

(Aus der experimentellen Abteilung des pathologischen Instituts der Reichsuniversität
Straßburg i. E. [Direktor: Prof. Dr. F. Klinger].)

Die Ansbreitungsformen der Nierenlymphbahninfekte und die lymphogene Nephrose.

(Experimentelle, chemisch-physiologische und morphologische
Untersuchungen.)

Von
Helmut Kaiserling.

Mit 12 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 9. Juni 1942.)

Die Frage, in welchem Umfang die Nierenlymphgefäß und -capillaren am krankhaften Geschehen in der Niere beteiligt sein können, ist bis heute noch nicht hinreichend genau beantwortet worden. Die sichere Beurteilung krankhafter Veränderungen der feinen Lymphgefäß setzt eine genaue Kenntnis ihres Baues und ihres anatomischen Verlaufes in der Niere voraus. Wir haben darüber bisher sehr wenig gewußt, was einer sachlichen Kritik standhält. Über die physiologischen Aufgaben und den Zusammenhang des Lymphgefäßsystems mit der Nierenfunktion liegen in der Literatur so spärliche Angaben vor, daß wir nach dieser Richtung hin nur auf Vermutungen angewiesen sind. Einige Fortschritte über die interrenale anatomische Lymphgefäßanordnung wurden durch die Darstellungsmethode durch Selbstfüllung nach Unterbrechung des Lymphabflusses am lebenden Tier (Kaninchen) gewonnen. Bis dahin war es an der Niere schwer möglich, Lymphgefäß und -capillaren von Saftlücken, Gewebsspalten, Lymphspalten, Geweblücken und Lymphräumen zu unterscheiden. Nach weitgehender Klarstellung der anatomischen Einzelheiten konnten schließlich sogar am lebenden Kaninchen Gaben von Serum oder Streptokokken direkt in die Nierenlymphgefäß eingebracht werden. Dabei hat sich beweisen lassen, daß das Nieren-Lymphgefäßsystem nach Einbringung von Keimen und artfremdem Serum isoliert erkranken kann. Es entwickelt sich das Krankheitsbild einer Lymphangitis der Niere. Die bis dahin nicht lösbarer Schwierigkeiten der morphologischen Differentialdiagnose zwischen Lymphangitis und interstitieller und perivaskulärer Entzündung konnten damit durch das Tierexperiment überwunden werden. Es wurde stets einem erkrankten Lymphgefäß das entsprechende normale der gleichen Gewebsstelle der Nieren gegenübergestellt und mit Bildern erkrankter Nieren vom Menschen verglichen. Dabei hat sich gezeigt, daß in der Niere die Diagnose einer akuten Lymphangitis nicht schwer zu stellen

ist, wenn man Lage und Struktur der Lymphcapillaren genau kennt. Sobald es sich aber um feinere und feinste Lymphgefäß und Formen von subakuter und chronischer Lymphangitis handelt, bei denen die charakteristische Form der Lymphcapillaren mit ihrer zarten Endothelbegrenzung verlorengeht, ist oftmals allein noch die Lage der entzündlichen Zellinfiltration im Gewebe dafür entscheidend, ob es sich um eine Lymphangitis oder nur um einfache Infiltrate des Zwischengewebes sowie der Blutgefäßwände und deren Nachbarschaft handelt. Im Vergleich mit diesen experimentellen Befunden wurden die verschiedenen Formen der Lymphangitis tuberculosa menschlicher Nieren einer besseren histologischen Beurteilung zugänglich. Systematische Vergleiche mit den verschiedenen zelligen Reaktionen im tierischen und menschlichen Gewebe haben weiterhin ergeben, daß sogar die Unterscheidung einer subakuten bis chronischen Lymphangitis von einer Pan- und Periarteritis, einem rheumatischen Granulom und einem Tuberklöpfel ohne eine genaue Kenntnis der Form und Lage der Lymphcapillaren in den Organen unmöglich werden kann. Diese Ergebnisse sind für die pathologische Anatomie sicherlich von gewisser Bedeutung. Nach dieser Richtung hin ergeben sich immer weitere neue Gesichtspunkte, deren ausführliche Erörterung jedoch über den Rahmen der Nierenpathologie hinausgeht. Es soll deshalb hierüber an anderer Stelle berichtet werden. In den nun folgenden Ausführungen sollen zunächst zugleich im Anschluß an früher mitgeteilte Befunde über die Entzündung an den kleinen Nierenlymphgefäßen selbst neue Ergebnisse über die Ausbreitungsformen der Lymphangitis innerhalb der Niere vorgelegt werden. Diese Ausbreitungsformen sind für das Verständnis menschlicher Nierenerkrankungen, insbesondere auch der Tuberkulose, von Wichtigkeit. Nach genauer Prüfung der anatomischen Anordnung der feinen Lymphgefäß und -capillaren und nach Erforschung ihrer entzündlichen Gewebsbilder, ist es darüber hinaus notwendig, sein Augenmerk auf den größeren Gesichtspunkt der Beziehungen des Lymphgefäßsystems zum vasculären und tubulären Apparat zu richten. Insbesondere sollen auch einige neue Ergebnisse über die physiologischen Beziehungen zwischen Nierenlymphgefäßsystem und Nierenfunktion mitgeteilt und der Versuch gemacht werden, die Frage zu klären, inwieweit ganz allgemein Störungen im Nierenlymphsystem zu tubulären Schädigungen führen können. Hierüber ist noch fast gar nichts bekannt. So interessant an sich die entzündlichen Reaktionen am Nierenlymphgefäßsystem auch sind, erst im funktionellen Zusammenhang mit den normalen und krankhaften Reaktionen des Blutgefäß-Nerven-Bindegewebsapparates und des tubulären Apparates führen experimentelle und morphologische Befunde zu Ergebnissen, die das Verständnis für die pathologische Anatomie und Physiologie der Nierenerkrankungen zu vertiefen versprechen.

I. Die ascendierende Lymphangitis.

Eine direkte und isolierte Injektion entzündungserregender Stoffe in die ableitenden Sammellymphgefäß führt bei mittlerer Reizdosierung in der Niere zu einer Lymphangitis, deren histologische Bilder, soweit sie die Lymphgefäß selber betreffen in diesem Archiv 306, 332 (1940) beschrieben wurden. Es hat sich nun aber weiter herausgestellt, daß z. B. eine Injektion einer Streptokokkenaufschwemmung in die Lymphgefäß innerhalb der Niere zu *partieller* oder zu *totaler* Lymphangitis führen kann. Partielle Lymphangitis ist im Experiment leicht hervorzurufen durch Injektion von Keimen in die ableitenden Sammellymphgefäß. Die Erreger vermögen sich dabei *entgegen* dem Strom der Lymphe etwa bis an die Rinden-Markgrenze entlang der Venen und Arterien und nur in ganz seltenen Fällen bis zu den Arteriae interlobulares auszubreiten. Es konnte nicht beobachtet werden, daß die Keime weiter peripherwärts entgegen dem Strom der Lymphe emporzusteigen vermögen. In solchen Fällen von partieller Lymphangitis findet man hier und da in der Niere *para-vasculäre* Zellreaktionen im Bereich größerer Lymphgefäß. Es ist in der Niere demnach ein recht weitgehender *retrograder* Transport innerhalb der Lymphgefäß möglich. Wird nach der Kokkeninjektion der Lymphgefäßabfluß der Nieren unterbunden, so kann das eigenartige Bild einer *totalen* Lymphangitis der Niere entstehen. Diese partielle oder auch totale Lymphangitis renalis kann bei schwacher oder mittlerer Reizwirkung der injizierten entzündungsmachenden Stoffe wie Streptokokken oder artfremder Sera auf die Lymphgefäß beschränkt bleiben. Dieser Fall einseitiger Erkrankung der Lymphgefäß dürfte allerdings bei der engen Nachbarschaft derselben mit den Blutgefäß bzw. -capillaren und dem empfindlichen tubulären Apparat sehr selten sein. Im allgemeinen werden kleinere Arterien und Venen in den entzündlichen Prozeß miteinbezogen, und es entstehen ähnliche Bilder wie die einer *Periarteriitis* oder *Periphlebitis*. Die Wände der Arterien und Venen erweisen sich zunächst gegenüber den von außen auf sie übergreifenden lymphogenen entzündlichen Prozessen als ziemlich widerstandsfähig. Trotzdem kommt es häufig nicht nur zum teilweisen Übergreifen der Entzündung auf die Gefäßwand, sondern sogar unter dem Bilde der *Panarteriitis* und *Panphlebitis* zu Einbrüchen in das Innere der Gefäß, d. h. zum *Einbruch der Erreger in die Blutbahn*. Die Folge dieser experimentell bestätigten Erfahrung kann für die Nierenpathologie deshalb besondere Bedeutung haben, weil in den Nieren nicht nur in unmittelbarer Nachbarschaft schon dünnwandiger Venen, sondern auch der kleinen Arterien eine besonders große Zahl von Lymphgefäß liegen. Der Einbruch von in Lymphbahnen fortgeleiteten entzündungsmachenden Stoffen in die Blutbahn aber führt nicht nur in der Niere selber zu den verschiedenartigsten

Erkrankungsbildern, sondern kann darüber hinaus die nachteiligsten Folgen für den ganzen Organismus haben.

Die zu erörternden feinen Gewebsreaktionen der Lymphgefäß mit den Blutgefäßen und dem tubulären Apparat können nur nach Be trachtung und im Vergleich mit den normalen anatomischen Verhältnissen und an Hand einiger Abbildungen beschrieben und zugänglich gemacht werden. Die Abb. 1 (im Zusammenhang mit Abb. 2) zeigt, wie

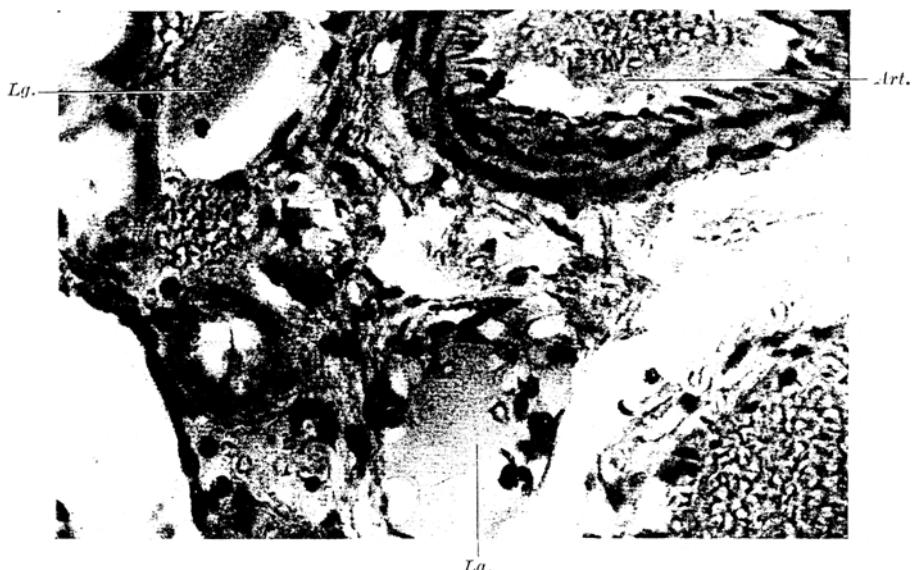


Abb. 1. Zwei Lymphgefäß in der Nierenrinde (Kaninchen). Etwa 48 Stunden nach Unterbindung der ableitenden Sammellymphgefäß der Niere. Lymphgefäß mit geronnener Lymphe gefüllt. Man beachte die enge räumliche Lagebeziehung zur Arterie. Es handelt sich um kleine und sehr dünnwandige *Lymphgefäß* und nicht um die sog. „periarteriellen Lymphsheiden“ (vgl. hierzu die Abb. 2 von einer ähnlichen Gewebsstelle der menschlichen Niere). Die Übereinstimmung in bezug auf die Anordnung der Lymphgefäß ist deutlich. Art. Arteria arciformis, V. Vene, Lg. Lymphgefäß. H.E.-Färbung. Vergr. 1 : 400.

überaus eng der gewebliche Zusammenhang von Lymphgefäß und kleinerer Arterien in der Niere sein kann. Die Lymphgefäß sind maximal erweitert und gefüllt mit geronnener Lymphe. Die gleichen Lymphgefäß würden sich im entleerten Zustande günstigstenfalls als halbmondförmige, kaum erkennbare Spalten der Außenschichten der Adventitia um die Arterienwand herumlegen. Diese enge räumliche Beziehung feiner Lymphgefäß mit den Wänden von Arterien und Arteriolen muß auch für die Niere besonders betont werden und macht es verständlich, daß im Falle der Entzündung die Erreger nach Einschmelzung der sehr feinen Endothelmembranen des Lymphgefäßes rasch auf die Arterien- und Arteriolenwände selbst zerstörend einwirken können. In kurzer

Zeit breitet sich dann der Prozeß der Entzündung zirkulär über alle Schichten der lockeren Adventitia aus und führt zum Bilde der Peri- und Panarteritis mit dem Endergebnis vollständiger Zerstörung des Blutgefäßes. Diesen Prozeß gibt im histologischen Bilde die Abb. 3 wieder. Hier ist der Einbruch der Keime vom Lymphgefäßsystem in die arterielle Blutbahn erfolgt. In der Nähe der Abzweigungsstellen der Arteriae interlobulares aus den Arteriae arciformes kann nach Ein-

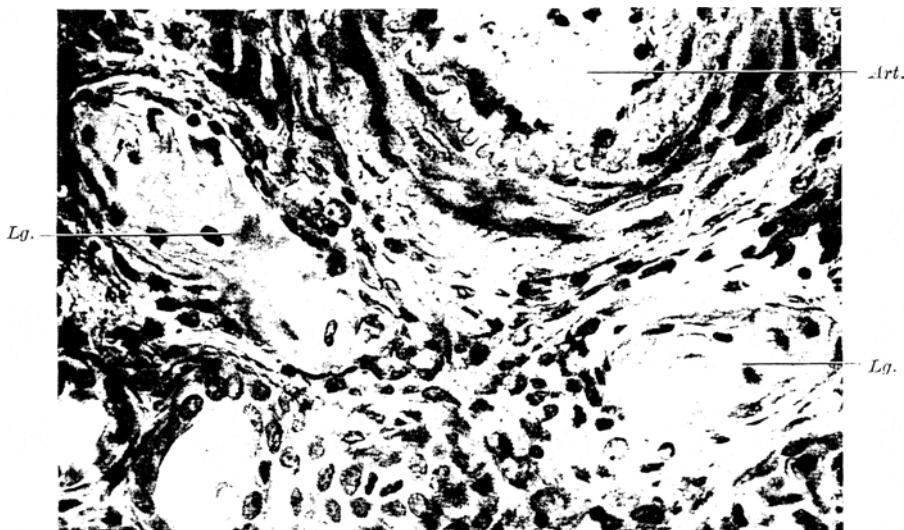


Abb. 2. Zwei Lymphgefäße in der *ausnehmlich* Niere bei einem Fall von entzündlichem Ödem und Nephrose bei einem Jugendlichen. Lymphgefäße mit geronnener Lymphe gefüllt. Man beachte auch hier die enge räumliche Lagebeziehung zur Arterie. Die paraarterielle, meist paarige Anordnung um Arterien und Arteriolen erscheint für die Niere typisch. Vgl. hierzu die Abb. 1, von einer ähnlichen Gewebsstelle in der Niere des Tieres (Kaninchen). *Art.* Arteria arciformis. *Lg.* Lymphgefäß. ILE.-Färbung. Vergr. 1 : 400.

bringung der Erreger in die Lymphbahn am Nierenhilus durch retrograden Transport bei ascendierender Lymphangitis zum ersten Male ein Einbruch in die arterielle Blubahn erfolgen. Aus den gleichen Gründen wie sie für die Lymphgefäß des Tieres (Kaninchen Abb. 1) erörtert wurden, sind sie auch beim Menschen normalerweise in der Niere nahezu unsichtbar. Um sie leichter aufzufinden und einigermaßen instruktiv abilden zu können, muß man in Nieren Jugendlicher danach suchen, die reichlicher Lymphgefäß zu haben scheinen als ältere Individuen, ein Umstand, dem sicherlich auch für die Frage der Änderung der Widerstandsfähigkeit der Organe in den verschiedenen Lebensaltern große allgemeinbiologische Bedeutung zukommt. In der Abb. 4 ist das feine paraarterielle Lymphgefäß infolge mäßiger Ausdehnung durch stärkere Lymphfüllung bei einem Fall von entzündlichem Ödem der

Niere und Nephrose bei Pilzvergiftung deutlich erkennbar. Ohne die leichte Lymphstauung wäre das normale Lymphgefäß auch hier beim Menschen wieder kaum erkennbar. Die Abb. 4 soll wie die Abb. 2 gleich eingangs beweisen, daß die anatomische Anordnung des Nierenlymphgefäßsystems bei Mensch und Tier (Kaninchen) sehr weitgehende Übereinstimmungen zeigt.

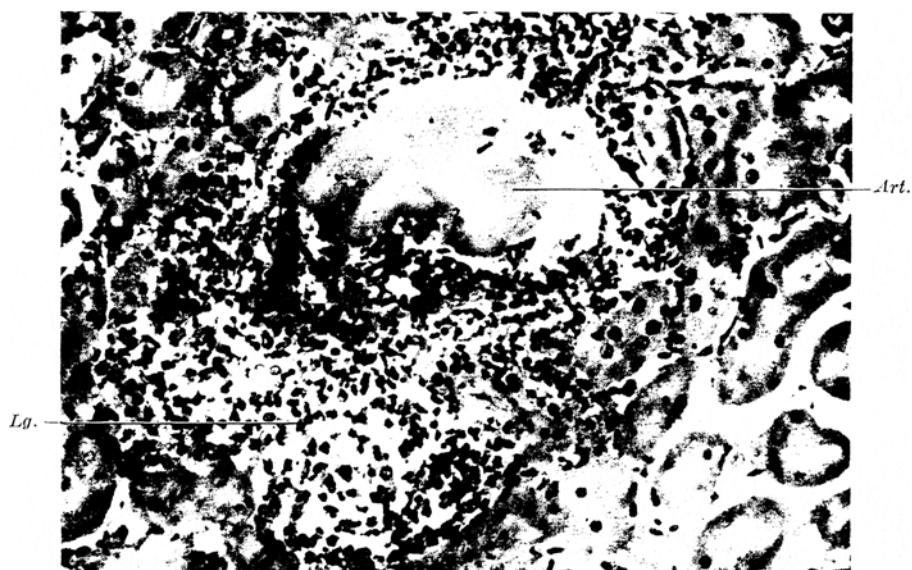


Abb. 3. Lymphogene Panarteritis in der Niere mit vollständiger Zerstörung der Arterienwand und Einbruch der Keime (Streptokokken) in die Blutbahn 48 Stunden nach direkter und isolierter Einbringung der Keime in die Sammellymphgefäße der Niere und ascendierender (retrograder) Lymphangitis. Die paarig neben der Arterie angeordneten dünnwandigen Lymphgefäße sind infolge der Wirkung der schweren eitrigen Entzündung kaum noch erkennbar. Vgl. mit der Abb. 1 und 2, welche die Lymphgefäßanordnung an der normalen Niere von Mensch und Tier an ähnlicher Gewebsstelle wiedergibt.

Art. Arterie, *Lg.* Lymphgefäß mit eitriger Lymphangitis. H.E.-Färbung.
Vergr. 1 : 300.

Die gewohnte Vorstellung, daß Lymphgefäß besonders mit den Venen in engster nachbarschaftlicher Beziehung stehen, erweist sich also nach allen bisherigen Untersuchungsergebnissen auch für die Niere als durchaus irrig. Damit muß auch wenigstens für die Niere die Anschauung fallen gelassen werden, daß Lymphbahninfekte nur über eine Beteiligung der Venen zum Einbruch in die Blutbahn führen können. Je weiter sich nun eine ascendierende Lymphangitis renalis nach der Peripherie zu ausbreitet, desto enger werden die räumlichen Beziehungen der Lymphekapillaren zu den Arterien, deren Wände zunehmend dünner werden. Man kann im Tierexperiment beobachten, daß ein Einbruch der Keime in die Blutbahn mit Vorliebe in die *Vasa afferentia* in der

Nähe des Gefäßstieles des Glomerulus erfolgt. Es lässt sich also eine Arteriitis der Vasa afferentia mit oder ohne Glomerulusschädigungen erzeugen. Die lymphogene Arteriitis des Vas afferens mit sekundärer Glomerulonekrose gibt die Abb. 5 wieder. Der Eintritt und die Ausbreitung der Erreger in das Organ erfolgt dabei zunächst streng auf dem Lymphwege. Aus der Lymphbahn durch die Wand des Vas afferens in die arterielle Blutbahn gelangt, können die Keime also Embolien der Gefäßschlingen und Glomerulonekrosen verursachen oder nach

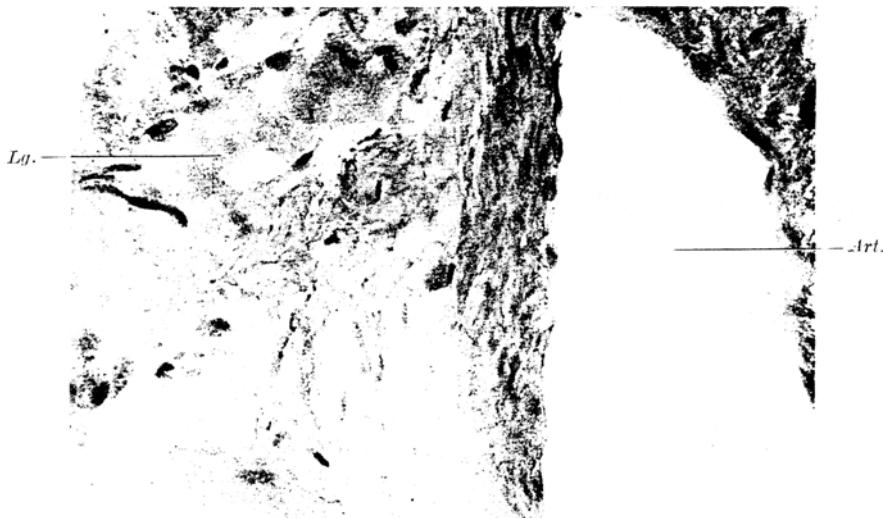


Abb. 4. Normales, stark gefülltes Lymphgefäß in der menschlichen Niere bei einem Fall von entzündlichem Ödem und Nephrose bei einem Jugendlichen. Typische *paravaskuläre* Lage und enge räumliche Lagebeziehung zur Arterie. Vgl. hierzu die Abb. 1—3.
Art. Arterie, Lg. Lymphgefäß. H.E.-Färbung. Vergr. 1 : 500.

Passage der Schlingen durch die Vasa afferentia in den Bereich der intertubulären Capillaren und darüber hinaus ins venöse Kreislaufgebiet gelangen. Schwere herdförmige Nephrose, entstanden durch direkte Fortleitung der Gifte auf die Nachbarschaft sind zu beobachten. Primär ascendierende Lymphangitis kann somit einmal sekundär durch Einbruch in die Blutbahn innerhalb der Niere zu *herdförmiger embolischer Nephritis* und zu *Nierenabscessen* aller Stadien und jeder Ausdehnung führen und zweitens nach Passage der arteriellen Strombahn nach Eintreten ins Venensystem eine allgemeine Vergiftung des Blutes und der Säfte nach sich ziehen. Gewöhnlich wird bei ascendierender Lymphangitis der direkte Einbruch ins Venensystem und damit in den allgemeinen Kreislauf bereits viel früher erfolgen, und zwar schon im Bereich der größeren Venae arciformes, die von ganz besonders zahlreichen Lymphgefäßen umgeben sind. Bei diesem Bilde lymphogener

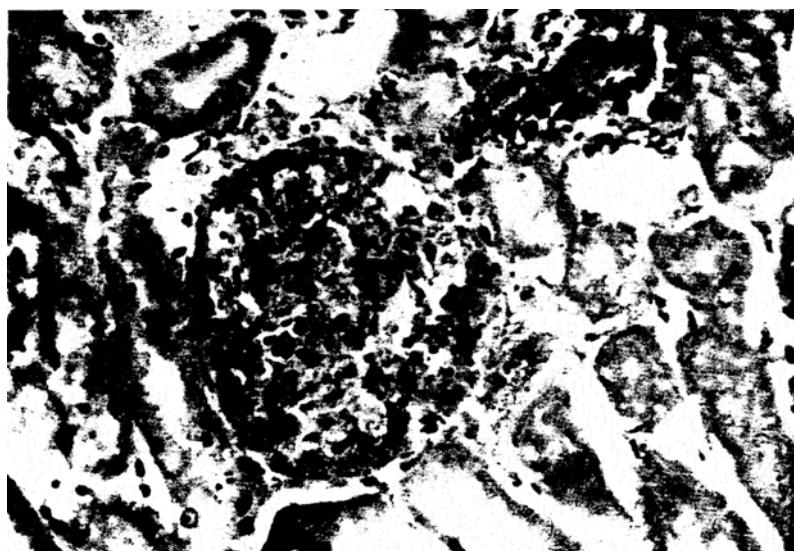


Abb. 5. Lymphogene Arteritis des Vas afferens und Glomerulonekrose mit Einbruch der Keime in die Blutbahn nach direkter und isolierter Einbringung der Keime (Streptokokken) ins Nierenlymphgefäßsystem und ascendierender (retrograder) Lymphangitis. H.E.-Färbung. Vergr. 1 : 350.



Abb. 6. Massige Kokkenembolien in den intertubulären Lymphcapillaren im Bereich der Henleschen Schleifen und schwere Nephrose der anliegenden Epithelien wenige Stunden nach Einbringung hoher Dosen von Streptokokken ins Nierenlymphgefäßsystem. Noch keine erkennbare entzündliche Zellreaktion. H.E.-Färbung. Vergr. 1 : 250.

Peri- und Panphlebitis erkennt man die Struktur der hier meist paarig verlaufenden Lymphgefäß nur noch selten. Die Tiere, denen hier Streptokokken in die Nierenlymphgefäß injiziert worden waren, starben infolge des Einbruchs der Keime von der Lymphbahn in die Blutbahn innerhalb der Niere auch häufig an Sepsis. Dieses für den Gesamtorganismus folgenschwere Ereignis hatte also seine Entstehungsursache in einem zunächst streng isolierten Lymphbahninfekt der Niere. Anatomisch eindrucksvoll und für den Rahmen der vorliegenden Betrachtung über die Beziehung des Lymphgefäßsystems zum vasculären und tubulären Apparat ausschlußreich sind andere Gewebsbilder, die sich nach isolierter Streptokokkeninjektion in die Nierenlymphbahn ergaben. Durch hohe Dosierung der eingebrachten Keime und darauffolgende Sperrung des Lymphabflusses kann man das Nierenlymphcapillarsystem gewissermaßen histologisch sichtbar machen, da die wuchernden Keime in der eigentlichen Lymphe massige und ausgedehnte Kokkenembolien bilden. Abb. 6 gibt die Lymphcapillarversorgung der dicken Abschnitte der *Henleschen Schleifen* wieder und zeigt die schädigende Wirkung der Toxine der eingebrachten Bakterien auf die Nierenepithelien. Schon ehe Zellreaktionen im Zwischengewebe und im Bereich der Blutlymphschranke auftreten, gehen die Epithelzellen unter schnellem Kernverlust zugrunde. Später treten in zunehmender Menge Leukocyten im Interstitium auf und treten zusammen mit den Keimen in die nephrotisch schwer geschädigten Kanälchen ein. Innerhalb der Kanälchen werden sie weitergeschwemmt. Bakterieninfarkte und Ausscheidungsherdchen im Mark können die Folge sein. Die Bilder sind dann die gleichen wie sie als Folge der hämatogenen oder metastatisch-eitrigene Nephritis auftreten. Die Einbringung der Streptokokken in die Nierenlymphbahn kann demnach auf dem Wege über eine nekrotisierende Nephrose zu Ausscheidungsabscessen und descendierend fortgeleiteter eitriger Nephritis und Pyelonephritis führen.

2. Die descendierende (sekundäre) Lymphangitis der Niere.

So interessant an sich und in vieler Hinsicht aufschlußreich die Bilder primärer ascendierender Lymphbahninfekte der Niere und ihrer möglichen Auswirkungen auf das Blutgefäßsystem und das eigentliche Parenchym auch sein mögen, eine besondere praktische Bedeutung dürfte diesen experimentellen Befunden nur in selteneren Fällen zukommen. Ungleicher wichtiger, insbesondere für die menschliche Pathologie ist die descendierende Form des Nierenlymphbahninfektes, welche sekundär auftreten kann in erster Linie als Folge primär-hämatogener Erkrankungen. Eine sichere histologische Beurteilung dieser praktisch wichtigen sekundären und descendierenden Lymphangitis wird jedoch erst ermöglicht durch den Vergleich mit den besprochenen Reaktionen und Ausbreitungsformen der experimentellen primären und isolierten aseen-

dierenden Form, bei welcher die entzündungsmachenden Stoffe auch wirklich *direkt* und *streng isoliert* in die Lymphgefäß eingebracht wurden. Es ist bekannt, daß man durch Injektion von Streptokokken in den allgemeinen Kreislauf an mit Streptokokken vorbehandelten Tieren bei

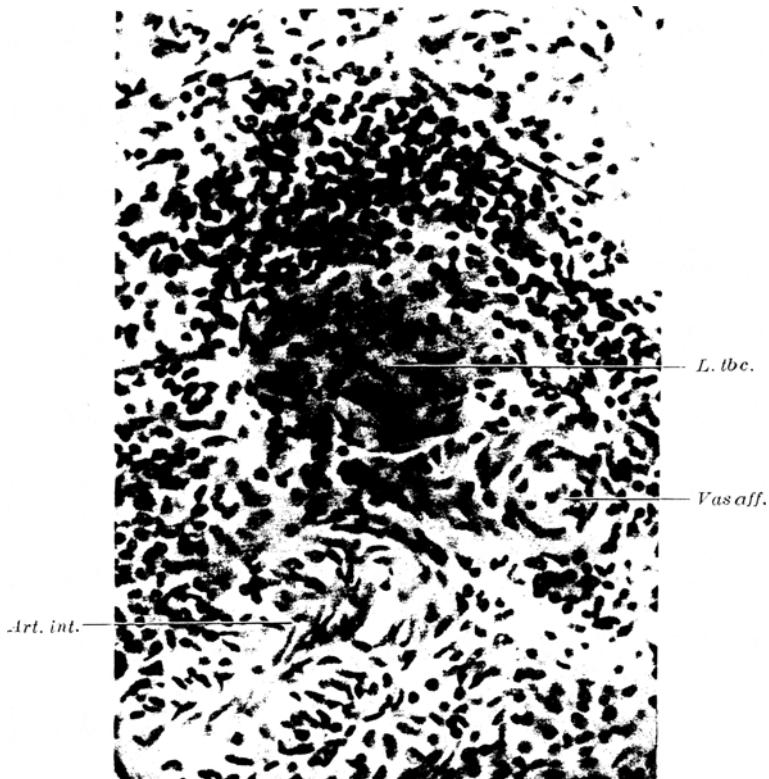


Abb. 7. Lymphangitis tuberculosa (sekundär und descendierend) im Bereich der Abgangsstelle eines Vas afferens aus der Arteria interlobularis bei primär-hämatogeter Tuberkulose der menschlichen Niere. Die Abzweigungsstelle der Vasa afferentia aus den Arteriae interlobulares sind neben dem Gefäßstiel des Glomerulus Prädilektionsstellen für die descendierende Nierentuberkulisation auf dem Lymphwege. Art. int. Arteria interlobularis, Vas aff. Vas afferens, L.tbc. Lymphangitis tuberculosa. H.E.-Färbung. Vergr. 1 : 450.

entsprechender Virulenz der Keime und reichlicher Dosierung, Entzündungen in den Nieren hervorrufen kann, die einer embolisch-eitrigen oder herdförmigen Nephritis sehr ähnlich sind. Richtet man bei den so auftretenden Gewebsbildern an der Niere sein Augenmerk aber auch einmal auf das Lymphcapillarsystem, so kann man leicht feststellen, daß die Keime und damit die Entzündung von der Blutbahn auch auf die Lymphbahn übergreifen können. Nun ist es schon nach Erfahrungen beim Menschen lange bekannt, daß die Übergangsstellen vom Vas afferens zum Gefäßknäuel ein sehr empfindliches Gebiet sind. Bei

der diffusen Glomerulonephritis (*Kuczynski* und *Dosquet*), bei akuter Glomerulonephritis (*Hückel*), bei Diabetes und Eklampsie (*Coronini*, *Fahr*) sind gerade an dieser Stelle alterative und reaktive Prozesse zu beobachten. Die Gründe dafür sollen hier nicht erörtert werden. Sicher ist, daß sich auch bei experimentellen Streptokokkenentzündungen der Niere die entzündlichen Gewebsreaktionen besonders häufig am Gefäßstiel und außerdem an den Abzweigstellen der *Vasa afferentia* aus den Arteriolen lokalisieren. Da hier die räumlichen Beziehungen der Blutgefäße zu den Lymphgefäßchen besonders enge sind, erfolgt auch hier besonders häufig der Übertritt der Erreger und der Entzündung auf die Lymphbahn. Daß diese experimentellen Erfahrungen neben rein theoretischem Interesse wirklich von praktischem Wert für die menschliche Nierenpathologie werden können, beweisen die Abb. 7, 8, 9 z. B. für die Ausbreitungsform einer Nierentuberkulose. Man sieht in der Abb. 7 genau an der Abzweigungsstelle des *Vas afferens* aus der Arteriole und in der Abb. 8 unmittelbar neben der Arterie (die Abb. 9 dient zum Vergleich mit der Abb. 8) einen Tuberkel. Diese Lokalisation ist typisch für eine *Lymphangitis tuberculosa* der Niere und entspricht der Lage nach genau dem Bilde einer chronischen *Lymphangitis*, wie man sie experimentell durch Gabe von Streptokokken vom allgemeinen Kreislauf aus oder wie weiter oben ausgeführt wurde, durch direkte isolierte Gaben entzündungsmachender Stoffe, wie artfremder Sera oder Keime in das Nierenlymphsystem hervorrufen kann. In beiden Fällen entwickelt sich eine *Lymphangitis* in der Nierenrinde. Die Gewebsbilder akuter-eitriger oder proliferierender *Lymphangitis* sind zwar die gleichen, aber die Entstehungs- und Ausbreitungswege sind grundsätzlich verschieden. Im einen Falle ist die Entzündung *primär-lymphogen* und im Nierenlymphgefäßsystem *ascendierend*, im anderen Falle, wie bei dem Beispiel der Tuberkulose *primär-hämatogen* und in der Lymphbahn *descendierend*. Es muß also dem sekundären Nierenlymphbahninfekt im Anschluß an primäre hämatogene Nierentuberkulose mehr Beachtung geschenkt werden. An erster Stelle gilt dieses für die Betrachtung der Formen der Nierentuberkulisation und für die örtliche Ausbreitungsweise der Tuberkel und Tuberkelbacillen innerhalb des Nierenparenchyms. Hier kommt, wie *Stoerck*¹ schreibt „Transport durch phagocytaire wandlungsfähige Elemente und Verschwemmung mit der Gewebsflüssigkeit“ in Frage. Diese beiden Verbreitungsmöglichkeiten innerhalb der Niere dürften ja nicht nur für die Tuberkelbacillen gelten, sondern ganz allgemein für Keime jeder Art und entzündungsmachende Stoffe, welche auf dem Blutwege herangeführt, in der Niere durch das Capillarendothel ins Gewebe eintreten. Die Keime würden dann, wie *Stoerk* sagt, „mit der Gewebsflüssigkeit verschwemmt“ werden, und es würde sich dann eine interstitielle Nephritis oder besser eine intertubuläre Nephritis entwickeln. Das Gewebsbild müßte dann dem der Abb. 10 entsprechen.

Entzündungszellen im Zwischengewebe mit nephrotischer Schädigung der anliegenden Hauptstucke. Bei der Abb. 10 handelt es sich jedoch um einen Fall von experimenteller Lymphangitis der Niere mit eitriger Thrombose sämtlicher ableitenden Sammellymphgefäß des Organs. Der Fall zeigt, daß man interstitielle Nephritis von *Lymphangitis renalis*

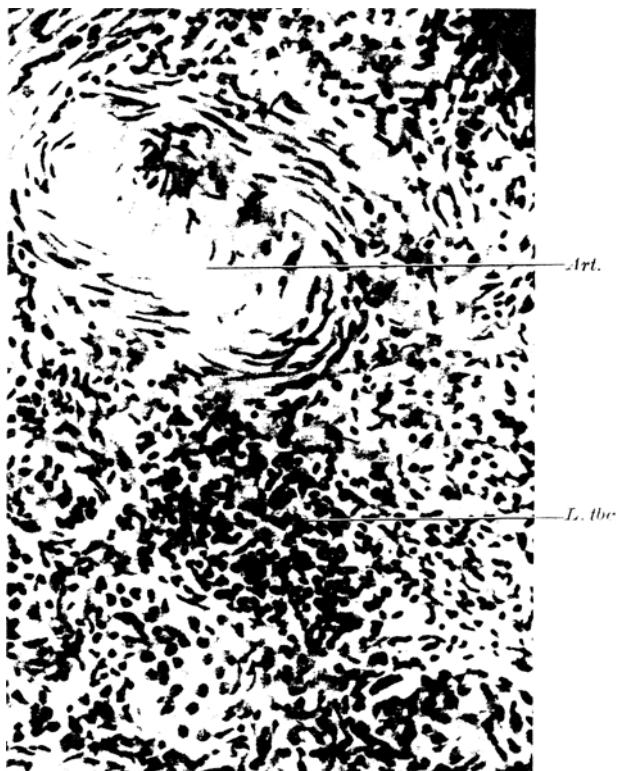


Abb. 8. Lymphangitis tuberculosa (sekundär und descendierend) mit typischer pararterieller Lokalisation bei primär-hämatogener menschlicher Nierentuberkulose. Kein „interstitieller“ Nierentuberkel, sondern Lymphangitis tuberculosa nach Einbruch der Tuberkelbacillen in die Lymphbahn der Niere. Vgl. hierzu die Abb. 9 mit der typischen Lymphgefäßanordnung an entsprechender Stelle der normalen Niere. Art. Arterie, L.tbc. Lymphangitis tuberculosa. H.E.-Färbung. Vergr. 1 : 300.

zwar oft schwer unterscheiden kann, daß es sich aber doch um zwei grundsätzlich verschiedene Dinge handelt. Lymphogene und interstitielle Ausbreitung sind morphologisch und begrifflich ebenso zu trennen wie *Gewebsspalten* und *Gewebsflüssigkeit* einerseits und *Lymphe* und *Lymphgefäßsystem* andererseits. Es darf demnach auch für die Ausbreitungsweise der Nierentuberkulose neben dem Transport durch wanderungsfähige Elemente und Verschwemmung mit der Gewebsflüssigkeit eine dritte Möglichkeit nicht übersehen werden: Der Ein-

bruch der in die Gewebsflüssigkeit verschwemmten Keime in das Lymphkapillarsystem. Tuberkelbacillen, welche in die Gewebsflüssigkeit der Niere verschwemmt werden, bilden interstitielle Nierentuberkel; Tuberkelbacillen, die ins Lymphkapillarsystem einbrechen, führen aber zu einer *descendierenden Lymphangitis tuberculosa der Niere*, und zwar



Abb. 9. Ableitendes Lymphgefäß an der Rinden-Markgrenze mit paraarterieller Anordnung 24 Stunden nach Unterbindung aller ableitenden Sammellymphgefäß der Niere (Kaninchen). Die Abbildung dient zum Vergleich mit der vorangehenden (Abb. 8).
Art. Arterie. Lg. Lymphgefäß. H.E.-Färbung. Vergr. 1 : 300.

entweder zu einer herdförmigen oder zu einer totalen. Die im vorangehenden aufgezeigten experimentellen Befunde haben aber ergeben, daß Lymphbahninfekte in einem so lymphgefäßreichen parenchymatösen Organ wie der Niere infolge der engen Lagebeziehungen zu den Blutgefäßen leicht zu Einbrüchen in dieselben führen können. Von einer *Lymphangitis tuberculosa* der Niere aus kann jederzeit wieder ein Rückeinbruch der Erreger in die Blutbahn erfolgen. Die Erfahrungen des

¹ Stoerck: Henke-Lubarsch Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 6, Teil 1.

Tierexperimente weisen immer wieder auf die Bedeutung dieses Circulus vitiosus hin. Was in der Niere aber für die Tuberkulose gilt, das dürfte auch seine Bedeutung ganz allgemein bei jeder anderen zunächst hämatogenen Nierenerkrankung haben. Nierenabscesse und herdförmige Nierenentzündung können sekundär zu descendierender Lymphangitis und die Pyelonephritiden können zu ascendierender Lymphangitis renalis führen. Die eingangs beschriebenen Versuche an der Niere haben überdies gezeigt, bis zu welch einem hohen Grade der Ausdehnung auch retrograde Nierenlymphbahneninfektionen fortschreiten können.

3. Die funktionellen Aufgaben der Nierenlymphgefäße und die lymphogene Nephrose.

Bei der Beschreibung der Ausbreitungsformen der Lymphangitis wurde jeweils wiederholt darauf hingewiesen, daß die isoliert ins Lymphgefäß eingebrachten Keime und deren Toxine nicht nur das Blutgefäßsystem in Mitleidenschaft ziehen, sondern daß dabei auch schwere nephrotische Schädigungen auftreten können. Bei starker Virulenz der Erreger und besonders bei massiger Verstopfung der Lymphgefäßbahnen mit Keimen (Streptokokken) kann nach kurzer Zeit das Bild herdförmiger oder allgemeiner Nephrose im Vordergrund stehen.

Über die Beziehung des Lymphekapillarsystems zu den Nephrosen weiß man bis heute kaum etwas, ein Mangel, der wohl seinen Grund wiederum in der schweren Darstellbarkeit und experimentellen Unzugänglichkeit des intertubulären Lymphekapillarsystems hat. Zunächst kann wohl allgemein gesagt werden, daß das Lymphekapillarsystem auch nach eigenen experimentellen Erfahrungen rein anatomisch in den für die eigentliche Nierenfunktionstätigkeit wichtigsten Abschnitten, am Glomerulus, an den gewundenen Kanälchen und im Bereich der Henleschen Schleifen, besonders reich entwickelt ist. Es legt dieser Umstand den Gedanken nahe, daß die Lymphekapillaren in der Niere auch physiologisch am Vorgange der Rückresorption und der Sekretion maßgeblich beteiligt sein könnten. In der Wiener klin. Wschr. 1939, Nr 50 wurde mitgeteilt, daß beim Tier (Kaninchen) eine Niere, deren Lymphabfluß aufgehoben ist, im Verlaufe einer Stunde die 4—5fache Urinnmenge liefert. Die Konzentrationsfähigkeit für Kochsalz und für Harnstoff ist gegenüber der normalen Niere relativ vermindert und absolut vermehrt. Die Indigokarminausscheidung ist nach Unterbrechung des Lymphabflusses gegenüber der normalen Niere relativ und absolut vermindert; der Farbstoff erscheint im Urin um 1 Minute 30 Sekunden verzögert. Schon diese Untersuchungsergebnisse zeigen die Bedeutung der Lymphgefäß für die Nierenfunktionsverhältnisse. Es liegt nahe, anzunehmen, daß die großen Mengen von Flüssigkeit, die durch das Lymphgefäßsystem abfließen, zum Teil in den Tubuli rückresorbiert sind.

Nun haben weitere Untersuchungen aber ergeben, daß die reine Nierenlymphe an Zucker und Kochsalz wesentlich reicher ist als die reine Lymphe anderer Organe. Auch diese neuen Befunde an Krystalloiden würden sich gut der Rückresorptionstheorie einfügen. Sie zeigen wiederum wie eng Nierenfunktion und Lymphgefäßsystem verbunden sind. An Krystalloiden fanden sich in der Nierenlymphe nach der Methode von Bang an Kochsalz als Durchschnitt von 5 Einzelfällen 0,745 mg-%

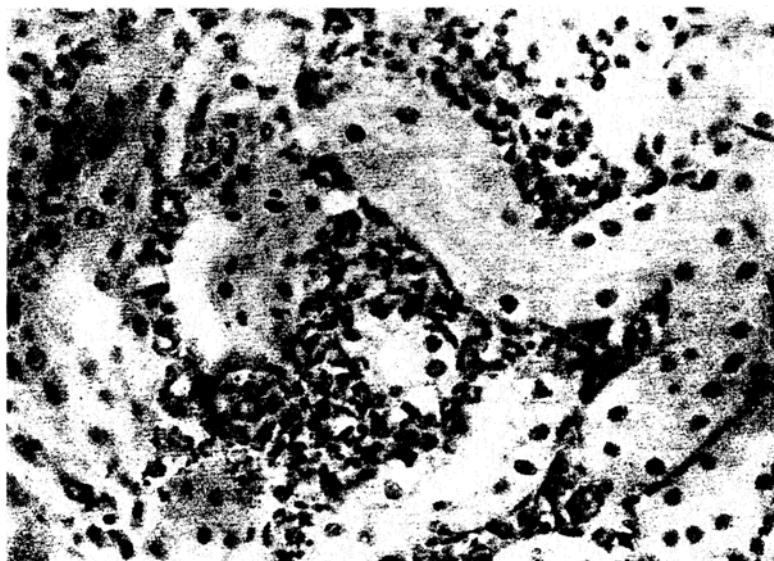


Abb. 10. Intertubuläre Lymphangitis mit schwerer Nephrose im Bereich der Hauptstücke bei einem Fall von experimenteller Lymphangitis mit eitriger Thrombose aller ableitenden Sammellymphgefäße der Niere (Kaninchen). Keine „interstitielle“ Nephritis, sondern Lymphangitis, da die Keime direkt und isoliert ins Nierenlymphgefäßsystem eingebracht wurden. H.E.-Färbung. Vergr. 1 : 400.

gegenüber 0,601 mg-% in der Leber, 0,651 mg-% in der Schenkellymphe und 0,618 mg-% in der Ductuslymphe: Die Harnstoffbestimmung wurde nach der Methode von Yoshimatsu ausgeführt. Es ergaben sich dabei im Durchschnitt für die Nierenlymphe 43,4 mg-% gegenüber 37,9 mg-% in der Schenkellymphe und 40,8 mg-% in der Ductuslymphe. Von Krystalloiden fanden sich weiter in der Nierenlymphe nach der Methode von Hagedorn-Jensen im Durchschnitt 172,5 mg-% Traubenzucker gegenüber 152,0 mg-% in der Leberlymphe und 137,5 mg-% in der Schenkellymphe¹. In fast allen Fällen erwies sich die Nierenlymphe an Glucose sogar reicher als die des Ductus thoracicus. Dabei ist besonders interessant, daß die Glucosekonzentration der Nierenlymphe weit über der

¹ Die Schwierigkeiten der Untersuchungsmethodik konnten nur durch die Unterstützung und Hilfe von Th. Soostmeyer überwunden werden.

der Leber liegt, obwohl dieses Organ im Zentrum des Kohlehydratstoffwechsels steht und die Aufgabe hat, im Bedarfsfalle Traubenzucker auszuschütten. Zweifellos wird in der Niere, vor allem in osmotischer Hinsicht, große Arbeit von den Epithelien der Hauptstücke geleistet, sei es im Sinne der Sekretion oder der Rückresorption. *Cushing*, der Hauptvertreter der Rückresorptionstheorie, nimmt an, daß im Glomerulus alle die Substanzen abfiltriert werden, die nicht an die Serumkolloide gebunden sind. Die hierzu notwendige Energie liefert das Druckgefälle zwischen Glomeruluscapillaren und Kapsellumen, in welchem sogar infolge der Ureterperistaltik ein Unterdruck herrschen kann. Im Glomerulusurin sind alle freien Serumsubstanzen in gleicher relativer Konzentration enthalten wie im Serum. Bei dem Durchtritt des Glomerulusurins durch die Tubuli wird durch aktive Tätigkeit des Tubulusepithels ein Teil des Wassers und der Harnfixa rückresorbiert und so der endgültige Urin geschaffen. Bei Verwendung schwacher mikroskopischer Vergrößerung gelang es, den Glomerulus des Frosches zu punktieren und so den Glomerulusharn isoliert zu gewinnen (*Richards*). Bei geringster Zuckerzufuhr trat bei Winterfröschen im Glomerulusharn Zucker in geringer Menge auf. Dagegen konnte im Blasenurin Zucker erst nachgewiesen werden, wenn der Blutzucker mehr als 0,05% betrug. In allen Fällen mit geringerer Zuckerkonzentration im Blut war der Blasenurin völlig zuckerfrei, während der Glomerulusharn reichlich Zucker enthielt. Chloride war im Glomerulusurin immer beträchtlich mehr enthalten als im Blasenurin. Der Glomerulusurin wurde sogar dann chlorhaltig gefunden, wenn der Blasenurin durch mehrtägigen Aufenthalt der Frösche in destilliertem Wasser chlorfrei geworden war. Der Harnstoff wurde im Glomerulusfiltrat in wesentlich geringerer Menge als im endgültigen Urin gefunden. Chloride und Harnstoff sind histochemisch schon mehrfach in den Tubulusepithelien nachgewiesen worden (*Leschke, Defrise*). Die Epithelien der Tubuli müssen die von ihnen aus dem Glomerulusfiltrat entnommenen Stoffe zunächst in die Zwischenzellräume abscheiden. Von hier aus können sie zum Teil in den venösen Schenkel der Capillaren, zum anderen Teil aber auch offenbar in die Lymphgefäße aufgenommen werden. Die relativ viel höhere Konzentration der Nierenlymph an Krystalloiden und besonders an Zucker und Kochsalz als die der anderen reinen Organlymphen würde damit die Rückresorptionstheorie stützen können. Es bleiben jedoch auch noch andere Erklärungsmöglichkeiten, und eine genaue Auswertung der Ergebnisse muß dem Physiologen überlassen bleiben. Weitere systematische Untersuchungen müssen hier erst noch die nötige Klarheit schaffen. Eine letzte Bemerkung sei hier im Rahmen aller dieser Zusammenhänge noch gestattet. Bei unseren Experimenten konnte immer wieder beobachtet werden, daß in der Niere reichlich periglomeruläre Lymphcapillaren vorhanden sind. Eine Tatsache, die

sicher auch funktionell mehr bewertet werden muß. Es wäre durchaus denkbar, daß schon durch die Glomerulusepithelien und die *Boumann*-sche Kapsel die verschiedensten Stoffe, wie z. B. Zucker in die Nierenlymphbahn überträten. — eine Frage, die ebenfalls noch zu klären wäre, weil sie für die Beurteilung der intimeren Vorgänge der Nierenfunktion im Gesamtstoffwechsel wichtig ist. An dieser Stelle soll nur an Hand der erhobenen physiologisch-chemischen Befunde ein neuer Beweis für den engen Zusammenhang zwischen spezifischer Funktionsleistung der Niere und dem Lymphgefäßsystem gegeben werden. Den Pathologen interessieren aber diese neuen chemisch-physikalischen Untersuchungsmethoden und Befunde an *Krystalloiden* in der Nierenlymphe besonders auch ergänzend und vergleichend im Hinblick auf das Vorkommen von *Lipoiden* in den Lymphgefäßzellen der Niere und in den Lymphgefäßen selber bei den Lipoidnephrosen, Amyloidnieren (*Fahr*), den citrigen Nephritiden (*Stoerck*) und des diffusen intracapillären Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag (*Fresen*) einerseits und bei der diffusen und herdförmigen Xanthomatose (*Rössle*) andererseits. In beiden Fällen denkt man ja auch hier zum Teil an Rückresorption von Lipoiden durch die Tubulusepithelien aus den Lichtungen der Kanälchen in die Lymphgefäße, zum Teil an unmittelbare Durchtränkung des Zwischenwesbes und Aufsaugung oder Niederschlagsbildung aus der fetthaltigen Lymphe¹. Ob nun die Nierenepithelien der Lymphe hochwertige Krystalloide und andere Substanzen, wie einfache und denaturierte Lipoide zu ihrem Aufbau und ihren Funktionsleistungen entnehmen oder ob sie rückresorierte Stoffe in dieselbe ausscheiden oder auch schließlich gewisse Stoffwechselschlacken in die Lymphe abgeben, das kann im einzelnen erst die weitere Forschung lehren. Die Mehrzahl der Autoren (*Eppinger, Marchand, Sabin* und *MacCollum, Tendeloo, E. Fischer*) sind sich darüber einig, daß die Lymphbahnen ein geschlossenes System darstellen, welches mit den Gewebsräumen nicht in offener Kommunikation steht. Schon der anatomische Aufbau des Lymphgefäßsystems mit seiner ungewöhnlichen räumlichen Ausdehnung, seiner riesigen Oberfläche und seiner besonders starken Entwicklung in solchen Organen, die der Sitz sehr energischer Stoffwechselvorgänge sind, legen den Schluß nahe, daß dieses System in der Hauptsache Resorptions- und Abwehrzwecken dient. Seine Aufgabe bestünde dann unter anderem darin, die Gewebsflüssigkeit mit den in ihr enthaltenen Endprodukten des Zellstoffwechsels zu sammeln und sie nach Passage der Lymphknoten zum Blute zurückzuführen und dadurch die Gewebsflüssigkeit immer wieder zu reinigen. In diesem Zusammenhang ist sehr wichtig, daß Versuche von *Asher* und *Barbera* ergeben haben, daß die Lymphe unter Umständen für den eigenen Organismus toxisch sein kann. Analoge Beobachtungen

¹ Vgl. hierzu auch *Fresen, O.*: Lipoideiweißkrystalle im interstitiellen Gewebe der Niere. *Virchows Arch.* **308**, 344 (1941).

machte *Rumpf*, denn er sah, daß Froschnerven in Froschlymphe gelegt, derartige Schädigungen erfahren, daß die Achsenzylinder quellen und resorbiert werden. *Wooldrige* fand, daß Lymphe aus den Hoden intravasculäre Gerinnung hervorrufen kann. Die Lymphe führt demnach mitunter Stoffe mit, welche durchaus nicht indifferent sind. Diese Befunde verdienen große Beachtung. Neben der Aufnahme gewisser Krystalloide und Lipoide aus der Gewebsflüssigkeit hat also die Lymphe sicherlich noch die Aufgabe, die Gewebsflüssigkeit von Eiweißabbauprodukten und Stoffwechselschlacken, welche die Capillarwand normalerweise passieren, zu reinigen, zumal da eine Rückresorption dieser Substanzen durch den venösen Schenkel nicht möglich ist (*Eppinger* u. a.). Eine zunehmende Eiweißansammlung würde aber für die Austauschvorgänge zwischen Blut und Gewebswasser sehr hinderlich sein, denn je geringer die Differenz des Eiweißgehaltes zwischen Blut und Gewebsflüssigkeit ist, um so geringer muß die „back filtration“ *Starlings* werden. Die Tatsache, daß in das Gewebe injiziertes Eiweiß viel eher in größerer Menge in den Lymphgefäßern als im Blute erscheint, spricht auch für die Richtigkeit der Vorstellung, daß eine der spezifischen Funktionen der Lymphbahnen die Reinigung der Gewebsflüssigkeit von bestimmten Stoffwechselschlacken ist. Die Erklärung, daß gerade die Lymphcapillaren in der Lage sind, Eiweißkolloide aufzunehmen, dürfte u. a. in der gegenüber Serum und Gewebswasser positiven elektrischen Ladung derselben begründet sein. Daneben werden noch andere Kräfte den Abtransport der Eiweiße aus dem Gewebswasser unterstützen. In diesem Zusammenhange sind übrigens auch Ergebnisse von *Menkin*, *Valy* und *Freund* und *Jules* interessant, nach denen bei der Entzündung in die Lymphe Leukocyten einwandern und über die Lymphbahnen dem Blute zurückgeführt werden. Die Tatsache, daß die Nierenlymphe an Kochsalz, Harnstoff und Zucker reicher ist als andere Organlymphnen zeigt, daß das Lymphgefäßsystem eng mit der spezifischen Funktionsaufgabe und dem intermediären Stoffwechsel dieses Organs verbunden ist. Wenn diese im wesentlichen theoretischen Vorstellungen, daß den Lymphgefäßern u. a. der Abtransport von Stoffwechselschlacken und Eiweißabbauprodukten obliegt, wirklich den Tatsachen entsprechen, so wäre das von großer allgemeinpathologischer und immunbiologischer Bedeutung. Wir haben deshalb auch von vornherein für den Rahmen unserer Lymphgefäßuntersuchungen an der Niere auf den Fortschritt der Klärung gerade dieser wichtigsten Frage ganz besonderen Wert gelegt. Die Hauptstücke der Niere sind ja gegenüber schon verhältnismäßig geringen auf sie einwirkenden Schäden als sehr empfindliches Testobjekt bekannt. Wenn man nun daran ginge, den Lymphabfluß der Niere aufzuheben, so müßten sich nach allem, was bisher gesagt wurde, Stoffwechselschlacken in den intertubulären Lymphcapillaren anreichern und es müßte eine nephrotische Schädigung eintreten. Nach recht

langwierigen Versuchen gelang es nun tatsächlich, eine Nephrose nach Unterbrechung des Lymphabflusses hervorzurufen, deren allererste Schädigungen am Tubulusepithel der Hauptstücke in engster Lagebeziehung mit den dilatierten intertubulären feinsten Lymphcapillaren beobachtet werden. Diese Verhältnisse gibt die Abb. 11 wieder. Bei der Beurteilung dieser Abbildung möge man daran denken, wie schwierig einerseits die

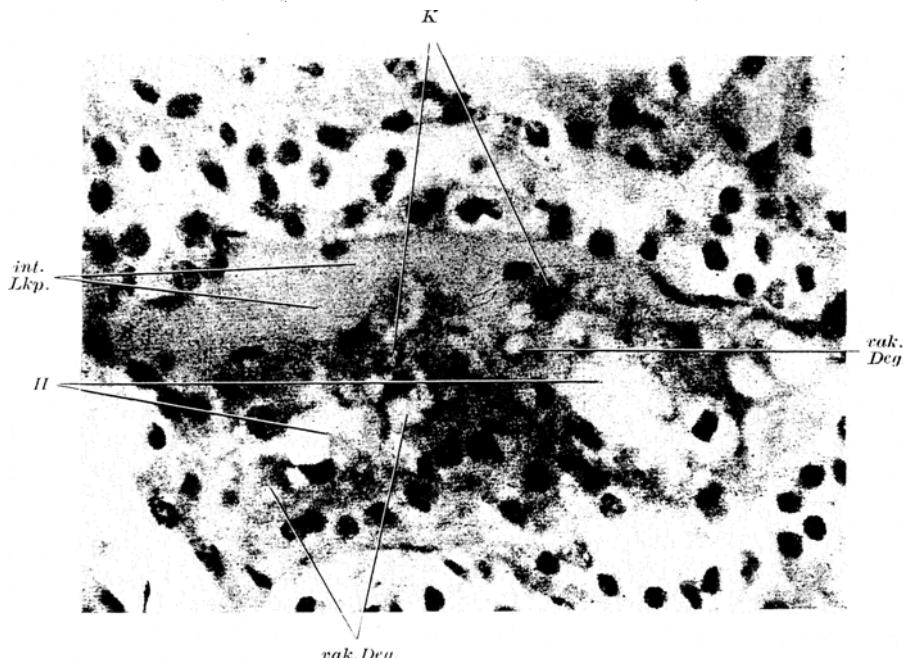


Abb. 11. Beginnende Nephrose (lymphogene) im Bereich der Hauptstücke etwa 2--3 Tage nach Aufhebung des Lymphabflusses der Niere nach Unterbindung der ableitenden Sammellymphgefäß (Kaninchen). Vacuolare Degeneration. Auflösung von Kernen und Zellen. Der Untergang der Tubulusepithelien wird nur in unmittelbarer und engster Lagebeziehung mit dilatierten und gestauten intertubulären Lymphcapillaren beobachtet. Über die dabei bestehende Funktionsänderung der Niere vgl. den Text. H Lumen der Hauptstücke, in welche Kerne und Zellen abgestoßen werden, vak. dry. Vakuolenbildungen. Aufhebung der Zellgrenzen, albuminöse und hyalintrüpfige Entartung. K Kernveränderungen. int. Lkp. gestaute intertubuläre Lymphcapillare. H.E.-Färbung. Vergr. 1 : 500.

Darstellung dieser feinsten intertubulären Lymphcapillaren ist und wie schwer andererseits auch die photographische Wiedergabe der allerersten Anfänge hydropischer Quellung, beginnender vacuolärer Degeneration, Zell- und Kernveränderung ist. Nach unserer Kenntnis der Literatur sind deshalb auch feinste intertubuläre Lymphcapillaren für sich allein oder gar mit krankhaften Zellveränderungen der Nachbarschaft bisher mit Sicherheit noch nicht aufgefunden und dargestellt worden. Es sind zunächst immer wieder die einer dilatierten Lymphcapillare unmittelbar anliegenden Zellverbände der Hauptstücke, welche die ersten Degenera-

tionserscheinungen zeigen. Diese engste Lagebeziehung dilatierter Lymphcapillaren mit den nephrotischen Schädigungen ist deshalb von so auschlaggebender Bedeutung, weil es bei fortschreitender Lymphstauung allmählich infolge des absinkenden hydrostatischen Druckes im venösen Abflußgebiet auch zu Stauungen in den Venen kommen kann und weil ja venöse Stauungen für sich allein durch Druck und mangelhafte Ernährung auch zu leichten tubulären Schädigungen in der Niere führen können. Interessanterweise wird nun aber der Eintritt der Nephrose

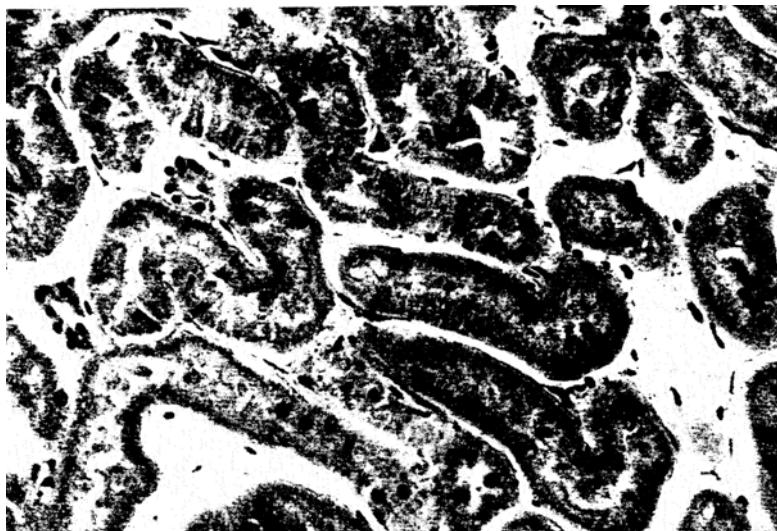


Abb. 12. Schwere (lymphogene) Nephrose etwa 8—10 Tage nach Aufhebung des Lymphabflusses durch Unterbindung der ableitenden Sammellymphgefäße der Niere (Kaninchen). Die Verbreiterung des Zwischengewebes infolge Lymphstauung ist noch deutlich.
H.E.-Färbung. Vergr. 1 : 250.

bei den Versuchen am Nierenlymphsystem schon beobachtet, bevor überhaupt wesentliche Blutstauungen eintreten, und andererseits sieht man bei schon länger bestehender intertubulärer Blutstauung zunächst längere Zeit nicht die geringsten Anzeichen für Nephrose. Entscheidend für die Beurteilung der vorliegenden Bilder jedenfalls bleibt die immer unmittelbare räumliche engste Lagebeziehung von erweiterter Lymphcapillare und nephrotisch geschädigten Zellen der anliegenden Hauptstücke (s. Abb. 11). Man findet neben vacuolärer Zelldegeneration alle Übergänge von albuminöser und hyalintropfiger Entartung. Die Kerne sind oftmals pyknotisch, in den meisten Fällen jedoch abgeblaßt und kaum noch erkennbar. Auf längere Strecken haben sich häufig die Zellen im ganzen oder in Form von Zelltrümmern abgestoßen und füllen das Lumen der Kanälchen. Allerorts liegen bei derartig geschädigten Nieren in den tieferen Kanälchenabschnitten reichlich Zylinder.

Im Urin ist Albumen nachweisbar. Die vitale Farbstoffspeicherung ist gestört, die Farbstoffausscheidung ist beträchtlich verzögert. Diese sehr deutliche nephrotische Schädigung ist bereits 24—36 Stunden nach Sperrung des Lymphabflusses nachweisbar. Bilder von ausgedehnter und schwerster Nephrose mit Aufhebung jeder Zellstruktur und fast vollständigem Kernverlust werden in den kapselnahen Abschnitten der Hauptstücke etwa 8 Tage nach Sperrung des Lymphabflusses gefunden (Abb. 12). Man kann also beweisen, daß die Nierenepithelzellen in Stoffwechselschlacken erstickten können, wenn dieselben vom Lymphcapillarsystem nicht mehr abtransportiert werden, und man muß hier von einer rein lymphogen bedingten Nephrose sprechen. Durch diese experimentellen Untersuchungen erscheint es als sichergestellt, daß nicht nur Bakterien, Toxine und verschiedene organische und anorganische Gifte sowie Störungen des Stoffwechsels und der Blutzirkulation zu Nephrosen führen können. Vielmehr können auch innerhalb des Nierenlymphsystems fortgeleitete Bakterien und deren Toxine zu Nephrosen führen und andererseits vermögen auch Störungen des Lymphabflusses die Ursache für eine Nephrose zu sein, wenn die Stoffwechselschlacken und Eiweißabbauprodukte aus dem Gewebswasser der Niere selbst auf dem Wege der Lymphbahn nicht mehr ausreichend abgeführt werden können. Damit würde sich aber der Kreis für die Ätiologie der Nierenkrankungen um die lymphogene Nephrose erweitern.

Zusammenfassung und Ergebnisse der experimentellen, physiologisch-chemischen und morphologischen Untersuchungen.

In den vorangegangenen Ausführungen wurden neue experimentelle und morphologische Untersuchungsergebnisse über die Ausbreitungsformen einer Lymphangitis der Niere mitgeteilt und die Auswirkungen der Lymphbahninfekte zum vasculären und tubulären Apparat besprochen. Da nach Durchsicht der Literatur diesbezügliche Angaben fehlen, wurden einige neue Ergebnisse über die physiologischen Beziehungen des Nierenlymphgefäßsystems zur Nierenfunktion mitgeteilt. Es wurde weiter der Versuch gemacht, die Frage klären zu helfen, inwieweit Störungen im Nierenlymphgefäßsystem zu tubulären Nierenschädigungen führen können. Die Ergebnisse der Untersuchungen können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

1. Die Injektion einer Streptokokkenaufschwemmung in die Nierenlymphgefäße kann innerhalb der Niere zu *partieller* oder *totaler* Lymphangitis führen. Die Erreger vermögen sich dabei entgegen dem Strom der Lymphe bis an die Nierenrinde auszubreiten. Es ist demnach in der Niere ein recht weitgehender retrograder Transport innerhalb der Lymphgefäß möglich. Wird nach Injektion der Keime der Lymphabfluß der Niere aufgehoben, so kann sich das eigenartige Bild einer *totalen* Lymphangitis der Niere entwickeln.

2. Diese partielle oder totale Lymphangitis renalis kann bei schwacher Reizdosierung der injizierten Erreger oder entzündungsmachenden Stoffe wie artfremder Sera auf die Lymphgefäßbahnen beschränkt, d. h. eine *isiolerte* Lymphangitis bleiben. Im allgemeinen werden jedoch kleinere Arterien und Venen in den entzündlichen Prozeß miteinbezogen und es entstehen ähnliche Bilder wie die einer *Periarteritis* oder *Periphlebitis*.

3. Die weitgehende Übereinstimmung der Lymphgefäßanordnung zwischen Tier (Kaninchen) und Mensch wird an Hand von Abbildungen gezeigt. Obwohl die Niere über einen beinahe ungewöhnlichen Reichtum an Lymphgefäßen und -capillaren verfügt, muß ihre Auffindung als sehr schwierig bezeichnet werden.

4. Man kann im Tierexperiment beobachten, daß bei ascendierender Lymphangitis renalis ein Einbruch der Keime in die Blutbahn mit Vorliebe in der Nähe des Gefäßstieles des Glomerulus erfolgt. Es läßt sich damit sekundär eine Arteritis mit oder ohne Glomerulusschäden erzeugen. Eintritt und Ausbreitung der Erreger in das Organ erfolgt dabei zunächst streng auf dem Lymphwege. Aus der Lymphbahn in die *arterielle* Blutbahn gelangt, können die Keime Embolien der Gefäßschlinger und Glomerulonekrosen verursachen oder nach Passage der Schlingen durch die Vasa afferentia in den Bereich der intertubulären Capillaren und darüber hinaus in das *renöse* Kreislaufgebiet gelangen. Primär ascendierende Lymphangitis kann somit sekundär durch Einbruch in die Blutbahn innerhalb der Niere zu *herdförmiger embolischer Nephritis* und zu *Nierenabscessen* führen, und zweitens nach Passage der arteriellen Strombahn nach Eintreten ins Venensystem eine allgemeine Vergiftung des Blutes und der Säfte nach sich ziehen.

5. Ascendierende Lymphangitis renalis kann zu schweren herdförmigen nekrotischen Schädigungen und über eine nekrotisierende Nephrose sekundär zum Einbruch der Keime oder entzündungsmachenden Stoffe in die *Harnwege* und damit zu *Ausscheidungsabscessen* und absteigender *eitriger Nephritis* und *Pyelonephritis* führen.

6. Für die menschliche Pathologie von weitaus größerer Bedeutung ist die *descendierende* Form des Nierenlymphbahninfektes, welche sekundär auftreten kann im Anschluß an primär-hämatogene Erkrankungen. Eine sichere histologische Beurteilung dieser praktisch wichtigen sekundären und descendierenden Lymphangitis wird erst ermöglicht durch den Vergleich mit den Reaktionen und Ausbreitungsformen der experimentellen primären und isoliert ascendierenden Form, bei welcher die entzündungsmachenden Stoffe auch wirklich *direkt* und *streng isoliert* in die *Nierenlymphgefäßbahn* eingebracht werden können.

7. Primär-hämatogene durch Streptokokken verursachte Nierenentzündungen können innerhalb der Niere von der Blutbahn auf die Nierenlymphbahn übergreifen und zu partieller oder totaler descendierender Lymphangitis renalis führen.

8. Dem sekundären und descendierenden Nierenlymphbahninfekt im Anschluß an primär-hämatogene Erkrankungen muß insbesondere für die Betrachtung der Ausbreitungsformen der Nierentuberkulose mehr Beachtung geschenkt werden. An erster Stelle gilt dieses für die Beurteilung der Formen der Nierentuberkulisation und für die örtliche Ausbreitungsweise der Tuberkel und Tuberkelbacillen innerhalb des Nierenparenchyms. Hier muß neben dem Transport durch phagocytäre wanderungsfähige Elemente und Verschwemmung mit der Gewebsflüssigkeit der Einbruch der in die Gewebsflüssigkeit verschwemmt Keime in die *Lymphe* und in das *Lympgefäßsystem* der Niere in Rechnung gestellt werden.

9. Die interstitielle Nephritis muß von der *Lymphangitis renalis* scharf unterschieden werden, da es sich pathologisch-anatomisch dabei um zwei grundsätzlich verschiedene Dinge handelt. *Lymphogene* und *interstitielle* Ausbreitung sind begrifflich und morphologisch ebenso zu trennen wie *Gewebsspalten* und *Gewebsflüssigkeit* einerseits und *Lymphe* und *Lympgefäßsystem* andererseits. Tuberkelbacillen, welche in die Gewebsflüssigkeit der Niere verschwemmt werden, bilden *interstitielle Nierentuberkel*, Tuberkelbacillen, die ins Lymphcapillarsystem einbrechen, führen aber zu einer *Lymphangitis tuberculosa der Niere*, und zwar entweder zu einer herdförmigen oder zu einer totalen.

10. Von einer Lymphangitis tuberculosa der Niere aus kann jederzeit wieder ein *Rückeinbruch* der Erreger in die *Blubahn* erfolgen. Die Erfahrungen des Tierexperimentes weisen immer wieder auf die Bedeutung dieses Circulus vitiosus hin. Was aber in der Niere für die Tuberkulose gilt, das dürfte auch seine Bedeutung ganz allgemein bei jeder anderen zunächst hämatogenen Nierenerkrankung haben. Nierenabscesse und herdförmige Nierenentzündungen können sekundär zu descendierender Lymphangitis und Pyelonephritiden können zu ascendierender Lymphangitis der Niere führen.

11. Der Umstand, daß die für die spezifische Funktionsleistung der Niere wichtigsten Abschnitte, der Glomerulus und die Hauptstücke anatomisch von zahlreichen Lymphapillaren umgeben sind, legt den Gedanken nahe, daß zwischen Funktionsleistung und Lympgefäßsystem auch enge physiologische Beziehungen bestehen. Um für die Erklärung dieser sehr schwierigen Frage weitere Bausteine und Anregungen zu erhalten, wurde die reine Nierenlymphe auf ihren Gehalt an einigen Krystalloiden untersucht. Von Krystalloiden fanden sich in der Nierenlymphe nach der Methode von *Bang* an Kochsalz als Durchschnitt von 5 Einzelfällen 0,745 mg-% gegenüber 0,601 mg-% in der Leber, 0,651 mg-% in der Schenkellymphe und 0,618 mg-% in der Ductuslymphe. Die Harnstoffbestimmung wurde nach der Methode von *Yoshimatsu* ausgeführt. Es ergaben sich im Durchschnitt für die Nierenlymphe 43,4 mg-% gegenüber 37,9 mg-% in der Schenkellymphe und

40,8 mg-% in der Nierenlymphe, nach der Methode von *Hagedorn-Jensen* im Durchschnitt 172,5 mg-% Traubenzucker gegenüber 152,0 mg-% in der Leberlymphe und 137,6 mg-% in der Schenkellymphe. Die relativ viel höhere Konzentration der Nierenlymphe an Krystalloiden wie Zucker und Kochsalz als die der anderen reinen Organlymphnen würde die Rückresorptionstheorie stützen können. Die Gründe hierfür wurden erörtert. Es bleiben jedoch auch noch andere Erklärungsmöglichkeiten. Die genaue Ausdeutung der mitgeteilten physiologisch-chemischen Untersuchungsergebnisse muß dem Physiologen überlassen bleiben und weitere systematische Untersuchungen müssen hier erst noch die nötige Klarheit schaffen.

12. Den Pathologen interessieren diese neuen physiologisch-chemischen Untersuchungsmethoden und -befunde an *Krystalloiden* in der Nierenlymphe besonders auch ergänzend und vergleichend im Hinblick auf das Vorkommen von *Lipoide* in den Lymphgefäß und Lymphgefäßzellen der Niere bei den Lipoidnephrosen, Amyloidnieren (*Fahr*), den eitrigen Nephritiden (*Stoerck*) und der diffusen Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag (*Fresen*) einerseits und bei der diffusen und herdförmigen Xanthomatose (*Rössle*) andererseits. In beiden Fällen denkt man auch hier an Rückresorption von Lipoide durch die Tubulusepithelien aus den Lichtungen der Kanälchen in die Lymphgefäß. Ob die Nierenepithelien der Lymphe hochwertige Krystalloide und andere Substanzen, wie einfache und denaturierte Lipoide zu ihrem Aufbau und ihrer Funktionsleistung entnehmen oder ob sie rückresorbierte Stoffe in dieselbe ausscheiden, das kann im einzelnen erst die weitere Forschung lehren. Die vorliegenden chemisch-physiologischen Untersuchungsergebnisse geben jedenfalls auch eine Anregung für die Klärung der Frage der Beziehungen des *Nierenlymphgefäßsystems zu den Speicherungsnephrosen*.

13. Neben der Aufnahme gewisser Krystalloide und Lipoide aus der Gewebsflüssigkeit hat man der Lymphe noch die Aufgabe zugesprochen, die Gewebsflüssigkeit von Eiweißabbauprodukten und Stoffwechselschlacken zu reinigen. Die Richtigkeit dieser bisher im wesentlichen theoretischen Vorstellungen, daß den Lymphgefäß u. a. der Abtransport von Stoffwechselschlacken und Eiweißabbauprodukten obliegt, kann man experimentell beweisen. Nach Aufhebung des Lymphabflusses gelingt es, an der Niere eine *Nephrose* hervorzurufen. Die allerersten Schädigungen am Epithel der Hauptstücke wurden dabei in engster Lagebeziehung mit den dilatierten intertubulären feinsten Lymphkapillaren beobachtet, so daß man von einer rein lymphogen bedingten Nephrose sprechen muß. Da also Störungen des Lymphabflusses die Ursache für eine Nephrose sein können, wenn die Stoffwechselschlacken und Eiweißabbauprodukte aus dem Gewebswasser der Niere auf dem Wege der Lymphbahn nicht mehr ausreichend abgeführt werden können,

erweitert sich für die Betrachtung der Ätiologie der Nierenerkrankungen der Kreis um die *lymphogene Nephrose*.

Schlußbetrachtung.

Die Ursachen, welche zu Störungen im Lymphgefäßsystem führen können, sind praktisch sicherlich zahlreicher als man bisher anzunehmen geneigt war. Man muß zunächst berücksichtigen, daß die *Reaktionslage* der Lymphgefäßendothelien und damit ihre resorptive Funktionsfähigkeit sich ebenso ändern kann wie die der Capillarendothelien. Es müssen also ganz allgemein die Gesetze der *Allergie* bei einem System, das in so hervorragender Weise der Resorption dient wie kein anderes, ganz besondere Berücksichtigung für das Lymphsystem finden. Für die Erklärung jener nicht seltenen Fälle von Infektionsausbreitung auf dem Lymphwege, bei denen innerhalb kürzester Zeit mehrere Lymphknotenstationen oft schlagartig vom Infekt durchbrochen werden, muß die besondere jeweilige Reaktionslage des Lymphsystems allgemein in Rechnung gestellt werden. Weiterhin dürfte der Satz von Lubarsch, daß „auch die normalen Lebensreize und die damit verbundenen Abbauvorgänge am Protoplasma als pathologische Reize wirken können“, ebenfalls für das Lymphgefäßsystem als Resorptionssystem besondere Gültigkeit haben. Auch für das Zustandekommen der *endogenen Sensibilisierung* wird man nicht häufig genug an den Lymphweg denken können. Diese ganz allgemeinen Gesichtspunkte gelten auch für das Lymphgefäßsystem von Organen wie der Nieren, denn die Tatsache, daß die Nierenlymphgefäße neben verschiedenen Krystalloiden und Lipoiden auch Stoffwechselschlacken aufnehmen müssen, kann für die Frage der Ätiologie der gesamten Nierenerkrankungen nicht gleichgültig sein. Die Nierenlymph führt wie gezeigt in der Niere reichlich Harnstoff, andererseits weiß man, daß Gifte bei höherem Harnstoffgehalt der Gewebsflüssigkeit schneller in die Zellen eindringen können. Der Harnstoff erhöht auch die Giftigkeit von retinierten toxischen Substanzen (Baur, E. Becher). Die Gefahr der Anreicherung und Berührung mit Stoffwechselschlacken ist in einem Ausscheidungsorgan wie der Niere besonders groß, ohne daß man dabei zunächst an die eigentlich entzündlichen Reaktionen denken müßte. Wie mit Sicherheit schon aus den vorliegenden Untersuchungsergebnissen hervorgeht, bestehen engste Beziehungen des Lymphgefäßsystems zur spezifischen Funktionsleistung der Niere. Es müssen also Änderungen der Blutzirkulation, der Ausscheidungsfunktion, der pathologischen Ablagerung und Speicherung und der intermediären Stoffwechselleistung auch zu Funktionsänderungen im Nierenlymphgefäßsystem führen. Das Wesentliche ist aber die Wechselseitigkeit aller dieser Beziehungen. Venöse Hyperämie führt zu vermehrter Lymphbildung, Lymphstauung führt zu Änderung der Strom- und Druckverhältnisse insbesondere der terminalen Strombahn.

Aufhebung des Lymphflusses kann, wie gezeigt wurde, Änderungen der Ausscheidungsfunktion und tubuläre Schädigungen zur Folge haben. Bei den pathologischen Ablagerungen und Speicherungen, in erster Linie bei der Lipoidnephrose, bei Diabetes und bei der Amyloidniere, sind die Lymphcapillarendothelien und Lymphgefäß selbst an Speicherung und Abtransport beteiligt. Die Lymphgefäßwandzellen können sich dabei sogar vermehren. Nach allen bisher gemachten Erfahrungen dient aber das Lymphgefäßsystem in besonderem Maße der Regulierung des *intermediären Organstoffwechsels*. Dafür sprechen auch die mitgeteilten Befunde, daß die Nierenlymphe einen ganz anderen und spezifischen Krystalloidgehalt hat als die Lymphe anderer Organe. Zahlreiche Erkrankungen beeinträchtigen aber diese intermediäre Stoffwechselleistung der Niere, die Ammoniak- und Hippursäurebildung, die oxydative Umwandlung von Harnfarbstoffchromogen in die Farbstoffe, den Abbau der Ketonkörper und die Phenolentgiftung. Man wird annehmen müssen, daß die Beziehungen auch hier wechselseitig sind, so daß Störungen im Lymphsystem auch zu Störungen des intermediären Nierenstoffwechsels führen können. Hier eröffnen sich für die weitere Forschung neue und wesentliche Gesichtspunkte. — Am wichtigsten sind aber sicherlich Störungen der Lymphgefäßfunktion und krankhafte Veränderungen der Lymphbahn für Zustandekommen, Ablauf und Lokalisation der Gewebsreaktionen im Rahmen des *entzündlichen Geschehens* an der Niere.

In diesem Zusammenhange sei noch ganz besonders auf die Untersuchungen und Anregungen von *Rössle* über die Art der Beteiligung der regionären Lymphknoten am krankhaften Geschehen bei den verschiedensten Nierenleiden hingewiesen. Diese wichtigen Untersuchungen *Rössles* stellen eine notwendige Ergänzung zu den vorliegenden Befunden über das Vorkommen lymphangitischer Nierenveränderungen dar und sollen nach allen Richtungen hin experimentell und morphologisch weiter ausgebaut werden. — Daß es bei den verschiedensten entzündlichen Erkrankungen der Niere zu Beteiligung der Lymphgefäß kommt, und daß dieselben für die Lokalisation und Ausbreitungsformen der Entzündung wichtig sind, wurde ausgeführt. Aber auch für das *Zustandekommen* und für den *Ablauf* des entzündlichen Geschehens dürften gerade an der Niere die Lymphgefäß ebenfalls nicht gleichgültig sein. So wichtig für Zustandekommen und Ablauf des Ödems und der Entzündung die *erhöhte Durchlässigkeit des Capillarendothels* ist, so wichtig kann aber auch andererseits die *verzögerte Resorption der Lymphgefäßwandzellen* sein. Wo Lymphgefäßendothelien in ihrer Funktion gestört sind oder wo Lymphgefäß und Capillaren für Resorption und Abtransport ganz ausfallen, da reichern sich Zerfallsprodukte, Stoffwechselabfallen oder beliebige andere Gifte im Gewebe an, die der venösen Capillarschenkel trotz funktioneller Überbelastung rein aus physikalisch-

chemischen Gründen allein nicht zu beseitigen vermag. Dieser Umstand ist für die Niere besonders wichtig, weil an diesem Organ ja an sich schon bei bestehender Empfindlichkeit nicht nur die zur Ausscheidung gelangenden Schlacken schädigend auf die spezifischen Elemente wirken können, sondern weil auch schon normale Reize und die damit verbundenen Abbauvorgänge in vielen Fällen zu pathologischen Reizen werden können. Damit ergeben sich aber für die Forschung auch neue Anregungen für die pathologische Anatomie des gesamten Formenkreises der *Nephrosklerosen*.

Die vorliegenden experimentellen, physiologisch-chemischen und morphologischen Untersuchungen zeigen also, daß die Betrachtungen der normalen und krankhaften Reaktionen des Blutgefäß-Nerven-Bindegewebsapparates und des tubulären Apparates erst im funktionellen Zusammenhange mit denen der normalen und krankhaften Reaktionen des Lymphgefäßsystems zu Ergebnissen führen, die das Verständnis für die pathologische Anatomie, die Physiologie und Klinik der Nierenerkrankungen zu vertiefen versprechen.

Schrifttum.

- Asher u. Barbera:* Z. Biol. **36** (1898). — *Baur:* Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie 3. Aufl., S. 225. Jena: Gustav Fischer 1940. — *Becher, E.:* Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie, 3. Aufl., S. 222 ff. Jena: Gustav Fischer 1940. — *Defrise, A.:* Arch. ital. Anat. **24**, 697 (1927). — *Eppinger, H.:* Die seröse Entzündung. Wien: Springer 1935. — *Fahr:* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 6, 1. Teil, Kap. 3. Berlin: Springer 1925. — *Fischer, E.:* Dtsch. Z. Chir. **243**, 707 (1934). — *Fresen, O.:* Virchows Arch. **308**, 344 (1941). — *Kaiserling, H.:* Wien, klin. Wschr. **1939 II.** — Virchows Arch. **306**, 322 (1940). — *Leschke, E.:* Z. klin. Med. **81**, 24 (1914). — *Lubarsch:* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 6, 1. Teil, Kap. 6. Berlin: Springer 1925. — *Menkin, Valy and Jules Freund:* Arch. of Path. **8**, Nr 2 (1929). — *Munk, F.:* Nierenerkrankungen. 2. Aufl. Berlin und Wien: Urban & Schwarzenberg 1925. — *Oehme, K.:* Das Lymphsystem. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie von *Bethe-Bergmann*, Bd. 6, 2. Teil. Berlin: Springer 1928. — *Richards, A. H. and J. G. Wearn:* Amer. J. Physiol. **71**, 209 (1924). — *Rössle, R.:* 31. Tagg dtsch. path. Ges. Tübingen 1938 und persönliche Mitteilungen des Autors. — *Soostmeyer, Th., H. Kaiserling und:* Wien. klin. Wschr. **1939 II.** — *Stoerck:* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 6, 1. Teil, Kap. 5. Berlin: Springer 1925.