tingiblen Körperchen“. Wie aus den Niederschriften hervorgeht, bestand zwischen beiden Gruppen ein gewisser Unterschied bereits

<sup>1</sup> Die Milz der weißen Maus ist ein pluripotentes Organ, das sehr leicht anspricht und durch Stoffwechsel oder Infektionseinfluß seine Funktion im Sinne des Knochenmarks erweitert.

in dem zelligen Kern der Lymphstränge. Die Lymphstränge der A-Gruppe ließen nicht einmal andeutungsweise keimzentrenähnliche Gebilde erkennen und erinnerten im großen und ganzen an die Beschaffenheit der mit Hafer genährten Tiere unserer Röntgenversuche. Dagegen zeigten die Milzen der C-Gruppe ausgeprägte, keimzentrenartig zusammengefügte Zellgruppen innerhalb der Lymphstränge. Jedoch wichen sie von der erfahrungsgemäß regelmäßigen Beschaffenheit der bei Eimast gehaltenen Tiere insofern ab, als sie im Gegensatz zu diesen eine Basophilie des Protoplasmas völlig vermissen lassen und in bezug auf ihre Größe ihnen weit

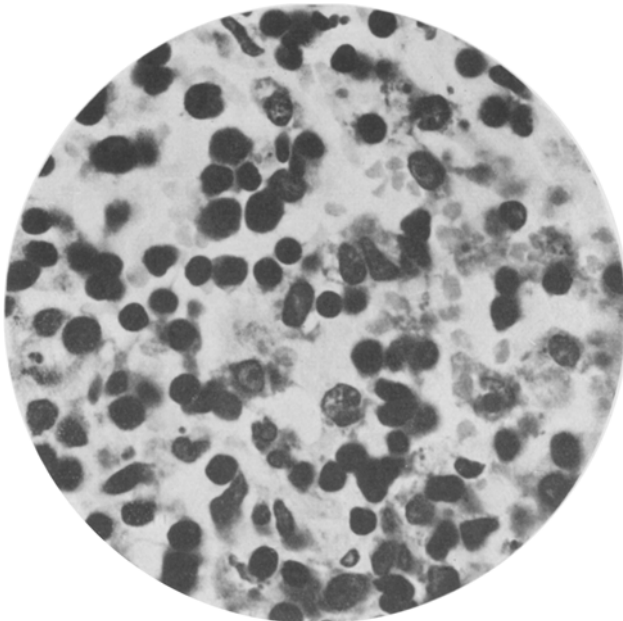


Abb. 14. Unterernährtes Tier. Neben den großen hellkernigen Reticulumzellen nur eine zweite Zellart mit pyknotischem Kern des lymphocytären Typus.

nachstehen, dementsprechend zeigen auch die Kerne eine etwas kompaktere Beschaffenheit, wenn sie sich auch durch ihr weniger dichtes Chromatingehalt in den lymphocytären Lymphsträngen deutlich abheben. Damit stimmt auch die verhältnismäßig bescheidene Zahl der tingiblen Körperchen in den Lymphsträngen der C-Gruppe überein, denn gerade in den Röntgenversuchen konnte man die stärkere Hinfälligkeit der großen basophilen, flüssigkeitsreichen Zellen feststellen. Allerdings läßt sich das auch insofern nicht verallgemeinern, als gerade die äußerst verkleinerten Milzen der A-Gruppe fast ohne junge Entwicklungsstadien besonders reichliche Züge von tingiblen Körperchen erkennen ließen. Sie zeigen eine vielfache auf lange Streifen sich erstreckende Zerklüf-

tung des gesamten Lymphstranges durch die tingiblen Körperchen, die immer in großen, geschwollenen Reticulumzellen aufgenommen sind, gemeinsam mit sehr reichlich phagocytierten, körnigem Hämosiderin. In diesem Falle können wir mit Sicherheit annehmen, daß die Phagocytose der tingiblen Körperchen gleichzeitig mit der Speicherung des Eisenpigments erst seit der Infektion innerhalb der letzten 24 Stunden stattgefunden hat (*Lubarsch, Nissen*). Es läßt sich schwer beurteilen, ob in dem verschieden starken Zerfall abweichende Reaktion verschiedener Reaktionstypen auf ein und denselben Reiz vorliegt oder ob nicht darin bereits sekundäre Folgeerscheinungen der von Anfang an verschiedenen Behandlungsweise der Mikroorganismen seitens des Wirtsorganismus anzunehmen ist. Bei der durch reichlichen Zerfall zu tingiblen Körperchen ausgezeichneten A-Gruppe sehen wir ein fast vollkommen unbeeinflußtes Gedeihen der Streptokokken innerhalb des Wirtes, und der Annahme einer Ausscheidung von Exotoxinen ähnlich der Scharlachtoxine widerspricht nichts. Die hochgradige Phagocytose und der Bakterienzerfall bei den kräftigen C-Tieren wären dann imstande, diese Giftbildung stark abzuschwächen oder aufzuheben, und wir dürften in dem hochgradigen Zerfall zu tingiblen Körperchen eine reine Toxinwirkung erblicken entsprechend der aus der menschlichen Pathologie bekannten Wirkungsweise des Diphtherietoxins auf das lymphatische Gewebe. Jedenfalls erblickt *Marchand* die Ursache verschieden ablaufender Vorgänge innerhalb der Keimzentren in der verschiedenen Art der Infektionserreger: „Gewisse Verschiedenheiten je nach Art der Infektionserreger können zunächst darauf beruhen, daß die Wirkung der durch die Lymphgefäße zugeführten Bakterientoxine und der durch Blut- und Lymphgefäße hineingelangenenden Bakterien anfangs getrennt erfolgen“ (L. O. 401). Da wir das Auftreten tingibler Körperchen nach längeren Hunger- und Durstzuständen allein nicht regelmäßig verfolgen konnten, müssen dieselben unbedingt mit der Bakterienschädigung in Zusammenhang gebracht werden. Anstelle verschiedener Bakterienarten setzen wir die verschieden bearbeiteten Streptokokken. Es wird die Annahme einleuchtend sein, daß die von Anfang der Infektion an im heftigsten Kampf mit den leukocytären Abwehrkräften des Wirtsorganismus stehenden Mikroorganismen, auch an Zahl weit zurückbleibend, nur ein viel minderwertigeres Endo- oder Exotoxin liefern können. Jedenfalls geht aus diesen Befunden mit Sicherheit hervor, daß eine elektive Schädigung auch die lymphocytären Bestände treffen kann ohne Mitbeteiligung der Keimzentren in Form der auch in letzter Zeit viel erörterten Schädigungen. Dies widerspricht der von *Heilmann* und *Heiberg* vertretenen Ansicht, nach welcher gerade in den Keimzentren auf die Schädigung erfolgte Reaktionszonen zu erblicken wären.

Wir sehen dagegen, daß die Schädigung je nach ihrem Grad im ganzen Bereich der Lymphstränge sich ausdehnen kann. Dazu im Gegensatz die Keimzentren, welche fast immer nur einzeln innerhalb der Lymphstränge auftreten und der Sinn ihres Daseins nur darin bestehen kann, daß sie durch ihre regeneratorsche Tätigkeit zur Ausfüllung der durch den gesamten Lymphstrang getroffenen Schädigung entstandenen Verluste dienen. Damit wird auch klar, daß es sich hier nicht um ein unspezifisches Ersatzgewebe handelt (*Heinecke*), denn es dient ja gar nicht zur Auffüllung der entstandenen Lücken, und ist streng zu trennen von denjenigen, allerdings den Keimzentren sehr ähnlichen Bildern, die im Anschluß an Nekrosen sowohl in der Pulpa, wie auch im Lymphstrang in verhältnismäßig kurzer Zeit auftreten können.

Stellt man die Veränderungen in der Milz und Niere nebeneinander, so fällt die Parallelität auf, die in der Entwicklung der weißen Blutzellen in der Milz dem Auftreten leukocyitärer Reaktion (Absceß) in der Niere bei den gleichen Tieren besteht. Fehlende Myelopoese der Milz geht mit fehlender Reaktivität (Areaktivität) und starker Myelopoese in exsudativ-eitrigen Vorgängen einher. Es liegt nahe, diese Vorgänge in Beziehung zueinander zu setzen, indem man aus der Reaktion der Milz auf das gesamte leukopoetische Organsystem schließt und Darniederliegen bzw. Überschießen der leukopoetischen Reaktion in der Form der Entzündung im selbst nicht leukopoetischen Gebiet, also in der Niere, in Verbindung bringt. Wir glauben entgegen den neuen Vorstellungen von der Ortsständigkeit bisher stets als nicht Ortsständig angesprochener (exsudativer) Prozesse (*Moellendorf*), daß eine Verallgemeinerung nicht angezeigt ist und nur Unklarheiten schafft. Jedenfalls halten wir im vorliegenden Falle die entzündlichen Vorgänge in der Niere, die zu Absceßbildungen führen, nach wie vor für echt exsudative Vorgänge. Die Milz ist in diesem Falle das wichtigste Testorgan für die leukopoetischen Leistungen des ganzen Organismus. Das Ausbleiben einer leukocyitären Reaktion deckt sich mit früheren Befunden durch Benzol aleukocyitär gemachter Tiere, bei denen einerseits ein Ansteigen der Leukocytenzahl auch nach intravenöser Streptokokken- und Staphylokokkeneinspritzung ausbleibt, wie auch die entstandenen Schädigungen nur „das erste Stadium der Entzündung — Alteration zeigen“; vor allem fehlt die Entzündungszelle *Kat exochen*: die polymorphkernigen Leukocyten (*Veit*, *Ziegl. Beitr.* 68). Also, die Art der Reizbeantwortung hängt ab von dem Zustande des Grundgewebes oder Muttergewebes der Milz, resp. der blutbildenden Organe, und diese Reaktion ist für das Schicksal des betreffenden Organismus bestimmend. Trotz des Versagens der Leukocytenbildung sind andere Funktionen des Muttergewebes auch erhalten oder gar in weit gesteigertem Maße tätig, wie es an der hochgradigen Speicherung von Hämoglobin

siderin zum Ausdruck kommt. Hier liegt die Aufgabe vor, Ursache und Wirkung in ihrer grundsätzlichen Bedeutung auseinanderzuhalten. Es handelt sich hier um Zustände des Grundgewebes, welches zwar in voller Kraft seiner speichernden Fähigkeit steht, während seine myeloischen Fähigkeiten nicht entwickelt werden. Damit käme zunächst die enge, aber bisher keineswegs ergründete Beziehung zwischen den enger gefaßten Speichersystemen und blutbildenden Gewebe zum Ausdruck, namentlich auch in ihrer Abhängigkeit von äußeren Einflüssen wie die Ernährung. Das Hauptergebnis der in den letzten Jahren von *Kuczynski* durchgeführten Versuche über die Bedingung des Zellwachstums in den Gewebeskulturen besteht darin, daß dieses aufs innigste von der Gewebsernährung mit abhängt, eine grundsätzliche Vorstellung, die auch in den neuesten Untersuchungen *Carrels* auch im Gegensatz zu seinen früheren Theorien eine sachliche Bestätigung findet. Auf der anderen Seite läßt sich auch die Leukopenie nicht allein mit dem Begriffe der Chemotaxis erklären und die früher vertretene Anschauung *Naegelis* wird auch von *Marchand* in diesem Sinne angeführt: „Die Leukopenie, die vielfach auf eine negative Chemotaxis zurückgeführt worden ist, wurde nach der Auffassung *Naegelis* ebenfalls auf eine veränderte biologische Reaktion im Sinne einer quantitativen und qualitativen Veränderung der ganzen Markfunktion einer typischen Insuffizienz oder Hemmung der Zellbildung hingewiesen“ (Entzündung 348). Für weitere Erkenntnisse bieten diese Vorstellungen noch wenig Unterlagen, wenn auch bereits das in der Frage der Leukopenie oft herangeholte Beispiel der Typhusleukopenie von *Oeller* als eine auf Toxinwirkung beruhende immun-biologische Erscheinung zurückgeführt wird (Zeitschr. f. exper. Med.).

Bereits in unserer Röntgenarbeit haben wir die auffallende Feststellung machen müssen, daß die Hafertiere gegenüber den Eimasttieren eine starke Hämosiderose der Milz zeigen. Diese Befunde sind uns fast mit derselben Gesetzmäßigkeit im Laufe unserer Streptokokkenversuche entgegengetreten.

Da wir bei den unterernährten Tieren allein niemals auch annähernd so starke Hämosiderinwerte finden, wie bei Unterernährung in Verbindung mit Röntgen- oder Streptokokkenschädigung, andererseits dagegen die Eiweißtiere (Eimilchmast) trotz derselben Schädigung nur geringste Mengen färberisch darstellbaren Eisens in der Milz erkennen lassen (meistens völlig negativ), müssen in weiteren Versuchen die oben genannten beiden Einflüsse gegeneinander ausgewertet werden. Jedenfalls scheint es sich weder um eine einfache Hungerwirkung zu handeln, wie sicherlich auch bei der Pädatrophy und Unterernährung die Resistenzverminderung der Erythrocyten die hohen Hämosiderinwerte in der Milz allein nicht erklären können, noch handelt es sich um eine aus-

schließliche Wirkung der genannten Schädigungen, da sie unter Einwirkung eiweißreicher Fütterung, wie zunächst festgestellt, nicht zustande kommt. Daß die Hungerwirkung schon allein zum Zerfall von Erythrocyten und Hämosiderinspeicherung führt, zeigten die Untersuchungen von *Lubarsch* (Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 69), und damit stimmen auch seine am großen menschlichen Material gewonnenen Erfahrungen (*v. Schjerning*, Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege, Bd. VIII), sowie *seine* und *Pryms* Erfahrungen am Hungerödem verstorbener Opfer des Weltkrieges. Außer der Zerstörung roter Blutkörperchen ergab sich eine starke Gefäßschädigung, und beides wird von ihm auf einen Eiweißmangel zurückgeführt. Parallel mit unseren experimentellen Beobachtungen über die hochgradige Hämosiderinspeicherung der unterernährten Tiere bei weiterer Schädigung geht eine andere Beobachtung von *Lubarsch*, der bei unterernährten und am Fleckfieber verstorbenen Kriegsteilnehmern gleichfalls ungewöhnlich hochgradige Hämosiderose feststellen konnte. Die entscheidende Rolle des Eiweißstoffwechsels auf diese Vorgänge wird noch wahrscheinlicher gemacht durch die Tatsache, daß eine reichliche Eiweißfütterung auf diese Vorgänge eine hemmende Wirkung ausübt, wie sich das sowohl bei der Röntgen-, wie auch Streptokokkenschädigung ergeben hat. In der oben erwähnten Arbeit erblickt *Lubarsch* die Ursache der übermäßigen Hämosiderinspeicherung „in einer gewissen Schädigung der Parenchymzellen“, und nimmt „ein Festhalten und Liegenbleiben (Retention)“ an, das in Verbindung mit dem erhöhten Blutzerfall die hochgradige Eisenspeicherung bedingt. Wieweit aber der Grad der Eisenspeicherung von der Menge der zerfallenden Erythrocyten unabhängig ist, zeigt er am Beispiel der Milz der perniziösen Anämie, bei der nur ein mäßiger und unbeständiger Eisengehalt nachzuweisen ist. Damit haben wir aber die zwei Endglieder der Kette dieser Vorgänge erfaßt, nämlich auf der einen Seite den durch den Eiweißmangel bedingten Zustand der hochgradigen Hämosiderinspeicherung, auf der anderen Seite die durch Eiweißüberfütterung bedingte völlige Freiheit von Hämosiderin. Diese durch Ernährungseinflüsse bedingten Zustände greifen aber in andere Komplexe des Organismus über und stellen namentlich in unserem Falle gewisse Beziehungen zum blutbildenden Apparat in den Vordergrund. Die vorangehenden Untersuchungen zeigen, wie folgerichtig die Befunde der Hämosiderose mit dem Versagen der Leukopoese einhergehen und die hochgradigen Speichervorgänge in einer zellarmen Umwelt vor sich gehen. Auf der anderen Seite bedingt die vor Hämosiderinspeicherung schützende Eiweißfütterung einen hyperplastischen Zustand des ganzen blutbildenden Apparates und wir konnten bereits in unserer Röntgenarbeit sagen, daß „der zellige hyperplastische Zustand die mittelbare



Hämolyse der Erythrocyten in der Milz unter der Strahlenwirkung nicht begünstigt, vielleicht hemmt oder unterdrückt“ (S. 150). Naturgemäß läßt sich schwer prüfen, wieweit die verschiedenen Schädigungen an dem über den Hungereinfluß hinausgehenden primären Untergang der Erythrocyten beteiligt sind, und bei der Kleinheit der Versuchstiere haben wir zunächst unterlassen, die hier möglichenfalls in Betracht zu ziehenden Einflüsse (Erythrocytenresistenz, Cholesteringehalt) weiter zu verfolgen.

Trotz ihrer grundsätzlichen Bedeutung sollen die Milzbefunde der Staphylokokkenversuche nur kurz gestreift werden.

Wegen ihrer Wichtigkeit soll zuerst die Tatsache der meist nur ganz bescheidenen Myelopoese in der Milz hervorgehoben werden. Gewisse Anstrengungen sind auch hier wahrzunehmen, die sich in der herdförmigen Erscheinung meist oxyphil gekörnter, großer Zellen mit eingebuchtetem Kern vom Typus der Myelocyten oder Myeloblasten äußert. Aber weiter kommt es selten und dem entspricht die äußerst bescheidene Zahl der Leukocyten innerhalb der Capillaren nach dem erfolgten Kollaps in der Niere. Bei so ausgesprochenen Eitererregern, wie die Staphylokokken in noch so „avirulentem Stadium“, wäre es nicht am Platze, sie allein für das Zustandekommen dieser abgeschwächten Reaktion verantwortlich zu machen. Vielmehr handelt es sich hier auch um Unfähigkeit des Organismus, eine kräftige leukocytaire Reaktion hervorzubringen. In Anbetracht der gleich zu schildernden Befunde muß jedoch gefragt werden, ob diese mangelhafte Leukopoese auch in diesem Falle gleich der Streptokokken-A-Gruppe zu beurteilen ist. Im Gegensatz der reticulo-lymphocytär gestalteten Milzen der A- bzw. lymphomyelocytären Typus der C-Gruppe erfolgte hier ein weitgehender Umschlag in der Richtung lymphoblastischer Beschaffenheit der ganzen Milzstruktur. Es bestehen große ausgedehnte Keimzentren innerhalb der gut entwickelten Lymphstränge. Dazu kräftige subkapsuläre und paratrabekuläre Züge lymphoblastischer Zellen von gleichem Aussehen wie innerhalb der Keimzentren. Neben den großen reticulären Zellen treten die kleinen pyknotischen Zellen stark zurück, obwohl die ausgesprochene Erythropoese sowie die unzählbaren Mitosen deutlich zeigen, daß das ganze Muttergewebe in lebhafter Bewegung und wahrscheinlich auch Funktionssteigerung sich befindet.

Hier müssen wir die Frage aufwerfen, ob diese weitere Verschiedenheit der Reaktionsweise lediglich durch die Verschiedenheit des Tiermaterials bedingt ist oder auch die Art der Erreger zur Entfaltung so einseitiger Reaktion geführt hat. Der verhältnismäßig rasch bewirkte Untergang der eingespritzten Staphylokokken kann einer parenteralen Reizung durch ihre Abbauprodukte gleichgesetzt werden, ohne ausgehnteren Gewebsuntergang, welche schon allein auf die Leukopoese fördernd wirken würde.

Um diese Fragen mit der nötigen Genauigkeit beantworten zu können, müssen an größerem Tiermaterial weitere Erhebungen gemacht werden. Die Tiere der Staphylokokkenversuche entstammen einer anderen Zucht und da an derselben die Streptokokkenwirkung nicht verglichen wurde, können die Ergebnisse dieser beiden Versuche gegeneinander nicht ausgewertet werden.

#### *Zusammenfassung.*

1. Durch Unterernährung (Hunger- und Durstwirkung) werden weiße Mäuse der Fähigkeit, Zellreaktionen in der Niere hervorzu- bringen, beraubt und zeigen auch in der biologischen Reaktionsweise weitgehende Widerstandslosigkeit gegenüber den ausreichend ernähr- ten Vergleichstieren.

2. Gleichlaufend damit zeigen die Milzen der unterernährten Tiere eine weitgehende Zellarmut und eine mangelhafte Ausreifung der Zelltypen. Die Fähigkeit zur Bildung weißer Blutzellen, namentlich der myeloischen Reihe ist bei den Hungertieren fast vollkommen auf- gehoben, während sie bei den ausreichend ernährten Tieren üppig ist.

3. Die eiweißreich gefütterten Tiere zeigen keine Hämosiderin- speicherung in der Milz gegenüber den gleichmäßig infizierten Strepto- kokkentieren, welche sowohl in den Reticulumzellen der Lymph- knötenchen, wie auch in der ganzen Pulpa, besonders stark in dieser, hochgradige Hämosiderinspeicherung erkennen lassen, und übertreffen weitgehend diejenigen Werte, welche bei unterernährten, nicht infizierten Vergleichstieren gefunden worden sind.

4. In den fortgeschrittenen Stadien kann sich die Streptokokken- infektion in allen Teilen der Niere lokalisieren, wie auch isolierte Ver- änderungen in den dem Becken benachbarten Markabschnitten hervor- rufen, wodurch die Bilder vom Becken ausgehender, aufsteigender Vor- gänge vorgetäuscht werden können.

5. Aus dem Harn an Pyodermie leidender 2 Säuglinge gezüchtete Staphylokokken haben bei der weißen Maus Nierenveränderungen hervorgerufen, die sich in erster Linie am Gefäß- und Epithelapparat abspielen und sowohl in Rinde wie auch in der Marksubstanz zu zahl- reichen kleinen Schrumpferden führen kann, wie sie in den Nieren verstorbener Säuglinge häufig anzutreffen sind.

---