

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Münster i. Westf.  
[Direktor: Prof. Dr. F. Klinge.]

## **Lymphgefäße und Lymphangitis der Niere<sup>1</sup>.** **(Experimentelle und morphologische Untersuchungen.)**

Von  
**Helmut Kaiserling.**

Mit 19 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 21. März 1940.)

Die im folgenden ausführlich dargestellten experimentellen und morphologischen Untersuchungsergebnisse sollen dem Ziel dienen, die wichtige Frage klären zu helfen, in welchem Umfange die Nierenlymphgefäße und -capillaren am krankhaften Geschehen in diesem Organ beteiligt sein können. Durch mehrfache Versuchsreihen konnte schon die große, bisher nicht bekannte Bedeutung der Lymphgefäße für die *normale* Funktion der Niere bewiesen werden. Es hat sich gezeigt, daß nach einfacher Unterbrechung des Lymphflusses durch Unterbindung der großen, ableitenden Sammellymphgefäße der Niere das Volumen dieses Organes schon innerhalb von 10 Min. bis auf fast das Doppelte seiner ursprünglichen Größe steigen kann. Das Durchschnittsgewicht der Kaninchenniere beträgt dabei 11,25 g gegenüber einem normalen Nierengewicht von 6,3 g. Die Schwellung der Niere geht mit vermehrter Urinausscheidung einher. Eine Niere, deren Lymphabfluß aufgehoben ist, liefert durchschnittlich im Verlauf von 1 Stunde 4,5 ccm Harn, während die Vergleichsniere nur 1,4 ccm in der gleichen Zeit ausscheidet. Die Unterbrechung des Lymphflusses hat einen so erheblichen Einfluß auf die Funktion der Niere, daß die Konzentrationsfähigkeit des Organs durch diesen Eingriff weitgehend beeinflußt und die Farbstoffausscheidung beträchtlich verzögert werden kann. Störungen des Nierenlymphabflusses führen also zu schweren Störungen der Nierenfunktion. Durch vergleichende Untersuchungen ließ sich auch beweisen, daß die Nierenlymphe im Vergleich zur Lymphe anderer Organe und Körpergewebe besonders reich an Kochsalz, Zucker und Harnstoff ist. Die Beschaffenheit der Lymphe steht demnach in der Niere wie bei allen anderen Organen und Körpergeweben in engstem Zusammenhange mit der jeweiligen, spezifischen Aufgabe des betreffenden Organes oder Gewebes, dem sie entstammt. Diese neuen experimentellen Erfahrungen, welche eindeutig auf die große biologische Bedeutung der Nierenlymphgefäße hinweisen, waren der Anlaß, nach einer Methode zu suchen, mittels

<sup>1</sup> Die Arbeit wurde ausgeführt mit Unterstützung der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft, der auch an dieser Stelle dafür gedankt sein soll.

derer nun die Beteiligung des Nierenlymphgefäßsystems am krankhaften Geschehen des Organs auch experimentell eindeutig bewiesen werden kann. Es wurde zunächst der Versuch unternommen, durch vergleichende, rein morphologische Erhebungen Einsicht zu gewinnen in die Reaktionen der Lymphgefäße krankhaft veränderter Nieren. Es stellte sich jedoch sehr bald heraus, daß auf diesem schon oft begangenen Wege für die vorliegende Fragestellung keine wesentlich neuen Erkenntnisse mehr zu gewinnen waren. Ein Vergleich der Ergebnisse dieser morphologischen Erhebungen konnte nur die schon seit langem bekannten Vermutungen bestätigen, daß die Lymphgefäße insbesondere bei manchen Formen von Pylonephritis am Vorgange der Entzündung mit großer Wahrscheinlichkeit beteiligt sein können (*A. Müller*). Die genaue Durchsicht des Schrifttums zeigt aber, daß alle bisherigen Untersucher den sicheren und vor allem den experimentellen Beweis dafür schuldig geblieben sind, daß es sich bei den beobachteten Zellinfiltraten wirklich um Lymphgefäße handelt und nicht um gewöhnliche entzündliche Reaktionen des Interstitiums und der Blutgefäße. Eigene Untersuchungen haben immer wieder gezeigt, daß es selbst bei genauer Kenntnis der Reaktionen feiner Lymphgefäße nicht ohne weiteres möglich ist, allein an Hand der mikroskopischen Bilder mit absoluter Sicherheit zellige Infiltrate des Interstitiums und arterieller und venöser Capillaren von denen der Lymphcapillaren zu unterscheiden. Ungeeignete Methodik und noch lückenhafte Kenntnisse auf diesem Gebiete haben aber offensichtlich zu der allgemein vertretenen Anschauung geführt, daß die Lymphgefäße für Zustandekommen und Ablauf der Nierenerkrankungen von ganz untergeordneter Bedeutung sind. Selbst im neuzeitlichen Schrifttum über die Nierenerkrankungen, in welchem Lymphgefäße äußerst selten nebenbei erwähnt werden, finden sich schon rein begrifflich Gleichstellungen von Lymphgefäßen mit Gewebsspalten, Saftlücken und perivascularen Räumen. Den vorliegenden Untersuchungen wurde nun aber die exakte anatomische Definition für das Lymphgefäßsystem zugrunde gelegt. Danach gehören dem Lymphgefäßsystem nur solche röhrlige endothel ausgekleidete Bildungen an, welche unmittelbar in klappenführende Lymphgefäße und durch diese in das Venensystem einmünden (*Schaffer*). Sogenannte perivascularäre „Lymph“-scheiden und die vielgenannten Gewebs- bzw. „Lymph“-spalten haben mit dem Lymphgefäßsystem keinen unmittelbaren Zusammenhang (*E. Fischer*). — In der experimentellen Pathologie ist nun eine sehr große Zahl von Versuchen gemacht worden, vom *Blutkreislauf* aus direkt oder indirekt krankhafte Veränderungen an den Nieren zu erzeugen. Hervorzuheben sind die Methoden zeitweiliger oder dauernder Unterbindung der Nierenblutgefäße oder direkter und indirekter Einbringung von Bakterien, Toxinen, Antigenen, organischen oder anorganischen Giften in dieselben. In einer zweiten großen Gruppe von Experimenten wurde versucht, auf dem *Harnwege*, d. h. von

der Blase, vom Harnleiter und vom Nierenbecken aus Nierenschädigungen hervorzurufen. In der Überzeugung, daß auch die Regulation des *Nervensystems* für Zustandekommen und Ablauf der Nierenerkrankungen nicht gleichgültig sein kann, wurde der Einfluß einer möglichst weitgehenden Nierenentnervung sowie der Vagus- und Sympathicusreizung auf die Lokalisation und den Ablauf der allergischen Entzündung geprüft. Es zeigte sich, daß die Nervenregulation für den Ablauf der allergischen Entzündung an der Niere von allergrößter Bedeutung ist. Ihr Zustandekommen ist nach Ausschaltung der Nervenregulation erleichtert, ihr Ablauf ein schwererer (*Kaiserling*). Jeder weitere Versuch, in diese Zusammenhänge weiter einzudringen, scheiterte bisher daran, daß es noch keine sichere Methode gibt, mit welcher die Neurofibrillen im Nierenparenchym nachgewiesen werden können. Die bisherigen Kenntnisse von der pathologischen Anatomie der Nierenerkrankungen gründen sich also auf Befunde, welche am Blutgefäß-Nerven-Bindegewebsapparat und am spezifischen Parenchym dieses Organes erhoben wurden. Die Ergebnisse der Untersuchungen von *E. Fischer* und eigener Untersuchungen weisen jedoch immer wieder darauf hin, daß die normalen und krankhaften Reaktionen des Gesamtorganismus wie der Einzelorgane nur richtig verstanden werden können unter dem Gesichtspunkte engster funktioneller und anatomischer Einheit von Blutgefäßsystem und spezifischen Parenchymzellen in Verbindung mit den nervösen Apparaten und dem *Lymphgefäßsystem*. Wenn die an menschlichen Nieren vereinzelt ausgesprochenen Vermutungen richtig sind, daß das Lymphgefäßsystem bei entzündlichen Nierenerkrankungen in Mitleidenchaft gezogen werden kann, so muß sich dieses auch durch den Tierversuch beweisen lassen. Ein derartiger Versuch kann aber nur dann als eindeutig beweisend gelten, wenn die Versuchsanordnung mit Sicherheit das Einbringen krankmachender Stoffe über den Blut- und Harnweg ausschließt, d. h. es muß experimentell auch wirklich mit Sicherheit *isoliert* am Nierenlymphgefäßsystem gearbeitet werden. Als Voraussetzung hierfür ist es notwendig, das Lymphgefäßsystem der *lebenden* Niere isoliert zur Darstellung zu bringen. Alle bisher bekannten Methoden zur Lymphgefäßdarstellung an der überlebenden oder toten Niere durch Farbstoffinjektionen oder Luftfüllungen sind für diese Zwecke unbrauchbar.

Die Beantwortung der eingangs gestellten Frage, in welchem Umfange die Nierenlymphgefäße und Lymphcapillaren am krankhaften Geschehen in diesem Organe beteiligt sind, wurde durch die Entwicklung einer neuen einfachen Methode der Lymphgefäßdarstellung an der lebenden Niere ermöglicht und wäre ohne die Anregungen von *E. Fischer* und das Studium seiner neuartigen Untersuchungen über die Lymphgefäße unmöglich gewesen. Im folgenden soll nun zunächst auf diese Methode näher eingegangen werden. Sie ist — soviel ich sehe — die

einzigste und erste, welche es gestattet, entzündungsmachende Stoffe jederzeit unter Umgehung des Blut- und Harnweges direkt und isoliert in das Lymphgefäßsystem der Niere einzubringen. Sie erlaubt es auch, zum ersten Male, qualitative und quantitative Analysen der Nierenlymphe zu machen und mit den Lymphen anderer Organe und Körpergewebe in Vergleich zu setzen. Nach der Darstellung der Nierenlymphgefäße und Lymphcapillaren wurden dann in diese, zum Teil an sensibilisierten Tieren (Kaninchen), Gaben von Schweineserum, zum Teil bei normergischen Tieren hohe Dosen virulenter Streptokokken eingebracht. Die normalen Bilder von Lymphgefäßen und Lymphcapillaren aller Abschnitte der Niere sollen dann jeweils mit den entsprechenden histologischen Bildern, die sich nach der Injektion von Serum und Streptokokken ergaben, verglichen und mit histologischen Befunden an menschlichen Nieren — insbesondere bei Tuberkulose — in Beziehung gesetzt werden.

Für die Darstellung des Lymphgefäßsystems stehen heute im wesentlichen drei Methoden zur Verfügung. Die am häufigsten angewandte Methode ist die Darstellung der Lymphgefäße mittels direkter oder parenchymatöser Farbstoffinjektion. Da aber in das Lymphgefäßsystem Klappen eingeschaltet sind, welche eine Ausbreitung der injizierten Farbstofflösungen entgegengesetzt dem Strom der Lymphe verhindern, können mit der Methode der direkten Injektion mit Sicherheit immer nur diejenigen Lymphgefäßabschnitte dargestellt werden, welche im Sinne der Stromrichtung zentralwärts, d. h. unterhalb der Injektionsstelle liegen. Werden die Farbstoffe nun parenchymatös eingespritzt, so bleibt es jeweils dem glücklichen Zufall überlassen, ob sich die Lymphgefäße dabei füllen oder nicht. Selbst bei gelungenen Injektionen wird sich nur in den seltensten Fällen sicher ausschließen lassen, daß der Farbstoff dabei nicht auch in Gewebsspalten oder sogar in feinste Blutcapillaren geraten ist. Gerade die Entscheidung der wichtigsten Frage, ob es sich bei dem injizierten System wirklich um Lymphgefäße und Lymphcapillaren oder um Gewebsspalten und Saftlücken handelt, ist demnach durch die Methode direkter oder parenchymatöser Farbstoffinjektion nicht zu treffen. Aus diesem Grunde sind unsere wissenschaftlichen Kenntnisse über die Anordnung des Nierenlymphgefäßsystems im wesentlichen noch nicht weit über die Feststellungen *Mascagnis* herausgelangt, der an der Organoberfläche gelagerte und aus dem Nierenhilus austretende Lymphgefäße nachwies. Diese Untersuchungen bestätigte Ende des 18. Jahrhunderts *Cruikshank*. Alle nachfolgenden Untersucher älterer und neuerer Zeit, wie *Teichmann* (1861), *Sappey*, *Stahr* (1900), *Ludwig* und *Zawarykin*, *Ryndowski*, *Stephanis*, *Cuneo*, *Kunita* (1909) und vor allem *Ssysyanov* (1930) arbeiteten ausschließlich mit der Methode interstitieller oder parenchymatöser Injektion von Farbstoffen. *Ssysyanov*, der als letzter sogar den Versuch gemacht hat, in einigen Fällen durch parenchymatöse Injektion von *Gerotascher* Blau Masse oder Lösung von Berliner Blau das Lymphgefäßsystem im Innern der menschlichen Niere darzustellen, gibt selber zu, daß die Frage über die feineren Beziehungen des Lymphgefäßsystems mit dem Nierenparenchym mit der *Gerotascher* Methode nicht zu lösen ist. Soweit es sich bei den mit dieser Methodik erzielten Ergebnissen um Lymphgefäße der Nierenhüllen oder um aus dem Hilus austretende, ableitende, große Lymphgefäßstämme handelte, sind sie nur in Einzelheiten anfechtbar. Sobald aber versucht wurde, durch parenchymatöse Farbstoffinjektion das Lymphcapillarsystem im Inneren der Niere zur Darstellung zu bringen, waren die Ergebnisse entweder von vornherein zweifelhaft oder haben im einzelnen der Kritik niemals

längere Zeit standgehalten. Sehr mit Recht hat gerade *Aagaard* die meisten bisherigen Untersuchungen — insbesondere die von *Kumita* — für falsch erklärt und darauf hingewiesen, daß die Strecken der injizierten Lymphbahnen bzw. Blutcapillaren sehr lang und die Schnitte sehr dünn sein müssen, um überhaupt morphologische Unterscheidungen treffen zu können. Diese Bedingungen fand aber *Aagaard* bei den bisherigen Untersuchern nicht erfüllt. Bei Anwendung parenchymatöser Injektion von Farbstoffen stieß also die Unterscheidung echter Lymphcapillaren von Extravasaten und Schnitten von Blutcapillaren und Gewebslücken an der Niere auf bisher noch nicht überwindbare Schwierigkeiten. Das gesamte Lymphgefäßsystem der Niere des Kaninchens, eines unserer gerade für die Nierenpathologie und für die Pathologie des Lymphgefäßsystems wertvollsten Versuchstiere, ist bis heute unbekannt.

Ein zweiter und sehr viel besserer Weg zur Lymphgefäßdarstellung ist die „Perhydrolmethode“ (*E. Magnus*). Sie ist vor allem am lebenden Tiere und ohne wesentliche Schädigung des Gewebes, vor allem auch bei Versuchen anwendbar, bei denen das Tier den Eingriff längere Zeit überleben soll. Diese Methode bewährt sich besonders für die Darstellung der Lymphgefäße an oberflächlichen Membranen, serösen Häuten, an der Gallenblase und am Darm. Eine Darstellung des Lymphgefäßsystems in den großen parenchymatösen Organen, wie z. B. in der Niere, ist mittels der Perhydrolmethode weder im Leben noch nach dem Tode möglich.

Die moderne Methode der Wahl zur Darstellung der Lymphgefäße am lebenden Tier ist diejenige von *E. Fischer* mittels „parenchymatöser Injektion von Luft“. Mit der *Fischerschen* Methode konnten sogar am lebenden Kaninchenherzen die epikardialen und epiaortalen, bisher unbekannten Lymphplexus bis in ihre feinsten Verzweigungen hinein dargestellt werden. Am schlagenden Herzen gelang nicht nur eine bis ins einzelne gehende Darstellung feinsten Lymphcapillargeflechte, sondern es konnte am sensibilisierten Tiere im Anschluß an die Luftinjektion sogar Serum in die Lymphplexus des Perikards eingebracht werden. Alle im Anschluß daran auftretenden entzündlichen Reaktionen der Lymphcapillaren von Herz, Perikard, Aorta und Pulmonalis ließen sich in ihren verschiedenen Stadien verfolgen. Nach diesen sehr günstigen Erfahrungen am lebenden Herzen, wurde bei den ersten Experimenten zur Klärung der vorliegenden Fragestellung versucht, durch parenchymatöse Injektion von Luft nach *E. Fischer* auch die Lymphgefäße im Inneren der Niere darzustellen. Trotz sehr zahlreicher Versuche gelang aber die Lymphgefäßdarstellung auch bei Anwendung sorgfältigster Technik und unter Mitwirkung von *E. Fischer* noch nicht.

Nach vergeblicher Anwendung aller bisher bekannten Methoden zur Lymphgefäßdarstellung, kam uns der an sich sehr einfache Gedanke, durch Unterbindung der ableitenden Sammellymphgefäße der Niere, d. h. also mittels der dadurch bedingten Selbstfüllung und Stauung der Lymphe das intrarenale Lymphcapillarsystem am lebenden Tier zur Darstellung zu bringen. Es war dazu aber vorher die Lösung der schwierigen Aufgabe notwendig, die aus der Niere austretenden stärkeren, ableitenden Sammellymphgefäße überhaupt aufzufinden. Die Zahl der beim Kaninchen am Nierenhilus austretenden Lymphgefäße, ihre topographische Anordnung und ihr weiterer Verlauf waren bisher ebenso unbekannt wie das Lymphgefäßsystem im Innern der Niere selbst. Trotz langwieriger und mühsamer Untersuchungen, die sich fast über 1 Jahr erstreckten, gelang die Auffindung zunächst weder mit Lupen noch mittels der für solche Zwecke sehr nützlichen Auflichtmikroskopie.

Auch durch die Anwendung der verschiedenen Lymphagoga konnten die ableitenden Sammelymphgefäße der Niere nicht zur Darstellung gebracht werden. Es wurde nun auf Anraten und unter Mithilfe von *Th. Soostmeyer*<sup>1</sup> der Versuch gemacht, den Lymphabfluß aus der Niere zu vermehren durch die alte Methode des vorübergehenden Abklemmens der Vena renalis, um mittels der dadurch bedingten stärkeren Füllung die Lymphgefäße hervortreten zu lassen. Alle diese Versuche schlugen zu nächst fehl, bis einmal zufällig ein Tier zur Operation kam, welches sehr jung und außerdem infolge einer eitrigen Augenentzündung auf das äußerste abgemagert war. Die linke Niere wurde vom seitlichen Bauchschnitt aus freigelegt und der venöse Blutabfluß aus der Niere durch leichten Druck auf die Vena renalis für 30 Sek. unterbrochen. Gleichzeitig wurde auf die Niere in ganz kurzen Abständen ein leichter Fingerdruck ausgeübt. Als nach etwa 2 Min. der Versuch schon als erfolglos abgebrochen werden sollte, bemerkte *Th. Soostmeyer*, daß fast schlagartig etwa um 1 cm entfernt von der Arteria renalis ein starkes, klappenführendes Lymphgefäß mit seiner charakteristischen, perlschnurartigen Anordnung, dem bloßen Auge verfolgbar, deutlich hervortrat. Dieses Lymphgefäß wurde sofort gefaßt und mit feinstem Nahtmaterial unterbunden. 10 Min. nach diesem Eingriff wurde der Versuch abgebrochen, das Tier getötet und die Niere mit dem Gefäßstiel in situ in Formol fixiert. An Serienschnitten ließ sich nun das große Lymphgefäß aufwärts bis fast zum Eintritt in den Nierenhilus verfolgen. Auf der Grundlage dieses Experimentes wurde dann in mindestens 30 weiteren und sehr mühsamen Tierversuchen die Technik der Darstellung und der Unterbindung vervollkommenet und durch die mikroskopischen Kontrollen zunächst die Topographie der ableitenden Sammelymphgefäße des Gefäßstieles der Niere festgelegt. Dabei stellte sich schließlich heraus, daß sich normalerweise die aus der Niere austretenden Lymphgefäße tief am Gefäßstiel der Niere nicht zu einem, sondern zu zwei starken, klappenführenden Sammelgefäßen vereinigen. Bei genauer Kenntnis der Lage dieser beiden Lymphgefäße des Nierengefäßstieles war es am Ende der langen Vorversuchsreihe schließlich möglich, dieselben mit Sicherheit an einer Stelle zu unterbinden, wo sie von den Gefäßen und Nerven isoliert verlaufen, *ohne vorher die Niere zu berühren oder die Vena renalis zu stauen*. Bis zu 10 Min. nach der Unterbindung treten die Lymphgefäße zunehmend deutlicher hervor. Es muß sehr genau darauf geachtet werden, daß die Niere selbst vor jeder Abkühlung und ihr Gefäßstiel vor jeder Berührung geschützt bleiben. Das gilt auch ganz besonders für sensibilisierte Tiere, deren Gefäß-Nervenapparat gerade an einem so empfindlichen Organ wie der Niere auf die geringsten unphysiologischen Reize schon mit Funktionsschwankungen antwortet.

<sup>1</sup> Vgl. Wien. klin. Wschr. 1939 II.

Es muß also gesagt werden, daß nur der bisher einmalige Zufallsbefund eines abnorm angelegten (aberrierenden), besonders starken ableitenden Sammellymphgefäßes nach zweimal 30 Sek. langer Unterbrechung des Venenabflusses und leichter Nierenmassage bei einem jungen und abgemagerten Tiere, die Auffindung der bisher nicht bekannten Lymphgefäße der Niere am lebenden Kaninchen ermöglicht hat. Auf der Grundlage dieses einmaligen Befundes und Versuches konnte die



Abb. 1. Zwei große, gestaute, ableitende Sammellymphgefäße in Höhe der Mitte des Gefäßstieles der linken Niere (Kaninchen) 24–36 Stunden nach Unterbindung desselben dicht unterhalb der hier abgebildeten Stelle. Die beiden Lymphgefäße entfernen sich in ihrem weiteren Verlaufe von der Vene und Arterie und biegen dann aus dem Gefäßstiel seitlich heraus. Hier wurde die Unterbindung vorgenommen. Die beiden Lymphgefäße sind mit geronnenen Lymphe gefüllt (bei der Fixierung und beim Schneiden etwas eingerissen). Lg Lymphgefäße. A Arterie. V Vene. H.E.-Färbung. Vergr. 1:75.

Technik der Darstellung des Nierenlymphgefäßsystems durch Unterbindung der ableitenden Sammellymphgefäße entwickelt werden, ohne schließlich die Niere und ihre Blutgefäße und Nerven überhaupt zu berühren. Die Technik gestaltet sich äußerst schwierig und wurde deshalb in allen ihren Einzelheiten auch kinematographisch aufgenommen.

Die Abb. 1 zeigt am mikroskopischen Schnitt die typische Form und Lage der beiden ableitenden Sammellymphgefäße in Höhe der Mitte des Nierengefäßstieles. Dicht unterhalb dieser Stelle entfernen sich die beiden Lymphgefäße mehr und mehr von der Vene und Arterie und den diese Gefäße begleitenden Nerven, um dann aus dem Gefäßstiel seitlich herauszubiegen. An dieser Stelle, welche im Durchschnitt 1 cm unterhalb

der abgebildeten Stelle von der Mitte des Nierengefäßstieles liegt, wurde die Unterbindung vorgenommen. Nach dem Eingriff wurden die Bauchdecken wieder durch Naht verschlossen. Die Tiere überstanden die Operation gut. In verschiedenen Zeitabständen von 12 Stunden bis zu 7 Tagen und mehr wurde die Bauchhöhle in Narkose wieder eröffnet und die Niere wurde nach Abklemmung des Gefäßstieles entfernt und mikroskopisch untersucht. 24 Stunden nach der Unterbindung haben sich



Abb. 2. Drei große plexusartige, gestaute Lymphgefäße im Hilus der Niere (Kaninchen) etwa 36 Stunden nach Unterbindung der großen, ableitenden Sammellymphgefäße (vgl. Abb. 1). *Lg* Lymphgefäße. *A* Arterie. *V* Vene. H.E.-Färbung. Vergr. 1:290.

durch die anhaltende Lymphstauung schon weiter nach aufwärts zu im Hilus der Niere große, plexusartige Lymphgefäße entfaltet. Man betrachte die Abb. 2. mit ihren zahlreichen, großen Lymphgefäßen in der Nachbarschaft von Vene und Arterie. Bereits an Hand dieser Abbildung ist bewiesen, daß die Niere zu den lymphgefäßreichsten Organen des Körpers gehört. Dieser auffallende Reichtum der Niere an Lymphgefäßen macht auch die große Bedeutung derselben für die Nierenfunktion verständlich, auf die schon eingangs hingewiesen wurde.

Die im folgenden nun mit ihren Ergebnissen dargestellten Hauptversuche wurden im Verlaufe von fast 2 Jahren an insgesamt 100 Kaninchen vorgenommen. Sämtliche für die Versuche ausgewählten Tiere erhielten Korn- und Rübenfutter. Kaninchen, die mit Grünfutter ernährt werden, eignen sich aus bisher noch nicht ermittelten Gründen für die

Darstellung der Lymphgefäße sehr schlecht. Als am besten geeignet für die Versuche erwiesen sich junge und möglichst magere Tiere, welche für die Versuche in 3 Gruppen geteilt wurden.

Bei der *ersten Gruppe* handelt es sich um 20 normale Tiere, deren Lymphgefäße nach der bereits geschilderten Technik unterbunden wurden. Die histologischen Bilder der normalen Nierenlymphgefäße wurden mit Schnitten krankhaft veränderter Lymphgefäße verglichen.

Bei der *zweiten Gruppe* wurden insgesamt 40 Tiere 5mal in Abständen von 4 Tagen mit Schweineserum sensibilisiert. Etwa 3 Wochen nach der ersten Seruminjektion auf der Höhe der Sensibilisierung, wurden die ableitenden Sammellymphgefäße der linken Niere unterbunden. Innerhalb der Zeitspanne von 24 Stunden bis zu 3 Tagen wurde in Narkose die Bauchhöhle wieder eröffnet und eine Injektion von Schweineserum dicht oberhalb der Unterbindungsstelle tief am Nierengefäßstiel vorgenommen. Für die Injektion wurde eine 5 ccm Pravaz-Spritze benutzt, auf die eine fast rechtwinklig abgebogene Stahlkanüle Nr. 20 aufgesetzt wurde. Von den insgesamt 40 Tieren, welche zum Versuch kamen, gelang die Injektion bei 30 Tieren nicht. Bei 6 Kaninchen war das Ergebnis zweifelhaft. Bei 4 Tieren gelang es einwandfrei, die Stahlkanüle isoliert in die Lymphgefäße dicht oberhalb der Abbindungsstelle einzubringen und knapp 0,2 ccm Serum in dieselben einzuspritzen. Die Nieren dieser Tiere wurden 24 Stunden bis 3 Tage später exstirpiert und mikroskopisch untersucht.

Für die *dritte Versuchsgruppe* standen ebenfalls 40 Tiere zur Verfügung, deren ableitende Nierenlymphgefäße unterbunden wurden. Innerhalb der gleichen Zeitspanne von 24 Stunden bis zu 3 Tagen wie bei der zweiten Gruppe, wurden durch die rechtwinklig abgebogene Stahlkanüle Nr. 20 knapp 0,1 ccm Bouillon hochvirulenter Streptokokken in die ableitenden Lymphgefäße dicht oberhalb der Unterbindungsstelle eingespritzt. Nur bei 3 Tieren gelang die technisch ganz außerordentlich schwierige, isolierte Einbringung der Streptokokken in das Nierenlymphgefäßsystem.

### **I. Befunde an den großen Sammellymphgefäßen des Nierenhilus.**

Im folgenden sollen nun die histologischen Bilder besprochen werden, wie sie sich nach direkter Injektion von Serum und Streptokokken in die *Sammellymphgefäße der Niere* beobachten ließen. Gehen wir bei der Betrachtung von einer Gegend der Niere aus, welche nur etwa 3 cm oberhalb der Injektionsstelle an der Mitte des Nierengefäßstieles liegt. Die typische Form und Lage der beiden großen, ableitenden Sammellymphgefäße in Höhe der Mitte des Nierengefäßstieles veranschaulicht die Abb. 1. Dicht unterhalb dieser Stelle entfernen sich die beiden Lymphgefäße mehr und mehr von der Vene und Arterie sowie von den diese Gefäße begleitenden Nerven und biegen dann aus dem Gefäßstiel

seitlich heraus. An dieser Stelle hatte die Unterbindung stattgefunden. Etwa 3 cm oberhalb dieser Stelle wurden an der exstirpierten Niere 36 Stunden bis 3 Tage nach erfolgter Serum- oder Streptokokkeninjektion Horizontalschnitte durch das Gewebe angelegt. Einer von diesen Gewebsschnitten ist in der Abb. 3 im Mikrophotogramm bei geringer Vergrößerung wiedergegeben. Man sieht hier die Querschnitte von je einem großen Ast der hier noch paarig verlaufenden Arteria und Vena



Abb. 3. Experimentelle Lymphangitis der Niere (Kaninchen) 2 Tage nach Injektion von Streptokokken in die Sammellymphgefäße der Niere. Bei den 6—7 gut gegen die Umgebung abgegrenzten Rundzellenherden handelt es sich ausnahmslos um Lymphgefäße, welche mit Leukocyten, Lymphocyten und Fibrin erfüllt sind. Vergleiche mit der Abb. 4, welche die gleiche Stelle im Nierenhilus nach Darstellung von 6—7 normalen Lymphgefäßen wiedergibt. *Lg* Lymphgefäße. *A* Arterie. *V* Vene. Vergr. 1:45.

renalis. In der Nachbarschaft und zum Teil zwischen diesen Gefäßen liegen im lockeren Fett- und Bindegewebe große Haufen von Rundzellen. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man, daß es sich bei diesen Rundzellen überwiegend um Leukocyten handelt, zwischen denen neben vereinzelt Lymphocyten reichlich Kerentrümmer gelagert sind. Nach der ganzen Lage und Anordnung dieser massigen Anhäufung von Leukocyten und Lymphocyten wird man zunächst geneigt sein, dieselben für große perivaskuläre Rundzelleninfiltrate zu halten, wie man sie bei den verschiedensten entzündlichen Erkrankungen beim Menschen und beim Tier, vor allem bei der experimentellen Serumhyperergie zu sehen gewohnt ist. Im allgemeinen liegen diese Rundzelleninfiltrate in unmittelbarer

Nachbarschaft der Blutgefäße und sind zum umgebenden Gewebe hin unscharf abgegrenzt, d. h. die Entzündung klingt nach allen Seiten zum interstitiellen Bindegewebe hin langsam ab. Danach muß es sich also bei diesen Gewebsschnitten um Bilder einer überwiegend akuten perivaskulären und interstitiellen Entzündung handeln. Auch die Zellansammlungen in der Nachbarschaft eines Astes der Arteria renalis in der Abb. 5 wird man für perivaskuläre Infiltrate halten, wie sie bei jeder Entzündung beim Menschen oder im Experiment nach Sensibilisierung durch Serumgabe in den allgemeinen Kreislauf oder nach Gaben von Bakterien sowie verschiedensten organischen und anorganischen Giften auftreten können. Nun liegen aber einige der Rundzelleninfiltrate, wie z. B. in der Abb. 3 auf der rechten Bildhälfte deutlich zu erkennen ist, oft ziemlich weit entfernt von den Blutgefäßen. Es kann sich also auch nicht um die sogenannten „perivaskulären Lymphspalten“ bzw. „Lymphräume“ handeln, die hier von dem Prozeß der akuten Entzündung ergriffen sind, denn die sogenannten perivaskulären Lymphspalten müßten ja der Gefäßwand unmittelbar anliegen und dieselbe zirkulär umgeben. Neben der mitunter ziemlich weiten Entfernung der Zellinfiltrate von den Gefäßen fällt ihre in vielen Fällen scharfe Begrenzung gegen das Nachbargewebe auf. Die Mehrzahl der Infiltrate ist nicht nur scharf gegen das umgebende Gewebe abgegrenzt, sondern erscheint auch in der Form des Querschnittes oval oder kreisrund. Je stürmischer die Entzündung verläuft, desto unschärfer wird die Begrenzung der Rundzellenanhäufung und desto mehr breitet sich die Entzündung auf die Nachbarschaft des Gewebes aus. Wollte man nun die Behauptung aufstellen, daß es sich bei diesen zelligen Reaktionen ausschließlich um eine eitrige Entzündung der Lymphgefäße, um eine *akute Lymphangitis* handelt und nicht um sogenannte perivaskuläre oder interstitielle entzündliche Infiltrate, so würde man mit Recht einwenden, daß sich diese Behauptung nicht so ohne weiteres beweisen läßt. Tatsächlich kann auch an Hand der vorliegenden Gewebsbilder, wie sie in den Abb. 3 und 5 wiedergegeben sind, der Beweis kaum erbracht werden, daß hier eine akute oder subakute Lymphangitis vorliegt. Darauf muß immer wieder hingewiesen werden. Auch die Angabe, daß die Injektion der entzündungsmachenden Stoffe vorher in die Lymphgefäße erfolgt ist, kann noch nicht als gültiger Beweis dafür gelten, daß es sich hier um eine reine Lymphangitis handelt. Bei der Injektion könnten größere Mengen der entzündungsmachenden Stoffe an den schwer erreichbaren und dünnwandigen Lymphgefäßen vorbeigeraten, und die Weiterverbreitung der Entzündung in den Gewebsspalten erfolgt sein. Der sichere Beweis für die rein lymphogene Natur des entzündlichen Prozesses in den vorliegenden Gewebsbildern ist ganz ausschließlich zu erbringen durch die vorherige exakte anatomische Darstellung aller in den betreffenden Gewebsabschnitten vorhandenen Lymphgefäße und Lymphcapillaren. Wenn

man die Abb. 3 mit ihren vielen und großen Anhäufungen von Entzündungszellen betrachtet, so wird man tatsächlich selbst nach den allgemeinen Erfahrungen über die anatomische Anordnung und Zahl der Lymphgefäße in den Organen und Geweben im Zweifel darüber sein können, daß alle Zellenanhäufungen, die man hier sieht, wirklich nur innerhalb von Lymphgefäßen liegen sollen. Man betrachte nun aber den Gewebsaufbau der entsprechenden Stelle am Hilus der Niere 24 bis

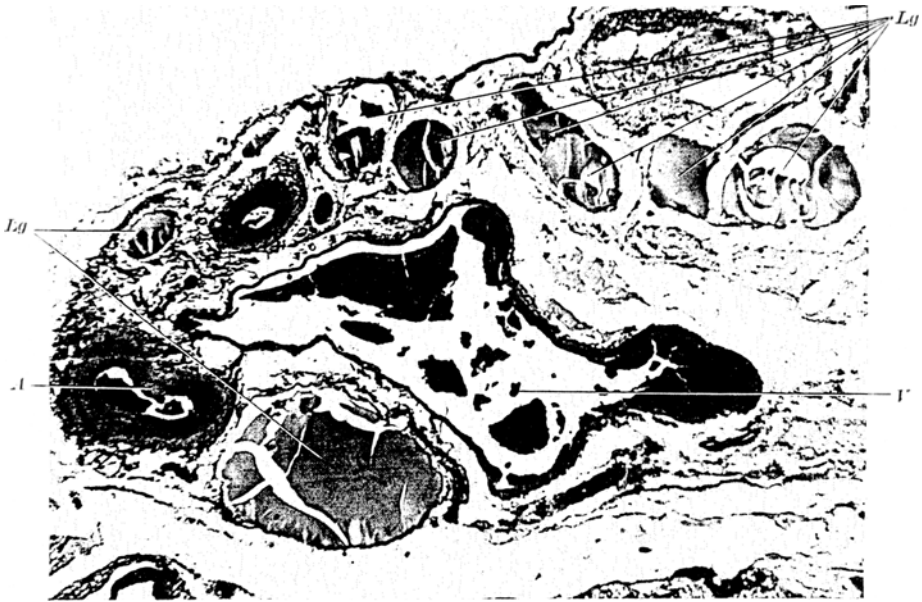


Abb. 4. Sieben klappenführende, gestaute Lymphgefäße 36 Stunden nach Unterbindung der Sammelymphgefäße am Übergang vom Nierenhilus in den Gefäßstiel. Vergleiche mit den Abb. 3, 5, 6, welche die gleichen Stellen im Nierenhilus bei experimenteller Lymphangitis und bei Lymphangitis tuberculosa beim Menschen wiedergeben. *Lg* Lymphgefäß, *A* Arterle, *V* Vene. H.E.-Färbung. Vergr. 1 : 75.

48 Stunden nach Anwendung unserer Technik zur Darstellung der Nierenlymphgefäße am lebenden Tiere (Abb. 4). In der Nachbarschaft von Arteria und Vena renalis oder im Zwischengewebe mehr oder weniger entfernt von den Blutgefäßen haben sich in großer Zahl ovale oder rundliche Gebilde entfaltet, für welche der exakte anatomische Beweis zu erbringen ist, daß es sich dabei ausschließlich um klappenführende Lymphgefäße handelt. Die erweiterten Hohlräume sind mit einem charakteristischen feinen Endothel ausgekleidet und mit einer mit Hämatoxylin-Eosin dunkelrot färbbaren Masse, mit eingedickter Lymphe erfüllt. Bei der Behandlung der Schnitte ist diese eingedickte und geronnene Lymphe an mehreren Stellen eingerissen und die Lymphe stellt sich in einzelnen homogenen Schollen dar. Insgesamt sind hier

im Nierenhilus wenigstens 7 große, ableitende, klappenführende Lymphgefäße erkennbar (s. Abb. 4). Man muß diesen Reichtum der Niere an Lymphgefäßen geradezu als erstaunlich bezeichnen. Die ungewöhnlich große Zahl von 7—10 ableitenden Lymphgefäßen am Übergang vom Nierenhilus in den Gefäßstiel kann nur als anatomischer Ausdruck für ganz besonders hohe physiologische Ansprüche an das Lymphgefäßsystem im Rahmen der Nierenfunktion aufgefaßt werden. Untersucht

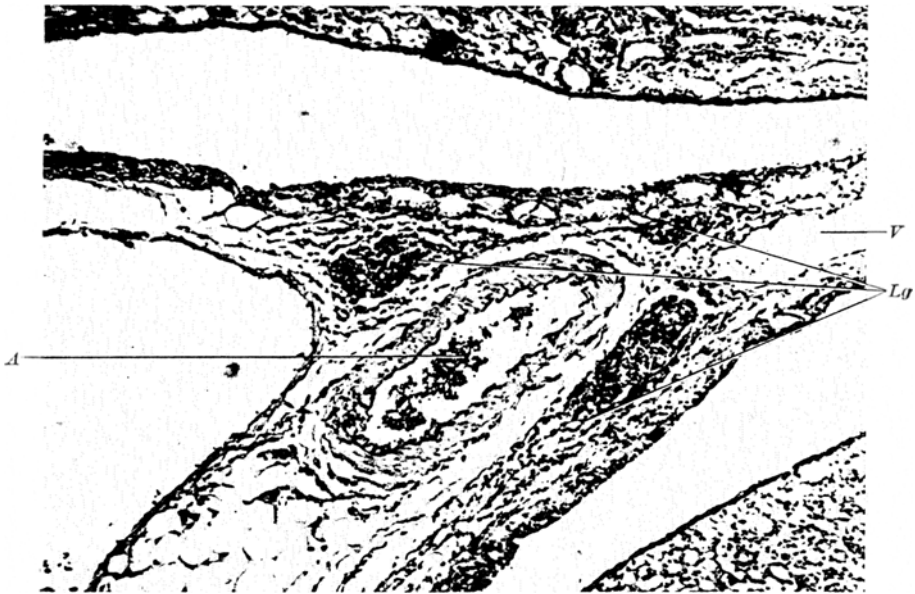


Abb. 5. Experimentelle Lymphangitis der Niere (Kaninchen). 2 Tage nach Injektion von Schweineserum in die Sammellymphgefäße der Niere am sensibilisierten Tier. Vergleiche mit den Abb. 3, 4 und 6. *Lg* Lymphgefäß. *A* Arterie. *V* Vene. H.E.-Färbung. Vergr. 1:90.

man nun eine genau entsprechende Stelle im Nierenhilus ohne vorherige Darstellung der Lymphgefäße durch lange anhaltende Stauung oder auch nach Ablassen der gestauten Lymphe, so ist nicht ein einziges Lymphgefäß mehr erkennbar, und zwar selbst dann nicht, wenn man genau weiß, wo diese zu suchen sind. Die weiten Lumina der Gefäße verschwinden vollständig. Die zarten Wandungen mit ihren spärlichen, in weiten Abständen gelagerten Endothelzellen, legen sich eng aneinander, ohne auch nur die Spur eines sichtbaren Spaltes zwischen sich zu lassen. Eine Unterscheidung zwischen Lymphgefäßen und interstitiellen Räumen oder Saftlücken ist im lockeren Gewebe dann nicht mehr möglich. Dieser sehr wichtige und bisher niemals nachdrücklich genug betonte Umstand dürfte einer der Hauptgründe dafür sein, daß den Lymphgefäßen und Lymphcapillaren bisher viel zu wenig Beachtung geschenkt wurde, und

daß in der Literatur dauernd *Lymphgefäße* mit Saftlücken, Gewebsspalten, „Lymph“spalten, Gewebslücken und „Lymph“räumen verwechselt werden. Die häufig zu lesende Behauptung, „eine Entzündung habe sich in den ‚Lymph‘spalten des Gewebes ausgebreitet“, ist anatomisch unrichtig. Entweder handelt es sich um Lymphgefäße oder Lymphcapillaren, dann muß der oft sehr schwierige anatomische Beweis dafür erbracht werden, oder es handelt sich um Gewebsspalten oder



Abb. 6. Lymphangitis tuberculosa der Niere (Mensch). Vergleiche mit der Abb. 4 mit der Lymphgefäßanordnung an entsprechender Stelle im Nierenhilus beim Tier sowie mit den Abb. 3 und 5 nach Injektion von Streptokokken und Serum in die Sammellymphgefäße der Niere. Lg Lymphgefäß. A Arterie. H.E.-Färbung. Vergr. 1:80.

Gewebslücken, die zum Lymphgefäßsystem gar keine unmittelbare Beziehung haben. Eine akute oder chronische interstitielle Entzündung ist aber etwas anderes als eine akute oder chronische Lymphangitis. Nach einem Vergleich der Abb. 3 und 5 nach Serum- und Streptokokkeninjektion mit der Abb. 4 mit den zahlreichen Lymphgefäßen wird ohne weiteres klar, daß die großen und zahlreichen Entzündungszellen sämtlich in Lymphgefäßen gelegen sind. Etwa 48 Stunden nach der Injektion von Serum oder Streptokokkenbouillon in die ableitenden Nierenlymphgefäße hat sich der entzündliche Prozeß streng auf dem Lymphwege in den Hilus der Niere ausgebreitet. Bei verschiedenen entzündlichen Erkrankungen, insbesondere bei manchen Formen von Tuberkulose, können sich auch an menschlichen Nieren Gewebsbilder einer Lymphangitis entwickeln, welche sich von einer experimentell durch

Serum- oder Streptokokkeninjektion erzeugten kaum unterscheiden lassen (vgl. Abb. 6). Es ist von ganz besonderer Wichtigkeit, immer wieder darauf hinzuweisen, daß schon sehr frühzeitig im Verlaufe der Dauer des entzündlichen Reizes die zarte Wand der Lymphgefäße rasch



Abb. 7. Experimentelle Lymphangitis der Niere (Kaninchen). 2 Tage nach Injektion von Streptokokken in die Lymphgefäße der Niere. Die nahezu kreisrunde Querschnittsform des stark entzündlich veränderten Lymphgefäßes ist noch erkennbar. Man erkennt im Bilde jedoch bereits die Weiterausbreitung der Entzündung auf die Nachbarschaft des Lymphgefäßes entlang den Septen des Fettgewebes. Vergleiche die Abb. 8 von einer weiter fortgeschrittenen Lymphangitis tuberculosa der Niere an entsprechender Gewebsstelle beim Menschen. Lg Lymphgefäß. A Arterie. V Vene. H.E.-Färbung. Vergr. 1:90.

zerstört werden kann. Damit geht die charakteristische Form derselben verloren und die Entzündungszellen breiten sich schnell in das Gewebe der Umgebung aus. 2 Bilder sollen dieses veranschaulichen. Im ersten Falle (Abb. 7) handelt es sich um eine experimentelle Lymphangitis beim Kaninchen, hervorgerufen durch isolierte Streptokokkeninjektion in das Nierenlymphgefäßsystem, im zweiten Falle (Abb. 8) um eine

Lymphangitis tuberculosa der Niere beim Menschen. In der Abb. 7 ist die nahezu kreisrunde Querschnittsform des stark entzündlich veränderten Lymphgefäßes noch erkennbar. Das Endothel ist nur noch an ganz vereinzelt Stellen erhalten. Man erkennt im Bilde aber bereits die



Abb. 8. Lymphangitis tuberculosa der Niere (Mensch). Aus der großen Anhäufung von Rundzellen hebt sich in der Mitte ein fast kreisrundes Gebilde gerade noch erkennbar hervor. Hierbei handelt es sich um das erkrankte Lymphgefäß. Die entzündliche Zellreaktion hat die Venenwand bereits erreicht. Vergleiche hierzu die Abb. 7 mit der experimentellen Lymphangitis. *Lg* Lymphgefäß. *A* Arterie. *V* Vene. Vergr. 1:90.

eben beginnende und nach allen Seiten hin fortschreitende entzündliche Reaktion, bei welcher die Leukocyten und Lymphocyten entlang der Septen des Fett- und Bindegewebes sehr rasch fortkriechen. Bei Fortwirken des entzündlichen Reizes wird etwa in weiteren 24 Stunden die Venenwand von den entzündlichen Zellreaktionen erreicht sein. Nach Zerstörung der Gefäßwand wird dann ein Einbruch der Entzündungszellen in die Vene erfolgen. Diese Situation gibt sehr schön die Abb. 8

wieder. Aus den großen Anhäufungen von Rundzellen hebt sich in der Mitte ein fast kreisrundes Gebilde gerade noch erkennbar hervor. Es handelt sich hierbei um das erkrankte Lymphgefäß. Leukocyten und Lymphocyten haben bereits die Gefäßwand erreicht und stehen im Einbruch in das Blutgefäß. Die leuko-lymphocytäre Reaktion im Bindegewebe ist schon diffus und sehr weit fortgeschritten. Nach längerem Einwirken des entzündlichen Reizes wird die charakteristische Struktur des Lymphgefäßes vollständig verloren gegangen sein. Diese beiden Beispiele sollen zeigen, daß in späteren Stadien der Entzündung die Diagnose einer Lymphangitis oftmals nicht mehr gestellt werden kann und daß der Charakter einer Entzündung als einer lymphogenen nach einer gewissen Zeit der Reizeinwirkung und zelligen Proliferation ohne weiteres nicht mehr so leicht bewiesen werden kann. Bemerkenswert ist weiter die Tatsache, daß beim Menschen wie beim Kaninchen hoch oben im Nierenhilus die anatomische Lage der Lymphgefäße zwischen Arterie und Vene etwas näher nach der Vene zu gelegen eine ganz auffallende Übereinstimmung zeigt.

## II. Befunde an den feineren und feinsten Lymphgefäßen der Niere.

Nach der Besprechung der Anordnung der Lymphgefäße und ihrer entzündlichen Reaktionen im Gefäßstiel und im Hilus der Niere gehen wir jetzt zur Darstellung der normalen und krankhaften Verhältnisse an den feineren und feinsten Lymphgefäßen und Lymphcapillaren im eigentlichen Parenchym der Niere selbst über. Bei 4 von 40 Tieren gelang es, experimentell durch die Seruminjektion die Entzündung bis in die Lymphgefäße in den Columnae Bertini auszudehnen. Bei 2 von 40 Tieren breitete sich die Entzündung bis in die feinsten Lymphcapillaren des Nierenparenchyms aus. Eine erschöpfende anatomische Darstellung des Lymphcapillarsystems im Nierenparenchym durch Selbstfüllung mit Lymphe, insbesondere der Beziehungen zwischen den Lymphcapillaren von Rinde und Mark, würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten. Es muß jedoch folgendes an dieser Stelle mit Nachdruck hervorgehoben werden: „Perivaskuläre Lymphspalten“ oder „Lymphräume“ wurden in der Niere in keinem Falle vorgefunden. Die Lymphe hat sich bis in die feinsten, im Parenchym gelegenen Hohlräume gestaut und dieselben entfaltet. Sämtliche dieser Hohlräume sind aber überall mit einer zarten Membran und typischen feinen Endothelzellen ausgekleidet. Diese Hohlräume erfüllen damit in ihrem charakteristischen Aufbau die Forderungen von *Sappey*, *Schaffer*, *E. Fischer* u. a. und müssen als Lymphcapillaren der Niere bezeichnet werden. Diese Lymphgefäße und Lymphcapillaren liegen im Nierenparenchym niemals *perivaskulär*, sondern nur an bestimmten Stellen einzeln oder zu zweien neben den Blutgefäßen, also *paravaskulär*. In keinem Falle haben sich in präformierten Räumen perivaskuläre Ansammlungen von Lymphe nachweisen lassen. Die um

die Blutgefäße und Nerven zirkulär angeordneten Gewebslücken stehen mit dem Lymphgefäßsystem in keinem unmittelbaren Zusammenhang, denn sonst hätten sich, von allem anderen abgesehen, dieselben mit Lymphe füllen müssen. Selbst die Lymphcapillaren, welche sich nach



Abb. 9. Experimentelle Lymphangitis eines kleinen, klappenlosen Lymphgefäßes in der Nierenrinde (Kaninchen). 48 Stunden nach isolierter Injektion von Streptokokken in das Nierenlymphgefäßsystem. Die annähernd runde Querschnittsform des kleinen Lymphgefäßes ist noch gut erkennbar. Vergleiche mit der Abb. 10, welche die Lymphgefäßanordnung an der normalen Niere an dieser Stelle wiedergibt und mit den Abb. 11, 12 und 13. *Lg* Lymphgefäß. *A* Arteria interlobularis. *Gl* Glomerulus. H.E.-Färbung. Vergr. 1 : 300.

Anwendung unserer Technik unmittelbar an der Glomeruluskapsel dargestellt haben, sind noch mit zarten Endothelien nach allen Seiten hin überall abgeschlossen. Zwischen den Lymphcapillaren der Nierenrinde und denen der Nierenkapsel bestehen beim Kaninchen keine Verbindungen. An der menschlichen Niere sind genau die gleichen Verhältnisse zu beobachten. — Die in den folgenden Abbildungen wiedergegebenen Gewebsschnitte vom Nierenparenchym nach Injektion von Serum und

Streptokokken, sowie eine Abbildung periglomerulärer Zellinfiltration bei einem Fall von eitriger Pyelonephritis beim Menschen sind histologisch nicht zu deuten, ohne eine genaue Kenntnis der Lymphgefäßanordnung an den entsprechenden Stellen. Man erkennt in den Abb. 9,

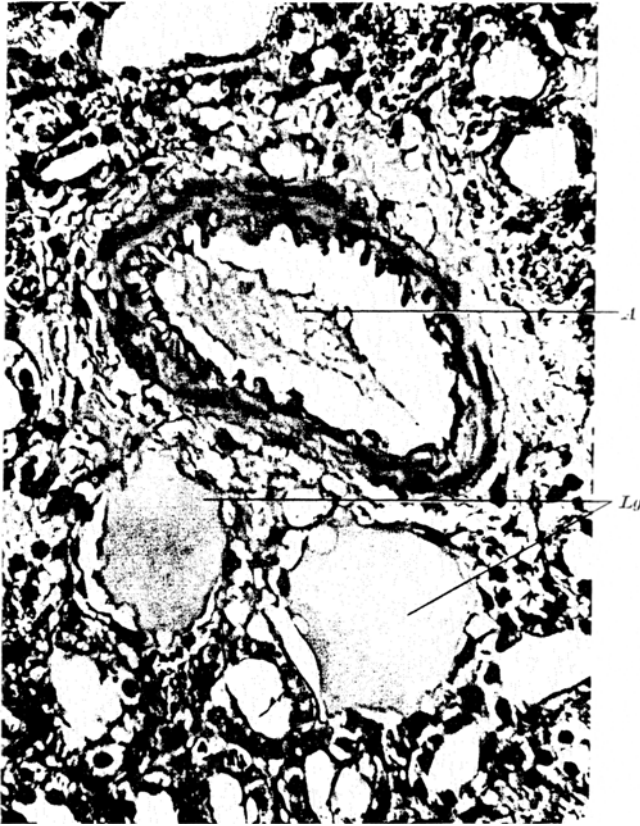


Abb. 10. Zwei kleine Lymphgefäße der Nierenrinde (Kaninchen). 3 Tage nach Unterbindung der ableitenden Nierenlymphgefäße. Untersucht man diese Stelle ohne vorherige Darstellung der Lymphgefäße durch anhaltende Stauung oder nach Ablassen der Lymphe, so ist kein Lymphgefäß mehr erkennbar. Die zarten und in weiten Abständen gelagerten Endothelzellen legen sich eng aneinander, ohne auch nur die Spur eines sichtbaren Spaltes zwischen sich zu lassen. Eine Unterscheidung zwischen Lymphgefäßen und „Saftlücken“, „Gewebspalten“, „Lymphspalten“, „Gewebslücken“ und „Lymphräumen“ ist dann nicht mehr möglich! Die Lymphgefäße und Lymphcapillaren liegen wie die Abbildung zeigt in der Niere paarig oder einzeln *neben* den Blutgefäßen und niemals *perivascular*! Vergleiche auch die Abb. 9, 11, 12 und 13. Lg Lymphgefäße. A Arteria interlobularis. H.E.-Färbung. Vergr. 1 : 350.

11, 12, 13 jedesmal eine Arteriole in der Nähe eines Glomerulus gelegen. Dicht neben dieser Arteriole sieht man ziemlich scharf umschriebene, aber gegen die Umgebung nicht scharf abgegrenzte Zellansammlungen von Leukocyten und Lymphocyten. Nach alledem, was in den bisherigen

Ausführungen wiedergegeben wurde, wird jetzt die richtige Beurteilung der Abb. 9 kaum auf Schwierigkeiten stoßen. Der Herd von Entzündungszellen ist im ganzen noch kreisrund und zur Hälfte gegen die Umgebung noch einigermaßen scharf abgegrenzt. Es handelt sich um eine eitrig-

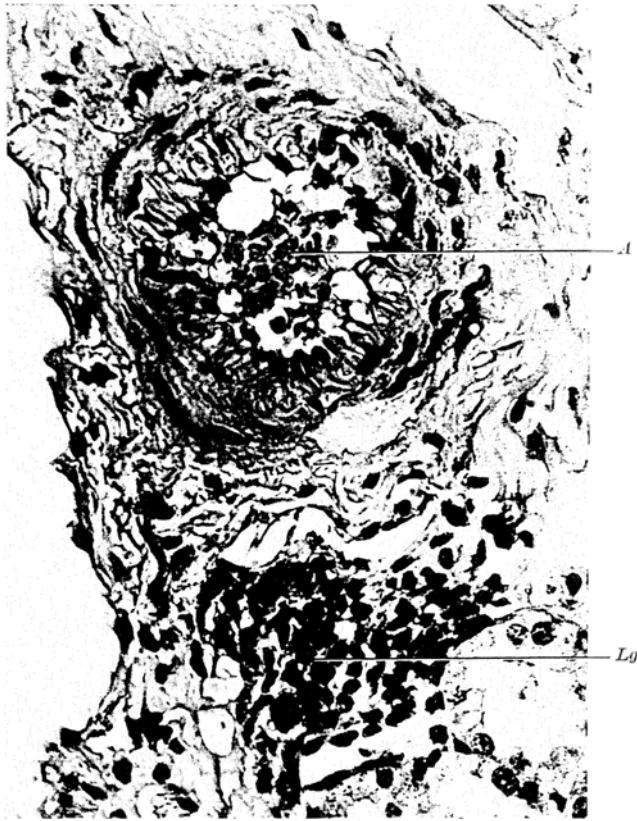


Abb. 11. Experimentelle Lymphangitis eines kleinen klappenlosen Lymphgefäßes in der Nierenrinde (Kaninchen). 3 Tage nach isolierter Injektion von Schweineserum in das Nierenlymphgefäßsystem. Die annähernd runde Querschnittsform (vgl. Abb. 9) ist nicht mehr erkennbar. Vergleiche auch Abb. 10, 12, 13. *Lg* Lymphgefäß. *A* Arteria interlobularis. H.E.-Färbung. Vergr. 1 : 500.

Lymphangitis 48 Stunden nach erfolgter Injektion von Streptokokken in die ableitenden Lymphgefäße der Niere. Die ungewöhnliche Größe der zelligen Anhäufung ist darauf zurückzuführen, daß das erkrankte Lymphgefäß vor der Injektion der Streptokokken dargestellt und infolgedessen stark gestaut war. Den Beweis, daß es sich hier um ein erkranktes Lymphgefäß handelt, kann nur die Abb. 10 bringen. Man sieht, daß die beiden Lymphgefäße, die hier noch klappenlos sind, im Zustande ihrer

vollen Entfaltung ungefähr den gleichen Rauminhalt einnehmen wie die schon starkkalibrige, dilatierte Arteriole. Jede Arteriole ist von einem oder zwei derartigen Lymphgefäßen begleitet, ein erneuter Beweis für den großen Lymphgefäßreichtum der Niere. An Hand dieser Abb. 10



Abb. 12. Experimentelle Lymphangitis zweier kleiner Lymphgefäße der Nierenrinde (Kaninchen). 3—4 Tage nach isolierter Injektion von Schweineserum in das Nierenlymphgefäßsystem. Paarige Anordnung der Lymphgefäße wie in der Abb. 10, keine auch nur annähernd runde Querschnittsform mehr erkennbar. Vergleiche besonders Abb. 9 von einem früheren Stadium der experimentellen Lymphangitis. *Lg* Lymphgefäß. *A* Arterie. H.E.-Färbung. Vergr. 1 : 300.

ist auf folgendes noch besonders zu achten: auf den Abstand der Lymphgefäße von der Arteriole, auf den streng einseitigen Verlauf der Lymphgefäße sowie auf die äußerst zarte Endothelbegrenzung derselben. An dünnen histologischen Querschnittsbildern durch derartige Lymphgefäße sieht man oft nur 2—3 schmale, spindelförmig ausgezogene Endothelzellen. Schon ein sehr gering wirkender toxischer Schaden wird diese wenigen und zarten Endothelzellen zerstören, und damit entzieht sich

der lymphogene Entstehungsweg der mikroskopischen Beurteilung. Derartige zellige Infiltrate sind in der Abb. 11 und 12 wiedergegeben. 3 Tage nach erfolgter Seruminjektion in die ableitenden Nierenlymphgefäße ist der Nachweis von Lymphgefäßendothelien unmöglich. Die Rund-



Abb. 13. Ascendierende Lymphangitis der Niere bei citriger Pyelitis (Mensch). Vergleiche hierzu ausführlich Text sowie die Abb. 9—12 und die Abb. 14 und 15. *Lg* Lymphgefäß. *A* Arterie. H.E.-Färbung. Vergr. 1:450.

zellenherde sind zwar noch durchaus umschrieben, jedoch nicht mehr rund oder oval und scharf gegen das Nachbargewebe abgegrenzt. Für die diagnostische Beurteilung ist bei solch späteren Stadien des entzündlichen Prozesses ausschließlich die genaue anatomische Kenntnis der Lage der Lymphgefäße, ihr Kaliber und ihr Abstand von der Arteriole bzw. von der Arteria arciformis maßgebend (vgl. besonders Abb. 11 und 12 mit der Abb. 10). Wie schwierig in dieser Hinsicht die histologische Beurteilung der entzündlichen Nierenerkrankungen werden kann,

zeigt die Betrachtung der Abb. 13. Mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit hat sich hier die Entzündung in den Lymphgefäßen ausgebreitet. Die Entscheidung kann an Hand einzelner Schnitte niemals mit Sicherheit getroffen werden. Erst wenn in der Niere Gewebsstellen

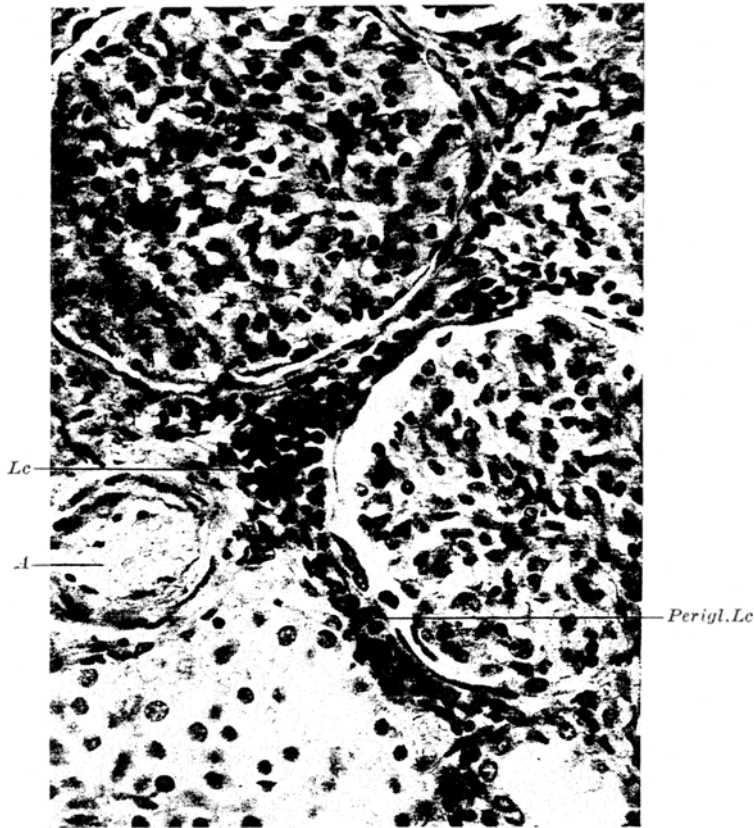


Abb. 14. Ascendierende Lymphangitis der Niere nach eitriger Pyelitis (Mensch). Beteiligung periglomerulärer Lymphocapillaren am Vorgange der Entzündung. Vergleiche mit der folgenden Abb. 13. Alles, was in der Abb. 15 mit Lymphe erfüllt ist, ist hier mit Lymphocyten und Leukocyten ausgefüllt. *Lc* Lymphocapillare. *Perigl.Lc* Periglomeruläre Lymphocapillare. *A* Arteriole. H.E.-Färbung. Vergr. 1:400.

gefunden werden wie sie sich in der Abb. 14 darstellen, kann man mit Sicherheit sagen, daß hier eine *ascendierende Lymphangitis* der Niere nach eitriger Pyelitis vorliegt. Um die Abb. 14 richtig verstehen zu können, vergleiche man sie mit der Abb. 15. Alles, was sich hier mit geronnener Lymphe ausgefüllt hat, ist dort mit Lymphocyten und Leukocyten erfüllt. Eine ascendierende Lymphangitis der Niere nach eitriger Pyelitis kann sich also isoliert auf dem Lymphwege bis in die feinsten

Lymphcapillaren in die unmittelbare Umgebung des Glomerulus ausbreiten. Der Beweis hierfür ist ausschließlich zu erbringen durch den Vergleich mit genau entsprechenden Gewebsstellen normaler Nieren nach Darstellung der Lymphcapillaren, welche mit dem Glomerulus in

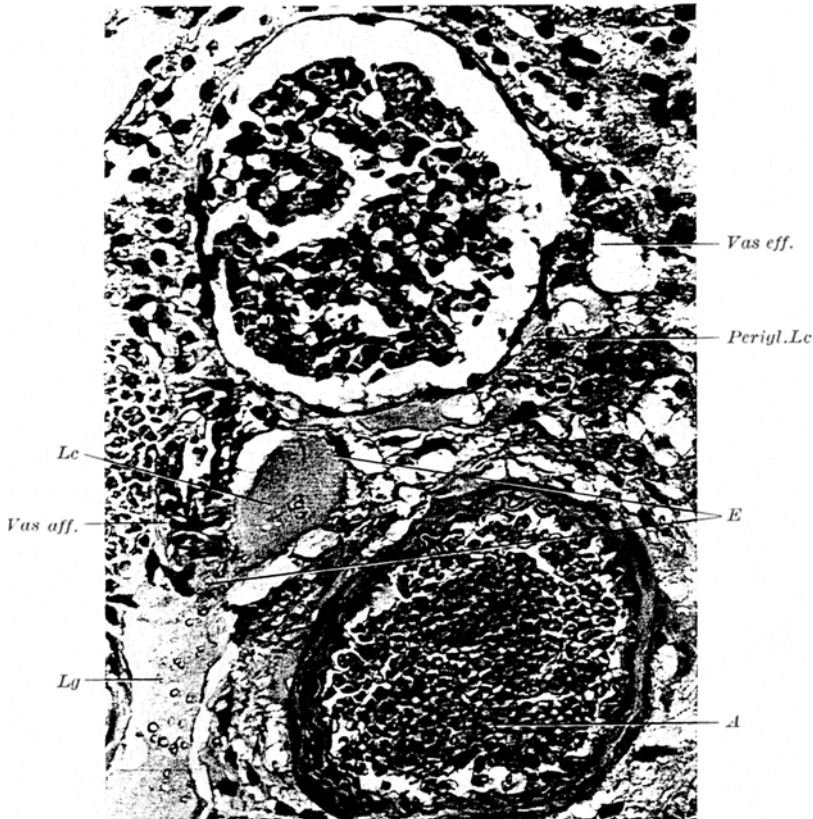


Abb. 15. Periglomeruläre Lymphcapillare mit ihrer Einmündungsstelle in eine größere Lymphcapillare am Gefäßpol des Glomerulus mit Einmündungsstelle in ein kleines Lymphgefäß. Vergleiche vorangehende Abb. 14. *Perigl.Lc* Periglomeruläre Lymphcapillare. *Lc* Lymphcapillare am Gefäßstiel des Glomerulus. *Lg* Lymphgefäß. *E* Einmündungsstellen. *A* Arteria interlobularis. *Vas eff.* Vas efferens. *Vas aff.* Vas afferens.

H.E.-Färbung. Vergr. 1 : 400.

Beziehung stehen. Die Darstellung dieser feinsten Lymphcapillaren im Nierenparenchym ist außerordentlich schwierig. In diesen kompliziert gebauten Rindenabschnitten mit ihren vielen und dicht aneinander grenzenden Basalmembranen, Saftlücken und Blutcapillaren, müssen alle Farbstoffinjektionsmethoden versagen. Bei der Beurteilung der Ergebnisse in bezug auf die Lymphgefäße in diesen Gewebsabschnitten der Nierenrinde haben wir uns nach Anwendung unserer Methodik streng

an die schon weiter oben angegebene Definition der Lymphcapillaren gehalten. Jede auch noch so geringe Ungenauigkeit in der Ausdeutung des histologischen Befundes führt hier dicht an der Blut-Lymphschranke sofort in den Bereich der Spekulation. Einem ganz besonders glücklichen Zufall ist die Abb. 15 zu verdanken. Man sieht hier 3 verschiedene Lymphgefäße, d. h., anatomisch genauer gesagt, 2 Lymphcapillaren und ein kleines Lymphgefäß. Gleichzeitig sieht man die Übergangsstelle von einer kleineren Lymphcapillare in eine größere und die Einmündungsstelle dieser größeren Lymphcapillare in ein kleines Lymphgefäß. Dieser Verlauf und diese Anordnung der Lymphcapillaren in unmittelbarer Nähe des Glomerulus ist ganz charakteristisch. Das äußere Blatt der *Bowmannschen* Kapsel ist umgeben von feinen Lymphcapillaren. Eine derselben ist in der Abb. 15 im Längsschnitt getroffen. An Serienschnitten läßt sich feststellen, daß die Zahl der den Glomerulus umgebenden Lymphcapillaren nicht sehr groß sein kann. Es ließen sich in keinem Falle an einem Querschnitt mehr als 3 derartige Lymphcapillaren finden. Diese feinsten, mit geronnener Lymphe erfüllten Hohlräume sind mit in sehr weiten Abständen liegenden Endothelzellen ausgekleidet. Danach kann gesagt werden, daß das Lymphgefäßsystem bis in die feinsten Capillaren, die die *Bowmannschen* Kapseln umgeben, noch geschlossen ist. Die periglomerulären Lymphcapillaren münden in eine stärkere Lymphcapillare, welche man fast regelmäßig neben dem Vas afferens am Gefäßpol des Glomerulus findet. Die anatomische Lage der ableitenden Lymphcapillaren am Gefäßpol des Glomerulus erscheint sehr bemerkenswert. Nach Erfahrungen beim Menschen und beim Tiere ist es bekannt, daß die Übergangsstellen vom Vas afferens zum Gefäßknäuel ein sehr empfindliches Gebiet sind. Bei der diffusen Glomerulonephritis (*Kuczinski* und *Dosget*), bei akuter Glomerulonephritis (*Hückel*), bei Diabetes und Eklampsie (*Coronini*, *Fahr*), bei experimenteller, akuter diffuser Glomerulonephritis (*Ahlström*) sind gerade an dieser Stelle alterative und reaktive Prozesse zu beobachten. Nach Nierenentnervung macht sich die Lähmung der Vasoconstrictoren zuerst an einzelnen Glomeruli und deren Vasa afferentia bemerkbar, und am Gefäßpol tritt eine maximale Dilatation und Blutfülle auf, so daß im Blut kreisende Gifte an dieser Stelle zuerst schädigend wirken (*Kaiserling*). Es kommt zu gewissen mechanischen Momenten noch hinzu, daß besondere nervöse Mechanismen für die Blutstromregulation gerade an der Übergangsstelle des Vas afferens in den Glomerulus angenommen werden müssen (*Hirt*, *Spanner*, *Smirnoff*, *Occels* und *Peterfi*). In den Kreis all dieser Betrachtungen müssen auch die an dieser Stelle gelegenen großen Lymphcapillaren miteinbezogen werden. — Die mit den Vasa afferentia verlaufenden Lymphcapillaren münden in die schon beschriebenen Lymphgefäße, welche die Arteriolen und Arteriae arciformes einzeln oder paarig begleiten (vgl. Abb. 10). Nach Kenntnis der Lymphcapillaranordnung

im Bereich der Glomeruli wird jetzt die Abb. 14 leicht verständlich. Hier hat sich eine ascendierende eitrige Lymphangitis der Niere nach eitriger Pyelitis bis in die den Glomerulus umgebenden Lymphcapillaren ausgebreitet. Es wäre jetzt aber ein völliger Fehlschluß, zu behaupten, daß nun alle periglomerulären Zellansammlungen, die man bei entzündlich erkrankten Nieren sehr häufig beobachten kann, immer in den Lymphcapillaren gelegen sein müssen. Bei Ansammlungen von Leukocyten und Lymphocyten und anderen Zellen, welche den Glomerulus umgeben, kann es sich niemals um Reaktionen der Lymphcapillaren handeln. Für die Vorstellung, daß der Glomerulus mit dem äußeren Blatt der *Bowmannschen* Kapsel gewissermaßen von einem Lymphsack umgeben sei oder daß die Lymphcapillaren den Glomerulus in einem dichten Geflecht umgeben, lassen sich keine anatomischen Beweise beibringen. Selbst an Längsschnitten kann eine periglomeruläre Lymphcapillare im günstigsten Falle nicht mehr als höchstens ein Drittel des Gesamtumfanges der *Bowmannschen* Kapsel einnehmen. Bei noch nicht abgeschlossenen Untersuchungen über die Miterkrankung dieser Lymphcapillaren bei den verschiedenen Formen der Glomerulonephritis war festzustellen, daß dieselben sich nur sehr selten am Vorgange der Entzündung beteiligen. Häufiger greift eine embolische, eitrige, herdförmige Nephritis auf das Lymphgefäßsystem der Niere über. Der Übertritt der Erreger und damit der Entzündung erfolgt hier mit Bevorzugung am Gefäßpol des Glomerulus und im Verlaufe der Lymphgefäße entlang der *Arteriae interlobulares* sowie an den Abgangsstellen größerer Lymphgefäße im *Septum interpyramidale*. Man kann im Tierexperiment immer wieder die Erfahrung machen, daß die zarten Wandungen kleinerer Lymphgefäße und -capillaren schon auf einen verhältnismäßig geringen Reiz hin fest miteinander verkleben und daß diese Lymphgefäße dann vollständig obliterieren.

### III. Vergleiche der experimentellen Befunde mit denen der menschlichen Pathologie.

Diese Beobachtungen leiten nun zu den wichtigsten und für die menschliche Pathologie vielleicht interessantesten der vorliegenden Versuchsergebnisse über, zu der subakuten und chronischen Lymphangitis der Niere. Zunächst kurz vorweggenommen die Frage, was mit einer Niere überhaupt geschieht, deren Lymphabfluß für lange Zeit aufgehoben wird. Neben schweren Funktionsstörungen entwickelt sich etwa 14 Tage nach Unterbrechung des Lymphabflusses eine schwere Nephrose. Hierüber wird an anderer Stelle demnächst ausführlich berichtet werden. Es wurde schon einige Male darauf hingewiesen, daß eine histologische Beurteilung einer Lymphangitis um so schwieriger wird je länger die Entzündung andauert. Im Folgenden sollen jetzt die Bilder einer akuten, subakuten und chronischen Lymphangitis der Niere beim Tiere

und beim Menschen nebeneinander gestellt werden. Das Serumhyperergieexperiment bietet nun den großen Vorteil, daß es gestattet, den entzündlichen Reiz sehr vorsichtig zu dosieren. 12—24 Stunden nach schwacher isolierter Seruminjektion in die großen Sammellymphgefäße



Abb. 16. Beginnende akute Lymphangitis in der Niere (Kaninchen). 12 Stunden nach Seruminjektion am sensibilisierten Tier. Frühes Stadium. Lymphgefäßwand erhalten, Lumen deutlich erkennbar. Vergleiche das fortgeschrittenere Stadium von akuter bis subakuter Lymphangitis beim Menschen in der Abb. 17. H.E.-Färbung. Vergr. 1:350. (S. auch Abb. 18, 19.)

der Niere ist die Wand und das Endothel derselben noch fast unverändert. Größere Räume im Lumen des noch voll entfalteten und in seiner ganzen Struktur noch klar erkennbaren Lymphgefäßes sind an Querschnitten noch frei von Entzündungszellen. Kaum mehr als zwei Drittel des Lumens sind mit Leukocyten und Lymphocyten erfüllt. Nur an einigen Stellen der Wand beginnen die Zellen zu haften und man beobachtet hier Veränderungen an den Endothelzellen, wie Quellung oder Abstoßung. Dieses ist das Bild einer eben beginnenden akuten Lymphangitis nach

Seruminjektion. Bei Kenntnis des Aufbaues, der Lage und Anordnung der Lymphgefäße sind hier keine diagnostischen Zweifel möglich (vgl. Abb. 16). Man wird hier jetzt vielleicht einwenden, daß diese Dinge dann keiner ausführlichen Darstellung bedürfen, wenn die Verhältnisse



Abb. 17. Akute Lymphangitis der menschlichen Niere. Fortgeschrittenes Stadium. Lymphgefäßwandung kaum noch erkennbar, Lumen mit Entzündungszellen verstopft, nicht mehr erkennbar. Vergleiche die vorangehende Abb. 16 von einem früheren Stadium experimenteller akuter Lymphangitis. (S. auch Abb. 18 und 19.) H.E.-Färbung.  
Vergr. 1 : 350.

so klar und einfach liegen. Die Schwierigkeiten treten aber sofort an menschlichen Nieren auf, wenn es sich hier um Bilder einer akuten Lymphangitis handelt. Die Anfangsstadien der Lymphgefäßentzündung, wie sie sich im Tierversuch (Abb. 16) nach vorsichtiger Reizdosierung und infolge der Möglichkeit der Tötung des Tieres zu jedem beliebigen Zeitpunkt bieten, kommen beim Menschen gewöhnlich nur in äußerst seltenen Fällen zur Beobachtung. Man wird für die histologische Beurteilung einer verhältnismäßig noch sehr frischen, akuten Lymphangitis

einer menschlichen Niere in größte diagnostische Schwierigkeiten kommen können, wenn man sich nicht experimentelle Vergleichsunterlagen im Tierversuch schafft. An der Abb. 17 von einer akuten Lymphangitis der menschlichen Niere ist das Lumen des Lymphgefäßes schon vollständig mit Entzündungszellen verstopft. Man erkennt bei der Masse

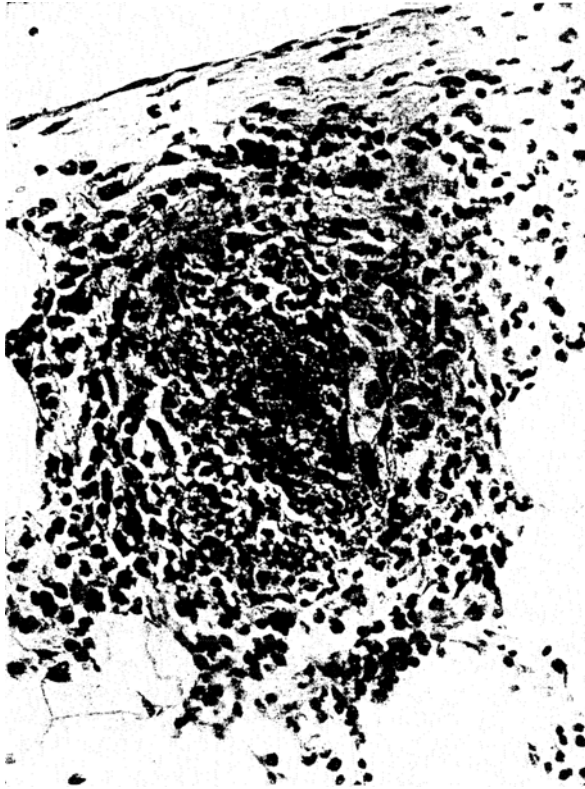


Abb. 18. Subakute bis chronische experimentelle Lymphangitis in der Niere (Kaninchen). 3 Tage nach Injektion von Streptokokken in das Nierenlymphgefäßsystem. Lymphgefäßlumen verschwunden. Beginnende Proliferation der Lymphgefäßendothelien. Übergreifen der Entzündung auf die Nachbarschaft des Lymphgefäßes. Umwandlung in einen soliden, zelligen Knoten. Lymphgefäß nicht mehr erkennbar. Vergleiche Abb. 16 und 17 sowie vor allem Abb. 19 von Lymphangitis chronica tuberculosa der Niere beim Menschen. H.E.-Färbung. Vergr. 1 : 350.

der Entzündungszellen gerade noch einzelne Lymphgefäßendothelien. Die sichere Diagnosestellung wird hier erst durch den Vergleich mit der vorangehenden Abb. 16 ermöglicht, welche an einem genau entsprechenden Lymphgefäß der Niere ein etwas weniger ausgeprägtes und jüngerer Stadium akuter Lymphangitis wiedergibt. — Welches Bild bietet nun aber ein Lymphgefäß an der gleichen Stelle vom Nierenhilus, vom

gleichen Kaliber, nach längerer Einwirkung eines stärkeren entzündlichen Reizes? Als Beispiel zur Beantwortung dieser Frage möge hierfür das Gewebsbild einer Lymphangitis 3 Tage nach Streptokokkeninjektion dienen. Das Ergebnis dieses Entzündungsversuches ist ein fast solider, zelliger, runder bis spindelförmiger Knoten. Man vergleiche die Abb. 18.

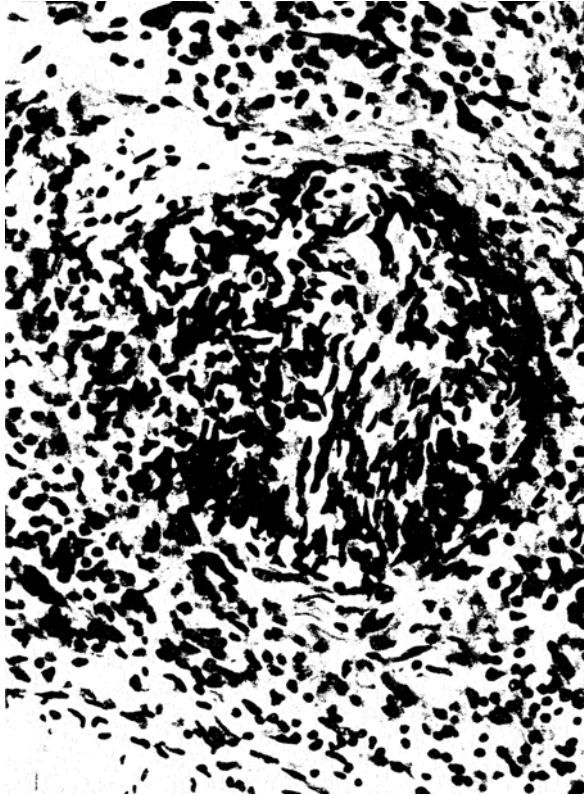


Abb. 19. Lymphangitis chronica tuberculosa der Niere beim Menschen. Lymphgefäßlumen verschwunden. Vollständige Umwandlung in einen soliden, zelligen Knoten. Alle Zellen, die denselben aufbauen, haben sich aus jenen Lymphgefäßendothelien entwickelt, welche in der Abb. 18 von experimenteller Lymphangitis in beginnender Proliferation begriffen sind. Vergleiche auch die Abb. 16 und 17 von akuter und subakuter Lymphangitis bei Mensch und Tier. H.E.-Färbung. Vergr. 1:350.

Bei starker Vergrößerung bietet sich hier ein sehr buntes Zellbild. Das Lymphgefäßlumen ist verschwunden; man glaubt es in der Mitte des zelligen Knotens in seinen Umrissen gerade noch dort zu erkennen, wo Leukocyten, Kerntrümmer und Fibrin gelegen sind. Nach dem Rande zu erlangen andere Zellen das Übergewicht, welche vereinzelt klein, schmal und spindlig, in der Mehrzahl jedoch groß, blasig und rundlich bis oval sind. Viele dieser Zellen haben ein breites, wabiges Protoplasma und

große runde Kerne. Man beobachtet Kernteilungen und Riesenzellbildungen. Bei den schmalen spindligen Zellen handelt es sich um Reste unveränderter Lymphgefäßendothelien, bei den großen blasigen zum Teil mehrkernigen Zellen um proliferierende Lymphgefäßendothelien. Bei noch späteren Stadien der Entzündung können diese Zellen schließlich das ganze Zentrum des Knotens, des ehemaligen Lymphgefäßlumens, einnehmen. Die Entzündung greift weiter nach der Peripherie zu auf das lockere Bindegewebe der Umgebung über. Hier sammeln sich vor allem Lymphocyten, Plasmazellen und Fibroblasten an. Dieses ist das Bild der experimentellen, subakuten bis chronischen Lymphangitis in der Niere nach Streptokokkeninjektion. Zahlreiche Vergleiche mit den verschiedensten zelligen Reaktionen im tierischen und menschlichen Gewebe haben ergeben, daß sogar die Unterscheidung einer subakuten bis chronischen Lymphangitis von einer Pan- und Periarteritis, einem rheumatischen Granulom und einem Tuberkel ohne eine ganz genaue Kenntnis der Form und Lage der Lymphgefäße der Organe unmöglich werden kann. Es würde den Rahmen der Arbeit weit überschreiten, wenn man darauf näher eingehen wollte. Einen Beweis bringt die folgende Abb. 19 von einer menschlichen Niere. Bei der Betrachtung dieser Abbildung und beim Vergleich derselben mit der vorangehenden Abb. 18 wird man zunächst nicht einmal entscheiden können, ob es sich um eine chronische experimentelle Lymphangitis nach Serum- oder Streptokokkeninjektion oder um eine chronische unspezifische oder spezifische Lymphangitis beim Menschen handelt. Tatsächlich handelt es sich bei der Abb. 19 um eine chronische Lymphangitis einer menschlichen Niere, und zwar um eine Endolymphangitis chronica tuberculosa. Der annähernd runde zellige Knoten ist neben Lymphocyten aufgebaut aus ovalen bis spindligen Zellen, am Rande von epitheloidem Charakter. Die Diagnose einer Lymphangitis tuberculosa wird im vorliegenden Falle zunächst noch dadurch sehr erleichtert, daß der zellige Knoten entsprechend dem Verlaufe der früheren Lymphgefäßendothelbegrenzung noch auffallend scharf gegen die Umgebung abgegrenzt ist. Man wird aber trotzdem die Frage aufwerfen, warum hier nicht ein ganz gewöhnlicher Tuberkel vorliegt. Diese Unterscheidung wird nur möglich durch systematische Vergleiche mit anderen Bildern verschiedener Stadien von Lymphgefäß- und Lymphcapillartuberkulose und durch genaue Kenntnis der Lage und des Baues normaler und kranker Lymphgefäße und Lymphcapillaren. Stellt man die entsprechenden Vergleiche mit Bildern von Lymphgefäßtuberkulose an, so läßt sich leicht beweisen, daß bei der vollentwickelten Lymphangitis tuberculosa sich sämtliche epitheloiden Zellen, die schließlich den Knoten aufbauen, aus jenen Lymphgefäßendothelien entwickeln, welche man in der Abb. 18 bei experimenteller subakut bis chronischer Lymphangitis in der Peripherie in beginnender Proliferation begriffen sieht. Diese Befunde verdienen besondere Beachtung.

### Zusammenfassung.

Fassen wir jetzt nach dieser ausführlichen Darstellung der experimentellen und morphologischen Befunde die wichtigsten Ergebnisse noch einmal zusammen. Es wurde hier zum ersten Male im Tierexperiment der Versuch unternommen, das Lymphgefäßsystem der lebenden Niere darzustellen und entzündungsmachende Stoffe isoliert in dasselbe einzubringen. In der experimentellen Pathologie sind bisher nur Versuche gemacht worden, vom *Blutkreislauf* aus oder auf dem *Harnwege*, d. h. von der Blase, vom Harnleiter und vom Nierenbecken aus Nierenschädigungen hervorzurufen. Der Umstand, daß man bisher für die Ätiologie der Nierenerkrankungen neben dem *hämatischen* und *urogenen* Entstehungsweg den *lymphogenen* vernachlässigt hat, findet offenbar seine Erklärung darin, daß man bisher keine technische Möglichkeit besaß, an den Lymphgefäßen während des Lebens die gleichen Eingriffe vorzunehmen, welche man an den Blutgefäßen, Nerven sowie am Nierenbecken, am Harnleiter und an der Blase jederzeit auf verhältnismäßig einfache Weise ausführen konnte. Die vorliegenden Versuchsanordnungen haben sich schließlich als geeignet erwiesen, diesen Schwierigkeiten zu begegnen, welche anfangs unüberwindlich schienen. Nachdem es gelungen war, das Nierenlymphgefäßsystem während des Lebens darzustellen, konnte nun auch gezeigt werden, daß dasselbe durch direkte Einbringung von Keimen oder artfremdem Serum isoliert erkranken kann, in welchem Umfange sich die Erkrankung ausbreitet und welcher Art im einzelnen die dabei auftretenden Gewebsbilder sind. Für die experimentelle Nierenpathologie wird damit eine wesentliche Lücke geschlossen. Im Tierversuch kann das Krankheitsbild einer *Lymphangitis der Niere* erzeugt werden. — Die Vermutung, daß sich die Lymphgefäße bei manchen Nierenerkrankungen am Vorgange der Entzündung beteiligen können, ist ganz gewiß für die menschliche Pathologie nicht neu. Aber gerade die Tatsache, daß es sich hier um Vermutungen älterer Autoren (*A. Müller*) handelt, denen in der ganzen neueren und jüngsten Zeit nichts Wesentliches mehr hinzugefügt wurde, erscheint in diesem Zusammenhange sehr interessant. Man hat in der Niere mitunter entzündliche Infiltrate in der Nachbarschaft von Blutgefäßen beobachtet und an Hand dieser Gewebsbilder die Behauptung aufgestellt, daß es sich um erkrankte „Lymphspalten“ oder „Lymphräume“ handeln könnte oder müßte. Man hat dann offenbar sehr bald eingesehen, daß sich derartige Vermutungen und Behauptungen an Hand morphologischer Untersuchungen von Gewebsschnitten niemals beweisen lassen, weil eben die Unterscheidung zwischen entzündlich erkrankten Lymphgefäßen und zelligen Reaktionen im Zwischengewebe mit Hilfe rein morphologischer Methodik nicht zu treffen ist. So mußte man es bei Vermutungen oder Behauptungen bewenden lassen und hat sich in der neueren Zeit mit diesen Fragen nicht mehr eingehender beschäftigt. Es war deshalb auch eine der wichtigsten Aufgaben der

vorliegenden Ausführungen, die Schwierigkeiten der morphologischen Differentialdiagnose zwischen Lymphangitis und interstitieller und perivascularer Entzündung aufzuzeigen und endlich eindeutig zu beweisen, daß im Rahmen dieser Fragestellungen sichere Unterlagen nur durch das Tierexperiment beigebracht werden können. Dabei hat sich gezeigt, daß in der Niere die Diagnose einer akuten Lymphangitis leicht zu stellen ist, wenn man Lage und Bau der Lymphgefäße und -capillaren genau kennt. Sobald es sich aber um Formen subakuter und chronischer Lymphangitis handelt, bei denen die charakteristische Form der Lymphgefäße mit ihrer zarten Endothelbegrenzung durch die entzündlichen Zellwucherungen verloren geht, ist alleine noch die Lage der entzündlichen Zellinfiltration im Gewebe dafür entscheidend, ob es sich um eine Lymphangitis oder um Infiltrate des Zwischengewebes sowie der Blutgefäßwände und deren Nachbarschaft handelt. Es wurde deshalb in den vorliegenden Ausführungen stets einem erkrankten Lymphgefäß das entsprechende normale Lymphgefäß der gleichen Gewebsstelle der Niere gegenübergestellt und mit Bildern erkrankter Nieren vom Menschen verglichen. An Hand der Abbildungen histologischer Schnitte menschlicher Nieren bei Tuberkulose und Pyelonephritis ließ sich jetzt endlich der eindeutige Beweis dafür erbringen, daß es sich bei den in den Abbildungen wiedergegebenen Zellinfiltraten um Lymphangitis tuberculosa und um Lymphangitis der Niere nach eitriger Pyelitis handelt. Auch bei den verschiedensten anderen entzündlichen Erkrankungen der Niere wie bei der akuten Glomerulonephritis, embolischer eitriger und nicht eitriger Nephritis und interstitieller Nephritis wurde eine Beteiligung der Lymphgefäße am entzündlichen Geschehen beobachtet. Weitere systematische Untersuchungen hierüber sind im Gange. Schon die wenigen, hier mitgeteilten Befunde an menschlichen Nieren zeigen eine weitgehende Übereinstimmung mit den im Tierexperiment erzeugten Gewebsbildern. Die anatomische Anordnung der Lymphgefäße der Niere ist nach den vorliegenden Untersuchungen bei Mensch und Kaninchen nahezu identisch. Das gleiche, was hier für die Niere nachgewiesen wurde, hat sich schon in früheren Untersuchungen am Wurmfortsatz, an der Gallenblase und am Herzen zeigen lassen. Auch an diesen Organen stimmt die Anordnung der Lymphgefäße bei Mensch und Tier nach allen bisherigen Ergebnissen fast vollständig überein. Ebenso wie sich eine Lymphangitis des Herzens, des Wurmfortsatzes und der Gallenblase experimentell erzeugen und beim Menschen beobachten läßt, kann auch die Lymphangitis der Niere im Tierversuch hervorgerufen werden, deren Gewebsbilder mit den Befunden entzündlicher Nierenerkrankungen beim Menschen eine solche Übereinstimmung zeigen, daß mitunter Verwechslungen der Präparate von Mensch und Tier unterlaufen können. — An Hand zahlreicher Abbildungen konnte bewiesen werden, daß die Niere über einen beinahe ungewöhnlichen Reichtum an Lymphgefäßen verfügt. Man

vergegenwärtige sich nun einmal, welche Bedeutung diese Tatsache für die Pathogenese der Nierenerkrankungen bekommen kann. Es eröffnet sich hier ein neues besonderes Forschungsgebiet mit den denkbar weitesten Perspektiven. Man denke z. B. nur an das entzündliche Ödem der Niere, die seröse Nephritis (*Eppinger, Rössle, Helmcke*) und an die interstitielle Nephritis. Bei bloßer Unterbrechung des Lymphabflusses ändert sich die Funktion der Niere weitgehend. Störungen des Lymphabflusses führen zu schweren Störungen der Nierenfunktion. Die Beschaffenheit der Lymphe steht in der Niere in engstem Zusammenhange mit ihrer spezifischen Funktionsaufgabe<sup>1</sup>. Die bei unseren Versuchen festgestellte Tatsache, daß es nach Aufhebung des Lymphabflusses zu einer trüben Schwellung und Nephrose kommt, gibt *Eppinger* recht, der ganz allgemein die trübe Schwellung als eine Folge seröser Entzündung auffaßt. Die Abfallprodukte der Zelltätigkeit gelangen in die Gewebsflüssigkeit und diffundieren nur zum Teil in den venösen Capillarschenkel zurück. Der andere Teil der Stoffwechselschlacken, der normalerweise von den Lymphcapillaren abtransportiert wird, bleibt nach Unterbrechung des Lymphabflusses in den Gewebsräumen liegen und reichert sich mehr und mehr an. Damit kommt es unter gleichzeitig zunehmendem Sauerstoffmangel zur Schädigung der Epithelien. Man wird sich vorstellen müssen, daß das in der Niere weitverzweigte, zartwandige Lymphcapillarsystem den gleichen Schädigungen ausgesetzt ist, die das Blutcapillarsystem und seine Endothelien sowie die Nierenepithelien treffen. Das kann zu Dysorie (*Schürmann*) der Lymphgefäßendothelien und zu frühzeitigem Übertritt von Keimen und Toxinen in die Lymphbahn und umgekehrt von der Lymphbahn ins Gewebe führen. Andererseits hat sich gezeigt, daß die Lymphcapillaren schon die Einwirkung eines geringen schädlichen Reizes mit Wandverklebung und Obliteration beantworten können. Der Ausfall dieser Lymphgefäße und Lymphcapillaren stellt wiederum eine Beeinträchtigung für den normalen Säftestrom und Säfteausgleich dar. Sehr aufschlußreich erscheint in diesem Zusammenhange doch die physiologische Tatsache, daß die Lymphgefäße in der Jugend in den Organen und Geweben reichlicher angetroffen werden als in fortgeschrittenen Lebensjahren und im Alter. Die Widerstandsfähigkeit der spezifischen Parenchymzellen der Niere ist neben vielem anderen abhängig von der ungestörten Funktion des Säftestromes, besonders im Gebiete der Blut-Lymphschanke. Störungen bei der Resorption und beim Abtransport von Stoffwechselschlacken und Beeinträchtigungen im Sauerstoffaustausch, bedingt durch Schädigungen der Lymphcapillaren und ihrer Funktion, könnten den Boden bereiten für Lokalisation, Zustandekommen und Ablauf verschiedener Nierenerkrankungen.

<sup>1</sup> Wien. klin. Wschr. 1939 II, 50.

### Ergebnisse der experimentellen und morphologischen Untersuchungen.

1. Die Frage, in welchem Umfange die Nierenlymphgefäße und Lymphcapillaren am krankhaften Geschehen in diesem Organ beteiligt sein können, konnte bisher auf Grund der Ergebnisse morphologischer Untersuchungen nicht geklärt werden. Um sichere Beweise für die Beteiligung des Nierenlymphgefäßsystems am Vorgange der Entzündung zu erbringen, wurde das Tierexperiment herangezogen. Ein derartiger Versuch kann aber nur dann als eindeutig beweisend gelten, wenn die Versuchsanordnung mit Sicherheit das Einbringen krankmachender Stoffe über den *Blut-* und *Harnweg* ausschließt, d. h., es muß experimentell auch wirklich mit Sicherheit *isoliert* am Nierenlymphgefäßsystem gearbeitet werden. Als Voraussetzung hierfür war es notwendig, das Lymphgefäßsystem der *lebenden* Niere zur Darstellung zu bringen. Der Umstand, daß man bisher für die Ätiologie der Nierenerkrankungen neben dem hämatogenen und urogenen Entstehungsweg den *lymphogenen* vernachlässigt hat, findet offenbar seine Erklärung darin, daß man bisher keine technische Möglichkeit besaß, an den Lymphgefäßen während des Lebens die gleichen Eingriffe vorzunehmen, welche man an den Blutgefäßen, Nerven, sowie an der Blase, am Harnleiter und Nierenbecken jederzeit auf verhältnismäßig einfache Weise ausführen konnte. Die vorliegenden Versuchsanordnungen haben sich schließlich als geeignet erwiesen, diesen Schwierigkeiten zu begegnen.

2. Da sich für die Darstellung der Lymphgefäße in der Niere alle bisher bekannten Methoden als ungeeignet erwiesen haben, wurde eine neue Technik zur Lymphgefäßdarstellung durch Selbstfüllung mit Lymphe nach Unterbindung der ableitenden Sammellymphgefäße der Niere entwickelt. Ein bisher nur einmaliger Zufallsbefund eines abnorm angelegten (aberrierenden), besonders starken Sammellymphgefäßes nach zweimal 30 Sek. langer Unterbrechung des Venenabflusses und leichter Nierenmassage bei einem jungen und abgemagerten Tier hat die *Auf-findung* der bisher nicht bekannten Lymphgefäße der Niere am lebenden Kaninchen ermöglicht. Auf der Grundlage dieses einmaligen Befundes und Versuches konnte eine Technik der *Darstellung* des Nierenlymphgefäßsystems durch Unterbindung der ableitenden Sammellymphgefäße entwickelt werden, *ohne* schließlich die Niere und ihre Blutgefäße und Nerven zu berühren. Diese Technik gestaltet sich äußerst schwierig.

3. Die wiedergegebene Methode ist die einzige und erste, die es gestattet, entzündungsmachende Stoffe jederzeit unter Umgehung des Blut- und Harnweges direkt und *isoliert* in das Nierenlymphgefäßsystem einzubringen. Sie gestattet es auch zum ersten Male, qualitative und quantitative Analysen der Nierenlymphe zu machen und mit den Lymphen anderer Organe und Gewebe in Vergleich zu setzen.

4. Zwei Tage nach Unterbindung der ableitenden Sammellymphgefäße der Niere hat sich durch Selbstfüllung das intrarenale Lymphgefäßsystem bis in seine feinsten Capillarverzweigungen hinein dargestellt. Untersucht man die genau entsprechenden Stellen der Niere, *ohne* vorherige Darstellung der Lymphgefäße, so ist kein einziges Lymphgefäß mehr erkennbar, und zwar selbst dann nicht, wenn man genau weiß wo diese zu suchen sind. Die weiten Lumina der Lymphgefäße verschwinden vollständig. Die zarten Wandungen mit ihren spärlichen, in weiten Abständen gelagerten Endothelzellen, legen sich eng aneinander, ohne auch nur die Spur eines sichtbaren Spaltes zwischen sich zu lassen. Dieser sehr wichtige und bisher noch niemals nachdrücklich genug betonte Umstand dürfte einer der Hauptgründe dafür sein, daß den Lymphgefäßen und -capillaren bisher nicht genügend Beachtung geschenkt wurde und daß in der Literatur dauernd Lymphgefäße und -capillaren mit *Saftlücken*, *Gewebspalten*, *Lymphspalten*, *Gewebslücken* und *Lymphräumen* verwechselt werden<sup>1</sup>. *Lymphgefäße* und -capillaren liegen in der Niere niemals „perivascular“, sondern nur an ganz bestimmten Stellen einzeln oder zu mehreren *neben* den Gefäßen, also höchstens *paravascular*. In keinem Falle haben sich in präformierten, endothel ausgekleideten Räumen perivaskuläre Ansammlungen von Lymphe nachweisen lassen. *Die um die Blutgefäße und Nerven zirkulär angeordneten Gewebslücken stehen mit dem Lymphgefäßsystem in keinem unmittelbaren Zusammenhange*. Von den Lymphcapillaren in der Nierenrinde sind für die Pathologie diejenigen am Gefäßpol des Glomerulus von besonderer Wichtigkeit. Zwischen den Lymphcapillaren der Nierenrinde und der Nierenkapsel bestehen keine unmittelbaren Verbindungen. An Hand von Abbildungen histologischer Schnitte kann bewiesen werden, daß die Niere zu den lymphgefäßreichsten Organen des Körpers gehört. Man muß diesen Reichtum der Niere an Lymphgefäßen als geradezu erstaunlich bezeichnen. Die ungewöhnlich große Zahl von 7—10 ableitenden Lymphgefäßen am Übergang vom Nierenhilus in den Gefäßstiel und die massigen Lymphplexus in den Columnae Bertini können nur als anatomischer Ausdruck für ganz besonders hohe physiologische Ansprüche an das Lymphgefäßsystem im Rahmen der Nierenfunktion aufgefaßt werden. Daher führen auch Störungen des Nierenlymphabflusses zu schweren Störungen der Nierenfunktion. Störungen an der Blutlymphschranke erhalten hier erhöhte Bedeutung, weil die Niere ein Ausscheidungsorgan ist.

5. Nach Darstellung der Nierenlymphgefäße und -lymphcapillaren wurden in dieselben zum Teil an sensibilisierten Tieren Gaben von Schweineserum, zum Teil bei normalen Tieren hohe Dosen von Strepto-

<sup>1</sup> Siehe hierzu auch *E. Fischer*: Über den Ursprung der Lymphgefäße und den Begriff der sog. perivaskulären Lymphscheiden. *Dtsch. Z. Chir.* **243**, 707 bis 715 (1934).

kokken eingebracht. Dabei hat sich beweisen lassen, daß das Nierenlymphgefäßsystem nach direkter Einbringung von Keimen oder artfremdem Serum isoliert erkranken kann. *Es kann im Tierversuch das Krankheitsbild einer Lymphangitis der Niere erzeugt werden.*

6. Durch Vergleich der experimentell erzeugten Krankheitsbilder mit histologischen Befunden an menschlichen Nieren bei Tuberkulose, eitriger Pyelonephritis, embolischer eitriger und nicht eitriger Nephritis, Glomerulonephritis u. a. kann nunmehr sicher entschieden werden, ob es sich im einzelnen Falle jeweils um eine Lymphangitis oder nur um entzündliche Reaktionen der Blutgefäße und ihrer Wandungen, um perivaskuläre Infiltrate oder interstitielle Entzündung handelt.

7. Eine akute oder chronische interstitielle Entzündung muß auch in der Niere von einer akuten oder chronischen *Lymphangitis* unterschieden werden, denn Lymphgefäße und -capillaren dürfen nicht mit Saftlücken, Gewebsspalten, Lymphspalten, Gewebslücken und Lymphräumen verwechselt werden.

8. Um diesen differentialdiagnostischen Schwierigkeiten in Zukunft besser begegnen zu können, werden besonders die experimentell erzeugten Formen von chronischer Lymphangitis in der Niere ausführlich beschrieben. Das Gewebsbild einer chronischen experimentellen Lymphangitis nach Serum- und Streptokokkeninjektion zeigt mit dem einer chronischen Lymphangitis der Niere beim Menschen eine bis ins einzelne gehende Übereinstimmung.

9. Nach längerer Aufhebung des Lymphabflusses kommt es in der Niere zu schweren Funktionsstörungen und zu einer Nephrose. Störungen der Resorption und des Abtransportes von Stoffwechselschlacken und Beeinträchtigungen im Sauerstoffaustausch, bedingt durch physiologische oder entzündliche Obliteration und durch die verschiedensten Schädigungen der Lymphcapillaren und ihrer Funktion können den Boden bereiten für Zustandekommen, Lokalisation und Ablauf der verschiedensten Nierenerkrankungen.

10. Die vorliegenden experimentellen und morphologischen Untersuchungen, die in erster Linie durch das Studium und die Anregungen der Lymphgefäßarbeiten von *E. Fischer* ermöglicht wurden, zeigen, in welchem großem Umfange die Nierenlymphgefäße und Lymphcapillaren am krankhaften Geschehen der Niere beteiligt sein können. Sie sollen mit ihren Ergebnissen eine Anregung dazu geben, im Rahmen des krankhaften Geschehens an der Niere auf das Lymphgefäßsystem mehr zu achten. Die bisherigen Kenntnisse von der pathologischen Anatomie der Nierenerkrankungen gründen sich zu einseitig auf Befunde, welche am Blutgefäß-Nerven-Bindegewebsapparat und am spezifischen Parenchym dieses Organes erhoben wurden. Die vorliegenden Untersuchungen beweisen aber, daß die normalen und krankhaften

Reaktionen des Gesamtorganismus wie der Einzelorgane nur richtig verstanden werden können unter dem Gesichtspunkte engster funktioneller und anatomischer Einheit von Blutgefäßsystem und spezifischen Parenchymzellen in Verbindung mit den nervösen Apparaten und dem *Lymphgefäßsystem*.

### Schrifttum.

- Ahlström, C. G.*: Zur Pathologie der akuten diffusen Glomerulonephritis. Kopenhagen: Lewin & Munksgaard 1936. — *Eppinger, H.*: Die seröse Entzündung. Wien: Julius Springer 1935. — *Fischer, E.*: Verh. dtsh. path. Ges. **28**, 223 (1935). — Arch. klin. Chir. **176**, 17 (1933). — Dtsch. Z. Chir. **243**, 707 (1934). — *Fischer, E.* u. *H. Kaiserling*: Virchows Arch. **297**, 146 (1936). — Klin. Wschr. **1937** II, 1143. — Dtsch. Z. Chir. **251**, 525 (1939). — *Helmicke, K. H.*: Virchows Arch. **302**, 323 (1938). — *Henke-Lubarsch*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 6, Teil 1. Berlin: Julius Springer 1929. — *Hirt*: Z. Anat. **73**, 621 (1924); **91**, 589 (1930). — *Kaiserling, H.*: Virchows Arch. **299**, 253 (1937); **301**, 111 (1938). — *Kaiserling, H.* u. *W. Mathies*: Virchows Arch. **295**, 458 (1935). — *Kaiserling, H.* u. *Th. Soostmeyer*: Wien. klin. Wschr. **1939** II. — *Kumita*: Arch. f. Anat. **49** (1909). — *Ludwig u. Zawarykin*: Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl., 2. Abt. **48**, 691 (1863). — *Magnus, G.*: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. 5, Teil 2, H. 4. 1923. — *Müller, A.*: Arch. klin. Chir. **97**, 44 (1921). — *Rösle, R.*: Virchows Arch. **291**, 1 (1933). — *Ryndowsky*: Zbl. med. Wiss. **1869**, Nr 10. — *Schürmann*: Virchows Arch. **291**, 47 (1933). — *Smirnow, A. E. v.*: Anat. Anz. **19**, 347 (1901). — *Spanner, R.*: Verh. dtsh. anat. Ges., Erg.-Bd. Anat. Anz. **1928**. — *Ssysganow, A. N.*: Z. Anat. **91**, 771 (1930). — *Stahr*: Arch. f. Anat. **41**—84 (1900). — *Stephanis*: Zit. bei *Ssysganow*. — *Vogel, L.*: Virchows Arch. **125** (1891).