

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Laboratorium des Veterinärwesens in Hamburg.)

## Untersuchungen über die Histogenese des Nierentuberkels.

Von

Amtstierarzt Dr. Claußen.

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 13. Mai 1927.)

Die ersten grundlegenden Untersuchungen über den histologischen Aufbau des Tuberkels hat *Baumgarten*<sup>1)</sup> ausgeführt, und es ist sein Verdienst, als erster nachgewiesen zu haben, daß die zelligen Bestandteile des Tuberkels aus gewucherten Gewebszellen bestehen und nicht, wie man bisher geglaubt hatte, aus eingewanderten weißen Blutzellen. *Baumgarten* untersuchte experimentell erzeugte Tuberkel in den Nieren von Kaninchen, die nach Verimpfung von bakterienhaltigem Material in die Blutbahn entstanden waren. Die eingespritzten Tuberkelbacillen hatten sich teils in den Glomerulis, teils in den Tubulis contortis angesiedelt, wo sie Mitosen in den Zellen der Gefäßschlingen und besonders zahlreich in den Epithelien der Harnkanälchen verursachten und diese zu epitheloiden Zellen umwandelten, weshalb dem Tubulusepithel eine Hauptbedeutung bei der Bildung der zelligen Elemente des Nierentuberkels beigemessen wurde.

Die Befunde *Baumgartens* sind von verschiedenen Autoren nachgeprüft, von denen *Borrel*<sup>2</sup> und *Buday*<sup>3</sup> kurz erwähnt werden sollen. Auch diese Forscher spritzten Kaninchen Tuberkelbacillen in die Blutbahn und erhielten hiernach in den Nieren der Versuchstiere zahlreiche embolische Tuberkel. *Borrel* fand nun Kernteilungen äußerst selten, und kommt zusammenfassend zu dem Ergebnis, daß die tuberkulöse Wucherung lymphatischen Ursprunges sei und sich hauptsächlich im Zwischengewebe der Nieren abspiele. Die Epithelien der Harnkanälchen spielen nach *Borrel* bei der Bildung der Tuberkel keine Rolle, und er wundert sich, daß *Baumgarten* zu den gegenteiligen Befunden gekommen ist. *Buday* sah die ersten zelligen Bestandteile des Tuberkels sich im Innern der Glomerulusschlingen als Gruppen von Epitheloid- und Riesenzellen ausbilden, außerdem beobachtete er stets Tuberkelbildung im interlobulären Gewebe. Kernteilungen konnte er nur ganz selten finden. In vielen Nierenkanälchen, welche innerhalb

der Herde im Zwischengewebe lagen, fand ferner eine Vermehrung des Epithels statt, so daß einzelne Tubuli mit gewucherten Zellen ausgefüllt erschienen. „Diese könnten so als zellige Elemente des Tuberkels angesehen werden, wenngleich sie auch nicht als eigentliche Epitheloidzellen zu bewerten wären.“

Ähnliche Untersuchungsergebnisse sind noch mehrfach erzielt worden, so daß Übereinstimmung darüber herrscht, daß bei der experimentell erzeugten Nierentuberkulose in erster Linie spezifische Veränderungen in den Glomerulis entstehen, welche im Anschluß an Tuberkelbacillenembolien in Gestalt von Zellwucherung in den Gefäßschlingen auftreten. Ferner kommt es im interstitiellen Nierengewebe zur Bildung von Tuberkelherden. *Baumgarten* will außerdem noch gesehen haben, daß die tuberkulösen Herde sich mit Vorliebe von den Epithelien der Harnkanälchen aus entwickeln, und er spricht diesen daher eine besondere Bedeutung bei der Bildung der zelligen Bestandteile der Tuberkel zu.

Bezüglich der Frage, ob die bei der experimentell erzeugten Nierentuberkulose gefundenen Verhältnisse — ausgedehnte Embolien von Tuberkelbacillen in den Schlingen der Glomerulis — ohne weiteres auf die durch natürliche Infektion zustande kommende tuberkulöse Erkrankung der Nieren zu übertragen sind, hat anscheinend schon *Buday* Zweifel gehegt, wenn er an einer Stelle seiner Arbeit hervorhebt, daß es sich bei der Infektion der Versuchstiere auf dem Wege der Blutbahn nicht vermeiden lasse, daß die einzuspritzende Flüssigkeit trotz sorgfältigster Verreibung immer noch Häufchen zusammengeklebter Bacillen enthalte. Diese könnten natürlich leicht in den Schlingen der Glomeruli stecken bleiben, während einzelne Bakterien ohne Schwierigkeit hindurchschlüpfen würden. Nun muß man schon beim Menschen, abgesehen von den Fällen akuter Miliartuberkulose, nach *Stoerk*<sup>4</sup> annehmen, „daß die Tuberkelbacillen in der weit überwiegenden Überzahl der Fälle als Einzelexemplare oder in aller kleinsten Gruppen, also gewissermaßen in spärlichster Aufschwemmung in der Blutflüssigkeit befindlich, in die Niere eintreten“, und beim Rind und Schwein liegen die Verhältnisse derart, wie *Nieberle*<sup>5</sup> gezeigt hat, daß auch die Miliartuberkulose nur als subakute oder chronische fortschreitende Allgemeintuberkulose zu betrachten ist und daher immer nur eine verhältnismäßig geringe Menge von Tuberkelbacillen im Blute kreisen. In den Nieren dieser Tiere sind daher Bakterienembolien in den Glomerulis nicht zu erwarten, und *Nieberle* konnte beim Schwein und Verfasser<sup>6</sup> schon früher beim Rind auch keine primären, im Anschluß an Embolien entstandene Tuberkelherde in den Nierenkörperchen feststellen.

Eingehende Untersuchungen über die Entwicklung des Nierentuberkels bei unseren Haustieren sind nun so gut wie gar nicht ange-

stellt, nur *Moser*<sup>7</sup> berichtet über Untersuchungen tuberkulöser Nieren von Schlachtrindern, bei denen er die ersten Anfänge der Tuberkulose sowohl in den Glomerulis als auch „in irgend einem Abschnitt des Röhrensystems“ gesehen haben will; „primäre Veränderungen des interstitiellen Gewebes“ konnte er dagegen niemals feststellen; *Moser* schreibt weiter, daß er die Befunde *Baumgartens* „in jeder Richtung bestätigen“ könne, und betont besonders den Anteil, den die Nierenepithelien an dem Aufbau der Tuberkel hätten, indem sie sich stark vermehrten und zu epitheloiden Zellen umwandelten, so daß „gewundene Harnkanälchen, Schleifen und Sammelröhren stellenweise das Bild solider Epitheloidzellzyylinder zeigen“. Die Tuberkel werden dann noch in „feste und lockere“ unterschieden; die lockeren bestehen ausschließlich aus „polygonalen, epitheloiden Zellen“, während sich in den festen Tuberkeln „Leukocyten in wechselnder Menge“ finden.

*Moser* hat zu seinen Untersuchungen Rindernieren verwandt, welche häufig bereits weitgehende tuberkulöse Veränderungen aufwiesen, so waren nach seinen eigenen Angaben einzelne Nierenläppchen ganz oder zum großen Teil grauweiß verfärbt, und von der Rinde zogen sich schmale graue Streifen durch das Mark oft bis zur Papille hin, wo dann käsige Herde sich befanden. Nun pflegen in den Rindernieren nicht selten tuberkulöse Herde in der Markschiebt aufzutreten, welche sich durch peripheres Wachstum über eine ganze Nierenpyramide ausbreiten können; von dem Markherde aus schiebt sich der Prozeß infolge Harnstauung streifenförmig in die Rindenschicht vor und kann so nach und nach einen ganzen Renkulus ergreifen. Diese sekundären tuberkulösen Veränderungen sind regelmäßig mit mehr oder weniger ausgedehnten chronisch-entzündlichen Prozessen vergesellschaftet<sup>8</sup>. Nach der Beschreibung *Mosers* muß man annehmen, daß ihm solches Material vorgelegen hat; bei Nieren mit derartigen tuberkulösen Veränderungen dürfte es aber sehr schwer fallen, wenn nicht unmöglich sein, die ersten feinen Veränderungen einer tuberkulösen Infektion und ihren genauen Sitz festzustellen. Beim Durchlesen der *Moserschen* Arbeit und beim Betrachten der beigelegten Abbildungen vermag man sich daher auch nicht ohne weiteres von der Berechtigung seiner Schlußfolgerungen hinsichtlich der Entstehung des Nierentuberkels zu überzeugen; eine Nachprüfung dürfte daher um so mehr geboten sein, als *Henschen*<sup>8</sup>) die Ergebnisse der *Moserschen* Untersuchungen unverändert in das Handbuch der pathologischen Anatomie von *Joest* übernommen hat.

*Untersuchungsmaterial und Technik.* Die zur Untersuchung gekommenen Nieren stammen von Hamburger Schlachtungen, bei der Sammlung des Materials ist mir Herr Dr. *Stolpe* in liebenswürdiger Weise behilflich gewesen, wofür zu danken ich an dieser Stelle nicht unterlassen möchte. Untersucht wurden Nieren

von an generalisierter Tuberkulose (Miliartuberkulose) erkrankten Schweinen und Rindern, deren Rindenschicht mit miliaren Tuberkelherden mehr oder weniger durchsetzt war. Da sich bei den Voruntersuchungen bald herausstellte, daß nur Nieren mit nicht zu zahlreichen, möglichst feinen Herden eindeutige mikroskopische Befunde ergaben, wurden solche Fälle ausgesucht, die hauptsächlich submiliare, oft erst bei Lupenbetrachtung deutlich erkennbare Herde enthielten.

Die ausgewählten Organstückchen wurden in der üblichen Weise in Formol gehärtet und in Paraffin eingebettet, die in der Dicke von  $5\mu$  hergestellten Schnitte nach van Gieson, mit Hämatoxylin-Eosin und auf Tuberkelbacillen gefärbt. Auch wurden Gefrierschnitte angefertigt und mit Sudan auf Fett gefärbt. Die schönsten Zellbilder erhielt ich bei van Gieson-Färbung nach Vorfärben mit Eisenhämatoxylin. Um die Tuberkelherde in ganzem Umfange erfassen zu können, wurden vielfach Serienschnitte angefertigt. Zur Vermeidung von Wiederholungen sind die Fälle, welche übereinstimmende Befunde ergaben, zusammengefaßt beschrieben. S. bezeichnet Schwein, R. Rind.

*Fälle R. 8, S. 1 und 8.*

*Makroskopischer Befund.* R. 8. Nieren eines etwa 5 Monate alten Jungrindes, beiderseitig in der Rindenschicht fast eines jeden Renkulus teils kaum mit bloßem Auge sichtbare, teils submiliare bis miliare, grauweiße, nicht durchscheinende Pünktchen in mäßiger Anzahl, nicht selten von einem feinen roten Hof umsäumt. Außerdem akute Miliartuberkulose der Lunge, beide Lungenflügel aufgetrieben und in unregelmäßiger Anordnung übersät mit feinsten durchsichtigen Knötchen und miliaren Blutungspunkten; weichkäsige Herde in der Leber, den Darmbein-, Lenden-, Kniefalten- und Buglymphknoten.

S. 1. (S. 8, s. nächste Fälle). In beiden Nieren die Rinde stellenweise dicht besetzt mit feinsten, kaum mit bloßem Auge erkennbaren grauen Herdchen, daneben zahlreiche miliare Blutungspunkte. In der Lunge akute Miliartuberkulose, Spitzenlappen übersät mit miliaren, wasserklaren Knötchen, die gleichen Herde am stumpfen Rande der Hauptlappen, außerdem, überall im Gewebe unregelmäßig verstreut, submiliare bis miliare Blutungspunkte. Zahlreiche meist verkäste Tuberkel in der Leber, weichkäsige Herde in den Bug- und Darmbeinlymphknoten.

*Mikroskopischer Befund.* Schon im Übersichtsbilde fallen einzelne kleine zellige Herde auf, welche den Umfang eines Glomerulus nur selten überschreiten und stets im Zwischengewebe der Nierenkanälchen liegen (Abb. 1 und 2). Die kleinsten Herde lassen sich in Serien von 20—25 etwa  $5\mu$  dicken Schnitten restlos erfassen, haben also einen Durchmesser von 100—125  $\mu$ . Untersucht man näher, so findet man an den betreffenden Stellen die völlig normal aussehenden Schlingen einer Anzahl Tubuli auseinandergedrängt und den so entstandenen Zwischenraum von Zellen verschiedener Art ausgefüllt (Abb. 3, 4, 5). In der Mehrzahl sind es Epitheloidzellen mit bläschenförmigen Kernen verschiedener Größe und Gestalt. Die Größe der Kerne beträgt stets das Mehrfache eines Lymphocyten, die Gestalt ist bald rundlich, bald vieleckig, hin und wieder zeigen die Kerne auch einen keulenförmigen Fortsatz oder eine Einbuchtung. Sie besitzen eine deutliche chromatinhaltige Membran und einen oder mehrere feinere und gröbere Nucleoli bzw. Chromatinklumpchen, welche oft eine Verbindung untereinander durch feinste Chromatinfäden zeigen. Soweit ein Zelleib erkennbar, zeigt er unregelmäßige Gestalt und steht zuweilen mit benachbarten Zellen durch Fortsätze in Verbindung. Ganz vereinzelt findet man auch eine Zelle mit Kernteilungsfigur. Zwischen den Epitheloidzellen unregelmäßig zerstreut und in der Minderzahl tiefdunkel gefärbte Lymphocyten, hin und wieder auch ein paar Fibroblasten mit hellen, unregelmäßig-eckigen Kernen. Zwischen den zelligen Massen sichtbare

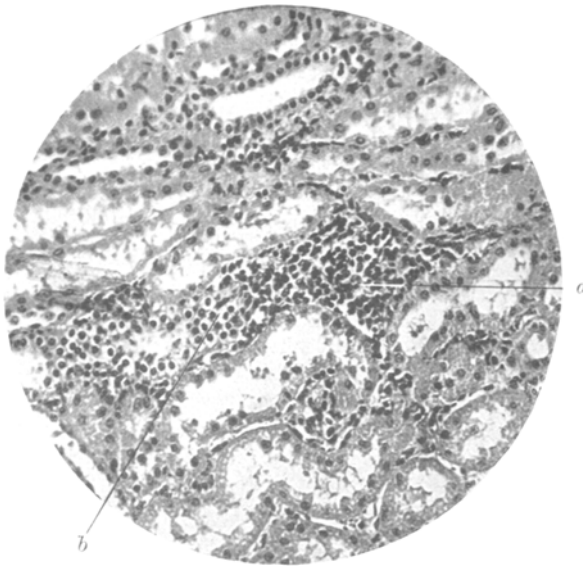


Abb. 1. Schnitt durch die Nierenrinde von R. 8. Bei *a* die ersten Anfänge tub. Veränderung in Gestalt eines kleinen Zellherdes im Zwischengewebe. *b* = Flächenbild eines Harnkanälchens. Vergr. Zeiss, Obj. D. Ok. 2.

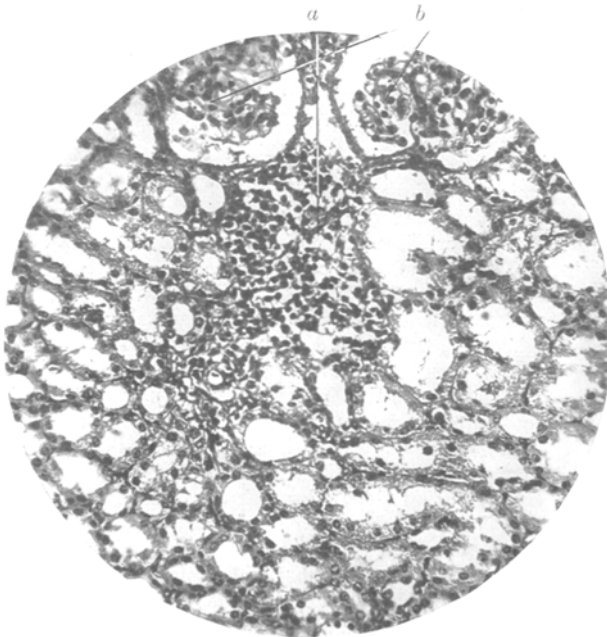


Abb. 2. Schnitt durch die Nierenrinde von S. 8. Bei *a* ein gleicher Herd wie in Abb. 1. *b* = Zwei Glomeruli. Vergr. Zeiss, Obj. D. Ok. 2.

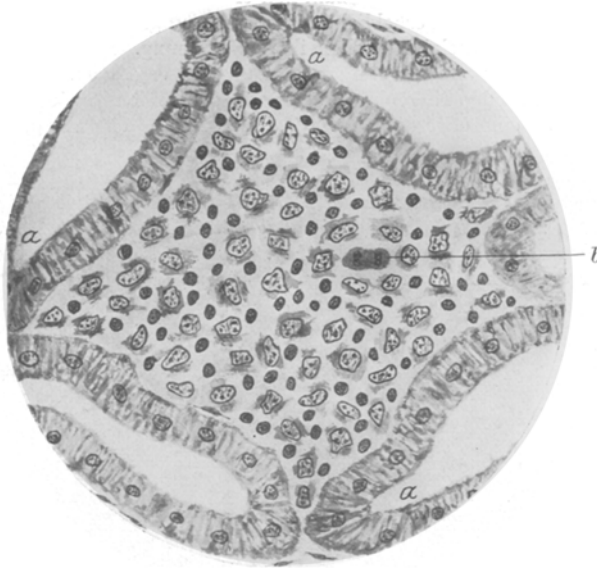


Abb. 3. Herd *a* in Abb. 1 bei stärkster Vergrößerung. *a* = Durch tub. Zellwucherung im Zwischen-  
gewebe auseinandergedrängte Harnkanälchen. Die Zellen bestehen zur Hauptsache aus Epitheloid-  
zellen — bei *b* eine Mitose — und eingestreuten Lymphocyten. Vergr. Zeiss,  $\frac{1}{12}$  Ölimm. Ok. 4.

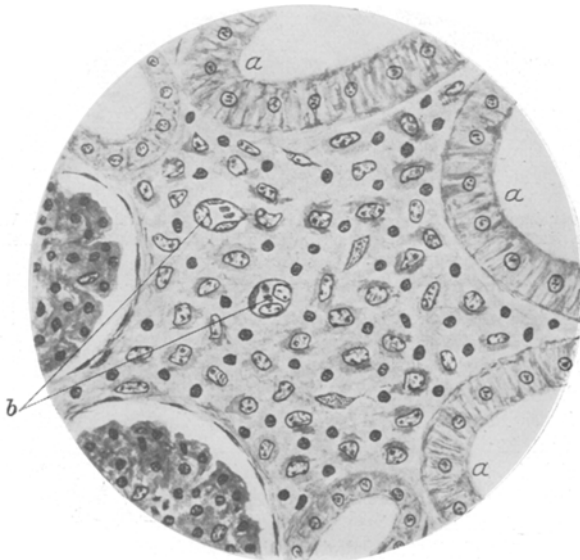


Abb. 4. Herd *a* in Abb. 2 bei stärkster Vergrößerung. *a* = Harnkanälchen; *b* = zwei Capillargefäße,  
deren Endothelien zum Teil in Epitheloidzellen umgewandelt sind. Die Zellen des tub. Herdes sind  
die gleichen wie in Abb. 3. Vergr. Zeiss,  $\frac{1}{12}$  Ölimm. Ok. 4.

intertubuläre Capillargefäße sind zum Teil erweitert, die Kerne ihrer Endothelien in der Mehrzahl, zum Teil erheblich, aufgebläht und gleichen so in Form und Aussehen völlig den epitheloiden Zellen ihrer Umgebung. Herde, denen der Raum zwischen den auseinandergedrängten Tubulis zu eng geworden ist, haben die zunächst angrenzenden Nierenkanälchen in ihren Bereich hineingezogen, und man findet dann die eine oder die andere Tubulusschlinge eng von den gewucherten Zellmassen umschlossen.

*Fälle S. 2 und 3, S. 6—8, S. 10 und S. 4.*

*Makroskopischer Befund:* In der Rinde beider Nieren, teils gleichmäßig, teils unregelmäßig zerstreut, in kleinerer und größerer Anzahl submiliare bis miliare, nicht durchscheinende, grauweiße Punkte. Daneben Tuberkulose der Lunge, entweder über das ganze Organ mehr oder weniger gleichmäßig verstreute miliare,

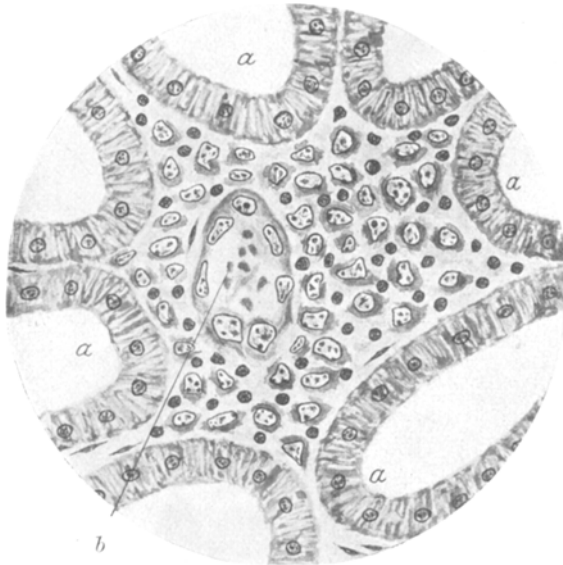


Abb. 5. Ein weiterer 'jüngster' tub. Herd aus R. 8 bei stärkster Vergrößerung. *a* = Wie in Abb. 3 und 4; *b* = Ein erweitertes Capillargefäß, dessen sämtliche Endothelien zu Epitheloidzellen geworden sind. Vergr. Zeiss,  $\frac{1}{12}$  Ölimm. Ok. 4.

oft durchscheinende Knötchen ohne zentrale Trübung oder herdförmige tuberkulöse Pneumonie in Gestalt von grauweißen, bis nußkerngroßen Knoten mit speckig glänzender Schnittfläche. Außerdem tuberkulöse Herde abwechselnd in Leber, Milz und verschiedenen Körperlymphknoten.

*Mikroskopischer Befund.* In fast jedem Schnitt in der Nierenrinde zwischen den im Quer- und Längsschnitt getroffenen Harnkanälchen einzelne Tuberkelherde, welche sich in Serien von 50—70 Schnitten von 5  $\mu$  Dicke in ganzem Umfange aufteilen lassen, demnach einen Durchmesser von etwa 250—350  $\mu$  haben. Die einzelnen Schnitte zeigen verschiedene Bilder; so zeigt ein durch die Kuppe eines Tuberkels geführter Schnitt bei schwacher Vergrößerung zunächst nur einen umschriebenen Herd zelliger Infiltration (Abb. 6). Bei näherer Untersuchung findet man eine Anzahl Nierenkanälchen beiseite gedrängt oder überwuchert von zum größten Teil Lymphocyten, zwischen denen einzelne Epi-

theloidzellen und ganz vereinzelt auch ein polymorphkerniger Leukocyt eingestreut liegen.

In den nächstfolgenden Schnitten ändert sich das Bild allmählich, indem die Epitheloidzellen, besonders in der Mitte des Herdes, an Zahl ständig zunehmen und die Lymphocyten dementsprechend zur Seite rücken, wo sie als mehr oder weniger breiter dunkler Zellmantel die hellere Mitte umgeben. Die Epitheloidzellen besitzen oft reichlich Cytoplasma. Die Umrisse ihres Zelleibes sind unregelmäßig und nicht genau abzugrenzen, da die einzelnen Zellen vielfach durch Ausläufer und Brücken miteinander in Verbindung stehen.

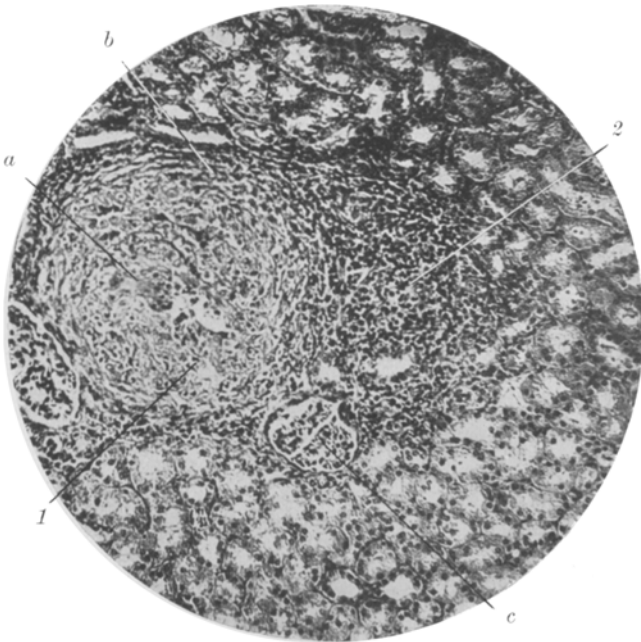


Abb. 6. Zwei vollentwickelte Epitheloidzelltuberkel der Nierenrinde (1 und 2) unmittelbar nebeneinander. Beim ersten geht der Schnitt durch die Mitte des Herdes. *a* = Epitheloidzellenzone; *b* = Schmäler Lymphocytenaum. Bei Herd 2 ist nur die Kuppe getroffen; man sieht, wie hier die Lymphocyten (die kleinen dunklen Punkte) das Bild beherrschen. *c* = Glomerulus. Vergr. Zeiss, Obj. A. Ok. 4.

Mit etwa dem 30. Serienschnitt ist die Mitte des Herdes erreicht, seine Hauptmasse bilden jetzt die Epitheloidzellen, während die Lymphocyten sich hauptsächlich auf einen meist schmalen Saum der Peripherie beschränken, wo zwischen ihnen auch Fibroblasten und zarte kollagene Fasern in wechselnder Menge auftreten (Abb. 6). Die Epitheloidzellen zeichnen sich oft durch stark geblähte und besonders helle Kerne aus, ihr Cytoplasma bildet auch hier, vornehmlich in der Mitte, ein mehr oder weniger deutliches Syncytium. Zwischen ihnen stets vereinzelt Lymphocyten, hin und wieder auch ein Leukocyt und einzelne kollagene Fasern. Riesenzellen sind nur äußerst spärlich vorhanden, nur hin und wieder enthält ein Herd eine einzige Zelle dieser Art.

Innerhalb der Zone der epitheloiden Zellen die Nierenkanälchen völlig geschwunden und nur im Bereich des peripheren Lymphocytenwalles noch mehr



oder weniger erhalten. Einzelne von ihnen zusammengedrückt, ihre Epithelien abgeplattet, andere enthalten im Lumen Zylinder aus Lymphocyten, vereinzelt auch homogene Gerinnungsmassen. Das normal trübe und leicht gestreift aussehende Cytoplasma der Epithelien meist hell und durchsichtig, die Kerne gebläht und wesentlich heller als normal. Ist ein ziemlich umfangreicher Lymphocytenwall vorhanden — z. B. beim Zusammentreffen zweier benachbarter Herde oder bei Konglomerattuberkeln —, so findet man an verschiedenen Tubulis die Membrana propria streckenweise geschwunden und einzelne Lymphocyten zwischen die Epithelzellen eingedrungen. Vereinzelt ist die Wand eines Tubulus an einer Stelle in toto zerstört, und Lymphocyten aus der Umgebung sind durch

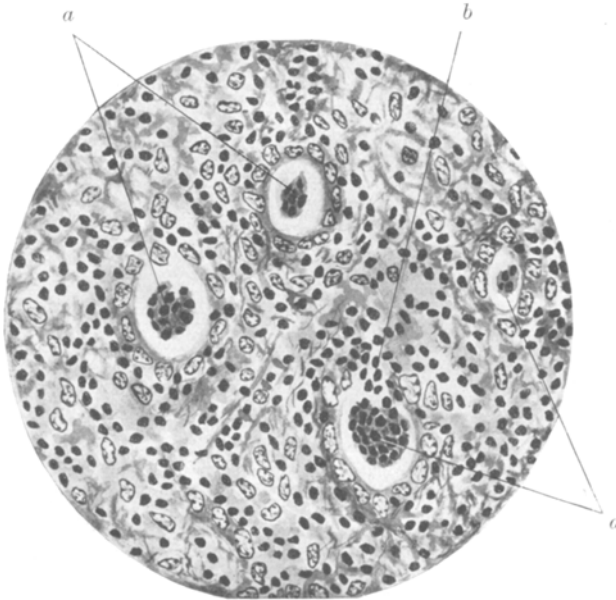


Abb. 7. Schnitt durch den Lymphocytenaum eines Konglomerattuberkels. *a* = Mit Zylindern aus Lymphocyten angefüllte Harnkanälchen. Die Basalmembran der Tubuli ist zum größten Teil zerstört, zwischen die Epithelien sieht man einzelne Lymphocyten eingedrungen, die Kerne der Epithelien sind zu bläschenförmigen Gebilden umgewandelt, die völlig den Epitheloidzellen der Umgebung (die hellkernigen Zellen) gleichen; *b* = Lücke in der Wand eines Harnkanälchens, durch welche Lymphocyten ins Lumen eindringen. Vergr. Zeiss,  $\frac{1}{12}$  Ölimm. Ok. 2.

die so entstandene Lücke ins Lumen eingedrungen, wo sie sich zu Zellzylindern zusammengeballt haben. Die Epithelkerne dieser Nierenkanälchen besonders stark gebläht und sehr hell, so daß sie den Epitheloidzellen der Umgebung mehr oder weniger völlig gleichen (Abb. 7). Eine Vermehrung oder Wucherung der Epithelien einzelner Tubuli oder solche mit mehrschichtigem Epithel sind in keinem Präparat festzustellen.

Neben tuberkulösen Einzelherden finden sich in den Schnitten des Falles S. 4 aus verschiedenen Herden zusammengesetzte Konglomerattuberkel mit einzelnen oder mehreren Riesenzellen, in welchen sich hin und wieder ein Tuberkelbacillus nachweisen läßt. Innerhalb dieser oft umfangreichen Gebiete tuberkulöser Veränderungen stets zahlreiche Reste von Nierenkanälchen, deren Epithelien die gleichen Abweichungen zeigen, wie sie weiter oben beschrieben sind,

nirgends jedoch eine Wucherung dieser Zellen. Die von dem tuberkulösen Gewebe umschlossenen Glomeruli in der Regel unversehrt, nur in einem Schnitte ist die Kapsel eines Nierenkörperchens an einer Stelle zerstört, und man sieht, wie von hier aus die tuberkulöse Wucherung der Nachbarschaft ins Innere der Kapsel hineinwächst und die zunächstgelegenen Gefäßschlingen zerstört bzw. deren Epithelien in Epitheloidzellen umgewandelt hat. Nierenkörperchen mit primären tuberkulösen Veränderungen — Zellwucherungen innerhalb der Gefäßschlingen bei unversehrter Kapsel — hier ebensowenig wie in den bisher abgehandelten Fällen. Die Konglomerattuberkel durchweg durch einen Ring kollagener Fasern gegen die Nachbarschaft abgegrenzt. Zuweilen in ihrer näheren und weiteren Um-

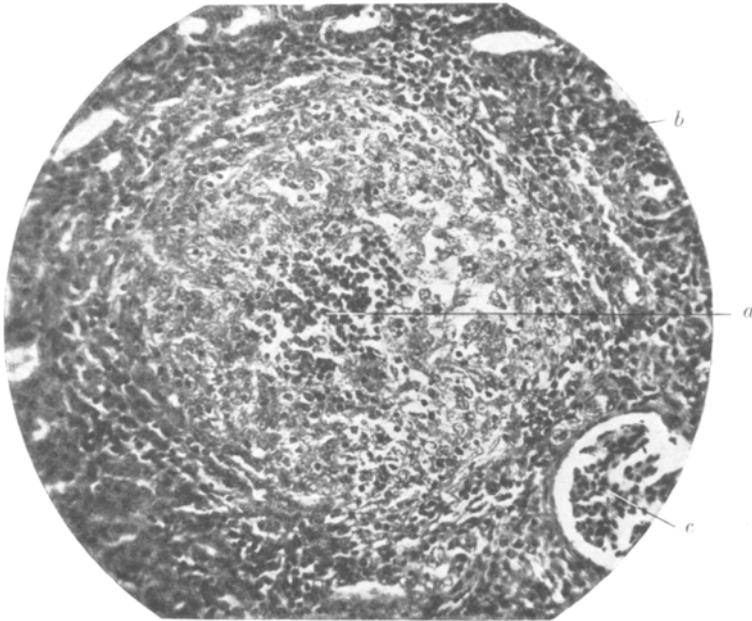


Abb. 8. Schnitt durch die Mitte eines Epitheloidzelltuberkels mit beginnenden regressiven Veränderungen. *a* = Leukocytenhaufen im Zentrum der Epitheloidzellenzone; *b* = Schwacher peripherer Lymphocytensaum; *c* = Glomerulus. Vergr. Zeiss, Obj. D. Ok. 2.

gebung ausgesprochene entzündlich-proliferative Vorgänge, starke Wucherung des Zwischenbindegewebes auf Kosten des funktionellen Nierenparenchyms.

*Fälle 5, 9, 11, 12.*

Makroskopischer Befund stimmt mehr oder weniger mit den vorigen Fällen überein.

*Mikroskopischer Befund.* Neben Epitheloidzelltuberkeln, wie sie vorstehend beschrieben, verschiedentlich Herde mit dichten Haufen polymorphkerniger Leukocyten in der Zone der Epitheloidzellen; jene heben sich durch stark gefärbte hantel-, nieren-, kugel- und hufeisenförmige Kerne scharf von ihrer hellen Umgebung ab und können mitunter so dicht liegen, daß in ihrem Bereiche die Epitheloidzellen mehr oder weniger überdeckt werden (Abb. 8). Ihre Hauptmasse beschränkt sich auf die Mitte des Tuberkels, nach dem Rande zu werden sie immer spärlicher, und im äußersten Rande fehlen sie fast gänzlich. Stellenweise

zeigen die Kerne einzelner Leukocyten pyknotische Erscheinungen, und die Zellen in ihrer unmittelbaren Umgebung haben sich nur verwaschen gefärbt. In Sudanpräparaten treten im Cytoplasma dieser Zellen feinste Fettröpfchen auf. Andere Tuberkelherde lassen in ihrer Mitte keinerlei Zellstruktur mehr erkennen, man findet hier eine mehr oder minder große, verwaschen gefärbte Fläche, in der sich höchstens noch einzelne Kerntrümmer durch die dunkle Färbung ihres Chromatins bemerkbar machen (Abb. 9). Am Rande dieser Bezirke kann ein mehr oder minder breiter Wall polymorphkerniger Leukocyten mit zum großen Teil pyknotischen Kernen erhalten sein, die Leukocyten können aber auch vollständig

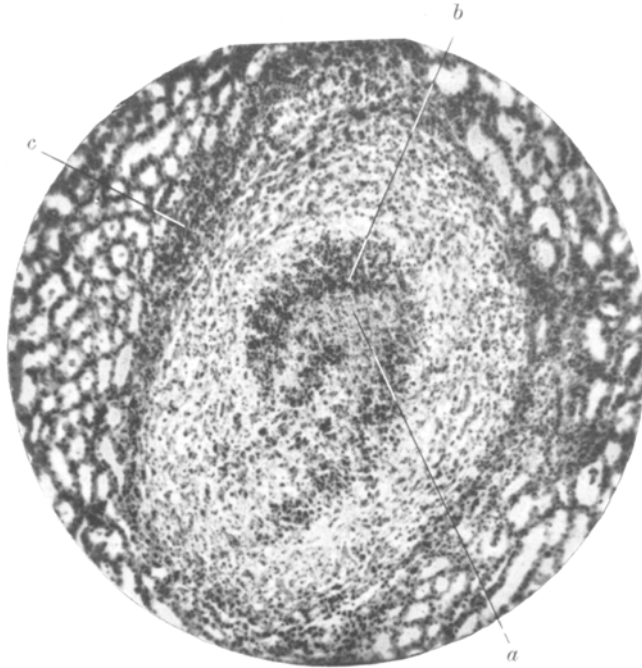


Abb. 9. Schnitt durch einen Epitheloidzelltuberkel mit vorgeschrittener Nekrose (Verkäsung). *a* = Nekrosebezirk im Zentrum der Epitheloidzellenzone, umgeben von einem breiten Leukocytenwall *b*. *c* = Lymphocytenaum mit kollagenen Fasern durchsetzt. Vergr. Zeiss, Obj. A. Ok. 2. Balgauszug 80 cm.

fehlen, und derartige Herde bestehen dann zur Hauptsache nur noch aus strukturenlosen Massen, in denen feine Fetttropfen in wechselnder Menge nachzuweisen sind. Ein peripher meist noch erhaltener Rest von Epitheloidzellen besitzt auffallend helle, chromatinarme Kerne, zwischen ihnen zahlreiche Fibroblasten und netzförmig sich verzweigende kollagene Fasern, die sich ganz außerhalb zu einem mehr oder weniger ausgesprochenen, mit Lymphocyten durchsetzten Ring verdichten.

#### *Fälle R. 1—7.*

*Makroskopisch.* In der Rinde zahlreicher Renkuli beider Nieren in wechselnder Menge submiliare und miliare gelbliche Knötchen. Daneben stets mehr oder minder hochgradige tuberkulöse Veränderungen in der Lunge (tuberkulöse Bronchitis und Peribronchitis, in einem Falle herdförmige tuberkulöse Pneu-

monie), tuberkulöse Herde in den Lymphknoten, zum Teil auch im Parenchym der Leber, weichkäsige Herde in einzelnen Fleischlymphknoten.

*Mikroskopischer Befund.* In allen Schnitten in der Rindenschicht zerstreute, typische Epitheloidzelltuberkel, von im großen und ganzen gleichem Aufbau, nur enthalten hier schon die kleinsten Herde Riesenzellen, in welchen sich mehrfach Tuberkelbacillen nachweisen lassen. Die oft zahlreichen und vornehmlich am Rand der zentralen Epitheloidzellschicht auftretenden Riesenzellen häufig durch Ausläufer ihres Cytoplasmas untereinander und nicht selten auch mit benachbarten Epitheloidzellen in Verbindung. Mit Vorliebe treten in der unmittelbaren Nachbarschaft eines Tuberkels ein 2. und 3. kleinerer Herd auf, welche dann von einem meist breiteren Lymphocytensaum gemeinsam umschlossen werden. In vielen Präparaten zu größeren Konglomeraten vereinigte Herde. Im Bereich dieser Gebilde oft reichlich neugebildetes Bindegewebe, das mit Lymphocyten mehr oder weniger durchsetzt ist, das Nierenparenchym zum Teil erdrückt, an verschiedenen Stellen aber noch in Resten erhalten; noch vorhandene Tubuli zeigen stets die bereits anderweitig erwähnten Veränderungen: das Cytoplasma ihrer Epithelien hell und durchsichtig und deren Kerne bläschenförmig, die Membrana propria der Kanälchen vielfach zum großen Teil zerstört, und Lymphozellen sind von der Umgebung zwischen die Epithelien eingedrungen. Vereinzelt findet man die Epithelien eines solchen Tubulus aus ihrem Verbande völlig gelöst, und die bläschenförmigen Kerne (das Cytoplasma ist mehr oder weniger geschwunden) liegen dann regellos durcheinander. Eine Wucherung oder Vermehrung der Epithelien jedoch in keinem Nierenkanälchen festzustellen. Die Glomeruli in dem sie oft allseitig umgebenden tuberkulösen Gewebe in der Regel vollständig unverändert; so kann man stellenweise inmitten ausgedehnter tuberkulöser Gewebsmassen  $\frac{1}{2}$  Dutzend und mehr Nierenkörperchen völlig unverändert antreffen, nur die Kapsel einzelner zeigt zuweilen eine bindegewebige Verdickung (Abb. 10). Nur ganz vereinzelt findet man einen Glomerulus, dessen Kapsel an einer Stelle zerstört ist; durch diese Lücke sieht man dann die tuberkulöse Wucherung der Umgebung hineindringen und nach und nach auf die Glomerulusschlingen übergreifen, wie die Umwandlung ihrer normal dunklen Zellkerne in Epitheloidzellen beweist (Abb. 11). Die Entwicklung primärer Tuberkelherde innerhalb der Schlingen eines Glomerulus läßt sich in keinem Schnitte nachweisen.

#### *Untersuchungsergebnisse und Entstehungsweise.*

Wie meine Untersuchungen zeigen, ist man beim Studium des histologischen Aufbaues des Tuberkels nicht ausschließlich auf den Tierversuch angewiesen, sondern bei sorgfältiger Auswahl liefern auch die Nieren an miliarer Tuberkulose erkrankter Schweine und Rinder brauchbares Untersuchungsmaterial. An diesen Organen, die makroskopisch mehr oder weniger die gleichen Veränderungen zeigen — feinste submiliare bis miliare grauweiße, nicht durchscheinende Pünktchen in der Rindenschicht —, lassen sich an der Hand von Serienschnitten alle Entwicklungsstadien des Tuberkels verfolgen.

In den Fällen S. 1., S. 8 und R. 8 haben wir die ersten Anfänge tuberkulöser Veränderungen vor uns in Gestalt umschriebener zelliger Herde (Abb. 1 und 2). Die Herde liegen ausschließlich im Zwischengewebe der Nierenrinde, in keinem Schnitte lassen sich Herde dieser Art in den Glomerulis selbst oder innerhalb irgend eines

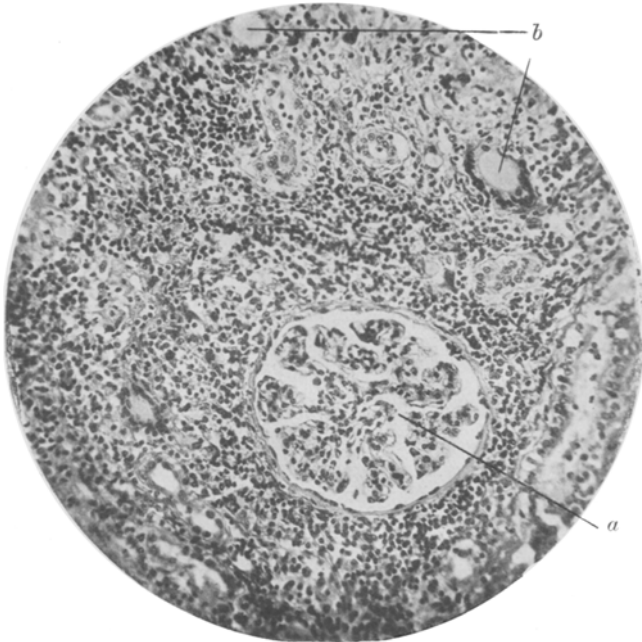


Abb. 10. Schnitt durch einen Teil eines Konglomerattuberkels. *a* = ein Glomerulus, allseitig von tub. Granulationsgewebe umgeben, selbst jedoch nicht tub. erkrankt; die Kapsel ist erheblich verdickt. *b* = Riesenzellen. Vergr. Zeiss, Obj. A. Ok. 2. Balgauszug 80 cm.

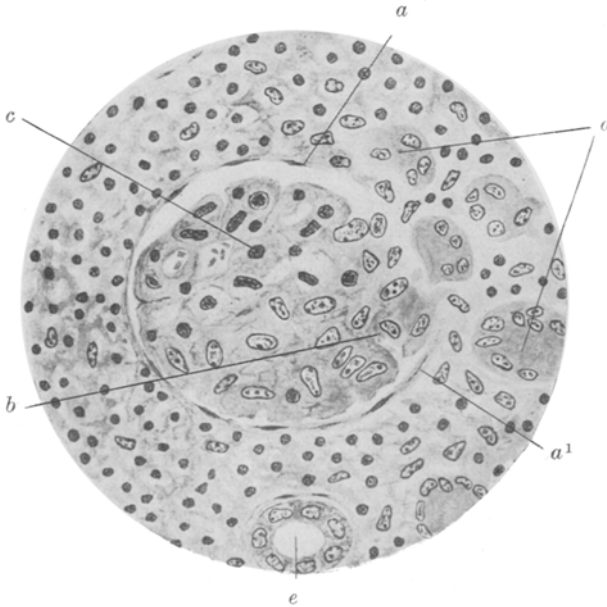


Abb. 11. Glomerulus, dessen Kapsel zwischen *a* und *a'* durch tub. Gewebe der Umgebung zerstört ist. Durch die Lücke sieht man die tub. Wucherung *b* ins Innere vordringen und auf die Gefäßschlingen des Glomerulus übergreifen, wodurch deren Epithelien in Epitheloidzellen umgewandelt werden; *c* = noch unverändert gebliebene Gefäßschlingen; *d* = Riesenzellen; *e* = Harnkanälchen mit bläschenförmigen Epithelkernen. Vergr. Zeiss,  $\frac{1}{12}$  Ölimm. Ok. 2.

Nierenkanälchens nachweisen. Bei näherer Untersuchung findet man an den fraglichen Stellen eine Anzahl Tubuli auseinandergedrängt und den zwischen ihnen entstandenen Raum mit Zellmassen angefüllt, welche aus typischen Epitheloidzellen, untermischt mit Lymphocyten, bestehen (Abb. 3, 4 und 5). Die Zellen liegen regellos durcheinander, und die Epitheloiden sind stets in der Mehrzahl vorhanden. Die Endothelien der im intertubulären Gewebe sich verzweigenden Capillaren lassen deutlich ihren Anteil an der Bildung der epitheloiden Zellen erkennen, sieht man doch in verschiedenen Zellherden, wie die Capillarendothelien sich zunächst aufblähen und dann in Zellen umwandeln, die sich in nichts von den Epitheloidzellen der Umgebung unterscheiden.

Die Infektion der Niere bei der Miliartuberkulose erfolgt bekanntlich stets hämatogen; aus obigen Befunden ist also zu folgern, daß die in nur geringen Mengen im Blute tuberkulöser Rinder und Schweine kreisenden Tuberkelbacillen, im Gegensatz zu den mehr oder weniger in Klumpen zusammengeballten Bakterien der Einspritzungsflüssigkeit beim Tierversuch, durch die Gefäßschlingen der Glomeruli glatt hindurchschlüpfen und erst im Nierenzwischen- oder Interlobulargewebe bzw. in den hier verlaufenden Capillargefäßen abgefangen werden. Außerdem steht den Untersuchungen *Dehoffs*<sup>9</sup> bekannt gewordene direkte Verbindung der Arteria interlobularis mit dem Capillarnetze unter Umgehung des Glomerulus zur Verfügung, wenn auch dieser hauptsächlich wohl nur die Bedeutung einer Reservebahn zuzuschreiben ist. Bei dem spärlichen Vorkommen der Tuberkelbacillen glückt es allerdings nur ausnahmsweise, Bakterien in einem jüngsten Herde nachzuweisen; sofern sonst nur die Diagnose allgemeine Tuberkulose gesichert ist, kann man jedoch einen Organherd stets als Tuberkel ansprechen, in welchem sich ein gehäuftes Vorkommen typischer epitheloider Zellen nachweisen läßt, auch wenn Tuberkelbacillen nicht aufzufinden sind. Der geringen Menge der in den Capillaren bzw. im Nierenzwischen- oder Interlobulargewebe stecken gebliebenen Tuberkelbacillen ist es nun zuzuschreiben, daß exsudative Vorgänge nur in geringem Grade ausgelöst werden, sie beschränken sich auf das Einwandern einzelner Lymphzellen. Um so stärker macht sich aber der Wucherungsreiz bemerkbar, der zunächst an den Endothelien der Capillaren zur Auswirkung kommt und die oben beschriebenen Veränderungen dieser Zellen hervorruft. Weiterhin breitet sich die Reizwirkung auf die Histiocyten des interlobulären Gewebes aus, und auch diese reagieren mit Wucherung und Umwandlung zu Epitheloidzellen. Mitosen bekommt man nur ausnahmsweise zu Gesicht, der Wucherungsprozeß verläuft also nur langsam; er bleibt auch für die ihn begrenzenden bzw. durch ihn auseinandergedrängten Nierenkanälchen zunächst

völlig reizlos, da diese ihr normales Aussehen nicht verloren haben. Mit zunehmender Wucherung der Zellen wird dem jungen Tuberkel der Raum zwischen den Nierenkanälchen schließlich zu eng, und er beginnt die angrenzenden Abschnitte der Tubuli zu überwuchern.

Das nächste Entwicklungsstadium, den typischen Epitheloidzell-tuberkel, zeigen uns dann die Fälle S. 2—4, 6—8 und 10. Die anfangs regellos durcheinander liegenden Zellen der jungen Tuberkelherde nehmen mit fortschreitendem Wachstum die bekannte Zoneneinteilung an, indem die epitheloiden Zellen die Mitte des Herdes behaupten und die Lymphzellen sich hauptsächlich auf eine mehr oder weniger schmale Zone an dessen äußerem Rande beschränken (Abb. 6). In Schnitten, die lediglich diesen Abschnitt, die Kuppe eines Herdes, getroffen haben, wird man naturgemäß immer die Lymphocyten den Epitheloidzellen gegenüber in der Mehrzahl finden (Abb. 6); solche Präparate können die Täuschung erwecken, der Nierentuberkel mache ein lymphoides oder kleinzelliges Stadium durch. Der Irrtum klärt sich jedoch auf beim Durchmustern der nächsten Serienschnitte, in denen regelmäßig die typische zentrale Epitheloidzellschicht zutage tritt. Daß auch die jüngsten Entwicklungsstufen eines Tuberkels kein Lymphoidstadium durchmachen, sondern die Epitheloidzellen von Anfang an das Typische sind und den Lymphzellen gegenüber an Zahl überwiegen, ist bereits weiter oben ausgeführt worden. Riesenzellen sind in allen Präparaten dieser Fälle nur spärlich vorhanden, in einigen Herden bekommt man vielleicht im Verfolg von 60—70 Serienschnitten eine einzige Riesenzelle zu Gesicht. Erst in Konglomerattuberkeln, wie sie vereinzelt im Falle S. 4 vorkommen und in der Mehrzahl der Fälle vom Rind angetroffen werden, treten Riesenzellen häufiger auf, in ihrem Cytoplasma lassen sich dann auch einzelne Tuberkelbacillen auffinden, deren Nachweis in den als Einzelherde auftretenden Epitheloidzell-tuberkeln in der Regel mißlingt.

Während die Nierenkanälchen in der Zone der epitheloiden Zellen eines Tuberkels völlig geschwunden sind, findet man sie innerhalb des Lymphocytenwalles mehr oder weniger erhalten, doch zeigen sie in der Regel ganz charakteristische Veränderungen. Zunächst hat das Cytoplasma der Epithelien sein trübes und gestreiftes Aussehen verloren, die Zellkerne erscheinen vergrößert, hell und bläschenförmig, und das Lumen einzelner Schlingen enthält Zellzyylinder. In geeigneten Präparaten kann man beobachten, wie die Zerstörung einzelner Tubuli unter der Einwirkung der Lymphzellen ihrer Umgebung allmählich vor sich geht. Zunächst schwindet streckenweise die Membrana propria, und einzelne Lymphocyten dringen nun zwischen die Zellen des Nierenepithels ein. Anderswo findet man die ganze Wandung eines Harnkanälchens an einer Stelle zerstört, und durch

diese Lücke dringen Lymphzellen ins Lumen ein und vereinigen sich hier zu Zellzylindern (Abb. 7). Die Zellkerne derartig veränderter Tubuli vermögen der Zerstörung zunächst erfolgreich Widerstand zu leisten, sie werden sämtlich stark aufgebläht und gleichen nach Form und Aussehen vollständig den Epitheloidzellen ihrer Umgebung.

Die Epithelien einzelner Nierenkanälchen können also unter gewissen Umständen an der Bildung der zelligen Bestandteile einer tuberkulösen Wucherung als mittelbar beteiligt angesehen werden, welche Ansicht auch *Buday*<sup>3</sup> vertritt. Eine unmittelbare Beteiligung an dem Aufbau eines Tuberkels, d. h. eine primäre Wucherung der Epithelien eines beliebigen Tubulus zu einer mehrschichtigen Zellage und deren Umwandlung in Epitheloidzellen oder die Bildung eines soliden Zellstranges im Lumen eines Harnkanälchens kann jedoch nirgends nachgewiesen werden.

Bei oberflächlicher Betrachtung könnte unter Umständen das Flächenbild eines Nierenkanälchens, sofern dessen Zellkerne im Bereiche tuberkulösen Gewebes ein bläschenförmiges Aussehen angenommen haben, die Täuschung erwecken, als sei das Lumen hier mit gewucherten epitheloiden Zellen angefüllt oder zeige es „das Bild solider Epitheloidzellzylinder“, wie *Moser*<sup>7</sup> es gesehen haben will, eine Durchmusterung der anschließenden Serienschnitte würde den Irrtum jedoch ohne weiteres aufklären. *Moser* kann auch gar keine mit Epitheloidzellen angefüllte Nierenkanälchen vor sich gehabt haben, denn als Erklärung zu seiner Textfigur 1, die „die Verwandlung eines gewundenen Harnkanälchens in einen Tuberkel“ zeigen soll, schreibt er, daß die einen Tubulus ausfüllenden Zellen, welche als Epitheloidzellen angesprochen werden, „bedeutend dunklere Kerne als die Epithelzellen der normalen Tubuli zeigen“. Epitheloidzellen sind aber stets durch große helle Kerne ausgezeichnet und, wie man in jedem meiner Präparate sehen kann, bestehen die ersten Veränderungen, die die Nierenepithelien durch Einwirkung benachbarter tuberkulöser Prozesse erleiden, darin, daß ihre Zellkerne bläschenförmig werden und ein helleres Aussehen als normal erhalten. Die von *Moser* erwähnten Zellzylinder mit dunklen Kernen werden demnach Zylinder aus Lymphzellen gewesen sein, welche in den Randgebieten von Tuberkeln nichts ungewöhnliches sind, wie an anderer Stelle gezeigt ist.

Wie die Fälle S. 5, 9, 11 und 12 ergeben, treten in den Epitheloidzelltuberkeln bald regressive Veränderungen auf, welche durch das Erscheinen polymorphkerniger Leukocyten angekündigt bzw. eingeleitet werden. Im Zentrum verschiedener Herde sehen wir diese Zellen in oft größeren Mengen auftreten, ohne daß zunächst eine Veränderung des Gewebes ihrer Umgebung wahrzunehmen ist (feste Tuberkel *Mosers*) (Abb. 8). Bald aber bemerkt man, daß die den Leukocyten



zunächst gelegenen Epitheloidzellen ihre Struktur mehr oder weniger verlieren oder sich nur mehr verwaschen färben, und verschiedene Leukocyten zeigen beginnenden Zerfall ihrer Kerne. Im Sudanpräparat sieht man im Cytoplasma dieser Zellen feinste Fettröpfchen auftreten. In der Mitte des Tuberkels spielen sich also nekrobiotische Vorgänge ab, zu welchen zweifellos die Leukocyten in Beziehung stehen und denen diese Zellen später selbst wieder zum Opfer fallen. Wie Sudanpräparate zeigen, wird der Prozeß durch Fettablagerung in den zentral gelegenen Zellen eingeleitet, er schreitet nach dem Rande zu vorwärts, und bald ist die ganze Mitte eines Herdes in eine strukturlose, sich nur verwaschen färbende Masse umgewandelt (Verkäsung); in der verkästen Zone sind stets noch einzelne Kerntrümmer erkennbar, auch läßt sich hier stets noch das bei dem völligen Zerfall der Zellen freigewordene Fett in Gestalt größerer und kleinerer Tropfen nachweisen. Am äußeren Rande der verkästen Bezirke ist längere Zeit noch ein Wall von Leukocyten vorhanden, deren Mehrzahl auch bereits Zerfallserscheinungen zeigt (Abb. 9); später sind dann sämtliche Leukocyten geschwunden, und die zur Hauptsache aus Käsemassen bestehenden Herde werden dann durch einen mehr oder weniger stark entwickelten Bindegewebsring gegen die Umgebung abgegrenzt. Entsprechend dem Verhalten von Tuberkelknötchen an anderen Körperstellen kann man wohl annehmen, daß in einzelnen Fällen derartige Herde später zum Ausheilen kommen können und durch gewuchertes Bindegewebe völlig ersetzt werden.

In den Fällen R. 1—7 finden wir neben einzelnen typischen Epitheloidzelltuberkeln stets größere oder kleinere Haufen tuberkulöser Herde. Die Einzeltuberkel zeigen im großen und ganzen den gleichen histologischen Aufbau, wie er bisher beschrieben, in allen Herden treten jedoch stets Riesenzellen in meist größerer Anzahl auf.

Die oft ausgedehnten Konglomerattuberkel, welche in einem Falle auch beim Schweine beobachtet wurden, sind als das Ergebnis örtlichen Fortschreitens anzusehen; die in ihrem Bezirk gelegenen Nierenkanälchen werden zum Teil auch durch Wucherung des Zwischenbindegewebes, ein Vorgang, der neben dem tuberkulösen Prozeß einherläuft, zum Schwinden gebracht; soweit sie noch erhalten sind, zeigen sie die bereits anderweitig beschriebenen Veränderungen. Die Glomeruli dagegen scheinen zu besonderem Widerstand gegen das Andrängen der tuberkulösen Wucherung befähigt, da sie selbst in umfangreichen tuberkulösen Bezirken in der Regel lange unverändert bleiben und durch Verdickung ihrer Kapsel gleichsam sich zu schützen suchen (Ab. 10); nur vereinzelt, je einmal im Fall R. 5 bzw. S. 4, findet sich in einem Schnitt ein Nierenkörperchen, welches dem tuberkulösen Vorgange zum Opfer gefallen ist. Hier sieht man die Kapsel

des Glomerulus an einer Stelle von außen her zerstört, und die tuberkulösen Gewebsmassen finden nunmehr Zutritt zu den Gefäßschlingen, wodurch auch diese allmählich in epitheloidzellhaltiges Tuberkelgewebe umgewandelt werden (Abb. 11). Jedesmal liegt aber eine sekundäre Erkrankung eines Glomerulus vor, indem der Prozeß von außen her vordringt; Nierenkörperchen, deren Gefäßschlingen primäre tuberkulöse Veränderungen zeigen, wie wir sie nach den experimentell erzeugten Tuberkelbacillenembolis in Gestalt von Zellwucherungen innerhalb der Schlingen bei unversehrter Kapsel sehen, konnten trotz eifrigsten Suchens in keinem der zahlreichen Präparate sämtlicher Fälle festgestellt werden.

### *Zusammenfassung.*

1. Die ersten Veränderungen bei der miliaren Nierentuberkulose beim Schwein und Rind finden sich stets im intertubulären Gewebe der Rindenschicht in Gestalt kleiner zelliger Herde, zur Hauptsache aus Epitheloidzellen bestehend, zwischen denen regellos Lymphocyten eingestreut sind. Eine primäre tuberkulöse Erkrankung der Glomeruli, wie sie bei der experimentellen Nierentuberkulose die Regel ist, kommt bei der Infektion auf natürlichem Wege nicht vor; die Nierenkörperchen erkranken stets erst sekundär von ihrer Umgebung aus.

2. An der Bildung der typischen Zellen des Tuberkels, der Epitheloidzellen, beteiligen sich außer den Histiocyten des Zwischengewebes die Endothelien der intertubulären Capillargefäße. Das Nierenepithel kann nur als mittelbar und unter gewissen Umständen an der Bildung der zelligen Bestandteile des Tuberkels mitbeteiligt gelten. Eine direkte Teilnahme durch primäre Wucherung der Epithelien in irgendeinem Kanalabschnitt läßt sich nirgends feststellen.

3. Die voll entwickelten miliaren Tuberkel zeigen die bekannte Zoneneinteilung: eine ausgedehnte Epitheloidzellenzone im Zentrum, von einem mehr oder weniger schmalen Lymphocytenaum umgeben. Ein lymphocytäres Stadium des Tuberkels läßt sich nicht nachweisen.

4. In den Epitheloidzelltuberkeln treten regelmäßig regressiv Veränderungen ein, welche durch das Erscheinen zahlreicher Leukocyten im Zentrum der Herde eingeleitet werden. Sie beginnen mit Fettablagerung in einzelnen Zellen, und nach und nach kommt es zur Verkäsung mehr oder weniger des ganzen Herdes.

Eine Unterscheidung der Tuberkel in „lockere“ und „feste“ ist unbegründet; die festen Tuberkel *Mosers* sind lediglich Epitheloidzelltuberkel mit den ersten Anzeichen von Zerfallserscheinungen.

**Literaturverzeichnis.**

- <sup>1</sup> *Baumgarten*, Histogenese des Nierentuberkels. Zeitschr. f. klin. Med. **10**. 1886. — <sup>2</sup> *Borrel*, Tuberculose expérimentale du rein. Ann. de l'inst. Pasteur **8**. 1894. — <sup>3</sup> *Buday*, Experim.-histol. Studium über die Genese des Nierentuberkels. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **186**. 1906. — <sup>4</sup> *Stoerk*, O., Nierentuberkulose. Im Handbuch der spez. pathologischen Anatomie und Histologie von Henke und Lubarsch, Bd. VI, 1. Teil. 1925. — <sup>5</sup> *Nieberle*, K., Studien zur pathologischen Anatomie und Pathogenese der akuten Miliartuberkulose. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere **29**. 1926. — <sup>6</sup> *Claußen*, L., Gibt es eine „Ausscheidungstuberkulose“ der Rinderniere? Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere **24**. 1922. — <sup>7</sup> *Moser*, E., Die ersten Veränderungen der Nierentuberkulose bei den Schlachtrindern. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **203**. 1911. — <sup>8</sup> *Henschen*, F., Tuberkulose der Nieren in Joests Handbuch der pathologischen Anatomie der Haustiere, Bd. III. S. 333. — <sup>9</sup> *Dehoff*, E., Die arteriellen Zuflüsse des Capillarsystems in den Nieren des Menschen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **228**. 1920.
-