

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Jena).
[Vorstand: Prof. Dr. W. Berblinger].)

Die Wirkung bakterieller Kulturfiltrate nach Umstimmung des gesamten Endothels beim Kaninchen.

Von
Kurt Apitz.

Mit 14 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 14. März 1934.)

Einführung.

Das Mißverhältnis zwischen der Unzahl von Krankheitsvorgängen, welche auf bakterielle Toxinwirkungen zurückgeführt werden, und den wenigen eintönigen Veränderungen durch diese Stoffe im Tierversuch ist gewaltig groß. Gewiß zeigen die Produkte der sogenannten Ekto-toxinbildner im Experiment typische Giftwirkungen. Die Stoffe aber, welche von der überwiegenden Mehrzahl der pathogenen Keime zu gewinnen sind, führen im Tierversuch weder charakteristische noch regelmäßig auslösbare Schäden herbei. Wie sehr muß es erstaunen, daß trotzdem allgemein dysenterische Geschwüre, luetische Gummen, tuberkulöse Verkäsung, typhöse Leberknötchen, das Stadium algidum der Cholera und unzählige andere bakterielle Schäden auf primäre Giftwirkungen bezogen werden! Das Versagen des Experiments in dieser Hinsicht kann nicht durch fehlende Empfindlichkeit der Versuchstiere bedingt sein; denn fast für jeden der in Rede stehenden Keime ist eine Tierart bekannt, welche für die Infektion mit dem lebenden Erreger empfänglich ist.

Trotz dieser Ergebnisse des Tierversuchs ist wohl niemals ernstlich bezweifelt worden, daß lösliche bakterielle Stoffe in irgendeiner Art, wenn auch nicht als typische Toxine mit primärer Giftigkeit, die Infektionskrankheiten herbeiführen. Ein anderer Weg der Bakterienwirkung ist nicht denkbar. So taucht die Frage auf, ob in den bisherigen Versuchen die Verhältnisse der Infektion getreu genug nachgeahmt wurden. Durch die Injektion des bakteriellen Stoffes stellte man einen einmaligen, kurzdauernden Kontakt mit vorher unbeeinflussten Zellen her. Bei der Infektion aber spielen sich celluläre und humorale Reaktionen von oft wochenlanger Dauer ab, ehe die pathogene Wirkung der Keime manifest wird. Sollten also die beiden Vorgänge — Einspritzung und Infektion — gleichgestellt werden, so müßte man eine immer gleich reagierende Zelle voraussetzen, welche von Art und Dauer vorausgehender Einflüsse ganz unbeeinflusst bliebe. Kein Biologe wird das annehmen wollen, sondern

Röfle (2) beipflichten, wenn er sagt: „Die Fähigkeit der veränderten Einstellung gegen Reize ist eine Fähigkeit des Protoplasmas schlechthin.“ Darin, daß man bakteriellen Stoff und lebendes Gewebe wie in einem Reagensglasversuch zusammenbrachte, ohne die Veränderlichkeit in den Reaktionen lebender Zellen zu berücksichtigen, liegt die Unzulänglichkeit der bisherigen Versuche.

Erst die Beschreibung des *Shwartzman*-Phänomens lieferte den Beweis, daß die in Rede stehenden bakteriellen Stoffe im Tierversuch regelmäßige und starke biologische Wirkungen ausüben können, wenn die Bedingung einer „veränderten Einstellung gegen Reize“ erfüllt ist. *Shwartzman* spritzt bakterielles Kulturfiltrat zunächst intracutan beim Kaninchen, ohne bemerkenswerte örtliche Veränderungen zu erhalten. Wenn aber nach Ablauf von 24 Stunden Kulturfiltrat intravenös gespritzt wird, treten an der vorbehandelten Hautstelle mit großer Regelmäßigkeit schwerste Blutungen und Nekrosen ein. Kulturfiltrate, welche *nicht* von Ektotoxinbildnern stammen, sind fast sämtlich in dieser Art wirksam.

In einer Analyse des *Shwartzman*-Phänomens habe ich mich mit der eigentümlichen Wandlung der Reaktionslage auseinandergesetzt, welche sich innerhalb der ersten 24 Stunden des *Shwartzmanschen* Versuches an der vorbereiteten Hautstelle vollzieht. Nach Aufstellung ihrer Gesetzmäßigkeiten erhielt man Beziehungen zu anderen unspezifischen Immunitätsphänomenen, welche ich alle unter dem Namen „Umstimmung“ zusammenfaßte: „Nur am umgestimmten Gewebe werden die Wirkungen der Kulturfiltrate manifest. Die Umstimmung ist eine unspezifische, flüchtige Zustandsänderung der Zellen, welche nicht auf der Anwesenheit von Antikörpern beruht. Sie gibt sich als hyperergische Reaktion oder als Schutzwirkung bei Infektionen zu erkennen“ [*Apitz* (1)]. Im Bereich der Umstimmungsreaktionen spielt das Phänomen von *Shwartzman* etwa die gleiche Rolle wie das von *Arthus* in der Anaphylaxie. Daneben gibt es Reaktionen des gesamten Organismus, welche größte Beachtung verdienen. Über die anaphylaktischen Allgemeinreaktionen liegen schon eingehende morphologische Studien vor [Lit. bei *Apitz* (2)]. Von den Allgemeinreaktionen auf dem Boden der Umstimmung kennt man nur die Bedingungen ihres Auftretens und einen wesentlichen makroskopischen Sektionsbefund.

Sanarelli beschrieb hämorrhagische Allgemeinreaktionen gelegentlich seiner Cholerastudien. Kaninchen wurden intravenös mit Choleravibrien infiziert. 24 Stunden später hatte die weitere intravenöse Injektion sonst unschädlicher Mengen Coli-Vaccine schwerste Folgen. Die Tiere gehen innerhalb 24 Stunden in einer Art protrahiertem Shock zugrunde, welcher von *Sanarelli* mit dem Stadium algidum der Cholera verglichen wurde. Bei der Sektion findet man schwere diffuse Blutungen der inneren Organe, vorzüglich in den Geweben, welche Vibrien beherbergen. Von *Sdrodowski* und *Brenn*, *Ugrumow* sowie *Gratia* und *Linz* wurden andere Kulturfiltrate oder Vitalfarbstoffe zur Vorbereitung benützt und die gleichen Befunde erhoben. Dabei weisen vor allem *Gratia* und *Linz* auf die schweren diffusen

Blutungen in Lungen, Nieren, Darm und anderen Organen hin, welche bei der Sektion gefunden werden.

Es kann also nicht nur die Haut des Kaninchens zu Blutungen umgestimmt werden, sondern durch Injektionen in die Blutbahn sind auch schwere Allgemeinreaktionen zu erzielen, die sich offenbar in erster Linie am Endothel lokalisieren. Zeitverhältnisse und wirksame Substanzen weisen auf die Identität der Umstimmungsvorgänge mit denen beim *Shwartzman*-Phänomen. Von dem Wunsche bestimmt, die biologischen Wirkungen bakterieller Kulturfiltrate im umgestimmten Versuchstier genau kennen zu lernen, befaßt sich die vorliegende Untersuchung mit den morphologisch faßbaren Organveränderungen beim Versuch von *Sanarelli*.

Ergebnisse.

Methodisches. Als bakterielles Kulturfiltrat diente eine Agarabschwemmung von *Bacterium coli*. Die Herstellung erfolgte nach *Shwartzmans* (2) Angaben: Wachstum in zusätzloser Bouillon und auf zusätzlosem Kalbsbouillon-Agar, je 24 Stunden, Abschwemmen mit Phenolkochsalzlösung, 2 Stunden scharf zentrifugieren, Berkefeld-V-Filtration. Die Injektionen wurden stets intravenös vorgenommen.

Sektion der Tiere möglichst bald nach dem Tode. Die überlebenden Kaninchen wurden spätestens 3 Tage nach Versuchsbeginn durch Nackenschlag getötet. Zur mikroskopischen Untersuchung wurde Herzmuskel der rechten und linken Kammer, Lunge, Leber, Milz und Niere in Paraffin eingebettet. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin, Methylgrün-Pyronin, nach *van Gieson*, mit *Heidenhains* Azanfärbung, auf Fibrin nach *Weigert*, Versilberung nach *Tibor Pap*. Zur Fettfärbung und Anstellung von Amyloidreaktionen dienten Gefrierschnitte, zum Teil nach Gelatineeinbettung.

Vorversuche: Die Folgen der einmaligen Injektion von Colifiltrat. An 15 Kaninchen wurden die Organveränderungen studiert, welche nach der einmaligen Injektion von Colifiltrat auftreten. Die hierbei erhobenen Befunde sind als *primäre Filtratwirkungen* festzuhalten. Ihr Auftreten ist auch in den folgenden Hauptversuchen zu erwarten und muß dann streng abgegrenzt werden von denjenigen Veränderungen, welche der dort geübten besonderen Injektionsweise (der Umstimmung) ihre Entstehung verdanken. Auf die Kenntnis der primären Filtratwirkungen ist also großer Wert zu legen, da sie die Grundlage für die Erkennung abgeänderter Reaktionen in den Hauptversuchen bildet.

Die 15 Kontrolltiere lassen sich in 3 Gruppen teilen, von denen die erste eine quantitative Kontrolle der Hauptversuche darstellt. Es wurde nämlich an 5 Kaninchen die gleiche Gesamtmenge von 6,3 ccm Filtrat gespritzt, welche in den meisten Umstimmungsversuchen angewandt, dort nur auf mehrere Injektionen verteilt wurde. Alle 5 Tiere überstanden die Injektion ohne schwere Krankheitszeichen. Bei 2 Tieren trat am 2. Tag nach der Einspritzung eine eigentümliche Veränderung der Ohröffel auf, welche schon *Gratia* und *Linz* nach dem gleichen Eingriff sahen. Die Ohren werden kalt, ödematös verdickt und zeigen zahlreiche kleinleckige Blutungen, besonders an der unbehaarten Haut der Innenseite. Später hängen die Ohren tief herunter. Bei der histologischen Untersuchung der 3 Tage alten Veränderung findet man ein starkes, diffuses Ödem der Subcutis, außerdem starke

leukocytaire Infiltrate, welche hauptsächlich perivascularär liegen und häufig von Blutungen begleitet sind. Auch im Gebiet des Ödems sind zahlreiche einzeln liegende Leukocyten verstreut.

Am 3. Tage nach der Einspritzung werden die Tiere durch Nackenschlag getötet. Bei der Sektion sind keine bemerkenswerten Befunde zu erheben. Auch das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung ist *gering*: Bei 2 Tieren überhaupt keine Veränderungen. Bei einem Kaninchen hydropische Schwellung der Leberzellen, bei einem anderen Verfettung der *Kupfferschen* Sternzellen. Das letzte Tier weist in größeren umschriebenen Herden nekrotische und stark dunkelblau gekörnte Herzmuskelfasern auf, welche von recht ansehnlichen lympho-histio-cytären Infiltraten umgeben sind. In den Lebervenen des gleichen Tieres sieht man *Siegmundsche* Knötchen in der Wand der Zentralvenen.

Bei der 1. Gruppe wurde also als auffälligste Veränderung eine hämorrhagische Entzündung beider Ohrhöhlen beobachtet, die ganz derjenigen gleicht, welche *Fleisher* und *Jones* nach der Injektion großer Mengen Pferdeserum (am häufigsten am 5. und 6. Tag) bei Kaninchen auftreten sahen. An mikroskopischen Organveränderungen sind je einmal Hydrops der Leberzellen, Verfettung der Sternzellen, verkalkte Herzmuskelnekrosen und *Siegmundsche* Venenknötchen beobachtet worden.

Die zweite Gruppe umfaßt 4 Kaninchen, welche anderen Versuchsreihen entstammen. Es kommt immer wieder vor, daß Kaninchen unerwartet an Filtratmengen zugrunde gehen, welche von den anderen Tieren des gleichen Versuches symptomlos ertragen werden. Diese *elektiv empfindlichen* Tiere waren unter dem Bilde eines protrahierten Shocks innerhalb 24 Stunden zugrundegegangen. Man könnte wegen ihrer besonderen Empfindlichkeit eindrucksvolle Organveränderungen erwarten, weshalb hier über die entsprechenden Befunde berichtet wird.

Es waren Mengen von 1,5–10,0 ccm Colifiltrat intravenös gespritzt worden. Bei der Sektion wieder kein bemerkenswerter Befund. Die mikroskopische Untersuchung deckte bei 2 Tieren überhaupt keine Organveränderungen auf. Bei einem Tier bestand starkes Lungenödem, bei dem vierten neben mäßigem Lungenödem frische Lebernekrosen, welche meist nur Teile eines Läppchens in unregelmäßiger Anordnung umfaßten.

Auch Kaninchen, die infolge besonderer Giftempfindlichkeit an der Injektion von Colifiltrat zugrunde gehen, lassen außer Lungenödem (in 2 Fällen) und Lebernekrosen (1mal) keine Organveränderungen erkennen.

Umfaßte die 2. Gruppe *hochempfindliche Tiere*, so betreffen die Versuche der 3. und letzten Gruppe die Wirkungen eines *besonders aktiven Filtrates*. Im Gegensatz zu den sonst angewandten Filtraten wurden bei der intravenösen Injektion dieser Coliabschwemmung durch 10,0 ccm alle gespritzten Tiere (4) getötet, durch 3,2 ccm die Hälfte von 4 Tieren. Mit den Befunden an diesen 6 Kaninchen werden also stärkste Filtratwirkungen auf den normergischen Organismus geschildert.

2 Kaninchen waren mit 3,2 ccm Filtrat gespritzt. Eines von ihnen starb nach 3 Stunden unter zunehmender Schwäche, das andere wurde nach 24 Stunden in schwerkrankem Zustand getötet. 4 weitere Kaninchen wurden mit 10,0 ccm Filtrat behandelt und zeigten schon in den ersten Stunden nach der Injektion auffallende Schwäche, sie saßen still und bewegungslos im Stall, mit etwas beschleunigter Atmung. Nach 10 Stunden hatten sie sich ganz gut erholt, wurden aber nach 24 Stunden (am nächsten Morgen) tot aufgefunden. Bei der Sektion bestand niemals hämorrhagische Diathese. Nur in einem Falle wurden punktförmige

Blutungen in der großen Thymus gefunden. An den Organen waren in 3 Fällen gelbrötliche Fleckchen an der Oberfläche der Leber zu erkennen, vermutlich Nekrosen.

Aus Raumerparnis müssen die mikroskopischen Befunde zusammengefaßt besprochen werden, in der Reihenfolge der Organe. Herzmuskel: In 4 Fällen fleckförmige Verfettung des Herzmuskels, zum Teil recht ausgeprägt; 2 dieser Herzen wiesen außerdem Muskelfasernekrosen auf, deren Umgebung stark leukocyitär infiltriert war. — Leber: In 4 Fällen eine Verfettung fast aller Sternzellen, meist sehr hochgradig, 1mal kombiniert mit acinozentraler, in einem anderen Falle mit mehr unregelmäßig fleckiger Verfettung der Leberepithelien. 2mal bestanden Lebernekrosen, welche einen Teil des Läppchens einnahmen und besonders häufig unter der Kapsel lagen. In einem Falle wurden in den Lebervenvenen einzelne Fibrinthromben gefunden, in einem weiteren schließlich rundliche, scharf begrenzte leukocytäre Infiltrate. — Milz: In 5 Fällen waren die Milzfollikel schwer verändert. Im Bereich der Follikel eigentümliche, rundliche Aufhellungen von unregelmäßiger Begrenzung. An den hellen Stellen, aber auch im übrigen Follikelgewebe, massenhaft Kerntrümmer und zerfallende Lymphocyten. Man kann alle Formen des Kernunterganges sehen: Kernsprossung, Kernwandhyperchromatose, Kernzerfall usw. In einem Falle sah man schon die eindrucksvollen Folgen dieses Lymphocytenunterganges; hier war die Milz äußerst zellarm, wie verödet, fast völlig frei von Lymphocyten. An Stelle der Follikel locker gruppierte, große Zellen mit reichlich dunklem Protoplasma sowie intakte Reticulumzellen und Sinusendothelien. Von Kernteilungsfiguren und Zeichen der Zellneubildung noch nichts zu sehen. — Lungen: In einem Falle sehr starkes Lungenödem. — Nieren: In einem Falle mäßig starke Verfettung der gewundenen Harnkanälchen und dicken Schleifschengel. Sonst öfter eine geringe diffuse Parenchymschädigung im Sinne geringer Trübung und Schwellung der Epithelien. Niemals aber eigentliche Nephrosen.

Die Tiere der 3. Gruppe lassen zweifellos am besten die Folgen der Filtratwirkung erkennen. Bezieht man die spärlichen Ergebnisse der beiden ersten Gruppen mit ein, so wurden also als primäre Filtratwirkungen folgende wesentlichen Befunde erhoben:

Ohrloffel: Hämorrhagische Entzündung der Subcutis. *Herzmuskel:* Fleckförmige Verfettung, Nekrosen mit Verkalkung oder leukocyitärer Reaktion. *Leber:* Lebernekrosen. Verfettung der Sternzellen, seltener der Leberepithelien. *Siegmundsche Knötchen* der Lebervenvenen. *Milz:* Schwerster krisenhafter Lymphocytenzerfall. *Lungen:* Mehrmals Ödem. *Nieren:* Trübe Schwellung, einmal Verfettung.

Sieht man von der eigentümlichen Ohrentzündung ab, so sind es in der Hauptsache *Nekrosen und Degenerationen in den großen parenchymatösen Organen*, welche als Filtratwirkung im normergischen Organismus gelten müssen. Zeichen einer allgemeinen Capillarschädigung im Sinne einer hämorrhagischen Diathese wurden stets vermißt. In welchem großen Gegensatz diese primären Filtratwirkungen zu den Organveränderungen umgestimmter Tiere stehen, werden die folgenden Ausführungen zeigen.

Hauptversuche: Die Wirkung des Colifiltrates nach Umstimmung des gesamten Endothels.

Material und Injektionsweise. Es wurden die gleichen Injektionsmethoden angewandt, welche *Gratia* und *Linz* für ihre Versuche angegeben haben. Der kleinere Teil der Versuche wurde analog dem *Shwartzman*-Phänomen so ausgeführt, daß zweimal in 24 Stunden Abstand intravenös gespritzt wurde. Zum Unterschied

vom *Shwartzman*-Versuch wurde nicht nur die zweite auslösende, sondern auch die erste vorbereitende Injektion intravenös vorgenommen. Es ist bei dieser Methode schwierig, das richtige Mengenverhältnis der beiden Einspritzungen zu treffen. Das wird sicherer und leichter erreicht, wenn mehr Injektionen in kürzeren Abständen vorgenommen werden. Da nach *Shwartzman* die Umstimmung durch Colifiltrat schon nach mehreren Stunden eintritt, genügten Intervalle von 5 bis 6 Stunden. So wurden an 2 aufeinander folgenden Tagen je 3 Injektionen im Abstand von 5–6 Stunden vorgenommen, dabei mit kleinen Dosen angefangen, z. B. 0,1 ccm, die Dosis dann bei jeder Injektion verdoppelt, so daß zuletzt 3,2 ccm und insgesamt in dem genannten Beispiel 6,3 ccm gespritzt wurden. Es ist das die gleiche Menge, welche der ersten Gruppe der Kontrolltiere in einer einzigen Injektion verabreicht wurde.

Insgesamt wird über Organveränderungen bei 20 Kaninchen berichtet. Eines dieser Tiere ging zwar schon an den Folgen der ersten Injektion zugrunde. Es wird aber wegen der völligen Übereinstimmung seiner Organveränderungen hier mitgeschildert. Das Kaninchen war trächtig und deshalb ist seine Abtrennung von den normergischen Tieren berechtigt. Erfahrungsgemäß verhalten sich trächtige Tiere ähnlich wie solche nach allgemeiner Endothelumstimmung, worauf später noch einzugehen sein wird.

Um die Wiedergabe ausführlicher Protokolle zu vermeiden, sind Behandlung, Verlauf und erhobene Befunde in Tabelle 1 zusammengestellt. Dort ist verzeichnet in Spalte 1 die Nummer des Versuchstieres, in Klammern darunter die Bezeichnung des angewandten Filtrates, in Spalte 2 die Menge intravenös gespritzten Filtrates in Kubikzentimeter, in Spalte 3 der Verlauf, in Spalte 4 bei der Sektion festgestellte Zeichen einer hämorrhagischen Diathese, in Spalte 5 schließlich die mikroskopischen Organveränderungen. Bezüglich aller Einzelheiten muß natürlich auf den Text verwiesen werden, die Tabelle soll Aufschlüsse darüber geben, wie bestimmte Behandlungsmethoden, Verlauf und Organveränderungen beim einzelnen Tier voneinander abhängig sind.

Verlauf. Aus der Tabelle geht hervor, daß 7 der aufgeführten 20 Tiere an den Folgen der Injektionen zugrunde gingen. Sie überlebten die letzte Injektion um 6 Stunden (175), 24 Stunden (164, 178, 182, 187, 188) oder 3 Tage (177). Die Tiere zeigten eine langsam zunehmende Schwäche, flache Atmung, Erkalten der Ohren und Extremitäten, später gerieten sie in einen tiefen komatösen Zustand. Auf leichte Berührung reagierten sie dann oft mit krampfhaften Zuckungen des ganzen Körpers, gelegentlich auch mit Schreien. Gegen das Ende lagen sie flach auf der Seite und starben unter ganz allmählichem Erlöschen der Lebenszeichen. 2 weitere Tiere (185, 186) boten ähnliche Krankheitszeichen. Sie wurden ebenso wie die anderen überlebenden Tiere am 3. Tag nach der letzten Injektion durch Nackenschlag getötet.

Sektionsbefunde. Von *Gratia* und *Linz* wird als einziger bemerkenswerter Sektionsbefund das Auftreten multipler Blutungen hervorgehoben, welche an Lungen, Nieren, Darmschleimhaut und den serösen Häuten lokalisiert sind. In 2 Fällen wurden auch am vorliegenden Material schwere hämorrhagische Diathesen dieser Art beobachtet, mit diffus dunkelroter Beschaffenheit der Lungen und Nieren, außerdem aber in 5 weiteren Fällen multiple fleckige Blutungen wechselnder Ausdehnung an Lungen, Nieren und serösen Häuten. Histologisch handelte es sich stets um Diapedesisblutungen. Wenn Blutungen an den Ohrhöfeln beobachtet wurden, was zweimal der Fall war, so handelte es sich histologisch um Hämorrhagien in entzündlich ödematösem Gewebe.

Tabelle 1. Wiederholte Injektion von Colifiltrat beim Kaninchen.
(Erklärung im Text S. 6.)

1	2	3	4	5
Kan.- Nr.	ccm Filtrat i. V.	Verlauf	Hämorrhagi- sche Diathese	Mikroskopische Organveränderungen
182 (VII)	1. Tag: 1,5 2. Tag: —	nach 24 Std. +	Stärkste Lungen- und Nieren- blutungen. Blutige Pleura- ergüsse	Herzmuskel: Starke Verfettung. Leber: Nekrosen, acinozentrale Verfettung. Nieren: Rindennekrose. Lungen: Starke intraalveoläre Blu- tungen.
175 (VII)	1. Tag: 0,5 2. Tag: 3,5	nach 6 Std. +	Blutungen der serösen Häute	—
177 (VII)	1. Tag: 3,0 2. Tag: 1,0	nach 3 Tagen +	Keine	Herz: Verkalkung ausgedehnter Nekrosen. Leber: Organisierte Fibrinthrom- ben.
178 (VII)	1. Tag: 0,75 2. Tag: 5,25	nach 24 Std. +	Starke Lungen-, diffuse Nieren- blutungen	Herzmuskel: Geringe diffuse Ver- fettung. Nieren: Rindennekrose. Lungen: Blutungen und Ödem.
179 (VII)	1. Tag: 1,5 2. Tag: 4,5	nach 3 Tagen getötet desgl.	Keine	Leber: Verfettung von Sternzellen.
180 (VII)	1. Tag: 3,0 2. Tag: 3,0		„	Leber: Verfettung von Sternzellen.
164 (IX)	1. Tag: 8 Uhr: 0,1	nach 12 Std. +	„	Leber: Massenhaft organisierte Fi- brinthromben, einzelne in Lungenvenen.
185 (IX)	13 Uhr: 0,2			
186 (IX)	19 Uhr: 0,4 2. Tag: 8 Uhr: 0,8 13 Uhr: 1,6 19 Uhr: 3,2 insgesamt 6,3 ccm	nach 3 Tagen krank, getötet desgl.	Nieren- blutungen	Leber: Verfettung von Sternzellen. Niere: Herdförmige glomerulo- tubuläre Nephrose mit wenigen Infarkten.
			Grobfleckige Lungen-, diffuse Nieren- rinden- blutungen	Herzmuskel: Kleine Leukocyten- infiltrate. Leber: Verfettung von Sternzellen. Niere: Herdförmige glomerulo- tubuläre Nephrose mit vielen Infarkten.
187 (IX)	desgl.	nach 24 Std. +	Blutungen der serösen Häute und Nieren	Herzmuskel: Geringe Verfettung. Leber: Einzelne Fibrinthromben. Nieren: Glomerulonephrose. Milz: Einzelne Fibrinthromben.
188 (IX)	„	desgl.	Blutungen der Lungen, Nieren und Thymus	Leber: Feintropfige acinozentrale Verfettung. Niere: Glomerulonephrose. Lungen: Starkes Ödem mit Blu- tungen.
189 (IX)	„	nach 3 Tagen getötet desgl.	Fleckige Lungen- blutungen	Herzmuskel: Fleckförmige Ver- fettung, kleine Infiltrate, Stern- zellenverfettung.
190 (A ₁)	„		Ödem und Blutungen der Ohrhöf- fel	Herzmuskel: Verkalkte Nekrosen. Leber: Sternzellenverfettung.

Tabelle 1 (Fortsetzung).

1	2	3	4	5
Kan.-Nr.	ccm Filtrat i. V.	Verlauf	Hämorrhagische Diathese	Mikroskopische Organveränderungen
191 (A ₁)	2. Tag: 8 Uhr: 0,8 13 Uhr: 1,6 19 Uhr: 3,2 insgesamt 6,3 ccm	nach 3 Tagen getötet	Blutungen der Ohrlöf- fel und Nieren	Herzmuskel: Fleckförmige Verfettung, herdförmige glomerulotubuläre Nephrose.
192 (A ₁)	„	„	Keine	Leber: Massenhafte Fibrinthromben, Nekrosen. Niere: Herdförmige, stark vorwiegend tubuläre Nephrose.
193 (A ₁)	„	„	„	Herz: Histioleukocytaire Myokarditis. Leber: Verfettung der Sternzellen. Niere: Herdförmige tubuläre Nephrose.
194 (A ₁)	„	„	„	Leber: Verfettung der Sternzellen.
195 (A ₁)	„	„	Lungen- blutungen	Herzmuskel: Sehr kleine Verfettungsherde. Leber: Einzelne organisierte Fibrinthromben. Nieren: Herdförmige glomerulotubuläre Nephrose.
198 (A ₂)	In 4 Injektionen 6,0 ccm	„	Keine	—
199 (A ₂)	In 6 Injektionen 9,45 ccm	„	„	—

In einem Teil der Fälle treten also multiple Blutungen der inneren Organe und serösen Häute auf, welche als Folge einer direkten Endothelschädigung aufzufassen sind. Die starke Wirkung auf die Capillaren muß man ebenso wie beim *Shwartzman*-Phänomen verstehen: Die erste Injektion bewirkt keinen manifesten Schaden an den Endothelien, wie aus den Vorversuchen hervorgeht; durch sie wird lediglich eine abgeänderte Reaktionslage der betroffenen Endothelien bewirkt. Infolge dieser Umstimmung wird bei der in geeignetem Intervall folgenden zweiten Injektion eine elektive Schädigung der vorbehandelten Zellen herbeigeführt, welche durch die Blutungen in Erscheinung tritt. Blutungen bei einfacher Filtratinjektion wurden nicht beobachtet, also ist das Auftreten der hämorrhagischen Diathese der hier angewandten Injektionsweise zuzuschreiben und als Umstimmungsfolge anzusprechen.

Im folgenden werden die an den Organen erhobenen Sektionsbefunde im Zusammenhang mit den mikroskopischen Untersuchungsergebnissen in der Reihenfolge der Organe besprochen.

Herzmuskel: Nur in einem Fall waren schon mit freiem Auge schwere Veränderungen des Herzmuskels zu erkennen; ich stelle seine Schilderung voran.

Kaninchen 177 wurde schon nach der ersten intravenösen Einspritzung schwer krank, matt und bewegungslos. Am folgenden Tag sehr elend, trotzdem nochmals Filtratinjektion. Im Lauf der folgenden Tage sitzt das Tier still und bewegungslos, mit erkalteten Extremitäten und Ohren im Stall. Am 3. Tag legt es sich auf die Seite und geht unter langsamem Erlöschen der Lebenszeichen zugrunde.

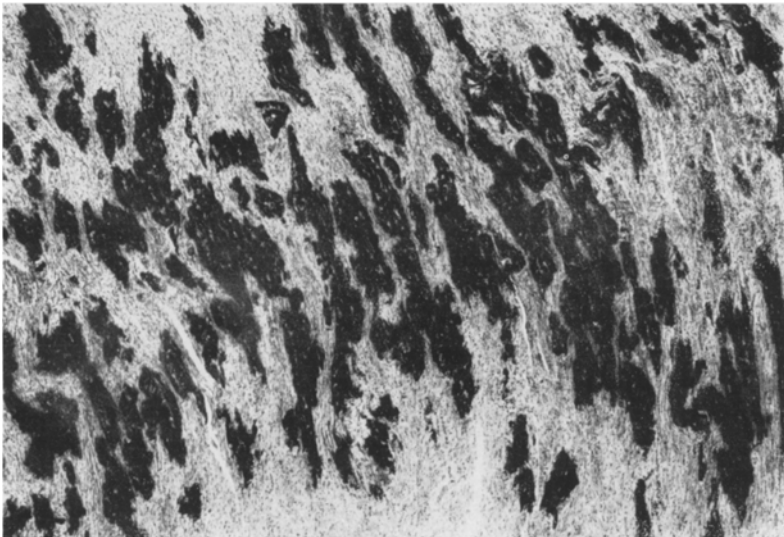


Abb. 1. Kaninchen 177, Herzmuskel. Scharlachrot-Hämatoxylin. Vergr. 1 : 37. Ausgedehnte Herzmuskelnekrosen mit Verkalkung. Die unscharfe Verschattung in der Nachbarschaft der Verkalkungen ist durch Verfettung der Muskelfasern bedingt.

Die Sektion ergibt ein vergrößertes Herz mit starker Erweiterung beider Kammern. Herzmuskel im ganzen sehr blaß, mit einer auffälligen weißen Tigerung der Muskulatur beider Kammern. Stauung der Bauchorgane. Es wird demnach an Verfettung des Herzmuskels gedacht. Mikroskopisch aber sind jeweils kleine Gruppen zusammenliegender Muskelfasern unregelmäßig verdickt, kernlos und schollig zerfallen. Mit Hämatoxylin färben sich die Schollen dunkelblau, besonders am Rande der Fasern. Nach Schwefelsäurezusatz bilden sich Gipskrystalle. Abb. 1 zeigt die Ausdehnung und Form der Verkalkung. In der Nachbarschaft der Nekrosen sind die Fasern hochgradig verfettet, auch innerhalb der verkalkten Fasern sieht man einzelne grobe Fetttropfen. Neben großen Kalkschollen sieht man auch feine dunkelblaue Körner, welche in weniger veränderten Fasern in zarten Längsstreifen angeordnet sind. In der Umgebung mancher Herde kleine histiocytäre Infiltrate, nichts frisch Entzündliches, keine Riesenzellen. Das Gefäßbindegewebe ist frei von Verkalkungen.

Bei einem weiteren Kaninchen (190) gleichfalls größere Herde mit verkalkten und nekrotischen Muskelfasern, die zu recht starker Wucherung von Histiocyten und Fibroblasten geführt haben. In beiden Fällen lagen keine Nierenveränderungen vor, auch fehlten Kalkablagerungen in den anderen Organen.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt also bei 2 Kaninchen (ebenso wie bei einem Kontrolltier der 1. Gruppe) schwere degenerative Schädigungen des Herzmuskels, welche zur Kalkablagerung in den nekrotischen Partien führen.

Ganz ähnliche Bilder von Herzmuskelverkalkung sind auch beim Menschen beobachtet worden (Literatur bei *M. B. Schmidt* und *Hedinger*). Am häufigsten wurde die Herzmuskelverkalkung bei chronischen Nierenleiden, oft als Teilerscheinung der *Virchowschen* Kalkmetastasen gefunden, wobei infektiöse Prozesse offenbar eine auslösende Rolle spielen können. Immerhin waren in 3 Fällen infektiöse Erkrankungen allein ausschlaggebend, bei *Askanazy*, *Hedingers* 1. Fall und *Wiechert*. Man muß dort annehmen, daß eine „toxische Nekrose“ des Herzmuskels zur nachfolgenden Kalkinkrustation geführt hat. In diesem Sinne sind auch die hier vorgelegten Befunde bei Kaninchen aufzufassen, zumal bekannt ist, daß bei Nagern dystrophische Verkalkungen besonders leicht und schnell eintreten.

Auch ohne vorausgegangene Umstimmung tritt die Verkalkung parenchymgeschädigten Herzmuskels auf. Bei einer Kontrolle wurde der gleiche Befund erwähnt, ferner bei Kaninchen, die entweder einen anaphylaktischen Shock [*Apitz* (2)] oder ein *Shwartzman*-Phänomen [*Apitz* (1)] überstanden, angetroffen. Warum einzelne Tiere die Veränderung in außergewöhnlich schwerem Ausmaße zeigen, bleibt ebenso unerklärlich wie das außerordentlich seltene Auftreten der Veränderung bei menschlichen Infektionskrankheiten. Man muß sich mit der allgemeinen Feststellung begnügen, daß von seiten des befallenen Organismus besondere Voraussetzungen unbekannter Art erfüllt sein müssen, die jedenfalls nicht nur im Rahmen der hier betrachteten Umstimmungsreaktionen liegen.

In 6 Fällen wurde eine Verfettung des Herzmuskels gefunden, welche recht schwere Grade erreichen kann. Auch sie wurde schon bei den einmal gespritzten Kontrollen beobachtet, fällt also nicht der besonderen hier geübten Injektionsmethode zur Last. Entzündliche Veränderungen treten ganz zurück. Einmal wurde eine geringe diffuse, histoleukocytäre Myocarditis gefunden, außerdem zweimal kleinere Infiltrate.

Die Befunde am Herzmuskel lassen sich dahin zusammenfassen, daß degenerative Veränderungen recht schwerer Art im Sinne von Verfettungen und verkalkten Muskelnekrosen auftreten können, aber nicht als Folge der Umstimmung durch mehrfache Injektionen anzusehen sind.

Leber: In den Venen der Lungen, Leber und Milz wurden in 5 Fällen Veränderungen angetroffen, welche in der Leber stets am ausgesprochensten waren und darum hier besprochen werden sollen. Im wesentlichen handelt es sich um das Auftreten von Fibrinthromben und die Beschreibung ihres weiteren Entwicklungsganges, welcher zur Entstehung der von *Siegmund* beschriebenen Venenknötchen führt. Am vorliegenden Material läßt sich das Schicksal der Gebilde bis zur schließlichen Resorption des Fibrins verfolgen. Die ersten Stadien wurden bei einem Versuchstier beobachtet, das die letzte Injektion nur kurze Zeit überlebte.

Kaninchen 164 wurde 12 Stunden nach der letzten Injektion tot aufgefunden. Leber makroskopisch unverändert. Bei der histologischen Untersuchung Leber-epithelien und Sternzellen nicht geschädigt oder verfettet. Im Lumen der Zentral- und Lebervenen fallen massenhafte rundliche Gebilde auf, die regellos in der Nähe der Venenwand verstreut liegen (Abb. 2). Ihr Durchmesser bewegt sich meist zwischen 0,02 und 0,1 mm. Ein großer Teil der Knötchen liegt nur scheinbar frei im Lumen, denn auf Serienschnitten läßt sich dann noch der Zusammenhang mit der Venenwand nachweisen. Einen solchen Tangentialschnitt zeigt die Abb. 3, welche den feineren Bau der Gebilde erkennen läßt. Ein stechapfelförmlicher Thrombus besteht aus einem kompakten Kern aus scheinbar homogenen Massen,

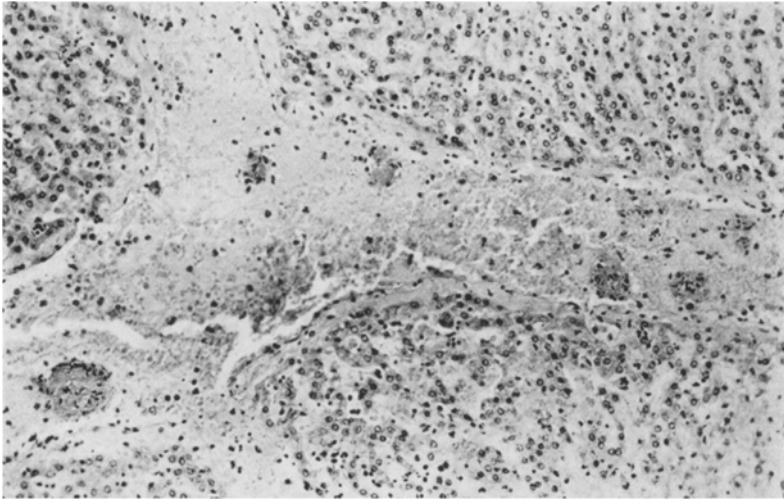


Abb. 2. Kaninchen 164, Leber. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 1 : 144. Jüngste Fibrinthromben in einer Lebervene. Die bizarr gestalteten Leukocytenkerne im Fibrin sind gut erkennbar, besonders links unten.

welche sich am Rande in ein feines Fasernetz auflösen. Die Knötchen färben sich mit Eosin rötlich, bei Azanfärbung leuchtendrot, nach *van Gieson* gelblich und bei *Weigerts* Fibrinfärbung dunkelblau. Sie verhalten sich färberisch also wie Fibrin. Einen regelmäßigen Bestandteil bilden gelapptkernige Leukocyten, deren Kerne zu bizarren Formen ausgezogen und deren Granula fast stets geschwunden sind. Vereinzelt sind Erythrocyten miteingeschlossen, Thrombocyten fehlen stets. Zuweilen senden die Thromben einen zapfenförmigen Fortsatz in einmündende Lebercapillaren.

Wo die Thromben dem Endothel angelagert sind, kann man in zahlreichen Fällen — auch bei Untersuchung in Serienschnitten — keine Läsionen der Gefäßwand nachweisen. Nur selten sieht man vereinzelte Leukocyten, welche unter die deckende Endothelschicht gedrungen sind, oder als Zentrum der Fibrinabscheidung schattenähnliche, nekrotische Endothelzellen. Innerhalb der Thromben keine Keime, jedoch in vielen Portalvenen größere Haufen plumper, gramnegativer Stäbchen. Gelegentlich sind kleine Gruppen solcher Keime den Fibrinthromben angelagert, doch liegen sie dann frei im Plasma und haben um sich keine Fibrinabscheidung veranlaßt. Phagocytierte Keime sind nirgends zu sehen. Es handelt

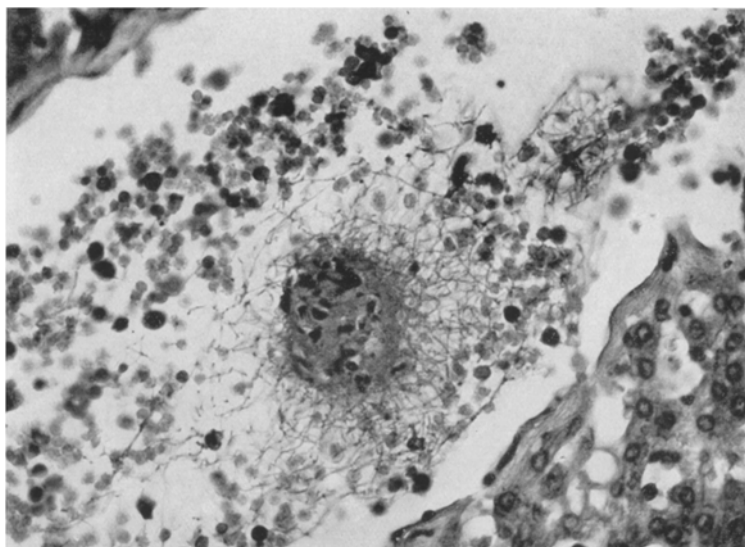


Abb. 3. Kaninchen 164, Leber. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 1 : 400. Fibrinthrombus in einer Lebervene, tangential getroffen. Ausfällung fädigen Fibrins und Verdichtung zu homogenen Massen.

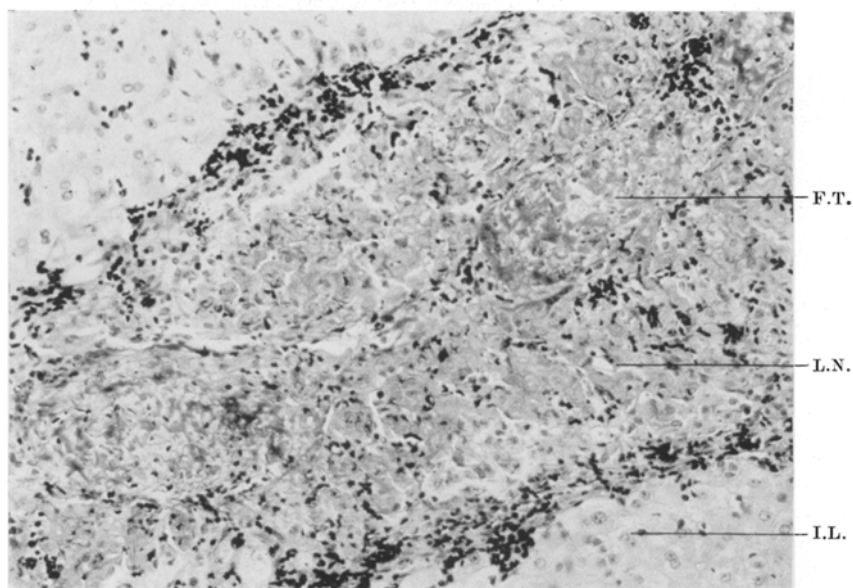


Abb. 4. Kaninchen 192, Leber. Azanfärbung. Vergr. 1 : 186. Zwei Zentralvenen sind durch Fibrinthromben verlegt (F.T.) und die zugehörigen Läppchenzentren (N.L.) nekrotisch. An der Grenze zum intakten Lebergewebe (I.L.) ein deutlicher Blutungssaum. Im Originalpräparat der Thrombus leuchtend rot, das nekrotische Gewebe blau, Erythrocyten dunkelrot.

sich demnach wohl um eine postmortale Einwanderung der Keime. Das Versuchstier starb nachts und konnte daher nicht gleich nach dem Tode sezziert werden.

Bei einem Kaninchen, welches 12 Stunden nach Abschluß der Behandlung tot gefunden wurde, sind massenhafte Thromben in Lebervenen aufgetreten, welche aus Fibrin und Leukocyten aufgebaut sind. Als Ursache ihrer Entstehung finden sich nur geringe Veränderungen der Endothelien. Bei einem weiteren Kaninchen war der Tod 24 Stunden

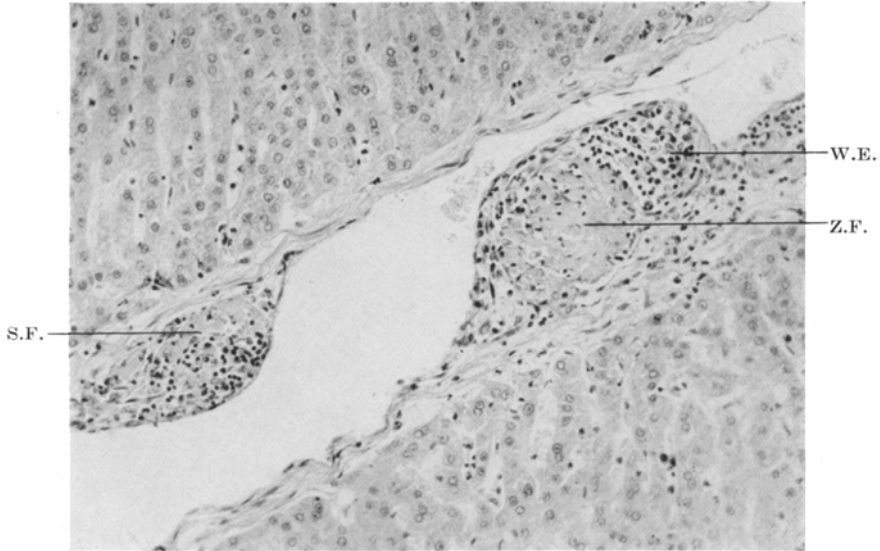


Abb. 5. Kaninchen 192, Leber. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 1 : 186. Organisation endothelbekleideter Fibrinthromben in einer Lebervene. Rechts die zentrale Fibrinmasse noch unversehrt (Z.F.) und vom Bau der typischen Fibrinthromben. Links zellig durchsetztes und dadurch schollig gewordenes Fibrin (S.F.). Rechts oben deutliche Beteiligung wuchernder Endothelien (W.E.) an der Organisation.

nach der letzten Injektion eingetreten und im histologischen Bild die nächste Entwicklungsstufe der Fibrinthromben zu erkennen.

Die Thromben bei diesem Kaninchen (Nr. 187) waren gleichfalls nur aus Fibrin und Leukocyten zusammengesetzt. Doch waren sie nun völlig abgerundet und der Rand glatt. Die Thromben saßen mit breiter Basis dem Endothel auf, jedoch war ihre Oberfläche nirgends von Endothel bekleidet. Keine Spaltpilze. Ganz ähnlich verhielten sich die Fibrinthromben bei einem Kontrolltier der 3. Gruppe, welches gleichfalls nach 24 Stunden zugrunde ging.

Nach 24 Stunden hat also die Ausfällung von Fibrin aufgehört. Die Thromben bilden nun wandständige rundliche Vorsprünge ohne Endothelbezug. Die restlichen 3 Kaninchen sowie die Kontrolle der 2. Gruppe kamen 3 Tage nach der letzten Injektion zur Untersuchung. Aus der histologischen Untersuchung der Leber dieser Tiere ergibt sich das weitere Schicksal der Gebilde.

Die am schwersten veränderte Leber (Nr. 192) wird als typisches Beispiel zur Beschreibung herangezogen. Makroskopisch fiel eine feine grauweiße Fleckung der Oberfläche auf. Den Flecken entsprachen bei der mikroskopischen Untersuchung acinozentrale, sehr ausgedehnte und oft konfluierende Nekrosen. Abb. 4 zeigt die scharfe Begrenzung der Nekrosen gegen das Lebergewebe, die meist in dieser Grenzzone zu findenden Blutungen und schließlich die Ursache der Nekrosen: Verlegung der Zentralvenen durch Fibrinthromben, die sich färberisch und dem Bau nach wie die oben beschriebenen verhalten. Sie liegen der Wand überall dicht an

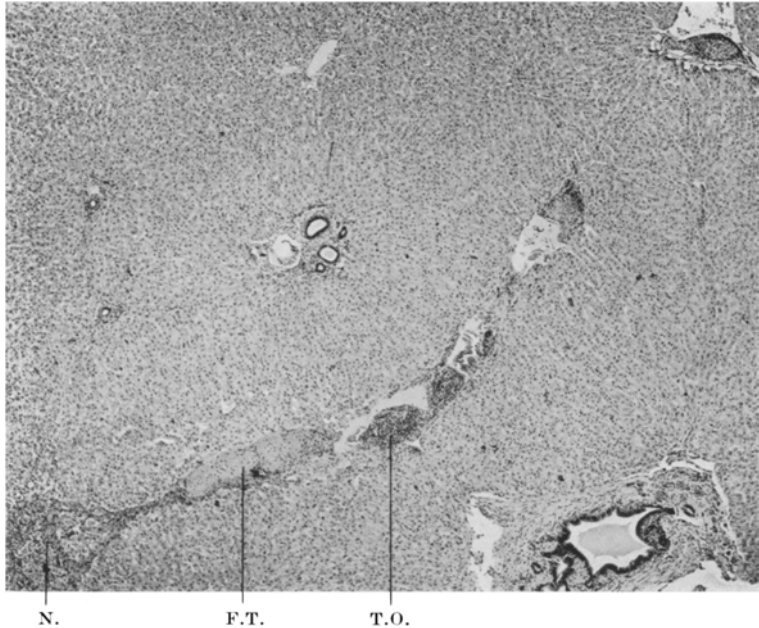


Abb. 6. Kaninchen 192, Leber. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 1 : 40. Verschiedene Organisationsstadien von Fibrinthromben in einer Lebervene. Bei F.T. völliger thrombotischer Verschuß der Lichtung und keine Organisation. Ganz rechts oben im Gange befindliche, bei T.O. nahezu vollendete Organisation. Bei N. nekrotisches Lebergewebe infolge Verlegung der Lebervene.

und bestehen aus breiten Balken miteinander verbackener Gerinnungsfäden, die sich färberisch wie Fibrin verhalten.

Außerdem kommen aber zahlreiche Fibrinthromben vor, welche die Lichtung ihrer Gefäße nicht verlegen. An diesen sind nun alle Stadien der Organisation zu beobachten. Abb. 6 zeigt nebeneinander reine, nichtorganisierte Fibrinthromben bei völligem Gefäßverschuß und verschiedene Formen der Organisation im durchströmten Gefäß. In Abb. 5 ist der eigentliche Vorgang der Organisation zu erkennen: Rechts sieht man innerhalb eines wandständigen Knötchens Fibrinmassen in der typischen Anordnung, links dagegen sind sie schon zu scholligen kleineren Massen zersprengt. In diesem Stadium ist die Fibrinreaktion nicht mehr regelmäßig zu erzielen, im übrigen sind aber die färberischen Eigenschaften die gleichen geblieben. Die homogenen Schollen geben keine Amyloidreaktionen, lassen sich nach *Tibor Pap* nicht mit Silber imprägnieren und besitzen bei Azanfärbung keine Verbindung mit den völlig intakten kollagenen Fasern der Gefäßwand. Es ist also mit Sicherheit auszuschließen, daß es sich um etwas anderes als Fibrinreste, also etwa um

verquollene kollagene Fasern handeln könnte. In Gefäßen mit erhaltener Strömung sind die Knötchen stets von Endothel überkleidet, außerdem wuchern die von Fibrin bedeckten Endothelien der Gefäßwand in die Fibrinmassen hinein und dringen auf diesem Wege bis zur Oberfläche vor. Es tritt eine lebhaftere Vermehrung der Histocyten ein. Mitosen werden beobachtet. Das Auftreten von Plasmazellen und Granulocyten wird nur selten gesehen. Im Gebiet der Zellwucherungen ist das Fibrin wie weggeschmolzen. Es kommen fast rein zellige Knötchen vor, in deren Zentrum nur noch ein paar winzige hyalin-eosinophile Schollen liegen und die Entstehungsursache der Knötchen verraten.

Die Fibrinthromben können also durch Verlegung der Zentralvenen zur Aufhebung der Zirkulation und damit zur Nekrose der Läppchenzentren führen. Das weitere Schicksal hängt davon ab, ob das betroffene Gefäß völlig verlegt oder noch durchströmt ist. Beim Stocken der Zirkulation bleibt die Organisation zunächst aus und man erhält Bilder der Fibrinthrombose, wie sie *Kusama* (unter *Aschoff*) beschrieben hat. Bleibt aber die Zirkulation erhalten, so tritt eine schnelle Organisation der Thromben ein. Unter Wucherung von Endothelien und Histocyten kommt es zur völligen Resorption des Fibrins. Dabei scheint das Fibrin direkt nach Art eines Nährmaterials von den wuchernden Zellen verbraucht zu werden, ähnlich, wie das *Löschke* von der Resorption des pneumonischen Fibrins durch wuchernde Alveolarepithelien annimmt. Als Folgen der Organisation entstehen Bilder, wie sie *Siegmund* als Venenknötchen bei experimentellen und menschlichen Allgemeininfektionen beschrieben hat. Auf Grund der vorliegenden Beobachtungen an den Venenknötchen bei 7 Kaninchen hat sich also eine Deutung der *Siegmundschen* Knötchen aufgedrängt, welche von den im Schrifttum vertretenen Ansichten etwas abweicht.

Siegmund führt mehrere Möglichkeiten für die Entstehung der von ihm zuerst beschriebenen Gebilde an. Wenn Endothelien durch die Resorption von Fibrin zugrundegegangen sind, sollen die nekrotischen Zellen den Kern für eine Fibrinabscheidung abgeben. Auf diese Weise lassen sich auch von mir beobachtete Bilder deuten; doch läßt *Siegmund* nur im Capillargebiet die Thromben auf diese Art entstehen und hält die dann für flüchtige Bildungen, welche sicher fermentativ wieder aufgelöst werden können.

Bei den Fibrinthromben postcapillärer Bezirke, mit denen wir es hier zu tun haben, sollen zunächst als „das Ergebnis örtlicher Resorptionsleistungen mesenchymaler Zellen“, „subendotheliale Zellproliferationen“ auftreten. In diesen Wucherungen soll dann Fibrinbildung durch Zellzerfall auftreten: „Die beschriebenen Venenknötchen sind nichts anderes als größere Fibrinthromben, die beim Zerfall zunächst rein zelliger monocytärer Zellanhäufungen entstehen.“ „Dieses zellige Stadium der Herde ist aber meist nur von kurzer Dauer, da das ganze Knötchen oder zum mindesten seine zentralen Abschnitte rasch einer eigenartigen Koagulationsnekrose verfallen, die nur ganz verwaschen noch die Konturen ehemaliger Zellen erkennen läßt“ (1, S. 121). Demgemäß faßt *Siegmund* die Knötchen als „subendotheliale, zunächst zellige, dann nekrotisch werdende Intimaprozesse“ auf.

Diese Deutung läßt sich auf das vorliegende Material aus mehreren Gründen nicht übertragen:

1. Die Entstehung der Fibrinthromben hat keine Zellwucherung zur Voraussetzung, sie erfolgt intravasculär und über, nicht unter dem Endothel.

2. Endothelbezug und Zellwucherung werden erst in späteren Stadien der Knötchenbildung gefunden.

3. Es können zahlreiche Knötchen mit zentralen Fibrinmassen vorhanden sein, ohne daß gleichzeitig rein zellige Knötchen bestehen, aus denen sie durch Zellerfall entstanden sein könnten.

Darum wird man *Siegmunds* Venenknötchen wohl als Organisationsstadien reiner Fibrinthromben und die Zellwucherung als sekundäre Erscheinung auffassen. Daß auch primäre Wucherungen subendothelialer Zellen ohne vorausgehende Fibrinthrombose vorkommen, z. B. bei Allgemeininfektionen (*Siegmund*), soll damit natürlich in keiner Weise in Zweifel gezogen werden.

Bei der Untersuchung von Harnröhrenkarbunkeln und anderem Material wurden von *Henschen* wandständige Knötchen und Thromben gefunden, welche von ihm in Analogie zu den *Siegmundschen* Venenknötchen gesetzt wurden. Diese Gebilde entstehen, indem Endothelien in das stauende Blut hineinwachsen und die so abgetrennten Erythrocyten in eine hyaline, fibrinoide Masse übergehen. Als Voraussetzungen dieses Prozesses sind Stauung des Blutes und schleichende Entzündung des umgebenden Gewebes anzusehen. Solche Voraussetzungen treffen nun aber bei den hier betrachteten Venenknötchen nicht zu, auch ist aus den hier erhobenen Befunden zu schließen, daß die Genese der von *Henschen* beschriebenen Gebilde für die *Siegmundschen* Venenknötchen nicht zutreffen kann.

Das Vorkommen reiner Fibrinthromben nach Injektion abgetöteter Keime hat wohl als erster *Kusama* beobachtet. Seine Bilder stimmen mit der hier gegebenen Beschreibung des *nichtorganisierten* Fibrinthrombus überein. Bei Untersuchung späterer Stadien hat *Kusama* keine Spur der Gebilde mehr gefunden, auch keine Organisationsvorgänge beobachtet.

Kusama erklärt die Entstehung der Thromben durch reine Fremdkörperwirkung der Bakterien. Dazu steht aber im Widerspruch, daß Bakterien gar keinen regelmäßigen Bestandteil der Thromben darstellen. Man wird hier *Siegmund* beistimmen müssen, der den Vorgang mit Phagocytose und erfolgreicher Keimvernichtung beginnen läßt. Warum an die derart geschädigten Endothelien dann allerdings Fibrin und nicht Thrombocyten angelagert werden, dafür steht die Erklärung noch aus.

In den hier mitgeteilten Versuchen ist die Mitwirkung von Keimen bei der Thrombenbildung nicht mit absoluter Sicherheit auszuschließen, wenn sie auch unwahrscheinlich ist. Nur in einem Falle konnten Keime, die offenbar postmortal eingewandert waren, nachgewiesen werden. Aber man kann ja eine sekundäre Keiminvasion niemals mit völliger Sicherheit ausschließen. Der Nachweis der Keime würde, falls die erfolgreiche Keimvernichtung Ausgangspunkt der Thromben ist, auch nicht mehr zu erwarten sein.

Von *Mallory*, *Oppenheim* und *Ceelen* sind Mitteilungen über die endophlebischen Knötchen bei Typhus und Allgemeininfektionen gemacht worden. Es wäre interessant, auch diese Gebilde auf ihre Fibrinnatur zu untersuchen. Nach den Abbildungen der Autoren bestehen große Ähnlichkeiten mit den *Siegmundschen* Venenknötchen, natürlich von den auch vorkommenden spezifischen Granulomen der Intima abgesehen.

Kusama hat Fibrinthromben durch einmalige Keiminjektion hervorgerufen, bei den Kontrollversuchen traten sie gleichfalls nach nur einmaliger Filtratinjektion auf. Daraus geht hervor, daß die Bildung der Fibrinthromben eine endotheliale Umstimmung nicht zur Voraussetzung hat. Es hat sich etwa folgender Entwicklungsgang der *Siegmundschen* Venenknötchen ergeben: im Anschluß an geringfügige Gefäßwandschäden bilden sich Thromben, welche aus Fibrin und Leukocyten aufgebaut

sind. Sie führen bei vollständiger Verlegung des Gefäßlumens zur Nekrose der Läppchenzentren und werden dann im Laufe der nächsten 3 Tage nicht resorbiert. Wo jedoch die Zirkulation erhalten ist, werden sie schnell von Endothel überkleidet und durch endothelial-histiocytäre Zellwucherungen ersetzt. Das Fibrin wird durch die wuchernden Zellen resorbiert. Die Entstehung der Fibrinthromben ist nicht an eine vorausgehende Umstimmung gebunden.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Leber wurde ferner 8mal Verfettung von Sternzellen, 2mal Verfettung der Leberepithelien

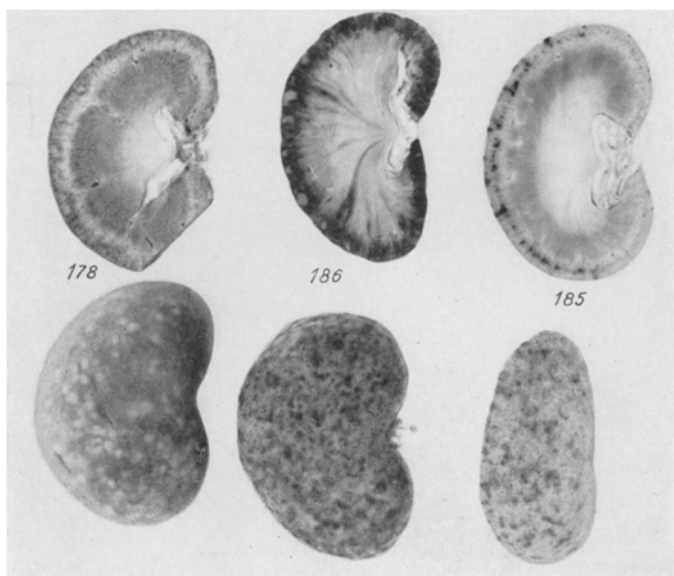


Abb. 7. Makroskopisches Bild verschiedener Nephroseformen. Natürliche Größe.

und 1mal das Auftreten von Lebernekrosen beobachtet. Es sind das die gleichen Veränderungen, welche bei Kontrolltieren auch ohne Umstimmung auftraten. Daraus ergibt sich, daß von den beschriebenen Veränderungen an der Leber keine der Umstimmung, sondern alle der direkten primären Filtratwirkung zur Last zu legen sind.

Nieren: In den Nieren werden äußerst schwere Veränderungen angetroffen, welche als Umstimmungsfolgen anzusehen sind. So stellen die Nieren das eigentliche Erfolgsorgan bei der allgemeinen endothelialen Umstimmung dar, ihre Veränderungen lassen die Natur der biologischen Einwirkung der Filtrate am besten erkennen. Es sind nun keine typischen, monoton wiederkehrenden Befunde anzutreffen, sondern eine Vielzahl nach Art und Lokalisation verschiedener Veränderungen. Zunächst wird eine Beschreibung der verschiedenen Befunde gegeben, anschließend dann das Gemeinsame hervorgehoben.

Bei Kaninchen 182 sind die Nieren dunkelrot gefärbt. Auf der Schnittfläche Glomeruli als schwarzrote Punkte zu erkennen. Das Mark bedeutend heller als die Rinde, schmutzig-rötlich. Mikroskopisch: Fast alle Glomeruli weisen schwerste Blutungen auf. Sind die Schlingen in ihrer Form noch einigermaßen erhalten, so bilden die Blutungen einen breiten Halbmond im Kapselraum, der dadurch stark gedehnt wird, wie in Abb. 8. Die Glomerulusschlingen weisen regelmäßig schwere regressive Veränderungen auf, Kernschwund, nekrotische Verklumpung mehrerer Schlingen, weitgehende Zerstörung der Grundhäutchen, ja es kann von einem ganzen Harnknäuel kaum die Form einer Schlinge noch zu erkennen sein.

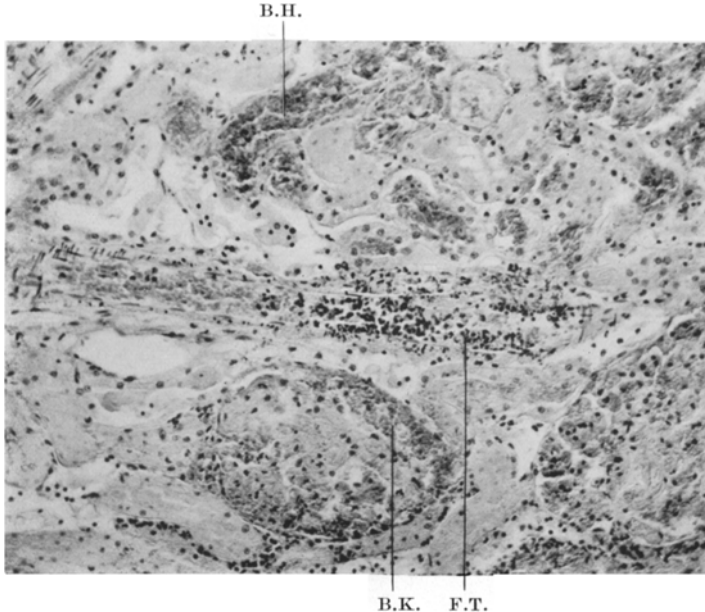


Abb. 8. Kaninchen 182, Niere. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 1 : 186. Nekrotische Arteria interlobularis mit Fibrinthrombose (F.T.) und Leukocytenanhäufung im Lumen. Nekrobiose bzw. Nekrose der Glomerulusschlingen und Harnkanälchen. Blut im Kapselraum (B.K.) und Lumen der Harnkanälchen (B.H.).

Dann nimmt die Blutung den ganzen Raum der *Bowmanschen* Kapsel ein. Bei Fettfärbung sind die geschädigten Schlingen regelmäßig stark verfettet. Zuweilen sind die Schlingen etwas breit und homogen glänzend, sie geben dann Fibrinreaktion. Gerade in Glomeruli mit geringerer Blutung, welche allerdings selten sind, trifft man eine Ausfüllung aller Schlingen mit diesem Material, sonst gelegentlich im einen oder anderen Glomerulus zarte, mantelförmige Fibrinausgüsse einer oder mehrerer Schlingen. Im ganzen aber wird das Bild der Glomerulusveränderungen beherrscht durch Blutung und Verfettung.

Die Blutung setzt sich weiter fort in der Lichtung der Harnkanälchen, bis in die Sammelröhren (s. Abb. 8). An den gewundenen Harnkanälchen vollzogener oder im Gang befindlicher Kernuntergang. Die Kerne sind klein und pyknotisch oder verwaschen, das Protoplasma trüb und bis zum Verschuß der Lichtung geschwollen. In den Lichtungen häufig Eiweißmassen. An den Tubuli recti als einzige Veränderung der pathologische Inhalt in Form von Erythrocyten und Eiweiß, Plasma und Kerne unverändert. Eine wesentliche Verfettung der Harn-

kanälchen ist nirgends nachzuweisen, höchstens ganz vereinzelt zarte Fettbestäubung eines Kanälchenquerschnittes.

Auffallende Veränderungen findet man noch an den kleineren Arterien. Die Media der Aa. interlobulares und vasa afferentes ist häufig nekrotisch, die Lichtung der Gefäße stark erweitert. Die verklumpten nekrotischen Muskelfasern der Media geben Fettreaktion, zwischen ihnen sind häufig Erythrocyten eingelagert. Am Endothel wenig Veränderungen zu erkennen, höchstens das Fehlen von Endothelzellen auf kurze Strecken. In den nekrotischen Strecken sind der Intima dann häufig dichte Säume von zerfallenden Leukocyten und Fibrinschollen angelagert. Fast immer ist aber die Lichtung des Gefäßes im Zentrum noch erhalten. Im Interstitium nur geringe Blutungen, keine Infiltrate.

Es besteht also eine schwerste diffuse Schädigung des Rindenparenchyms. Sie tritt an den Glomeruli als Nekrose, Blutung, Verfettung und gelegentliche Fibrinthrombose in Erscheinung, als Nekrose und Nekrobiose der gewundenen Harnkanälchen und als Nekrose und Fibrinthrombose mäsigen Grades der kleineren Arterien. Durch die ausgedehnten Blutungen in Harnknäuel und Kanälchenlichtungen erklärt sich die dunkelrote Farbe des Organs. Der ganze Prozeß läßt sich als *Rindennekrose* bezeichnen.

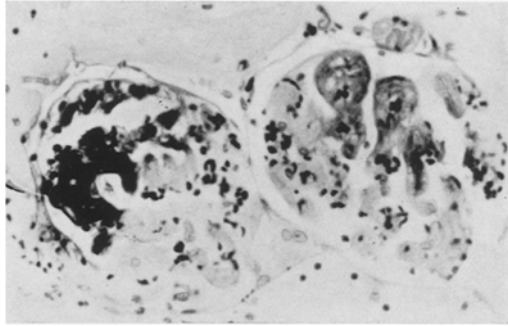


Abb. 9. Kaninchen 178, Niere. Weigerts Fibrinfärbung.
Vergr. 1 : 290.
Fibrinthromben in Glomerulusschlingen.

Die Nieren von Kaninchen 178 sind diffus blutigrot verfärbt, im ganzen aber heller als die vorhin beschriebenen. Wie Abb. 7 zeigt, sieht man an der Oberfläche zahlreiche, unscharf begrenzte blasser Flecken. Ihnen entsprechen auf der Schnittfläche keilförmige, blassere Bezirke der Rinde. Die blutigrote Verfärbung erstreckt sich nur auf eine äußere Rindenzone, welche etwa $\frac{2}{3}$ der Rinde umfaßt; das innere Drittel ist heller, ebenso wie das Mark etwa normal gefärbt. Die Rinde weist ferner überall an Ober- und Schnittfläche mäßig viele flohstichartige Blutpunkte auf.

Mikroskopisch: Der größte Teil der Glomeruli ist nekrotisch und gibt starke Fettfärbung. Aber nur bei einem kleinen Teil von ihnen sind Blutungen entwickelt. Sie treten als Halbmonde auf oder, bei völliger Schlingennekrose, als kapselausfüllende Blutung. Fast alle übrigen Glomeruli zeigen ausgedehnte Ausfüllungen der Schlingen durch ein homogenes Material, das sich färberisch wie Fibrin verhält. Der deutliche Ausfall der Weigertschen Fibrinfärbung geht aus Abb. 9 hervor. Das Fibrin bildet entweder breite, geschlängelte Bänder oder plumpe, röhrenförmige Ausgüsse. Glomeruli, die ganz frei von Nekrose und Blutung oder Thrombose sind, lassen sich nirgends finden.

Entsprechend der geringeren Entwicklung der Blutungen ist im Lumen der Harnkanälchen auch seltener Blut zu finden. Sonst die gleichen schweren Nekrosen der Harnkanälchen wie im vorausgehenden Fall. Hauptsächlich in der äußeren Rindenzone ist kaum ein noch kernhaltiges Kanälchen zu sehen. Dagegen sind

in der blasserer Innenzone mehr nekrobiotische Bilder im Sinne der trüben Schwellung und Pyknose sowie Eiweiß im Kanälchenlumen zu sehen.

Die Gefäßveränderungen erstrecken sich wiederum auf Aa. interlobulares und vasa afferentia. Sie sind im ganzen schwerer als im vorigen Fall. Besonders fallen die starken Blutungen in die Media auf sowie die starke Dilatation der Arterien. Die Elastica interna ist immer noch darstellbar, jedoch zu einem glatten schmalen Band ausgezogen. Sie gibt offenbar dem Gefäß den letzten Halt, denn die Media ist manchmal zu einem breiten, sackförmigen Gebilde erweitert, das prall mit

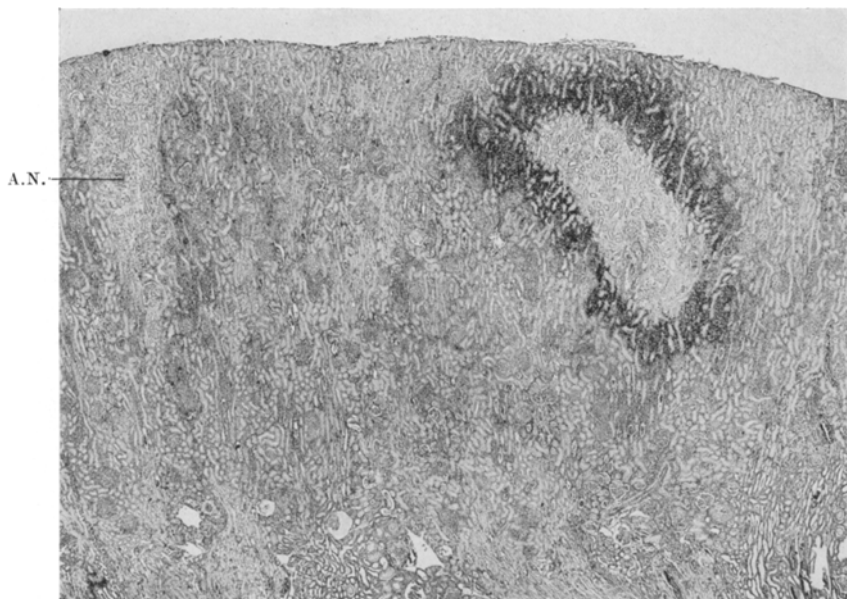


Abb. 10. Kaninchen 186, Niere. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 1 : 21. Rechts typischer Infarkt durch Fibrinthrombose der Arterie, links bei A.N. keilförmige anämische Nekrose. Außerdem herdförmige Nekrosen der Rinde.

Erythrocyten gefüllt ist und in dem die wenigen nekrotischen und verfetteten Muskelzellen ganz verschwinden. Die Veränderungen erstrecken sich auch in die Arteriolen. Aus den Glomeruli setzen sich häufig die Fibrinthromben in das Vas afferens fort; auch Aa. interlobulares sind vielfach mit Fibrinthromben verlegt. Während sonst interstitielle Blutungen fast in der ganzen Außenzone der Rinde anzutreffen sind, fehlen sie im Versorgungsgebiet der thrombosierte Gefäße meist. Hierdurch dürften die hellen keilförmigen Bezirke im makroskopischen Bild bedingt sein.

Bei Kaninchen 178 wird also eine völlige Nekrose der äußeren und ausgedehnte Nekrobiose der inneren Rindenzone gefunden. Die Blutung tritt im Gesamtbild zurück, dagegen sind Fibrinthrombosen der Glomerulusschlingen äußerst häufig. Dieselben können sich in die Vasa afferentia fortsetzen und die gleichfalls schwer geschädigten Aa. interlobulares verlegen. In noch stärkerem Maße sind die Gefäßveränderungen bei dem nunmehr zu beschreibenden Nierenbefund beteiligt.

Auf der Schnittfläche der Nieren von Kaninchen 186 sieht man dunkelrote Färbung des Rindengewebes mit zahlreichen keilförmigen, ganz blassen Herden (s. Abb. 7). An der Oberfläche entsprechen den Infarkten blasse, stark erhabene Bezirke, welche untereinander netzförmig verbunden sind. An den Stellen der stärksten Erhebung tragen diese Infarkte meist eine zarte oberflächliche Blutung. Das zwischen den Infarkterhebungen liegende Gewebe bildet tiefliegende, inselartige Bezirke von dunkelroter Farbe, mit zahlreichen flohstichartigen, schwarz-roten Blutpunkten.

Mikroskopisch entsprechen den blassen Herden typische anämische Infarkte. Zum kleineren Teil sind sie durch eine Kerntrümmerzone gegen die Umgebung abgegrenzt, wie Abb. 10 rechts. Häufiger aber sind die keilförmigen Herde durch

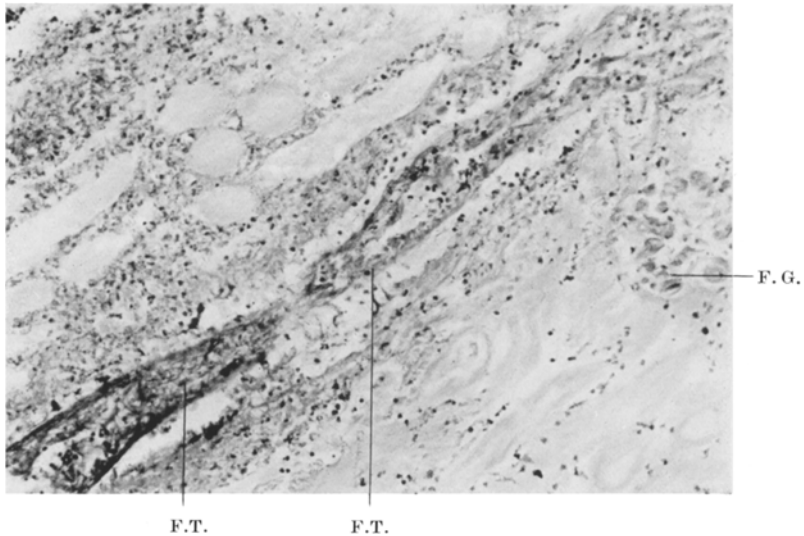


Abb. 11. Kaninchen 186, Niere. Weigerts Fibrinfärbung. Vergr. 1 : 193. Fibrinthrombose einer nekrotischen Arteria interlobularis (F.T.). Nekrose der Harnkanälchen. Bei F.G. Fibrinthromben in einem nekrotischen Glomerulus. Links breite Kerntrümmerzone am Rand des Infarktes.

keinerlei Randzone herausgehoben und fallen dann im mikroskopischen Bild weniger auf (Abb. 10 links). Die nicht infarzierten Rindenbezirke sind gleichfalls von schweren Nekrosen und nekrobiotischen Anteilen durchsetzt, doch bleiben diese Veränderungen herdförmig und schließen zwischen sich relativ guterhaltenes Gewebe mit intakten Glomeruli.

Als Ursache der Infarktbildungen liegen regelmäßig Verschlüsse der interlobulären Arterien durch Fibrinthromben vor. Die Gefäßwand ist dann nekrotisch, nur die *Elastica interna* erhalten und durch die Vasodilatation zu einem dünnen, glatten Band ausgespannt. Die Fibrinthromben geben die typischen Färbungen (s. Abb. 11), sie sind meist obturierend, zum Teil auch nur röhrenförmige Ausgüsse.

An den Glomeruli finden sich alle Veränderungen, die bisher schon beschrieben wurden, in buntem Wechsel, also Nekrosen, Verfettungen, häufig Fibrinthromben. Dazu kommen nun noch stark eiweißhaltige Ergüsse in den Kapselraum und eine eigentümliche Umwandlung vieler Glomeruli. Es treten dann kugelige, homogen-glänzende Nekrosen auf, welche an Stelle mehrerer Schlingen traten. Sie entsprechen nicht mehr einem Schlingennumen, geben aber Fibrinreaktion. Am

ehesten wird man sie als fibrinoide Quellung nekrotischer Schlingen auffassen dürfen. Einen Begriff von der Vielgestaltigkeit der Glomerulusveränderungen gibt Abb. 12. Dort ist auch das Nebeneinander verschiedener nekrobiotischer Formen an Harnkanälchen und völlig intakter wie nekrotischer Epithelien zu sehen. Einzelne, schon makroskopisch durch Blutungen gekennzeichnete Markbezirke sind gleichfalls nekrotisch.

Die Nieren vom Kaninchen 186 weisen also multiple Infarktbildungen als Folge der Nekrose und Fibrinthrombose der interlobulären Arterien

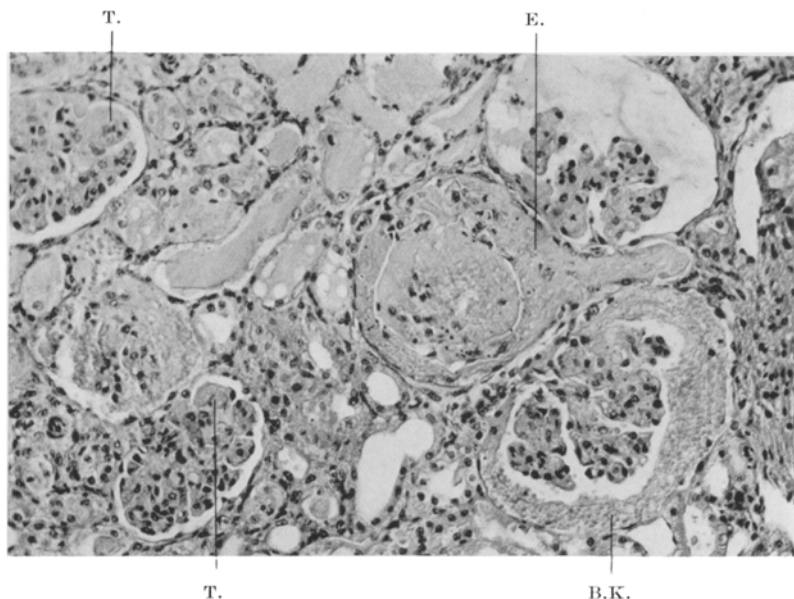


Abb. 12. Kaninchen 186, Niere. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 1 : 186. Schwere degenerative Veränderungen der Glomeruli. Rechts unten Blutung in den Kapselraum (B.K.). Bei E. starke Auftreibung eines Kapselraumes durch Eiweißmassen, der zugehörige Glomerulus mit fast völliger Schlingennekrose. Bei T. quer getroffene Fibrinthromben in Glomeruluschlingen. An den Tubuli Nekrose und Nekrobiose.

auf. An Kanälchen und Harnknäueln bestehen schwerste Nekrosen und Verfettungen sowie nekrobiotische Veränderungen. An den Glomeruli ist neben Blutungen und Fibrinthromben häufig eine eigentümliche fibrinoide Verquellung nekrotischer Schlingen auffallend. Alle geschilderten Veränderungen sind nur auf umschriebene Rindenbezirke begrenzt und lassen sich als *herdförmige glomerulo-tubuläre Nephrosen* bezeichnen. Ein dem vorigen ähnlicher Fall war gleichfalls durch die Kombination mit arteriellen Veränderungen gekennzeichnet.

Die Niere von Kaninchen 185 läßt an der Oberfläche neben grobfleckigen Blutungen eine feine weiße Fleckung erkennen. Auf dem Schnitt entsprechen den Blutungen keilförmige hämorrhagische Herde der Rinde (s. Abb. 7). Die nicht abgebildete linke Niere weist am oberen Pol mehrere typische anämische Infarkte auf. Mikroskopisch die gleichen Veränderungen wie im vorigen Fall, nur in abgemilderter Form. An den Glomeruli fehlen die Quellungen nekrotischer Schlingen,

die Gefäße sind nur im Gebiet anämischer Infarkte stärker verändert. Den dunkel-roten keilförmigen Herden entsprechen Nekrosen mit Blutungen in das Interstitium und aus den Glomeruli.

Während also die Veränderungen der Nieren bei Kaninchen 185 und 186 ganz analog sind, gibt es weitere Formen, bei welchen Gefäßveränderungen vollständig fehlen, im übrigen aber in den über die Rinde verstreuten Herden jeweils eine Gruppe von Glomeruli mit den zugehörigen Harnkanälchen erkrankt ist.

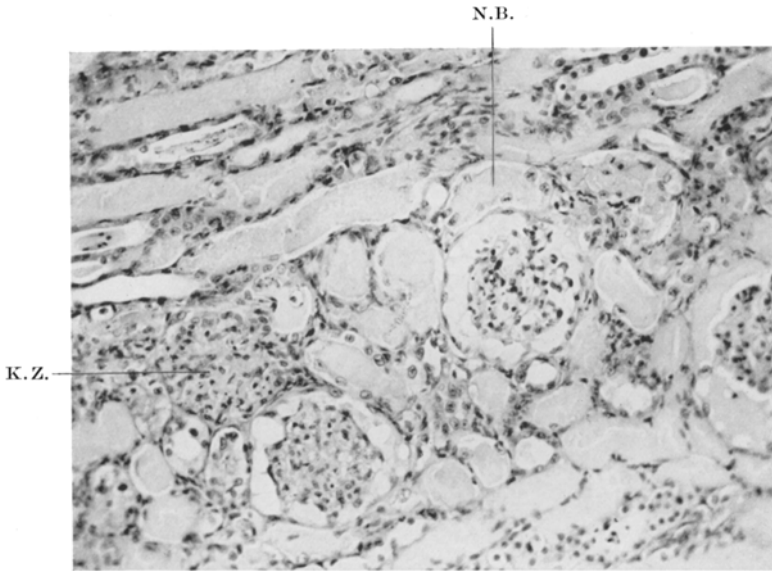


Abb. 13. Kaninchen 195, Niere. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 1 : 150. Zeigt die typische Form der Nekrobiose an Harnkanälchen. Bei N.B. zusammengesinterte Eiweißmassen in der Lichtung, am Rand nackte, gequollene Kerne. An den Glomeruli eiweißreiche Kapselergüsse, starker Kernzerfall bei K.Z.

Makroskopisch entsprechen den herdförmigen Nekrosen feine weiße Stippchen des Markes, welche besonders an der Oberfläche deutlich zu sehen sind (Kaninchen 195 und 191). Mikroskopisch sind im Bereich der herdförmigen Nekrosen verschiedene Formen der Glomerulusveränderungen anzutreffen, welche nur hinsichtlich der Verfettung die schon beschriebenen schweren Grade erreichen. Die Nekrose ist selten vollständig. Viel häufiger sieht man Bilder wie in Abb. 13, wo die Kerne an Zahl vermindert und reichlich Kerntrümmer zu erkennen sind. Eiweißreiche Ergüsse in den Kapselraum sind häufig.

Recht eigentümlich ist die Form der Nekrobiose an den gewundenen Harnkanälchen. Bei Kaninchen 195, wo alle Übergänge von beginnender Parenchymschädigung zur völligen Nekrose zu sehen waren, ließen sich diese Veränderungen besonders gut studieren, weshalb sie hier beschrieben werden. Doch kommt dieselbe Art des Parenchyuntergangs auch den anderen Nierenerkrankungen mit Beteiligung der Tubuli zu. Als erstes sieht man also eine Schwellung und Trübung der Epithelien, bei intaktem Kern. Dann wird das Protoplasma der Zellen eigentümlich hell und wabig, gleichzeitig treten in der Lichtung dunkle, etwas körnige Eiweiß-

massen auf. Diese sintern zu einem soliden Strang zusammen, die Kerne werden groß und hell und liegen nun als nackte, protoplasmafreie Gebilde am Rand der Eiweißmassen. Bei der völligen Nekrose schließlich liegt an Stelle des Harnkanälchens eine homogene Eiweißmasse, welche keine Zellgrenzen mehr erkennen läßt; die Kerne sind geschwunden. Eine Verfettung der Harnkanälchen wird bei dieser Form der Nekrobiose nicht beobachtet. Man gewinnt den Eindruck, daß die Eiweißmassen der Lichtung durch Zusammensintern des protoplasmatischen Eiweißes gebildet werden.

Bei den bisher beschriebenen Nephrosen ist stets das ganze Nephron (mit Ausnahme der selten beteiligten Tubuli recti) beteiligt. Diesen

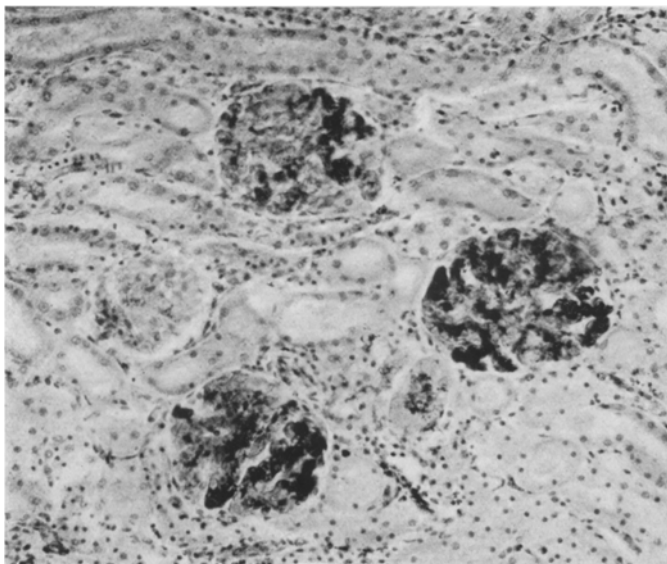


Abb. 14. Kaninchen 187, Niere. Scharlachrot-Hämatoxylin. Vergr. 1 : 186.
Glomerulonephrose. Hochgradige Verfettung der Schlingen.

stehen einerseits tubuläre Nephrosen ohne Beteiligung der Glomeruli und andererseits rein glomeruläre Erkrankungen gegenüber.

Kaninchen 192. Mit freiem Auge sieht man radiär gestellte, zarte, weißliche Fleckchen der Rinde. Mikroskopisch verstreute herdförmige Nekrosen. Nur bei einem kleinen Teil von ihnen sind auch die zu den geschädigten Tubuli gehörigen Glomeruli verändert. Sie zeigen dann Kernzerfall und Blutungen in den Kapselraum.

Kaninchen 193. Makroskopisch keine sicheren Veränderungen. Mikroskopisch fehlen hier jegliche Veränderungen der Glomeruli, auch Verfettung, trotzdem ganz die gleichen Nekrosen und nekrobiotischen Veränderungen der Tubuli, wie bei den vorhergehenden Fällen beschrieben, in herdförmiger Anordnung.

Es kommen also rein tubuläre Nephrosen vor, welche sich von den bisher beschriebenen Formen durch das vollständige Fehlen glomerulärer Veränderungen unterscheiden. Als letzte Art der Nierenveränderung ist nun noch eine rein glomeruläre Nephrose zu beschreiben.

Bei Kaninchen 187 und 188 wird kein auffälliger makroskopischer Nierenbefund erhoben, von einigen kleinen Blutungen an den Oberflächen der Organe abgesehen.

Mikroskopischer Befund bei Kaninchen 187: Epithelien der gewundenen Harnkanälchen zum Teil trübe und geschwollen, verschiedentlich homogene Eiweißmassen in den Lichtungen, nur an einem kleinen Teil von ihnen vakuoläre Aufhellung des Protoplasmas. Ihre Kerne und Zellgrenzen immer erhalten, keine Verfettung. Die Glomeruli sind auffallend kernarm, Kerntrümmer selten zu sehen. Die Schlingen weit und zum Teil etwas dickwandig; sie enthalten entweder sehr viele Erythrocyten oder stark eosinfärbbare Massen, welche Fibrinreaktion geben. Bei der *Weigertschen* Fibrinreaktion sind sie meist diffus blau gefärbt, gelegentlich ist ein Aufbau aus plumpen, balkigen Fasern nachzuweisen. Kleinere Thromben sehen manchmal mehr schollig aus. Niemals sieht man feine Gerinnungsfiguren wie bei der Entstehung der Fibrinthromben in der Leber. Das Fibrin bildet solide Ausgüsse ganzer Schlingen oder wandständige Membranen, kleinere Fibrinklumpen können mit Erythrocyten untermischt sein. Die Thrombose setzt sich nicht in die Arteriolen fort. Plättchenthromben sind nirgends zu sehen. Bei der Fettfärbung ergibt sich das eindrucksvolle Bild einer schweren Verfettung fast aller Glomeruli, wie in Abb. 14 gezeigt wird. An den prä- und postcapillären Gefäßen keine Wandveränderungen.

Mikroskopischer Befund von Kaninchen 188: Keine Zeichen einer bemerkenswerten tubulären Schädigung, keine Verfettung der Tubuli. An den Glomeruli keine Kernarmut und großenteils zarte Schlingenwände. Bei Fettfärbung kaum die Hälfte der Glomeruli verfettet, wobei im allgemeinen nicht die hohen Grade wie in Abb. 14 erreicht werden. Im Lumen der Schlingen etwas vermehrter Blutgehalt und ganz außerordentlich zahlreiche Fibrinthromben. Bei Azanfärbung ist besonders gut zu sehen, wie auch in vollständig thrombosierten Glomeruli die kollagene Grundmembran der Schlingen und die Kerne sehr gut erhalten sind. Im übrigen verhalten sich die Fibrinthromben wie die vorhin beschriebenen. Auch hier sind die übrigen Gefäße ganz unverändert.

Es werden also schließlich 2 Nierenbefunde wiedergegeben, welche durch schwerste glomeruläre Schädigung bei Fehlen irgendwelcher oder wesentlicher tubulärer Schäden gekennzeichnet sind. Die Veränderungen an den Glomeruli bestehen in Kernarmut, Wandverdickung und hochgradiger Verfettung der Schlingenwände sowie ausgedehnter Fibrinthrombose fast aller Glomeruli. Die prä- und postcapillären Gefäße waren dabei frei von Veränderungen.

Die wiedergegebenen Nierenbefunde von 10 Kaninchen zeichnen sich durch eine so große Vielgestaltigkeit aus, daß kaum einer dem anderen gleichzustellen ist. Immerhin lassen sich folgende charakteristische Formen herausheben:

1. Rindennekrosen (178, 182).
2. Herdförmige glomerulo-tubuläre Nephrosen.
 - A. Mit Infarktbildung (186, 185).
 - B. Ohne Infarkte (195, 191).
3. Herdförmige tubuläre Nephrosen (193, als Mischform mit II B: 192).
4. Glomerulonephrosen (187, 188).

Von den wesentlichen Bauteilen der Rinde können also Tubuli, Glomeruli und Arterien sowohl einzeln befallen sein, wie in den verschiedensten Kombinationen. Eine Ausnahme bilden die Arterien insoferne, als ihre isolierte Erkrankung nicht beobachtet wurde, was für die spätere Deutung der mesenchymalen Veränderungen wesentlich ist.

Die Polymorphie der Nierenveränderungen ist in erster Linie durch ihre *Lokalisation* bedingt, der *Art* nach sind sie recht einheitlich. Handelt es sich doch ausschließlich um degenerative und um keinerlei entzündliche Vorgänge. Durch diesen Umstand ist die Einreihung der erhobenen Befunde unter die große Gruppe der Nephrosen begründet. Nun hat aber *Volhard* eine strengere Begriffsumgrenzung gegeben, indem er unter Nephrosen versteht: „Parenchymveränderungen degenerativer Art, die primär und selbständig, d. h. *nicht* infolge einer Störung der Glomerulidurchblutung entstehen“ (l. c. S. 1028). Prüft man die Anwendbarkeit dieser Definition, so ist damit zugleich die Frage nach der Mitwirkung funktioneller oder organischer Strombahnverlegungen gestellt.

Es besteht kein Anlaß, die Mitwirkung von Spasmen beim Zustandekommen der beobachteten Nierenschädigungen anzunehmen. Gegen ihr Vorkommen sprechen die häufige Dilatation der Arterien sowie Hyperämie und Blutungen an den Glomeruli. Insbesondere muß man annehmen, daß die früh einsetzenden nekrotisierenden Wandveränderungen der interlobulären Arterien in vielen Fällen mit einem Verlust der Kontraktilität verknüpft sind. Schließlich lassen sich alle in Frage stehenden Veränderungen durch organische Gefäßverlegungen hinreichend klären.

Das Auftreten anämischer Infarkte wird durch Fibrinthromben der Arterien verursacht. Außerdem bestehen häufig Verlegungen der Strombahn im Glomerulus durch Nekrose oder Fibrinthrombose der Schlingen. Auch dieser Befund kann aber nicht generell für die tubuläre Degeneration verantwortlich gemacht werden. Denn es kommen Parenchymdegenerationen bis zur Nekrose vor, ohne daß am Glomerulus ein Befund zu erheben ist. Andererseits können trotz schwerster Verlegung der Glomeruluscapillaren durch Fibrinthromben tubuläre Schäden fehlen. Aus dieser Unabhängigkeit tubulärer und glomerulärer Degenerationen geht hervor, daß die epithelialen Schäden selbständig und unabhängig von Durchblutungsstörungen auftreten können. Die Bezeichnung „Nephrosen“ im Sinne der Definition *Volhards* ist also wohl berechtigt.

Was die übrige Terminologie betrifft, so wurde für die primär degenerativen Veränderungen der Glomeruli im Anschluß an *Fahr* die Bezeichnung „Glomerulonephrosen“ gewählt. Von „Rindennekrosen“ wurde wegen der großen Ähnlichkeit dieser Formen mit den ebenso genannten menschlichen Nierenveränderungen gesprochen. Dabei wird es nicht als erforderlich erachtet, daß die Nekrose in allen Teilen der Rinde schon vollzogen sei.

Zum Zustandekommen der Nierenveränderungen ist die Mitwirkung einer besonderen Reaktionslage im Sinne der Umstimmung unerlässlich. Denn bei sämtlichen Kontrollen wurden durch die Colifiltrate niemals Nierenschädigungen hervorgerufen, welche den hier vorliegenden irgendwie vergleichbar wären.

Sowohl das Mesenchym wie das Parenchym ist von der Schädigung betroffen. Die mesenchymale Reaktion umfaßt Glomerulus, Vas afferens und Arteria interlobularis. Zwar wird der capilläre Teil dieser Gefäßstrecke häufig allein betroffen, die Arterien sind aber nur dann befallen, wenn gleichzeitig die Glomeruli erkrankt sind. Das weist darauf hin, daß den eigentlichen Angriffspunkt des Umstimmungsschadens das *Endothel* bildet. Die Media der Arterien wird wohl erst dann von Blutung, Verfettung und Nekrose ergriffen, wenn die Intima geschädigt oder die Lichtung durch Thrombose verschlossen war. Für die ausschlaggebende Bedeutung des endothelialen Schadens spricht weiterhin, daß gerade in Fällen mit schwerer allgemeiner Endothelschädigung, wie sie in Lungenödem und -blutungen zum Ausdruck kommt, auch die Nieren am schwersten verändert waren (Kaninchen 182, 178, 186, 188).

Wie oben gezeigt wurde, ist die parenchymale Degeneration nicht vom mesenchymalen Schaden abhängig. Man darf sie mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Ausscheidungsfunktion der Niere zurückführen. Nimmt das Filtrat bei der Ausscheidung seinen Weg durch die Epithelien, so wird man an ihnen Umstimmungsreaktionen erwarten dürfen. Dieser Vorgang ist vielleicht auch für die Glomeruli von Bedeutung und würde dann erklären, warum die Endothelien der Niere soviel schwerer erkranken als die des übrigen Körpers. Auf jeden Fall sind auch die tubulärnephrotischen Veränderungen als Umstimmungsfolge anzusehen.

Lungen: Die Untersuchung der Lungen ergab in einer Reihe von Fällen schwere diffuse oder mehr fleckförmige intraalveoläre Blutungen, die mehrmals mit einem hochgradigen Ödem einhergingen. Abgesehen von vereinzelt beobachteten Fibrinthromben waren die Gefäße ganz frei.

Milz: Außer verschiedenen Graden von Stauungshyperämie und vereinzelt *Siegmundschen* Knötchen der Milzvenen keine Befunde.

Besprechung.

Die beschriebenen Organveränderungen haben nur zum Teil einen umstimmenden Eingriff zur Voraussetzung. Schon am normergischen Tier kann man durch Colifiltrat eine Reihe, vorwiegend degenerativer, Veränderungen hervorrufen: Nekrosen in Herzmuskel, Leber und (in Form krisenhaften Lymphocytenzerfalles) in der Milz, Verfettungen in den großen parenchymatösen Organen, Fibrinthromben der Venen, Lungenödem und schließlich eine hämorrhagische Entzündung in der Subcutis der Ohrlöffel. Diese Befunde können also zweifellos auch ohne die Mitwirkung umstimmender Maßnahmen entstehen.

Demgegenüber sind gewisse Veränderungen nur bei Anwendung besonderer Injektionsmethoden zu erzielen, welche in Analogie zum *Shwartzman*-Phänomen eine Umstimmung herbeizuführen vermögen. Nur mit diesen Befunden befaßt sich die folgende Besprechung. Wird von der Blutbahn aus mit Colifiltrat vorbehandelt, so lokalisiert sich ein durch erneute Injektion bewirkter Schaden vor allem an das *Endothel*. Die endotheliale Reaktion tritt als hämorrhagische Diathese und als mesenchymale Nierenerkrankung in Erscheinung. Außerdem werden tubuläre Nephrosen beobachtet, deren Auftreten vielleicht mit der Ausscheidungsfunktion der Nieren zusammenhängt. Alle Veränderungen sind regressiver Natur: albuminöse und fettige Degenerationen, Nekrobiosen und Nekrosen der Zellen von seiten der Gefäße, Fibrinthrombosen und Blutungen.

Welche bekannten Nierenveränderungen lassen sich nun den hier beschriebenen vergleichen? Von den experimentellen Nierenschädigungen ist wohl keine hinsichtlich Schwere und Lokalisation der Befunde als ähnlich zu bezeichnen. In manchen Einzelheiten gleichen die toxischen Glomerulusveränderungen, welche von der Blutbahn aus bewirkt werden, den hier beschriebenen. Derartige Giftwirkungen sind ja seit *Baehrs* Versuchen mit Uran vielfach studiert worden (Literatur bei *Patrassi*). Wenn sie auch oft von den Autoren als „experimentelle Glomerulonephritis“ bezeichnet wurden, so bedarf es wohl keiner weiteren Ausführungen, daß sie infolge ihres primären degenerativen Charakters den Glomerulonephrosen zuzusprechen sind, auch wenn durch geringe leukocytaire Reaktionen, spätere reparative Vorgänge das Bild komplizierter als bei den Umstimmungsnephrosen wird.

Viel eher ist es angebracht, einen Vergleich der Umstimmungsnephrosen mit bestimmten Nierenveränderungen der Humanpathologie durchzuführen. So werden vor allem bei den akuten symmetrischen Rindennekrosen des Menschen die gleichen Befunde an Arterien und Harnknäueln gefunden. Von *Zalka* hat in einer neueren Bearbeitung derartiger Fälle eine morphologische Analyse der Rindennekrosen gegeben, welche mit der hier unternommenen Beschreibung der experimentellen Rindennekrosen sehr weitgehend übereinstimmt. Besonders ist sowohl die ausgedehnte Fibrinthrombose der Glomeruli und Arterien wie die diffuse Parenchymdegeneration im Bereich der Rinde beiden Formen eigentümlich.

Damit taucht die Frage auf, ob denn die vorliegenden Untersuchungen ein Licht auf die Entstehung der Rindennekrose beim Menschen werfen können. Hierfür sind die Angaben v. *Zalkas* über die Ätiologie der bisher bekannten 39 Fälle wesentlich. 6 dieser Fälle sind im Verlaufe von *Infektionskrankheiten* entstanden (bei Scharlach, Tonsillitis, Diphtherie, Malaria, Grippe). *Schürmann* und *MacMahon* beschreiben ähnliche Nierenveränderungen, jedoch ohne Infarktbildung, als „akute

anhypertonische thromborische Arteriolonekrose“ (bei Malaria beobachtet). Rindennekrosen bei akuter Schweinepest sah *Röhler*; auf Fibrinthrombose der Glomeruli bei Infektionskrankheiten des Menschen haben *Herzog* und *Schröder* hingewiesen. Man kann sehr wohl annehmen, daß hier eine in kurzer Frist ansteigende Zufuhr löslicher bakterieller Stoffe auf dem Blutwege stattgefunden hat, oder aber, daß eine plötzliche Einschwemmung großer Mengen bakterieller Stoffe auf eine durch vorausgehende Schädlichkeiten „umgestimmte“ Niere traf. Damit wären allerdings ganz ähnliche Verhältnisse wie in den vorstehenden Versuchsanordnungen gegeben und die Auffassung dieser Rindennekrosen als Umstimmungsfolgen begründet. Alle übrigen Fälle der Literatur sind, wenn man von einem posttraumatischen und mehreren ätiologisch ungeklärten Fällen absieht, bei *Schwangerschaft* beobachtet worden und gingen mit Zeichen der Eklampsie einher.

Auf die Beziehung zur Eklampsie weisen ferner die auch bei der endothelialen Umstimmung vorkommenden Glomerulonephrosen. *Fahr* stellte den Begriff der Glomerulonephrose gerade nach Befunden an Schwangerschaftsnieren auf, welche folgende Veränderungen aufwiesen: Verbreiterung und Quellung der Capillarwand, Abnahme des Kerngehaltes, Hyalinisierung von Schlingen, Fettbestäubung, Fibrinthrombosen der Glomeruli. Betrachtet man dagegen die hier beschriebenen Glomerulonephrosen, so sind bei ihnen die gleichen Befunde erhoben worden, nur in einem vielfach stärkeren Ausmaß, besonders was die Verfettung und die Fibrinthromben anbelangt. Weitere Analogien zu eklamptischen Organveränderungen bilden das Auftreten der Niereninfarkte (z. B. 186) und die merkwürdige Neigung zur Fibrinthrombose in Leber und Nieren. Dagegen kommen herdförmige, tubuläre Nephrosen der hier beobachteten Art bei Eklampsie nicht vor, ebenso wird bei den Organveränderungen der umgestellten Tiere manches der Eklampsie Eigentümliche vermißt. Wenn man sich also vor einer Gleichstellung der Befunde bei endothelialer Umstimmung und bei Eklampsie hüten muß, so ist doch nicht zu verkennen, daß gerade hinsichtlich der endothelialen Schäden (hier ist auch an das öfter beobachtete Lungenödem zu denken) auffallende Ähnlichkeiten der morphologischen Befunde bestehen, welche ihren stärksten Ausdruck im Vorkommen der Rindennekrosen bei Eklampsie und Umstimmung finden.

Diese Beziehung wird eher verständlich durch einige Beobachtungen, welche nachdrücklich darauf hinweisen, daß endotheliale Umstimmungsfolgen und Eklampsie einen pathogenetischen Faktor gemeinsam haben. Wenn sie trotz des Fehlens systematischer Untersuchungen angeführt werden, so vor allem, weil sie die vorher betonte Beziehung zur Eklampsie etwas anhellen und zu weiterer Forschung anregen könnten.

Folgende Tatsachen weisen darauf hin, daß beim graviden Organismus eine abgeänderte Reaktionslage des Endothels besteht, welche der allgemeinen endothelialen Umstimmung zumindest sehr nahe steht: Bei einem graviden Tier (182) folgte auch auf nur einmalige Filtratinfektion das Auftreten einer Rindennekrose,

ein Ereignis, das bei normergischen Tieren nie beobachtet wurde. Auch beim Menschen scheint die Gravidität eine veränderte Empfänglichkeit gegenüber beliebigen Vergiftungen zu bewirken; so erwähnt *Volhard* (S. 627) ein Beispiel, wo von 4 mit Schwefelkohlenstoff vergifteten weiblichen Personen nur 1, die gravide war, mit dem klinischen Bilde der Eklampsie erkrankte; bei der Obduktion wurde die Diagnose Eklampsie bestätigt. Weiterhin läßt sich aus dem Verhalten bei Allgemeininfektionen ersehen, daß sich der gravide Organismus wie der endothelungestimmte verhält. Unbehandelte normergische Tiere entwickeln nach intravenöser Staphylokokkeninfektion keine Endokarditis, wohl aber Tiere, die 24 Stunden vorher Colifiltrat intravenös erhielten (bei bestimmter Dosierung) und trächtige Tiere [*Apitz* (4)]. Auch nach der Erfahrung des pathologischen Anatomen (*Dietrich*) tritt bei schnell verlaufenden Allgemeininfektionen des Menschen im allgemeinen keine Endokarditis auf, wohl aber bei der puerperalen Sepsis.

Die Reaktionslage des graviden Organismus ist also gegenüber verschiedenen Einflüssen — bakteriellen Stoffen, Giften, Infektionen — grundsätzlich abgeändert, und zwar im selben Sinne wie bei Tieren, welche durch intravenöse Colifiltratinjektion vorbehandelt wurden. Es liegt also nahe anzunehmen, daß mit der Gravidität eine Umstimmung des gesamten Endothels verknüpft ist, und hiermit die ähnlichen Auswirkungen des eklamptischen Schadens und der Filtratwirkung im umgestimmten Organismus zu erklären, *soweit sie das Endothel betreffen*.

Das Interesse an den endothelialen Umstimmungsreaktionen gründet sich aber weniger auf die Beziehungen zu Befunden der Humanpathologie als auf die Neuartigkeit der zugrundeliegenden immunbiologischen Vorgänge. Die Beschreibung der vorliegenden Veränderungen gibt zunächst einen weiteren Einblick, welcher geweblichen Äußerungen die Umstimmung fähig ist. Das von *Shwartzman* beschriebene Blutungsphänomen der Haut, welches bisher die eindrucksvollste Kundgebung der Umstimmung darstellte, wurde folgendermaßen beschrieben: „Die sekundäre Reaktion ist durch eine schwere Schädigung aller Gefäße im betroffenen Gebiet charakterisiert. Ihr Hauptsymptom ist die Blutung. Weiterhin wird die Gefäßschädigung erkennbar an leukocyitärer Durchsetzung der Gefäßwand, der häufigen Bildung parietaler Plättchen-thromben, starker Dilatation der Gefäße sowie vereinzelt nachweisbaren Bildern von Karyorhexis und Verfettung der Endothelien“ [*Apitz* (1), S. 727]. Im wesentlichen handelt es sich demnach um eine schwere, mit Blutungen verknüpfte, degenerative Endothelreaktion, das ist also der gleiche Prozeß, welcher auch den allgemeinen Umstimmungsreaktionen zugrundeliegt. Die Zusammengehörigkeit der Phänomene von *Shwartzman* und von *Sanarelli* ist schon in der Art der Auslösung gegeben; hier wird das örtliche, dort das gesamte Endothel vorbereitet, in beiden Fällen aber die Erfolgsinjektion in die Blutbahn verabreicht. Der Erfolg mehrfacher intravenöser Filtratzufuhr, das ist des Phänomens von *Sanarelli*, ist also eine auf das gesamte Endothel übertragene *Shwartzman*-Reaktion.

Welche Gründe nun zwingen, diese Reaktionen von primärer Toxinwirkung und anaphylaktischen Schäden ganz zu trennen und sie vielmehr einer als

„Umstimmung“ bezeichneten Änderung der Reaktionsbereitschaft zuzuschreiben, ist ausführlich an anderer Stelle [Apitz (1)] besprochen. Besonders betont sei hier noch mit Hinblick auf die Umstimmungsnephrosen, daß der einfache Rückschluß von Parenchymdegenerationen auf „toxische“ Einwirkungen nicht mehr ohne weiteres berechtigt ist und daß die Umstimmung im Gegensatz zu den rein mesenchymalen Äußerungen der echten Allergie sich offenbar auch an der epithelialen Zelle auswirken kann.

Im *Shwartzman*-Phänomen und den hier beschriebenen Allgemeinreaktionen tritt die Umstimmung als endothelialer Schaden und schwerste Zellschädigung auf. Doch gibt es auch ganz anders geartete Äußerungen, indem nicht das Endothel, sondern z. B. das cutane Gewebe betroffen wird. So entsteht eine heftige örtliche Entzündung ohne Blutung, wenn man 2mal in 24 Stunden Abstand in die Haut des Kaninchens Kulturfiltrat einspritzt, obwohl die erste Injektion vollständig reaktionslos vertragen wurde [*Shwartzman*, *Apitz* (1)]! Es sind dabei die gleichen Substanzen wie beim *Shwartzman*-Phänomen wirksam, auch Zeitverhältnisse und Unspezifität sind die gleichen. Das Vorkommen dieser und anderer *nicht*hämorrhagischer Umstimmungsreaktionen läßt es unangebracht erscheinen, mit *Gratia* und *Linz* von einer „hämorrhagischen Allergie“ zu sprechen. Durch die Hämorrhagie wird nur *eine* Erscheinungsform der Umstimmung an *einem* bestimmten Gewebe angegeben. Schon jetzt kennt man aber Äußerungen der Umstimmung, welche mit den Blutungsreaktionen weder den ausgesprochen alternativen Charakter noch die Lokalisation am Endothel gemeinsam haben.

Bezüglich der Hämorrhagie sind also die Grenzen der „hämorrhagischen Allergie“ von *Gratia* und *Linz* zu eng gezogen; der Begriff „Allergie“ andererseits ist in einem zu weiten Sinne angewandt. Nach *Dörr* (S. 973) ist die Allergie gekennzeichnet durch 1. die Abweichung von der Norm, 2. die Spezifität, 3. die Symptomatologie und 4. den Nachweis besonderer spezifischer Gegenstoffe. Auch *Röfle* tritt nachhaltig für die spezifische Natur der Allergie ein (1), welche nach ihm „in einer klinisch oder anatomisch nachweisbaren Änderung der Reaktionsfähigkeit auf die wiederholte Einführung ein und derselben körperfremden Stoffart“ (2, S. 575) besteht. Die Umstimmung aber ist unspezifisch und zellgebunden, weicht in den Zeitverhältnissen ab und kommt ohne Mitwirkung von Antikörpern zustande! So wird man Umstimmung und Allergie streng trennen und auch Bezeichnungen wie „Heteroallergie“ (*Gratia* und *Linz*) ablehnen.

Allergie und Umstimmung sind nur insofern miteinander verwandt, als in beiden eine veränderte Reaktionslage des Organismus zum Ausdruck kommt. Um diese innere Beziehung zwischen sonst wesensverschiedenen Vorgängen zum Ausdruck zu bringen, hat *Röfle* (2) den übergeordneten Begriff der *Pathergie* geprägt und versteht darunter „die Gesamtheit der krankhaften Erscheinungen, welche durch veränderte Reaktionsweise hervorgerufen sind“. Mit dieser Namengebung

ist der wissenschaftlichen Verständigung ein wichtiger Sammelbegriff an die Hand gegeben und hoffentlich auch der drohenden Verwässerung des Allergiebegriffes vorgebeugt. Aus der eingangs wiedergegebenen Definition der Umstimmung ergibt sich ohne weiteres, daß sie den Pathergien unterzuordnen ist, und zwar als *unspezifische Pathergie* gegenüber ihrer spezifischen Form, der Allergie.

Noch lange nicht sind alle Äußerungsformen der Umstimmung bekannt, ebenso wenig die Reihe der wirksamen Substanzen und Vorgänge abzusehen. Ihre zentrale Stellung im „Leben unter veränderten Bedingungen“ erhellt schon daraus, daß nicht nur die Injektion der Kulturfiltrate mannigfacher Erreger, sondern auch die bakterielle Entzündung, das pathologische Wachstum [Impftumoren: *Gratia* und *Linz*, *Shwartzman* und *Michailowsky*, *Apitz* (3)] und, wie oben wahrscheinlich gemacht, die Gravidität umstimmend wirken, daß weiterhin als Kundgebungen der Umstimmung nicht nur degenerative und entzündliche Veränderungen verschiedenster Art, sondern auch Schutzwirkungen bei Infektionen anzusehen sind. Wie die hier behandelte Reaktionslage des umgestimmten gesamten Endothels sich bei Allgemeininfektionen auswirkt, damit befaßt sich eine weitere Untersuchung [*Apitz* (4)]. Schon jetzt läßt sich also sagen, daß die Umstimmung nicht so sehr als Hyperergie in Erscheinung tritt, vielmehr ist ihr Wesen *Öffnung der Zellen für Reize und Schäden, welche zuvor keine sichtbaren Änderungen oder wirksamen Reaktionen hervorzurufen vermochten*. Nicht das *Gegenwirken*, sondern das *Erleiden* der Gewebe ist in erster Linie abgeändert, und damit allerdings sekundär auch die Reizschwelle so erniedrigt, daß eine Gegenwehr bei Infektionen schneller und wirksamer entfaltet werden kann. Wollte man in der Namengebung diese Verhältnisse ausdrücken, so müßte man der All-ergie die Umstimmung als Allo-pathie gegenüberstellen. Leider ist ja der Ausdruck „Allopathie“ von *Hahnemann* in wenig sinngemäßer Weise für anderes in Anspruch genommen worden.

Eingangs wurde dem Gedanken Ausdruck gegeben, daß durch Studien über die abgeänderten Reaktionen der lebenden Gewebe Verständnis für die pathogenen Wirkungen der Spaltpilze zu gewinnen sei. In der Tat sind erst durch die Umstimmungsreaktionen bedeutende biologische Wirkungen der Nichtektotoxinbildner bekannt geworden, wenn ihre Kulturfiltrate im Tierversuch angewandt wurden. Die ursächliche Bedeutung solcher Reaktionen für die bakteriell bedingten Erkrankungen ist zunächst noch nicht zu übersehen, sondern wird erst zu beurteilen sein, wenn die verschiedenen Erscheinungsweisen der Umstimmung in ihrer Gesetzlichkeit und ihren geweblichen Äußerungen bekannt geworden sind. Zu ihrer morphologischen Kennzeichnung wollte die vorliegende Untersuchung durch die Beschreibung der alternativen Umstimmungsreaktionen des gesamten Endothels einen Beitrag liefern.

Zusammenfassung.

Es werden die Organveränderungen beschrieben, welche nach einmaliger intravenöser Injektion von Colifiltrat beim Kaninchen auftreten und auf den Entwicklungsgang der hierbei beobachteten Fibrinthromben (*Siegmundschen* Venenknötchen) eingegangen.

Wird das Colifiltrat in mehreren intravenösen Injektionen verabreicht, so treten Umstimmungsreaktionen des gesamten Endothels mit charakteristischen Organveränderungen auf. Der allgemeine endotheliale Schaden tritt als hämorrhagische Diathese und glomerulär-vasculäre Nierenerkrankung in Erscheinung. Außerdem sind herdförmige tubuläre Nephrosen als Umstimmungsfolgen anzusehen.

Die Blutungsreaktionen von *Shwartzman*-Typ und die hier beschriebenen Allgemeinreaktionen stellen eine alternative endotheliale Umstimmungsfolge dar. Umstimmung und Allergie sind gegeneinander scharf abzugrenzen, lassen sich aber unter *Rößles* übergeordnetem Begriff der „Pathergie“ als deren unspezifische und spezifische Form zusammenfassen.

Schrifttum.

- Apitz*: (1) Z. exper. Med. **89**, 699 (1933). (2) Virchows Arch. **289**, 46 (1933). (3) Z. Krebsforsch. **40**, 50 (1933). (4) Z. exper. Med., im Druck. — *Baehr*: Beitr. path. Anat. **55**, 545 (1913). — *Ceelen*: Verh. path. Ges. **21**, 415 (1926). — *Dörr*: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von *Kolle-Kraus-Uhlenhuth* 1929. — *Fahr*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie von *Henke-Lubarsch*, Bd. 61, S. 156. 1925. — *Fleischer and Jones*: J. of exper. Med. **54**, 597 (1931). — *Gratia et Linz*: Ann. Inst. Pasteur **49**, 131 (1932). — *Hedinger*: Verh. dtsch. path. Ges. **11**, 295 (1907). — *Henschen*: Acta med. scand. (Stockh.) **65**, 539 (1927). — *Herzog*: Beitr. path. Anat. **56**, 175 (1913). — *Hückel*: Beitr. path. Anat. **84**, 571 (1930). — *Kusama*: Beitr. path. Anat. **55**, 459 (1913). — *Löschke*: Beitr. path. Anat. **86**, 201 (1931). — *Mallory*: J. of exper. Med. **3**, 611 (1898). — *Patrassi*: Krkh.forsch. **9**, 340 (1932). — *Oppenheim*: Zbl. Path. **31**, 313 (1921). — *Röhrer*: Virchows Arch. **284**, 203 (1932). — *Rößle*: (1) Wien. klin. Wschr. **1932**, 609 u. 648. (2) Klin. Wschr. **1933**, 574. — *Sanarelli*: Ann. Inst. Pasteur **38**, 11 (1924). — *Schmidt, M. B.*: Handbuch der allgemeinen Pathologie von *Krehl-Marchand*, Bd. 3, 2., S. 215. 1921. — *Schröder*: Virchows Arch. **262**, 634 (1926). — *Schürmann u. MacMahon*: Virchows Arch. **291**, 47 (1933). — *Szrodowski u. Brenn*: Z. Bakter. **99**, 159 (1926). — *Shwartzman*: (1) Klin. Wschr. **1930 II**, 1925, 1974. (2) J. of exper. Med. **48**, 247 (1928). — *Shwartzman and Michailowsky*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 737 (1932). — *Siegmund*: (1) Verh. path. Ges. **33**, 114 (1923). (2) Verh. path. Ges. **36**, 260 (1925). (3) Z. exper. Med. **50**, 72 (1926). — *Ugriumow*: Z. exper. Med. **60**, 622 (1928). — *Volhard*: Handbuch der inneren Medizin von *Bergmann-Staehelin*, Bd. 6. 1931. — *Zalka, v.*: Virchows Arch. **290**, 53 (1933).