

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen  
(Direktor: Prof. Dr. E. LETTERER).

## Über erythrolytische Nephrose.

Von

ERICH LETTERER und WILLY MASSHOFF.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. August 1948.)

### I.

Während des Winters 1944 auf 1945 und im Laufe des Jahres 1945 haben wir eine größere Zahl von Sektionsbeobachtungen über eine eigentümliche Nierenerkrankung sammeln können, welche, tödlich verlaufend, mit ganz verschiedenartigen Grundleiden, immer denselben Nierenbefund boten. Es ist offenbar dem Zufall zu verdanken, wenn uns durch die Häufung derartigen Materials die Möglichkeit geboten wurde, eine ausgiebigere morphologische Untersuchung dieser Erkrankung vorzunehmen und Grundlagen für teilweise neuartige Einblicke in die Nierenpathologie zu gewinnen. Indessen war es nicht möglich, ihre ätiologische Stellung klar zu umreißen. Wir verfügen über insgesamt 17 Beobachtungen, von denen 11 durchaus histologisch gleichartig sind, während 6 einzelne Symptome des Erscheinungskomplexes vermissen lassen. Das morpho-analytische Studium unseres Materials ließ sehr bald gewisse formale Beziehungen zur myoglobininurischen Nephrose aber ebenso deutliche Unterscheidungsmerkmale erkennen.

#### *Klinischer und allgemeiner pathologisch-anatomischer Befund.*

Über die klinischen Daten eines Teils unserer Fälle können wir aus kriegsbedingten Gründen und teilweise deshalb, weil der nephrogene Charakter der Erkrankung gar nicht sinnfällig geworden ist, nur unvollkommene Angaben machen. Deshalb ist die klinische Symptomatologie lückenhaft. Für manche Fälle liegen die Ergebnisse ein- oder mehrmaliger Urinuntersuchungen und Blutdruckmessungen vor, der Blutchemismus ist nur in einer kleineren Zahl geprüft worden. Dennoch erscheint es uns notwendig, das aus der Anamnese und dem klinischen Verlauf Bekanntgewordene in den wesentlichen Punkten auszugsweise wiederzugeben, schon um zu zeigen, daß *nicht* ein *bestimmtes Grundleiden* — wie etwa die Muskelzertrümmerung bei der Myoglobinnephrose — für die Auslösung der Nierenerkrankung ursächlich in Frage kommen kann.

*Fall 1.* E 1402/45, 19jährige Frau. Juni 1945 Anämie bei Genitalblutungen. Hormonbehandlung erfolglos. Ende Juli Curette; histologisch: glanduläre Hyperplasie. R.R. 105/90, Urin o. B. Anfang August plötzliches, kurzdauerndes, hochfieberhaftes Infiltrat am Arm, einige Tage später auch am Bein. Temperatur um 39°. Zunächst Besserung unter Prontosilbehandlung. Plötzlich einsetzende Dunsung des Gesichtes, im Urin Eiweiß, einige Leukocyten und Erythrocyten, viel granulierte Cylinder. R.R. 110/70. Trotz Hunger- und Durstkur steigt Blutdruck an, Ausscheidung von Eiweiß, Zellen und Cylindern nimmt zu. Wegen Oligurie Kurzwellenbehandlung. Einige Tage später schnell einsetzende, zum Tode führende Bewußtlosigkeit.

*Obduktion* durch Krankenhausarzt: Vergrößerte Nieren, Schwellung des Gehirnes; sonst angeblich nichts Auffälliges.

*Mikroskopisch* untersuchte Niere: schwere *Nephrose*.

*Fall 2.* O., 22jähriger Mann. Mitte März Granatsplitterverletzung mit mehreren leichteren Wunden. Nachblutung aus der verletzten A. tibialis ant. Unterbindung. Transfusion gruppengleichen Blutes wegen Unverträglichkeit abgebrochen. Erneute Transfusion 14 Tage später gut vertragen. Am Tage darauf Übelkeit und Brechreiz; im Urin Eiweiß und Erythrocyten. Blutdruck nicht gemessen. 6 Tage später plötzlicher Tod. Embolieverdacht.

*Sektion* durch Lazarettpathologen: Nachblutung aus verletztem Unterschenkel. Akute *Nephritis*.

Von uns *histologisch* untersucht: Herz, Nebennieren o. B. Milz: Pulpahyperplasie, geringe Siderose. Niere: schwere *Nephrose*.

*Fall 3.* E 1006/45, 29jährige Frau. Nach vorausgegangener Cystoskopie und Optojodfüllung Entfernung einer mannskopfgroßen hydronephrotischen Doppelniere. Postoperativ Oligurie, Unruhe, nach 2½ Tagen plötzlicher Tod.

*Obduktion* durch Krankenhausarzt: Rechte Niere stark vergrößert.

*Histologisch* beide Nieren untersucht: leichte *Nephrose* in der linken operierten, schwere in der rechten Niere.

*Fall 4.* E 1324/45, 50jährige Frau. Stationäre Behandlung wegen Gonorrhoe. Eleudronstoß und Artigonapplikation. Unmittelbar danach starke Schmerzen, leichter Ikterus, Durchfall und nicht beeinflussbare Anurie. Im spärlichen Katheterurin viel Eiweiß, Leukocyten und Erythrocyten. Tod unter Intoxikationserscheinungen.

*Teilsektion* durch Krankenhausarzt: Leber fleckig, normal groß, rechte Niere vergrößert (linke Niere früher entfernt).

*Histologisch.* Schwere *Nephrose*. Leber: Ödem, Kollagenisierung der Gitterfasern, Hyperplasie und Siderose der Sternzellen, endotheliale Zellknötchen in Läppchencapillaren.

*Fall 5.* E 998/45, 20jähriger Mann. Granatsplitterverletzung an beiden Unterschenkeln mit Fraktur der Fibula. Sofortige operative Versorgung. 1800 cm³ Blutkonserve und Plasma verabfolgt. Am folgenden Tag Somnolenz, Oligurie, im Urin viel Eiweiß und Leukocyten. Entwicklung einer Urämie. Bald darauf Hämoglobinurie, Anstieg des Blutharnstoffes. Rest-N von 1,76 am Tage der Verletzung auf 4,35 g vor dem Tode angestiegen. Tod am vierten Tag nach der Verletzung.

*Sektionsergebnis* unbekannt.

Von uns *histologisch* untersucht. Nieren: schwere *Nephrose*. Lungen: Fettembolie. Leber: zentrale Nekrosen, reaktive Sternzellenproliferation, Sternzellenverfettung. Milz: diffuse Hyperämie, Endothelschwellung in den Sinus. Lymphknoten: viel geronnenes Eiweiß in den Sinus.

*Fall 6.* 530/45, 53jähriger Mann. Ulcus ventriculi. Vor der Operation wird wegen Anämie bei normalem Urinbefund 400 cm³ gruppengleiches Blut

transfundiert. Danach Kopfschmerzen und Schläfrigkeit. Urin bräunlich gefärbt mit viel Erythrocyten. Nach Besserung Operation. An beiden folgenden Tagen dreimal je 500 cm<sup>3</sup> Tufosin. Urin dunkel. Am dritten Tage post operationem zunehmende Apathie, Unruhe, Schmerzen im Leib. Kleiner, weicher Puls. Exitus.

*Sektionsdiagnose* im Auszug (Pathologisches Institut): Umschriebene Eiterung im Operationsgebiet. Schwere *Nephrose*. Hirnödem. Ödem der Rumpfmuskulatur. Ödem in den geblähten Lungen. Kleine schlaffe Milz. Geringe Leberstauung.

Aus dem *histologischen Befund*. Herz: geringes Ödem, Verfettung, körneliger Zerfall einzelner Fasern. Lunge: starkes Ödem. Leber: pericapilläres Ödem, geringe Schwellung und Verfettung acinozentral, verfettete Sternzellen mit Erythrophagocytose. Milz: Siderose. Gehirn: pericapilläre Plasmaaustritte. Muskulatur: starkes interstitielles Ödem, keine Parenchymveränderungen.

*Fall 7.* A 236/44, 28jährige Frau. Hochfieberhaft mit der Verdachtsdiagnose Paratyphus in ein Lazarett eingewiesen. Temperaturen fallen ab, Leukocytose von 18000, Urin eiweißfrei. Puls 64. Eubasinapplikation. Dauerndes Erbrechen, Schmerzen in Bauch- und Lendengegend. Am sechsten Tag nach der Aufnahme 7,5 % Eiweiß im spärlichen Urin. Blutdruckanstieg auf 150/100. Nach einem plötzlich aufgetretenen Krampfanfall unerwarteter Todeseintritt.

*Sektionsdiagnose* im Auszug (Pathologisches Institut). Schwere *Nephrose*. Hirnschwellung. Geringe Cystopyelitis. Herzdilatation. Ödem der Lungen und Leber. Geringe Milzhypertrophie.

Aus dem *histologischen Befund*. Gehirn: starkes pericapilläres Ödem. Herz: fleckförmig verfettet, geringe lymphohistiozytäre Infiltrate. Leber: starkes pericapilläres Ödem, zentrale Leberzelldissoziation und Verfettung, Sternzellen proliferiert und eisenhaltig. Milz: Hyperplasie der Pulpazellen, Siderose.

*Fall 8.* A 5/45, 44jähriger Mann. In starkem Erregungszustand, der angeblich nach einer Kohlenoxydvergiftung eingetreten sein soll, Einweisung in ein Lazarett. Vier Tage später Auftreten einer therapeutisch nicht beeinflussbaren, in Anurie übergehenden Oligurie. Blutdruckanstieg bis 200. Im Urin viel Eiweiß und Leukocyten, wenig Erythrocyten. Kochsalz im Blut 513 mg. %, Kreatinin auf 10,2, Harnstoff auf 552 mg. % erhöht. Urämie. Akuter Kreislauftod nach zehntägiger Krankheitsdauer (CO weder spektroskopisch noch chemisch nachweisbar).

*Sektionsdiagnose* im Auszug (Pathologisches Institut). Schwere *Nephrose*. Starke feuchte Hirnschwellung. Blutungen und miliare Nekrosen im dilatierten Herzmuskel. Starkes Lungenödem. Frische Stauung und Ödem der Leber. Milzstauung. Geringe Cystitis und Pyelitis. Gastritis.

Aus dem *histologischen Befund*. Pericapilläre Blutungen im Kleinhirn, im Hirnstamm vereinzelte miliare Erweichungen. Herz: fleckförmige kleine Parenchymdegenerationen und Nekrosen, letztere zum Teil von reaktiven Zellsäumen umgeben. Leber: mittelstarkes Ödem, Sternzellen vergrößert, siderotisch, oft mit Erythrocyten beladen. Milz: geringe Siderose, Stauungsblutungen.

*Fall 9.* A 80/45, 33jähriger Mann. Bei dem seit Jahren an Ischias und seit kurzem an Cystitis leidenden Manne wird ein Duraendotheliom durch komplikationslosen Eingriff entfernt. In der folgenden Nacht schwere Kreislaufstörung mit Atemnot und Unruhe. Durch Bluttransfusion (400 cm<sup>3</sup> gruppengleiches Blut) vorübergehende Besserung. Motorische Unruhe hält weiter an. Am dritten Tage post operationem plötzlich hochgradige Atemnot und Tod. (Urin und Blutdruck nicht untersucht.)

*Sektionsdiagnose* im Auszug (Pathologisches Institut). *Nephrose*. Geringe feuchte Hirnschwellung. Getrübbes, dilatiertes Myokard, Lungenödem. Blase, getrübe Leber. Geringe Milzhypertrophie. Balkenblase. Eitrige Prostatitis.

Aus dem *histologischen* Befund. Herz: fleckförmiger hyalin-scholliger Zerfall des Muskels, interstitielles Ödem. Leber: zentrale Läppchennekrosen. Sternzellen mäßig proliferiert. Massenhaft Mitosen in den geschwollenen peripheren Leberepithelien. Milz: geringe Siderose, reichliche Erythrophagocytose, Pulpa-zellvermehrung.

*Fall 10.* 718/45, 32jähriger Mann. 1944 mit Gelbsucht und Ascites erkrankt; Juli 1945 mit großer, schmerzhafter Leber, Ascites und Milztumor Klinikaufnahme. Positive Luesreaktionen. Behandlung mit Salvarsan, Jod und Wismut. Nach anfänglicher Besserung verschlechtert sich der Zustand im November beträchtlich. Am 10. 11. Harnstoff 34 mg-%, NaCl 585 mg-%, Xanthoprotein 30 mg-%; am 21. 11. Bilirubin 4,6 mg-%, Rest-N 84 mg-%, Albumin 2,7 g-%, Globulin 4,25 g-%. Blutsenkung 96/112. Am 1. 12. plötzlich unansprechbar. Auftreten von Streckkrämpfen. Tod innerhalb weniger Stunden. Am Tage vor dem Tode Harnstoff 69 mg-%, Rest-N 98 mg-%, Bilirubin 4,7 mg-%, Xanthoprotein 40 mg-%. Albumin 1,89 g-%, Globulin 4,88 g-%. Im Urin wenig Eiweiß, einige Erythrocyten und Leukocyten.

*Sektionsdiagnose* im Auszug (Pathologisches Institut). Lebercirrhose nach Leberzell dystrophie. Stauungsmilztumor. Ascites. Ösophagusvaricen. Beinödeme. Schwere Nephrose. Starke feuchte Hirnswellung.

Aus dem *histologischen* Befund. Gehirn: sehr starke pericapilläre Ödemiesierung. Herz: diffuse feintropfige Verfettung. Leber: fortschreitende chronische interstitielle Entzündung, bindegewebig umgebaute zentrale Läppchenbezirke, Hypertrophie im restierenden Parenchym. Kein frischer dystrophischer Schub.

*Fall 11.* A 70/45, 47jähriger Mann. Ende Februar 1945 eine als Feldnephritis angesprochene Nierenerkrankung. Im Urin viel Eiweiß und Erythrocyten. RR. 160/100. Einige Zeit später allgemeine Wassersucht. Im Urin 18<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Eiweiß, viel Erythrocyten, später auch granulierte und hyaline Cylinder. Rest-N 53,6 mg-%, RR. 115/85. Einem hochfieberhaften intercurrenten Infekt erliegt der Kranke schnell.

*Sektionsdiagnose* im Auszug (Pathologisches Institut). Rezidivierende Leberzell dystrophie mit geringer Cirrhose und starker Hämosiderose; Hämosiderose des Pankreas, geringe Hämosiderose der chronisch gestauten Milz. Schwere Nephrose. Ascites. Anasarka. Lungenödem. Geringe feuchte Hirnswellung.

Aus dem *histologischen* Befund. Herz: fleckförmige Verfettung. Pankreas: reichlich Eisenpigment im nicht vermehrten Interstitium. Darm: o. B. Leber: Bild der rezidivierenden Dystrophie mit völligem Umbau und frischem dystrophischen Schub. Geringe abgelaufene interstitielle Entzündung, Hyalinisierung der Gitterfasern. Eisenpigment fast nur in geschädigten Leberepithelien, Interstitium und Sternzellen eisenfrei.

## II.

### *Spezielle makroskopische und mikroskopische Morphologie.*

Wie bei den üblichen Nephrosen ist das regelmäßige Symptom die Volumenzunahme, sie kann in größerer Breite schwanken, neben einer geringen Gewichtserhöhung sind Gewichte zwischen 400 und 550 g für beide Nieren nicht selten. Die Nieren haben eine mehr oder weniger deutliche Konsistenzvermehrung, manchmal fast die Steifheit amyloider Organe erreichend. Ober- und Schnittfläche können für die Diagnose maßgebend sein, sie ermöglicht vielfach die Abgrenzung gegen Nephrosen anderen Ursprungs; doch ist — ohne einen klinischen

Befund — eine hämorrhagische Nephritis makroskopisch nicht immer mit hinreichender Sicherheit ausschließbar. Die Oberfläche hat rötlich-grau-bräunliche Grundtönung, ist feinstgesprenkelt, in ganz unregelmäßiger Verteilung sind kleinste, rötlich-braune Stippen zu sehen, von blaßgrauen und graugelben kleinen Arealen umgeben. In der verbreiterten Rinde treten die Glomeruli nicht hervor, die tubuläre Zeichnung ist darin im großen und ganzen leidlich erhalten, die Rinde sieht hell, etwas stumpf aus. Im Verlauf der Tubuli werden feinste dunkelrote oder hellere, mehr ins bräunliche gehende Fleckchen oder Streifen sichtbar. Mark-Rindengrenze für gewöhnlich scharf, Markgebiet immer ziemlich dunkel, mit deutlichen radiären, auf die Papillenspitzen gerichteten dunkelroten oder schmutzigrot-braunen Linien. Nierenbecken und Harnwege ohne Auffälligkeiten.

Die *histologische* Untersuchung zeigte neben geringen Abweichungen ein bestimmtes formales Gepräge. Zur Untersuchungstechnik: Gefriermethode und Einbettungsverfahren mit Anwendung zahlreicher Färbungen. In einer Reihe von Fällen lückenlose Serienschnitte mit den verschiedensten Färbungen.

Bei der Sinnfälligkeit der tubulären Veränderungen richtet sich das Augenmerk besonders auf die Glomeruli, die in dem üblichen Gefrierschnitt zunächst intakt erscheinen, aber nach differenzierterer Färbung jedoch regelmäßig und mannigfach an der Erkrankung als beteiligt zu erkennen sind.

Sehr augenfällig sind die Unregelmäßigkeiten der Durchblutung der Glomeruluscapillaren. Während ein Teil der Nierenkörperchen völlig blutlos erscheint, sind andere extrem stark gefüllt; aber auch innerhalb desselben Glomerulus wechselt der Blutgehalt oft in auffallender Form. Eine oder auch mehrere Schlingen können unabhängig voneinander strotzend gefüllt, die restlichen kollabiert sein. Nicht selten sind es vor allem die ersten Aufzweigungen des Vas afferens und dieses selbst, in denen die Blutkörperchen dicht gedrängt das Lumen erfüllen. Daß hier Stasen vorliegen, kann man — besonders bei frischen Präparaten — unschwer an der dichten Lagerung der Blutzellen erkennen; die nicht seltenen starken Capillarerweiterungen, die bis zu kleinen aneurysmaartigen Ausbuchtungen sich steigern können, beweisen vollends die Durchblutungsstörung. Die Capillaren selbst zeigen an den Schlingenmembranen und den sie außen und innen bedeckenden Zellen mancherlei Veränderungen, die mit Regelmäßigkeit vorhanden sind. Beim Durchsuchen zahlreicher Präparate fiel uns immer wieder auf, daß die Zellzahl im Glomerulus Schwankungen unterworfen ist, aber niemals haben wir eine echte *Zellvermehrung* nachweisen können; die Schwankungen sind hervorgerufen durch die Verminderung der Zellen in den einen, durch den normalen Zellgehalt in anderen Glomeruli. Vornehmlich findet man die Abnahme der Zellzahl in den von Stasen betroffenen Teilen, sie betrifft Deckzellen und Endothelien gleichermaßen. Sieht man die genannten Zellen auf kurze Strecken völlig geschwunden und einen Schlingenteil gewissermaßen nackt liegen, so können die gleichen Zellen an anderen Abschnitten verschiedene degenerative Prozesse aufweisen. Quellungszustände, stäubchenförmige Fettbeladung, Zellverkleinerung mit Kernpyknosen und karyorektischen Zuständen treten auf, anscheinend können auch ohne wesentliche Kernregressionen die Zellen allmählich verlassenen. Ablösungen von Deckzellen kommen oft vor, dagegen nicht von Endothelien. Besonderheiten am Mesoangium haben wir nicht feststellen können. Die Zell-

schädigungen beschränken sich nicht nur auf die von Stasen befallenen Gefäßabschnitte, sie greifen auch auf blutleere Capillarteile über, bleiben aber immer mehr oder weniger herdförmig; ganz selten einmal ist der ganze Knäuel diffus befallen und scheint dann nur noch aus Schlingengerüst zu bestehen.

Obligat ist die Schädigung des Grundhäutchens, sie kommt auch zum Vorschein in Glomeruli mit noch normalem Zellgehalt. Ihr besonderes Merkmal ist die Aufquellung, sie kann erhebliche Grade erreichen, bis zum Zwei- bis Dreifachen der ursprünglichen Dicke führen, die Membran nimmt ein homogenes, glasiges Aussehen an, ist unter Umständen stark lichtbrechend und in Teilen van Giesonrot färbbar. Mit Vorliebe ist die an das Vas afferens sich anschließende Gefäßstrecke befallen. Auffällig sind häufig die Arteriolen, ihre einzelnen Bestandteile

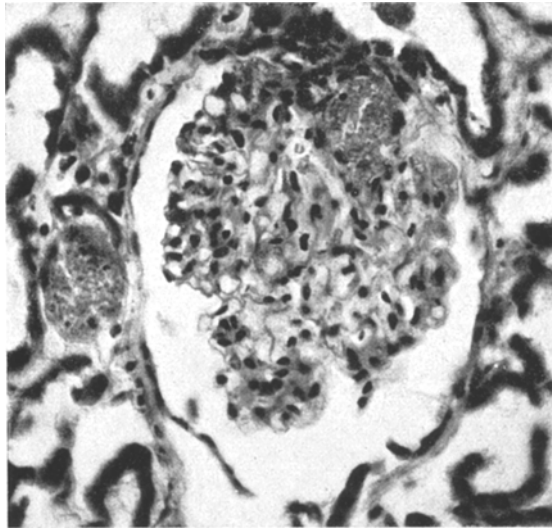


Abb. 1. Verquellung der Capillarwandschlingen, capilläre Stasen, Verlust von Endothelien und Deckzellen.

treten überdeutlich zutage, das Gefäß ragt wie erigiert in die Knäuel hinein. Die Schlingen füllen eigentlich nie — auch im Stadium stärkerer Blutfüllung — den Kapselraum völlig aus, man sieht in derselben Niere sehr verschiedenen weite Kapselräume, in wechselnder Menge mit Substanzen verschiedener Herkunft angefüllt. Die Füllung mit *geronnenem Eiweiß* in schlieriger oder kompakter Form gehört zu den häufigsten Befunden, an zweiter Stelle sind *Erythrocyten* zu nennen. Ihr Auftreten im Kapselraum ist hinsichtlich Zahl und Qualität sehr variabel; sie können vereinzelt oder gehäuft in Eiweiß eingeschlossen liegen und auch im eiweißfreien Kapselraum angetroffen werden, sind gut erhalten oder haben Zeichen von Degeneration. Den ganz seltenen, aufgequollenen und abgeblähten Erythrocyten innerhalb der Capillaren möchten wir vorerst mit gewisser Vorsicht begegnen (im Gegensatz zu G. W. GÜNTHER). An den extracapillären Erythrocyten sind Aufquellungen und Abblassungen bis zum völligen Hb-Verlust festzustellen, so daß nur noch Stromahüllen sichtbar sind. In Serienschnitten glückte es, den Austritt von Erythrocyten darstellbar zu machen, wie sie aus stark dilatierten und gefüllten Schlingenabschnitten durch deren Wand sich gewissermaßen hindurchquetschen und dabei eine stäbchenförmige Deformierung annehmen. Neben derartigen unzweifelhaften Blutelementen stößt man

hin und wieder auf runde, kleine, kugelige, mit Eosin leicht diffuse anfärbbare Gebilde, die mit Mallory einen auffallenden schmutzigen roten Farbton geben. Sie sehen bei Mallory inhomogen aus und sind wahrscheinlich aus mehreren Bestandteilen zusammengesetzt. Einwandfreie nur Hb-haltige Tropfen innerhalb des freien Kapselraumes konnten nie nachgewiesen werden, wohl dagegen in den Epithelien der BOWMAN-Kapsel. Sie erscheinen mit Mallory als purpurrot färbbare Tröpfchen im Protoplasma vorwiegend in den dem Tubulusabgang benachbarten Epithelien.

In ihrer Gesamtheit bieten die BOWMAN-Epithelien ein sehr wechselndes Bild, der Zellsaum kann gut erhalten sein, andererseits

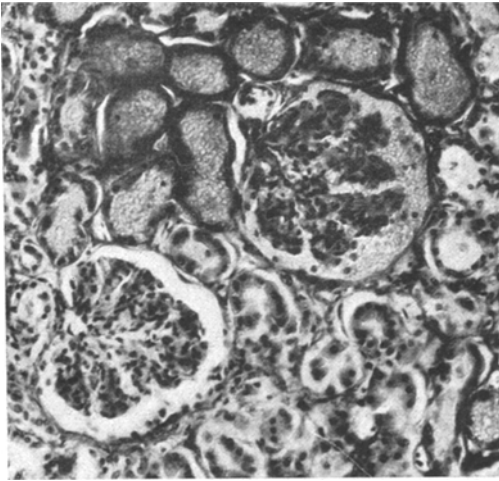


Abb. 2. Schwere Hämorrhagie in die BOWMANsche Kapsel und die Tubuli.

liegen die Epithelien einzeln oder in kleinen Verbänden abgestoßen frei im Lumen. Oft enthalten derartige Zellen auch die schon beschriebenen leuchtend roten Hb-Tropfen. Auch zur isolierten Abstoßung von Kernen kann es kommen. Dieser auch an frischen Nieren erhobene Befund schließt jeden kadaverösen Einfluß aus.

In Fall 3 läßt sich die Entwicklung der glomerulären Affektion während eines Zeitraumes von 3 Tagen verfolgen bei dem Vergleich der operativ entfernten mit der unmittelbar nach dem Tode der Leiche entnommenen Niere. Die operierte Niere enthält sehr reichlich Blutkörperchen im Kapselraum,

3 Tage später sind die Kapselräume der anderen Niere erythrocytenfrei, jene zeigt zahlreiche maximal gefüllte und erweiterte Capillarschlingen bei sonst nur geringem Blutgehalt der Knäuel, bei dieser kommen die Stasen nicht mehr vor, aber die Verquellung der Grundhäutchen hat sehr eindrucksvoll zugenommen. Außerdem bietet das belassene Organ fortgeschrittene Endothel- und Deckzellendegenerationen mit besonders häufigen Kernpyknosen und eine Zellverminderung, der gegenüber die andere Niere geradezu zellreich wirkt.

Das tubuläre System stellt entsprechend dem Tatbestand der Nephrose das Hauptkontingent der Veränderungen sowohl mit Schäden am Tubulusepithel wie durch den Inhalt der Tubuli. An den Tubuli ist die manchmal *extreme Erweiterung* etwas Regelmäßiges, von ihr sind betroffen die proximalen Abschnitte bis einschließlich der Schaltstücke, schließlich auch wieder die tiefsten Teile, die Sammelröhrchen. Die Epithelien sind — unbeschadet des Grades der Erweiterung — niedrig, abgeflacht oder von mittlerer Größe und kubischem Aussehen, seltener kommt es zu Vergrößerungen der Epithelien der Haupt- oder Schaltstücke. Das Protoplasma fast durchweg hell färbbar, wolkig, inhomogen, läßt feinste acidophile Granula erkennen, letzteres hauptsächlich in den Hauptstücken, weniger in den Schaltstücken. Diese *Körnchen* (Abb. 3) lassen sich sehr intensiv rot nach MALLORY tönen, sie liegen perinucleär oder basal. Die viel stärker acidophilen, hyalinen und meist größeren Tropfen gehören zu den Seltenheiten, ebenso die völlige Hyalinisierung des Epithels. Die lumenwärtigen Grenzen der

Epithelien in den gewundenen Abschnitten sind unscharf und mit feinsten Flöckchen oder Tröpfchen anscheinend geronnenen Eiweißes besetzt. Diese in das Lumen ragenden Tröpfchen lassen sich bis in das apikale Drittel der Zelle hinein verfolgen. Gleichzeitig rückt der dichter werdende Kern nach oben und scheint abgestoßen zu werden, denn kernlose, höchst unscharf konturierte Epithelien kommen oft zum Vorschein, gelegentlich werden sogar ganze kernfreie Zellbänder in den proximalen Teilen der Tubuli sichtbar. Hier kann nur eine Kerneliminierung vorliegen. Andererseits erscheinen neben geschädigten oder abgestoßenen Epithelien tubuläre Riesenzellbildungen, wahrscheinlich als Ausdruck schnell einsetzender Regeneration. Recht

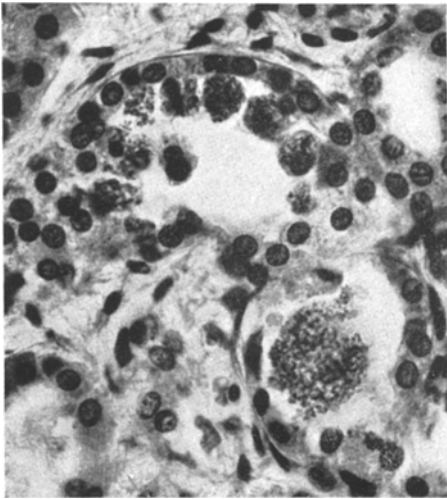


Abb. 3. Körnchen im proximalen Tubulusabschnitt, cylinderartig zusammengelagert und in abgestoßenen Epithelien gelegen.



Abb. 4. Laminäre Abstoßung der Epithelauskleidung eines Tubulus.

häufig sind *Loslösungen* (Abb. 4) vollständiger, d. h. kernhaltiger Epithelien von ihrer Unterlage; das geschieht zumeist in Verbänden, wobei es charakteristisch zu sein scheint, daß den ganzen Tubulusumfang betreffende Zellsäume von der Unterlage abgehoben und als mehr oder weniger verformte Gebilde durch die Kanälchen geschoben werden. Darin sind die Kerne anfänglich noch leidlich erhalten, wie man auch zunächst am Protoplasma dieser Zellen keine stärkeren Degenerationszeichen feststellen kann. Die Desquamation kernloser Epithelien tritt gegenüber der Abstoßung kernhaltiger Zellen zurück. In den distalen Röhrenabschnitten ist das Epithel meist unauffällig, allerdings kommen auch hier ganz vereinzelt Abschilferungen größerer Zellkomplexe vor.

Bei Anwendung von Mallory-, Azan-, Massonfärbungen fällt immer wieder die inkonstante Färbbarkeit des Protoplasmas in den vor den Schleifen gelegenen Tubulusepithelien auf, nicht selten stellen sich in einer Zelle mehrere distinkte Farbnuancen heraus, auch funktionell zusammengehörige Zellen können sich in engster Nachbarschaft verschieden bei den jeweilig angewandten Methoden verhalten. Metachromatische Substanzen können nicht dargestellt werden, ferner



ist es nicht möglich gewesen, mit der von LEPEHNE angegebenen Methode eine Anfärbung von Hb intracellulär zu erzielen. Fett läßt sich nur gelegentlich in den Epithelien der Haupt- und Schaltstücke in ganz geringer Menge finden.

Ihr spezifisches Gepräge erhalten die Nieren durch das Auftreten von zahlreichen Bildungen heterogener Struktur in den Kanälchenlichtungen, wie sie in dieser Vielfalt bisher noch nicht beschrieben sind. Der Gehalt der Tubuli an Blutkörperchen und an davon ableitbaren Produkten ist ein wesentliches Merkmal der Erkrankung überhaupt.

Die *Erythrocyten* erscheinen in allen Abschnitten der Tubuli, am häufigsten und reichlichsten jedoch in den proximalen Teilen. Hier sind sie in verhältnismäßig großer Zahl nachweisbar, wenn die BOWMAN-Räume ebenfalls bluthaltig sind. Auch bei erythrocytenfreien Räumen werden die Tubuli nie ganz blutfrei gefunden. Mit dieser Hämaturie hat es aber nicht sein Bewenden, die Erythrocyten passieren nicht einfach das Kanälchensystem, sondern erfahren bei ihrer Passage bemerkenswerte *Umwandlungen*. Schon in den Glomeruluskapseln fallen — wie erwähnt — beginnende Regressionen der Erythrocyten auf, nach Verlassen der Kapselräume nehmen sie schnell an Umfang zu. Im Hauptstück trifft man nur selten, auch bei stärkeren Graden der Hämaturie, Erythrocyten, hier laufen sie anscheinend sehr schnell durch, zeigen aber bei ihrem Vorhandensein neben den bereits beschriebenen Aufquellungen und Hämoglobinverarmungen Schrumpfungen, welche die ursprüngliche Zellgestalt nur noch ahnen lassen. Sie erscheinen als kleine blaß-

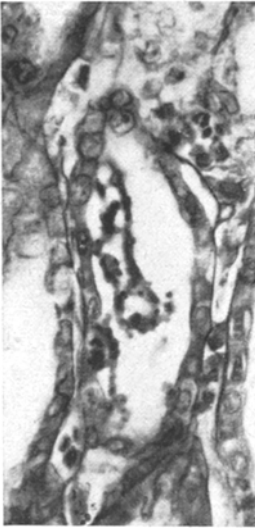


Abb. 5. Körnige Gebilde lagern sich handartig zusammen.

rötliche Gebilde von unscharfer Konturierung, daneben mehr oder weniger leere Stromahüllen. Letztere verschwinden in der Regel bald, ohne daß ihr weiteres Schicksal eindeutig sichtbar wird, selten scheinen sie bis in die tiefen Tubulusteile gelangen zu können, wo man sie dann in größeren Cylindern eingeschlossen antrifft. Jenseits des Hauptstückes nimmt der intratubulär verfolgbare Umwandlungsprozeß der Erythrocyten zu bis etwa zum Schaltstück, um dann allmählich nachzulassen. Sind proximal in verschiedenen Degenerationsformen einzeln liegend oder höchstens in kleinen Gruppen anzutreffen, so treten sie in den Schleifenteilen stets in größerer Menge, ja oft in ausgesprochenen Cylindern auf. In diesen Cylindern eingeschlossen sind größere, proximal nie in dieser Form gesehene, zart rötlich gefärbte Tropfen zu finden, wesentlich die Erythrocytengröße übertreffend, physikalisch auffallend glanzlos. Bei aller Formvariabilität

der geschilderten Gebilde kann man ihre Herkunft aus den Erythrocyten unschwer ersehen; nach dem Verlassen der Knäuelcapillaren und dem Auftreten im BOWMAN-Raum scheinen die Erythrocyten den Beginn des Tubulus schnell zu passieren, aber hier schon zunehmend geschädigt zu werden; je weiter distal sie im Kanälchensystem gelangen, um so häufiger steigern sich die Degenerationsformen bis zur Bildung von Cylindern. Nur wenige rote Blutkörperchen vermögen unbehelligt die Passage zu überstehen. Gelegentlich gibt der Blutkörperchenrest eine positive LEPEHNE-Reaktion.

Von diesen mit Eosin mehr oder weniger intensiv rot färbbaren, im Mallorypräparat durchweg eine leuchtend rote Farbe annehmenden Gebilden, sind nun andere, ebenfalls korpuskuläre Bestandteile scharf zu trennen, die an Menge und Häufigkeit die ersten übertreffen. Sie treten nur in den Tubuli, nie in den Glomeruli auf. Es sind feinkörnige Substanzen ungleicher Größe von charakteristischer Färbung; im gewöhnlichen HE-Präparat besitzen sie einen gelb- bis goldbraunen Farbton; da sie auch im ungefärbten Schnitt ebenso aussehen, handelt es sich also um eine Nativfarbe.

Mit der Malloryfärbung ist kein einheitlicher Effekt zu erzielen, hier schwankt die Färbung zwischen blaßrot, orange, gelblich und schmutzigbraun. Das Verhalten dieser Substanzen im Verlauf des Tubulus ist ziemlich konstant. Zuerst werden sie — aber gewöhnlich nur in geringer Menge — in den Hauptstücken sichtbar, dort liegen sie mehr oder weniger aufgelockert mit annähernd gleicher Korngröße zwischen den intakten oder leidlich erhaltenen Erythrocyten. Sie werden dann zusehends zahlreicher und formieren sich zu kurzen, immer noch gelockert erscheinenden Cylindern, die etwa im Bereich des Schaltstückes an Dichte zunehmen. Es wird jetzt schon schwieriger, die einzelnen, etwas kleiner gewordenen Granula zu trennen (Abb. 5 und 6). Die Nativfarbe tendiert dann mehr ins dunklere Braun. Die Cylinder, die bei dem weiteren Tubulusdurchgang rasch an Größe gewinnen, weisen aber im Schaltstück nicht immer eine homologe Zusammensetzung auf, es kommt offenbar zu

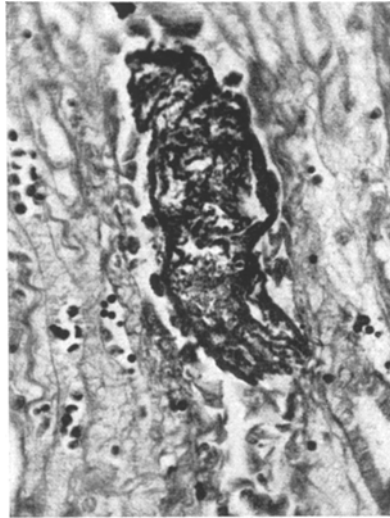


Abb. 6. Entstehung von „Bändern“ durch Zusammenlagerung von Körnchen. Im Innern des Cylinders noch Einzelkörnchen. In den Randteilen bandartige Anordnung.

Beimengungen anderer Stoffe, die wesentlich an der Vergrößerung der Cylinder beteiligt sind. Dazu gehören die Erythrocyten und ihre Degenerationsformen, Eiweiß in manchmal reichlicher Menge und abgestoßene schrumpfende Epithelien oder pyknotische Kerne von tubulären Zellen. Die Buntheit der Zusammensetzung solcher Cylinder wird besonders eindrucksvoll in Malloryschnitten, die überdies den Vorzug

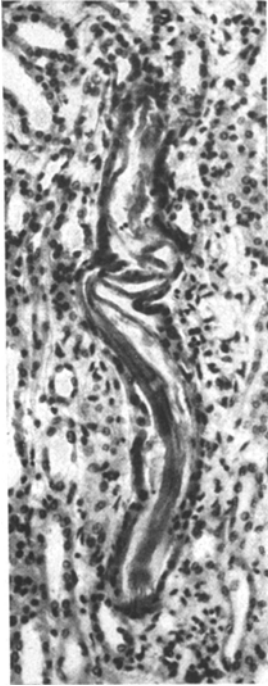


Abb. 7. Zusammenlagerung der dem Kanälchenverlauf folgenden Bänder.

besitzen, eine gewisse Differenzierung zu ermöglichen. Die immer kompakter werdenden Cylinder schieben sich offensichtlich nur langsam durch den Tubulus, völlige Verlegung scheinen sie nicht zu bewirken. Um besonders dicht gewordene Cylinder lagern sich des öfteren Leukocyten an, die nach Art von Osteoclasten kleine Lacunen hervorzurufen vermögen, so daß eine zackige Begrenzung resultieren kann.

Neben der Bildung von Cylindern aus den braunen Körnchen tritt regelmäßig eine andere sehr eigentümliche, aber für die ganze Gruppe äußerst charakteristische Form intratubulärer Körper auf, die ihren Ursprung ebenfalls aus den braunen körnigen Massen herzuleiten scheinen. Der meist gleichmäßige Aufbau der vorhin beschriebenen Cylinder aus Körnchen von verschiedener Größe lockert sich öfters in eigentümlicher Weise auf. Die Lockerung beginnt für gewöhnlich im Bereich des Schaltstückes und nimmt nach den distalen Tubulusabschnitten zusehends zu, gleichzeitig mit der Auflockerung setzt eine Art von Umlagerung ein. Dabei kommen lange, mehr oder weniger geschlungene, oft girlandenartige Bänder zustande, deren Längsachse fast stets der Tubulusachse entspricht (Abb. 7). Auch in den tieferen Kanälchenabschnitten können ähnliche massive Bildungen von Cylindern wieder auftreten (Abb. 8).

Der tubuläre Inhalt verhält sich gegenüber verschiedenen Färbeverfahren auffallend wechselnd. Am konstantesten ist der braune, in die hellere oder dunklere Nuance variierende Farbton der Körnchen bei der üblichen HE-Methode, sobald aber die Körnchen größer werden oder ihr Glanz verlorengeht, ändert sich auch ihre Färbbarkeit. Sie nehmen eine schmutzigbraune bis bläulichbraune Farbe an. Man gewinnt den Eindruck, daß dies außer bei der Confluens dann eintritt, wenn sie sich mit anderen Stoffen mischen, besonders deutlich wird das bei den mallorygefärbten Präparaten. Die hierbei auftretende distinkte Färbung mit zwei scharf trennbaren Farbtönen läßt eine Stoffmischung vermuten. Die mannig-

fachen Cylinder enthalten nach MALLORY leuchtend rot und intensiv blau färbare Substanzen entweder klar getrennt oder in Mischformen.

Die Malloryfärbung hat den großen Vorzug, auch den Anteil an nicht hämoglobinogenem Eiweiß darzustellen, die Abgrenzung ist mit anderen Färbeverfahren recht schwierig, meist sogar unmöglich. Die Ausscheidung von Malloryblau färbbarem Eiweiß ist nicht so stark wie man zunächst erwarten würde. Reine Eiweißcylinder von blauer Färbung sind durchweg selten. Bis zu den Schaltstücken sieht man fast regelmäßig blau färbbares Eiweiß, dieses verdichtet sich allmählich und nimmt noch intensivere blaue Farbtöne an. Eine Zerkleinerung durch Zerbröckelung kommt bei der Passage durch den Tubulus vor. Woher die gelegentlich an die Cylinder angelagerten und ihnen beigemischten Leukocyten stammen, läßt sich nicht feststellen, man sieht sie nie in den BOWMANSchen Kapseln, auch nie in den gewundenen Abschnitten, sie erscheinen erst in den tieferen Teilen in und an den konsolidierten Cylindern.

Für die Malloryrot färbbaren Substanzen kann nach Lage der Dinge [und auch in Analogie zu den Untersuchungen von FAHR jun. sowie MASSHOFF (Hämolytiker)] angenommen werden, daß es sich um Hämoglobin oder um ein hämoglobinhaltiges Substrat handelt. Es erhebt sich die Frage, ob die Tubulusepithelien etwa ebenfalls different gefärbte Stoffe enthalten, überhaupt, ob im Epithel etwas von jenen Substanzen färberisch nachweisbar ist, die dann im Lumen auftreten. Das ist eigentlich nicht der Fall; lediglich kann man in abgestoßenen, vergrößerten, abgerundeten und noch kernhaltigen Epithelien aufgenommene Körnchen häufiger erkennen, seltener gelingt dies an noch im Verband liegenden Zellen. Prüft man auf histochemisch reagierendes Eisen, so ist das Ergebnis fast negativ, nur in 4 Fällen konnten Eisenspuren festgestellt werden. Das Eisen wurde sichtbar in Form von wenigen feinen Körnchen in den Cylindern und in einigen abgestoßenen Epithelien, als zarte diffuse Niederschläge mehrmals in den Tubulusepithelien und ganz vereinzelt in den Membranen der BOWMANSchen Kapsel.

Die fluoreszenzmikroskopische Untersuchung zeitigt sehr wichtige und ergänzende Ergebnisse. Die braun gefärbten körnigen, cylinderartig oder bandförmig gelagerten Gebilde geben eine einwandfreie Eigenfluoreszenz, sie leuchten bei Verwendung der REICHERTSchen Fluoreszenzeinrichtung „Lux UV“ mit Ultraviolettsperrfilter Nr. 8082 hell bis braungelb auf; je tiefer im Kanälchenabschnitt das fluoreszierende Material liegt, desto mehr nimmt es bräunliche Farbtöne an. Diese Fluoreszenz wird durch Euchrysin-Thiazinrot R (HAITINGER und GEISER) nicht beeinflusst. Ein Teil der homogenen Cylinder zeigt ebenfalls eine Eigenfluoreszenz in allerdings viel geringer ausgeprägtem Grade und in diffuser Form, ohne Einzelheiten innerhalb der Cylinder differenzieren zu lassen.

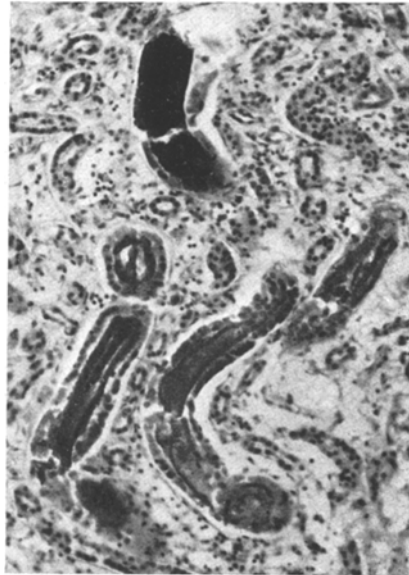


Abb. 8. Bild aus distalem Tubulus mit dichten aus Bändern zusammengesetzten Cylindern.

Nur selten sind fluoreszierende Körnchen intraepithelial gelegen. Der fluoreszierende, vom Hämoglobin sich herleitende Farbstoff muß nach diesem Verhalten dem Porphyrin nahestehen. Wir versuchten durch Säurebehandlung die für Porphyrin charakteristische rote Fluoreszenz zu erzielen, erreichten mit 5 und 10% Salzsäure aber nur eine leichte Rottönung vorwiegend an den in den peripheren Kanalabschnitten gelegenen Massen. Außerdem zeigen noch die gleich näher zu erörternden Krystalle eine sehr starke Eigenfluoreszenz, sie leuchten farblos auf und lassen sich erst jetzt in viel größerer Menge in den Nieren finden als bei der Untersuchung in gewöhnlichem Licht. Die Krystalle nehmen nach Fluorochromierung mit den obengenannten Farbstoffen einen hellblauen Farbton an. Die Säurebehandlung verändert dieses Verhalten nicht. Hinsichtlich der Fluoreszenzeigenschaften stimmen diese Befunde mit solchen von uns zugänglichem Crush-Nierenmaterial völlig überein.



Abb. 9. Krystalle im Tubulolumen; links seitlich ein Krystall in einer Epithelzelle gelegen.

Einen weiteren, für die ganze Gruppe typischen Befund bilden sehr auffällige *Krystalle*. Ihre Form und ihr mikrochemisches bzw. histochemisches Verhalten ist ganz ungewöhnlich und bislang uns unbekannt. Es handelt sich um kleine und kleinste, leicht übersehbare Gebilde, deren Zahl meist nur gering ist, nur in einem — dem ersten überhaupt untersuchten Fall — gaben sie der Niere ihr besonderes Gepräge und gleichzeitig Veranlassung, bei den anderen Beobachtungen genauer nach ihnen zu suchen. In allen Fällen sind sie, wenn auch manchmal erst nach

Durchmusterung zahlreicher Schnitte, gefunden worden. Die Größe der Krystalle ist verschieden, die kleinsten sind 15–20  $\mu$ , die größten etwa 75  $\mu$  groß, sie sind kugelig, manchmal leicht gekerbt und dann von angedeutet maulbeerartiger Gestalt, farblos und durchscheinend, lassen aber häufig bei stärkerer Abblendung eine radiäre Struktur und andere feine streifige Bildungen erkennen. Vereinzelt erscheinen sie unregelmäßig mosaikartig zusammengesetzt. Gelegentlich wird die Form eines Malteserkreuzes in der Feinstruktur erreicht. Der äußerste Rand der Krystalle ist stets dichter und undurchsichtig. Sie sind für gewöhnlich einzeln gelegen, seltener zu zweit semmelartig dicht aneinandergelagert, treten frei im Lumen auf oder innerhalb von homogen geronnenen und körneligen Massen fast ausschließlich in den proximalen Tubulusteilen. Jenseits der Schaltstücke kommen sie nur sehr selten oder überhaupt nicht mehr vor. Nie erscheinen sie im Interstitium oder in den Glomeruli. In der Serienschnittuntersuchung krystallreicherer Organe konnte die ganz seltene intracelluläre Lagerung beobachtet werden. Hierbei sieht man in nicht sonderlich beeinträchtigt erscheinenden Hauptstückepithelien die gleichen Gebilde wie im Lumen, das Freiwerden eines Krystalles aus einer zerfallenen Epithelzelle ist nur ganz vereinzelt nachweisbar gewesen. Niemals kommt es zu zelligen Reaktionen um die Krystalle.

Mit keiner der sonst üblichen Färbemethoden lassen sich die Krystalle anfärben, höchstens wird einmal die Randzone leicht imprägniert. Es wurde deshalb versucht, mit chemischen und physikalischen Methoden ihrer Natur nachzugehen.

Dabei ergab sich keine Löslichkeit in Säuren oder Alkalien, in Alkohol, Äther und Aceton. Bei Erhitzung auf 360° im KOFLER-Mikroskop für die Dauer von 5 Min. verschwinden die Krystalle nicht, höchstens eine geringfügige Verformung tritt ein. Die mikrochemischen Eiweißreaktionen (Ninhydrin, Xanthoprotein, MILLONS-Reaktion) ergeben ein auffallendes Resultat. Ein positiver Ausfall ist nicht festzustellen, während bei der Ninhydrinreaktion die Krystalle völlig unverändert bleiben, erzeugen die beiden anderen eine Anfärbung in einer schmalen Randzone, die Masse der Krystalle bleibt jedoch durchsichtig, aber ihre Feinstruktur ändert sich oder schwindet ganz. Regelmäßig kommt dabei eine feine axiale Rißbildung zum Vorschein. Weitere Untersuchungen zeigten, daß diese Veränderungen regelmäßig durch Einwirkung von Säuren erreicht werden können (Trichloressigsäure 5%, Sulfosalicylsäure 5%, Salpetersäure und Salzsäure 2—4%). Unterzieht man die säurevorbehandelten Schnitte dann den üblichen Färbungen, so nehmen die ganzen Krystalle nunmehr Farbe an, und zwar werden sie schwarzgrau gefärbt bei der HE- und van-Gieson-Färbung, zeigen also wie die Kernsubstanzen eine „Basophilie“ wie Substrate mit relativ negativer Ladung gegenüber dem Hämatein. Kresylviolett färbt die Krystalle dunkelviolet, Alauncarmin rot, Azocarmin intensiv purpurrot, Anilinblau dunkelblau, die komplette Malloryfärbung läßt sie blau werden. Nach der Säurevorbehandlung fällt auch die Xanthoproteinreaktion positiv aus. Die Krystalle geben eine gute *Eigenfluoreszenz*, lassen sich aber mit Euchrysin fluorochromieren. Im Polarisationsmikroskop tritt eine deutliche, am übrigen tubulären Inhalt nicht festzustellende Doppelbrechung auf, welche die manchmal unregelmäßige Innenstruktur des Krystalls sehr schön deutlich werden läßt. Fett- und Amyloidreaktion sind negativ. Die bedeutungsvolle Frage also, ob die krystallinen Gebilde organischer oder anorganischer Herkunft sind, kann nach der kombinierten histologischen und mikrochemischen Analyse dahin beantwortet werden, daß ein zweifelsfreier organischer und zwar ein *eiweißartiger* Körper vorliegen muß; an den wahrscheinlich einheitlichen krystallinen Grundkörper ist ein nichtkrystallinisches Eiweiß angelagert, das erst zerstört werden mußte, um den krystallinen Rest gegenüber dem färbenden Agens reaktionsfähig zu machen.

Zu den inkonstanten Veränderungen an den Nieren gehören *Verkalkungen*, sie fanden sich nur in 6 von 11 Fällen. Kalkniederschläge wurden nachgewiesen intracellulär, in den Tubuluslichtungen und interstitiell. Meistens handelt es sich um feinkörnige Niederschlagsbildungen in den Tubulusepithelien oder an den interstitiellen Fasersubstanzen, seltener um Verkalkungen kleinerer Zellgruppen. Die in der Lichtung auftretenden Kalkeylinder sind meist zusammengesinterte, abgestoßene und mit Kalk imprägnierte Zellen; außerdem findet man vereinzelte gröbere Kalkkörner, die sich durch einen scharf doppeltkonturierten Rand auszeichnen.

In 8 von den 11 Fällen erwies sich auch das Interstitium verändert; neben verschieden starken Graden der Ödemisierung zeigte es entzündliche Infiltrate, meist gemischtzelliger histio-lymphocytärer Natur. Hin und wieder treten auch Leukocyten und Plasmazellen auf.

Das Wesentliche der mikroskopischen Nierenveränderungen sind somit: Kreislaufstörungen an den Glomeruli mit Regressionen an diesen, am tubulären System Veränderungen von verschiedener Ausprägung und vermutlich auch von verschiedener Bedeutung. Auf jeden Fall liegt der Tatbestand einer schweren *Glomerulonephrose* vor. Sie erhält ihr spezifisches Gepräge durch eine nicht unerhebliche *Erythrodiapedese*, wobei die Erythrocyten einem *ungewöhnlichen Zerfall* unterliegen.

Neben verschiedenen erythrocytären Degenerationsformen und Hämoglobin treten massenhaft dem abgebauten Blut entstammende *gelbbraune Körnchen* auf und in größerer Menge eigentümliche, aus solchen Körnchen sich aufbauende intratubuläre Bildungen. Dieses Blutabbauprodukt steht nach seinem fluoreszenzmikroskopischen Verhalten dem Porphyrin nahe, wenn es nicht sogar mit ihm identisch ist. Der reichlichen Eiweißausscheidung geht parallel die Bildung bisher unbekannter Krystalle, die Eiweißcharakter besitzen. Die Rückresorption von Erythrocytenschlacken, insbesondere von Hämoglobin, tritt in einem nennenswerten Umfange nicht ein. Histochemisch reagierendes Eisen ist sehr selten. Schließlich sind noch die Verkalkungen zu nennen, die allerdings keinen integrierenden Bestandteil bilden.

Das Besondere der beschriebenen Nierenerkrankung ist somit die Vergesellschaftung einer *glomerulären* und *tubulären* Nephrose mit einer erheblichen *glomerulären Hämorrhagie* und einem in ganz bestimmter Form sich äußernden *Erythrocytenzerfall*, wobei eigentümliche Produkte des Hämoglobinabbaues nachweisbar werden. Will man diese Nierenauffektion nach ihren führenden mikroskopischen Merkmalen mit einem Namen belegen, so scheint uns die Bezeichnung „*erythrolytische Glomerulonephrose*“ den Tatbestand am treffendsten zum Ausdruck zu bringen und eine Grenze zu ziehen gegen die Hämoglobinnephrose, eine bestimmt charakterisierte Nephrose im Sinne FAHRs. Die Bezeichnung hat außerdem den Vorzug, hinsichtlich der Ätiologie nichts vorwegzunehmen.

### III.

Es soll nun versucht werden, die nosologische Stellung der zunächst nur morphologisch umrissenen Nierenerkrankung zu beleuchten. Das geschieht am zweckmäßigsten durch die Gegenüberstellung mit anderen Nierenkrankheiten, die gestaltlich ähnliche oder verwandte Züge aufweisen.

Wie im deskriptiven Teil unserer Arbeit gezeigt, erhält die beschriebene Nierenerkrankung durch den Inhalt der Nierentubuli ihr besonderes Gepräge. Mit der Feststellung der Hauptmenge dieses Inhaltes als intratubulär entstandene erythrocytäre Abbauprodukte entstehen die Fragen nach dem Woher und Warum dieser Bildungen. Die Antwort auf die erste Frage ist verhältnismäßig einfach; die formal intakten Erythrocyten verlassen die Glomeruluscapillaren, treten als solche über in den BOWMANschen Raum und erscheinen in den proximalen Tubulusabschnitten, um dann dem geschilderten Zerfall entgegenzugehen. Diese Tatsache ist nicht etwa mit dem Hinweis auf das Mißverhältnis der relativ kleinen Zahl von Erythrocyten und der großen Menge davon herrührender Zerfallsprodukte abzutun, denn die Erythrocyten zerfallen außerordentlich schnell.

Nicht so leicht ist die Antwort auf das Warum des Erythrocytenzerfalls zu geben. Man wird hier zunächst nach Analogien suchen. Es ist bei keiner anderen Form der doch nicht seltenen Erythrodiapedese je etwas Ähnliches beobachtet worden. Das Hauptkontingent der Hämaturien stellen die entzündlichen Nierenerkrankungen und unter diesen die doppelseitigen hämatogenen Formen. Soweit in der Literatur Angaben über das Schicksal der Erythrocyten überhaupt gemacht sind, wird nie etwas Derartiges vermerkt; eigene darauf besonders gerichtete Untersuchungen haben allerdings bei einigen Fällen von sog. Herdnephritis feststellen lassen, daß gelegentlich die intracanaliculär auftretenden Erythrocyten Aufquellungen erfahren und sich andererseits auch zu etwa erythrocytengroßen bräunlichen Körnchen umwandeln. Auch bei den Blutungen aus der Niere auf nicht entzündlicher Grundlage wie bei Stauung oder wie sie etwa als Folge toxischer Einwirkungen bei der Diphtherie gefunden werden (STIEPEL, RANDERATH), wird von einem Erythrocytenzerfall nichts erwähnt.

Von der Tatsache einer die Erythrocyten nicht beeinflussenden Passage durch das Kanälchensystem scheint innerhalb der bisher bekannten Nierenaffektionen nur eine Erkrankung eine Ausnahme zu machen, und zwar die Eklampsieniere. TH. FAHR spricht in der zusammenfassenden Darstellung im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie von der *Gestationsnephrose* als einem wohlcharakterisierten Krankheitsbild, das sich auszeichnet „durch eine eigenartige Verbindung von Zirkulationsstörungen und toxisch bedingten Vorgängen“, morphologisch unterbaut durch „ganz überwiegend degenerative Veränderungen am Tubulus und Glomerulus“. Aus dem im einzelnen ziemlich bunten Erscheinungsbild der Eklampsieniere interessiert uns hier nur die eine Tatsache, daß bei ihr nicht nur die glomeruläre Diapedese von Erythrocyten, sondern auch der intratubuläre Zerfall derselben und das Auftreten von Hb-Cylindern vorkommen kann; in 17 von 31 Fällen konnte FAHR dies konstatieren.

FAHR sieht das Wesen der Gestationsnephrose — die sich nach ihm nur gradmäßig von der Eklampsieniere unterscheidet — in einer Toxikose, wobei den auftretenden Stoffen nicht nur vasokonstriktorische, sondern auch toxische Eigenschaften zukommen sollen. Daß dem Eklampsiegift auch toxische Eigenschaften anhaften, glaubt FAHR gerade aus der Blutschädigung schließen zu dürfen, mit der Vorstellung der kombinierten Wirkungsweise des Toxins stellt sich FAHR in Gegensatz zu VOLHARD, welcher alle Erscheinungen durch Spasmen zu erklären versucht. Daß das hypothetische Gift zu einer Blutschädigung führen kann, entnimmt FAHR der gelegentlichen Beobachtung des Zusammenfließens von Erythrocyten zu „einer eigentümlichen lackartigen Masse“ innerhalb der Gefäße. Diese intracapilläre Erythrocytenschädigung — anscheinend nur in den Glomeruluscapillaren vorkommend — erklärt FAHR mit der Gefäßkontraktion und der längeren Verweildauer des Giftes im Glomerulus, durch den das Gift ja ausgeschieden werde. Hinsichtlich des weiteren Schicksals des geschädigten Blutes



hat FAHR offenbar nur die gewöhnlichen Hb-Cylinder auftreten sehen. RANDE-RATH beschreibt diesen Vorgang etwas genauer; er sah bei der Eklampsieniere in manchen Kanälchenlumina mehr oder weniger reichlich Erythrocyten, die in den Schaltstücken und Schleifenteilen eine allmähliche Auflösung und ein Zusammenfließen zu kompakten Hb-Cylindern zeigen. Nirgends aber ist von dem auffälligen Umbau des Hb-haltigen Tubulusinhaltes die Rede.

Ebensowenig wie die Eklampsieniere scheint auch die Mehrzahl der hämoglobinämischen Nephrosen etwas mit unserem Krankheitsbild morphologisch gemein zu haben. Die Hb-Nephrose verdankt ihre Entstehung in der Hauptsache Blutgiften aus der belebten und unbelebten Natur, sie kommt ferner bei Verbrennungen und Erfrierungen vor.

Neuerdings scheint FAHR auch die Gestationsnephrose hierher zu rechnen; unseres Erachtens zu Unrecht, denn die bei den anderen Ursachen vorhandene und zur Entstehung der Hb-Nephrose notwendige Hämoglobinämie liegt — wie sich aus dem oben Gesagten ergibt — dabei nicht vor. Wie dem auch sei, die Beschreibungen der Hb-Nephrose stimmen mit unseren Befunden nicht überein, eigene experimentelle Untersuchungen, die die Hämolyse zum Gegenstand hatten (MASSHOFF), haben keine morphologische Analogie zu unseren Nierenfällen ergeben.

In diesem Zusammenhang verdient eine eigene Sektionsbeobachtung (Sekt.-Nr. 92/46) Erwähnung; sie betrifft eine 26jährige Frau, die sich mit „Cillit“, einem Essigsäure und Ameisensäure enthaltenden Mittel, vergiftet hatte. Am vierten Tage nach der Vergiftung machten sich Zeichen der Urämie bemerkbar. Ihr erlag die Kranke am sechsten Tage nach einer mittlerweile eingetretenen Anurie. Vom Eintritt der Urämie ab war der bislang neutral reagierende Harn alkalisch. Die Obduktion ergab eine schwere Verschorfung der oberen Speisewege, des Magens und Duodenums, schwere Degenerationen an Leber und Herz und eine ausgesprochene hämoglobinurische Nephrose. Aus dem mikroskopischen Befund interessiert hier nur die Niere. Sie zeigt erhebliche degenerative Veränderungen an den Glomeruli und Tubuli und massenhaft cylinderförmig angeordnete Blutschlacken von inhomogenem Aussehen und mit der Eigentümlichkeit der Umlagerung zu bandartig geformten Cylindern. Die vorwiegend körnelig zusammengesetzten Cylinder bestehen aus blaßrötlich, in den tieferen Nierenabschnitten mehr bräunlich gefärbten Granula, in den distalen Tubulusteilen sind die rötlichen Körnchen fast ganz geschwunden, es herrschen hier die zunehmend brauner gefärbten vor; außerdem reichliche Eiweißbeimengungen. Die aus braunen Körnchen bestehenden Cylinder beschreibt übrigens schon MARCHAND in seiner Arbeit über die Intoxikation durch chlorsaure Salze. Die sepiabraune Farbe, die schon makroskopisch die Nieren kennzeichnet, soll durch Methämoglobin hervorgerufen sein.

Dieser Fall einer exogen bedingten Hämolyse zeigt also gewisse Ähnlichkeiten im Verhalten des Tubulusinhaltes mit unseren Nieren. Offensichtlich handelt es sich aber nur um ein auf die Niere bezogen topisch gleichartiges Symptom bei ursächlich doch verschiedenen Affektionen.

Mit der Zunahme der Transfusion als therapeutischer Maßnahme beobachtet man in seltenen Fällen harmlose Hämaturien, aber auch folgenschwere Niereninsuffizienzen. Ergeben sich nun aus der Transfusionsnephropathie Beziehungen zu unseren Beobachtungen? Ätiologisch könnte bei einigen wenigen Fällen an solche Beziehungen gedacht werden, aber bei dem Gros unserer Kranken kommt eine Transfusion ursächlich gar nicht in Frage. Dem für unser ganzes Material einheitlichen Nierenbild stehen die sehr wechselvollen posttransfusionellen Nierenbefunde gegenüber. Soweit es sich um echte hämolytische Vorgänge handelt, gilt das für die Hb-urische Nephrose Gesagte. BAKER und DODDS erblicken den Grund für diese Nephropathie nach experimentellen Untersuchungen in einer Präcipitation des Hb in den Tubuli, die nur vor sich geht, wenn der Farbstoff mit dem sauerreagierenden Harn in Verbindung tritt, und ausbleibt bei alkalischer Reaktion des Harnes. DE GOWIN, WARNER, RANDELL bestätigten die Ergebnisse von BAKER und DODDS, kommen aber zu dem Schluß, daß die am Tier gewonnenen Resultate nur für einen Teil der sehr verschiedenartig aussehenden menschlichen Fälle zutreffen könne, daß vielmehr ein nephrotoxischer Prozeß unabhängig von der Tubulusblockade die Niereninsuffizienz bewirke. Hinsichtlich der pathogenetischen Bedeutung der Transfusionsnephropathie hat MASSHOFF sich kürzlich im Rahmen einer Arbeit für die Fiat-Review of German Pathology geäußert. Dabei ergeben sich gewisse verwandte Züge, obwohl histologisch die hier zu diskutierende Nierenerkrankung mit keinem der bekannten Bilder der posttransfusionellen Niere übereinstimmt.

Anders liegen die Dinge bei einer Nierenaffektion, die in den letzten Jahren des Krieges besonders von sich reden machte: die myoglobininurische Nephrose. Sie wurde 1941 im englischen Schrifttum als bislang unbekannte Erkrankung klinisch und pathologisch-anatomisch beschrieben und als „Crush kidneys“, „Crush injury“ oder „Crush-syndrome“ bezeichnet (BYWATERS und BEALL, BYWATERS und DIBLE). Die englischen Autoren übersahen zunächst, daß Mitteilungen über gleichartige Veränderungen schon aus der Zeit des ersten Weltkrieges von deutscher Seite vorliegen [FRANKENTHAL, HACKRADT, BREDAUER (s. GROLL), MINAMI]. HADFIELD und GARROD weisen in einem zusammenfassenden Artikel kürzlich mit einem Teil der früheren deutschen Arbeiten aus der Zeit 1914—1918 auf das deutsche Primat hin. Die ersten anatomischen Veröffentlichungen während der Zeit des zweiten Krieges stammen in Deutschland von SELBERG, FAHR (einschließlich der Beobachtung von BANIECKI und KRÖTZ), BRASS, ROTHMANN und schließlich von SCHÄUFFELE. Auf die besondere Beobachtung von BÜNGELER sei hier nur am Rande hingewiesen.

Das Krankheitsbild ist in all diesen Fällen ziemlich gleichartig; nach einer kürzeren oder längeren Kompression muskelreicher Extremitätenteile, wie sie besonders nach Verschüttungen vorzukommen pflegen, machen sich nach der Ber- gung charakteristische lokale und allgemeine Erscheinungen geltend. Die ge- quetschte Gliedmaße ist zunächst livid und kalt, wenig schmerzhaft, hypoästhe- tisch und wird bald von größer werdenden Bläschen bedeckt. In den nächsten Stunden zeigt sie eine in den folgenden 2—3 Tagen sich steigernde Anschwellung durch ein schmerzloses und extrem hartes Ödem. Parallel damit entwickeln sich schwere allgemeine Zeichen, ein bedrohlicher Schockzustand und eine schnell zunehmende Bluteindickung. In diesem Zeitpunkt stellen sich die ersten Nieren- symptome ein, die zunächst gelassenen Urinportionen sind extrem sauer, selten rötlich, meist von rötlichbrauner Farbe und enthalten ein schwärzlichbraunes Pigment. Die Pigmentausscheidung dauert 24—48 Stunden, nimmt dann all- mählich ab, während die Ausscheidung von Epithelien und granulierten Cylindern zunimmt. Die sich zusehends vermindern Harnmenge enthält außerdem ver- mehrtes Kalium, Kreatin und reichlich Eiweiß, schließlich versiegt die Harn- produktion. Um den sechsten bis siebten Tag verschlechtert sich der Allgemein- zustand rapid, die Kranken werden unruhig, bekommen Krämpfe, klagen über Kopf- und heftige Lendenschmerzen, Aufstoßen, Erbrechen und gelegentlich Diarrhoe. Der Blutdruck steigt an, im Blut stellt man eine beträchtliche Rest-N- Erhöhung und einen Anstieg des Kaliums und des anorganischen Phosphors fest. Etwa am achten Tag tritt, sofern unter Polyurie keine Erholung sich eingestellt hat, plötzlich oder unter urämischem Bilde der Tod ein. Die Nierenveränderungen dieses Krankheitsbildes, die ausführlich von BYWATERS und BEALL wiedergegeben sind, entsprechen weitgehend den von uns beschriebenen Befunden, sie stimmen im wesentlichen auch mit denen der deutschen Autoren überein.

Über die Entstehungsweise der „myoglobिनurischen Nephrose“ ist lebhaft diskutiert worden, auch heute besitzen wir über dieselbe keine hinreichend ge- stützten Kenntnisse. Um eine Lücke im deutschen Schrifttum zu füllen, soll darüber nachfolgend kurz berichtet werden. Ein gutes, zusammenfassendes Referat gaben HADFIELD und GARROD kürzlich (1947) in den „Recent advances of Pathology“ mit Berücksichtigung der einschlägigen englischen und ameri- kanischen Literatur. Nach dem englischen Schrifttum hat man zunächst daran gedacht, daß die Hypotension verantwortlich für die Niereninsuffizienz zu machen sei, dann gab man der Vermutung Raum, daß eine Blutübertragung und eine darauf zurückführbare Hämolyse in Frage komme, aber die Erkrankung hat sich auch eingestellt, ohne daß eine Transfusion vorausgegangen war. BYWATERS brachte die Nierenerscheinung in Verbindung mit Stoffen, die aus den nekroti- sierten Muskeln frei werden und schob vor allem dem Myoglobin die Schuld zu. In Untersuchungen mit der Ultrazentrifuge konnten Stoffe von der Natur des Myoglobins identifiziert werden. Dieses Myoglobin geht schnell in das Blut über und wird nicht weniger schnell im Urin ausgeschieden werden. Dabei wird es, vorausgesetzt, daß es auf ein saures Milieu in der Niere stößt, in unlöslichen Körnchen ausgefällt, eine Analogie zu den Befunden von BAKER und DODDS für das Hb. BYWATERS untersuchte die einer längeren Kompression ausgesetzt gewesene Muskulatur und stellte fest, daß sie 75 % ihres Farbstoffes, 74 % ihres Phosphors, 60 % ihres Kaliums und 70 % ihres Kreatins verloren hatte. Das Auftreten dieser Substanzen im Urin in den ersten Stunden ließ sich gut mit den analytisch gewonnenen Ergebnissen in Einklang bringen. BYWATERS und STEAD versuchten im Experiment die Nierenschädigung zu erzeugen durch Injektionen von muskelfarbstoffhaltigen Lösungen; normale Kaninchen vertragen das an- standslos, die Injektion von Myoglobin nach Kompression eines Beins kann eine Schädigung der Niere nach sich ziehen. Haben die Kaninchen einen sauren

Urin, so stellt sich nach der Injektion eine viel schwerere Nierenstörung ein, ein Sechstel der Tiere geht an Urämie zugrunde. In diesem Falle kommt es auch zu einer deutlichen Retention von Pigment in der Niere. Die Zufuhr von Kaninchenmuskelextrakten verläuft negativ, auch wenn der Harn sauer ist, wahrscheinlich weil der Kaninchenmuskel myoglobinfrei ist. Anfänglich geneigt, der Pigmentblockade die primäre Rolle für die Anurie zuzuerkennen, nimmt BYWATERS auf Grund seiner Experimente später eine direkte Wirkung toxischer Substanzen auf die Niere an. Auch EGGLETON, RICHARDSON, SCHILD und WINTON halten die toxische Einwirkung für die Anurie für wichtiger als die Pigmentpräzipitation. Die Pathogenese des Schocks beim Crushsyndrom studierten DUNCAN und BLALOCK an Hunden und machen die lokale, an der lädierten Gliedmaße sich einstellende Plasmaexsudation für den Schock verantwortlich.

BRASS hat die akuten, mit schwerem Muskelzerfall einhergehenden Myopathien bei Mensch und Tier zusammengestellt und für eine große Zahl dieser Fälle als charakteristisches Syndrom hämolytische Vorgänge, oligurisch-anurische Erscheinungen und bedrohliche Kreislaufschwäche bezeichnet. Die Ausfällungen von Farbstoff in den Tubuli als Ursache der Nierenfunktionsstörung lehnt auch er ab. Die myoglobinurische Niere bei Muskelzerfall rechnet BRASS ihrem Wesen nach zum extrarenalen Nierensyndrom NONNENBRUCHS.

In einer jüngeren Arbeit über die seröse Nephritis vertritt TH. FAHR den Standpunkt, daß diese Form der Nierenerkrankung einen wichtigen Faktor bei der Entstehung der Oligurie und Anurie darstelle, sei es, daß sie selbständig oder in Komplikation mit anderen Nierenerkrankungen aufträte. Dabei denkt FAHR vor allem an die mit Oligurie oder gar mit Anurie vergesellschafteten Fälle von Hämoglobinurie, bei denen sich keine eindeutig verwertbaren Beziehungen zwischen Hb-Präzipitation und Nierenversagen zu erkennen gaben, und FAHR möchte jetzt den Grund für die Anurie in der serösen Nephritis sehen. Auch seinen Fall von Verschüttungsniere sowie den von BANIECKI und KRÖTZ und einen der SELBERG'schen Fälle zählt er zu dieser Kategorie.

In einer neuesten Veröffentlichung weisen die englischen Autoren TRUETA, BARCLAY, FRANKLIN, DANIEL und PRICHARD darauf hin, daß auch andere Schäden außer dem Crush-injury und der traumatischen Anurie zu Erkrankungen führen können, welche sowohl funktionell wie morphologisch der Crushniere ähnlich sind; dabei werden Bluttransfusion, Hyperemesis, septischer Abort, unfallbedingte Blutverluste, WEIL'sche Krankheit, Sulfonamidschäden, Schwarzwasserfieber und Cholera genannt und jeweils mit Beispielen aus der Literatur belegt.

RÖSSLER veröffentlichte einen Fall von postoperativer Anurie nach Totalexstirpation des Uterus mit dem ungewöhnlichen Bilde der akuten serösen Nephritis und „laminärer“ Nephrose. Im Vordergrund steht mikroskopisch das Ödem der Rinde und die Läsion der aufsteigenden HENLE'schen Schleife, hier löst sich der Epithelschlauch von seiner Basalmembran ab und wird ineinandergeschoben im nächsttieferen Abschnitt gefunden. Neben den eosinophilen Epithelmassen finden sich auch homogene, hyaline oder kolloide Ausgüsse in den Tubuli. Da der Kranken während der Operation etwa 30—40 g Eubasinpuder in das Wundgebiet eingestreut waren, bewegen sich die differentialdiagnostischen Überlegungen RÖSSLER in 2 Richtungen: Ist die Anurie reflektorisch bedingt oder auf toxischer Grundlage durch Vergiftung mit Sulfonamid entstanden? Die größere Wahrscheinlichkeit spricht nach RÖSSLER für die letztere Annahme, da klinische und einige pathologisch-anatomische Beobachtungen — allerdings nicht in der beschriebenen Form — über das Vorkommen von akuter Niereninsuffizienz durch Sulfonamide zur Verfügung stehen, während es an pathologisch-anatomischen Unterlagen für die reflektorische Anurie noch mangelt. Wir verweisen

aber hierzu auf die noch zu besprechenden neuen Arbeiten von TRUETA und Mitarbeitern. Nach einer Zusammenstellung von WILDBOLZ erfolgte in 20 Fällen die tödliche Anurie infolge mechanischer Blockade der ableitenden Harnwege durch Ausrystallisationen. In einen eigenen Fall von länger dauernder Oligurie sahen wir eine offenbar seltene reichliche Kristallbildung in den Sammelröhrchen im Bereich der Papillenspitzen der Niere (S.-Nr. 491/46). BERGSTRAND vergleicht in einer neueren Arbeit die Nierenschädigung beim Crushsyndrom mit denen, die durch Sulfathiazol hervorgerufen sind und kommt zu dem Schluß, daß sie sich entsprechen, gerade hinsichtlich der Lokalisation im distalen Teil des Nephrons und des fokalen Charakters der tubulären Schädigung.

Aus der vorstehenden Besprechung lassen sich einzelne Formen herausfinden, die teils obligat, teils fakultativ durch 2 anatomische Merkmale, die Nephrose und Hämoglobinurie, und ein klinisches Zeichen, die Anurie bzw. Oligurie, verknüpft sind. Zu diesen gehört als Erkrankung kat'exochen die Myoglobinnephrose, dazu können ferner einzelne Fälle von Hb-Nephrose (siehe eigene Beobachtung) und wohl auch die RÖSSLESche Beobachtung gezählt werden. Diese Ähnlichkeiten beziehen sich jedoch nur auf das anatomische und funktionelle Erscheinungsbild, nicht aber auf die Ätiologie, deren kennzeichnendes Merkmal gerade die Divergenz ist. Die übrigen, klinisch mit Oligurie oder Anurie verlaufenden Nephrosen, beispielsweise die Plasmocytomniere, sind von untergeordnetem Interesse. Das hervorstechende klinische Zeichen auch unserer Fälle ist eine Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie, verschiedentlich unter dem Bilde der echten Urämie verlaufend. Rein gestaltlich könnte man unsere Nephroseform der Nephrohydropse EHRICHs zurechnen. Hinsichtlich des Zustandekommens der Niereninsuffizienz aber und der Bedeutung der Bildung fester Cylinder im Kanälchensystem möchten wir eine ursächliche Verknüpfung in dem Sinne, daß die Cylinder die Insuffizienz im Gefolge haben, ablehnen und uns auch für unsere Fälle der Deutung anschließen, die BRASS nach ausgiebiger Diskussion über diesen Gegenstand der Plasmocytomniere gegeben hat, d. h. daß die Nierenstörung primär extrarenal bedingt ist. NONNENBRUCH hat dies unter dem extrarenalen Syndrom zusammengefaßt. Das gleiche Syndrom legt nun BRASS auch der Myoglobinnephrose zugrunde mit dem ausdrücklichen Hinweis auf die parallelen Züge, die sie mit der BENCE-JONES-Niere aufweist. Die englischen Autoren haben, wie schon dargelegt, die Anschauung der mechanischen Abflußbehinderung zugunsten der Annahme einer nephrotoxisch wirkenden Substanz fallengelassen (EGGLETON 1944 und HADFIELD und GARROD 1947). Für unsere Fälle möchten wir für die Niereninsuffizienz und für das Auftreten zahlreicher intratubulärer fester Bildungen mit BRASS den Standpunkt vertreten, daß es sich hierbei in der Hauptsache um ein Symptom einer *vor der Niere* sich abspielenden Störung handelt. Für den Morphologen ergeben sich allerdings sehr beträcht-

liche Schwierigkeiten bei dem Versuch, das extrarenale Syndrom als eine Sammelbezeichnung für wahrscheinlich funktionell höchst komplex zusammengesetzte Vorgänge zu erfassen; denn z. B. in dem Falle der durch Hämolyse bedingten Anurie ist in der Hämolyse doch erst ein Glied aus der kausalen Kette, die schließlich zur Niereninsuffizienz führte, ermittelt, das gleiche läßt sich wohl auch für die aus dem Muskelzerfall freiwerdenden Abbauprodukte beim Zustandekommen der Myoglobinnephrose sagen.

Wir glauben somit gezeigt zu haben, daß, gestaltlich betrachtet, unsere Nierenfälle mit der Myoglobinnephrose eine weitgehende Übereinstimmung besitzen und daß darüber hinaus, funktionell gesehen, verwandte Beziehungen noch weiterreichen. Im nun folgenden Abschnitt wollen wir versuchen, aus der klinischen und morphologischen Gesamtschau ein Bild der Pathogenese zu entwerfen unter Bezug auf die Myoglobinnephrose, zumal auch sie von einer Hämorrhagie in die Tubuli begleitet ist, über deren Bedeutung allerdings die Untersucher bei der Besprechung der Myoglobinnephrose sich weitgehend in Schweigen hüllen.

#### IV.

Wenn man die anamnestischen und klinischen Erhebungen unserer Fälle einer Analyse zu unterziehen versucht mit dem Ziel, daraus Anhaltspunkte für die Pathogenese und die nosologische Stellung der Nierenaffektion zu gewinnen, so überrascht deren Buntheit und Uneinheitlichkeit. Bei allen Fällen erscheinen die verschiedenartigsten akuten und chronischen Grundleiden wie Unfälle, Infekte, Tumoren und anderes, im Verlauf dieser Erkrankungen und offenbar in Abhängigkeit von ihnen entwickelt sich die schwere Nierenläsion; dafür, daß sie spontan und selbständig auftritt, läßt sich außer bei dem eigenartigen Fall 3 aus den uns vorliegenden Unterlagen nirgends ein Anhaltspunkt gewinnen. In den klinischen Verläufen erscheinen jedoch gemeinsame Züge in Form der mehr oder weniger akut einsetzenden Symptome einer gestörten Nierenfunktion. Quantitativ und qualitativ sind sie — soweit Angaben darüber überhaupt zu erhalten waren — jedoch unterschiedlich. Einige Male ist das Krankheitsbild eingegangen mit Oligurie und Anurie, häufiger haben Ausscheidungen von zum Teil größeren Eiweißmengen, eine Cylindrurie, Hämaturie und Leukocyturie an den Nieren einen Schaden klinisch angezeigt. In 4 Fällen (5, 8, 10, 11) hat man bei klinisch manifester Niereninsuffizienz den Blutchemismus untersucht und dabei Anstiege von Harnstoff, Rest-N, Kreatin und Xanthoprotein festgestellt. Das Verhalten des Blutdruckes ist nicht eindeutig, nennenswerte Erhöhungen sind jedenfalls nicht aufgetreten. Sehr bemerkenswert sind jene Fälle, die klinisch offenbar keinerlei Zeichen einer Nierenstörung zeigten (Fall 2

und 9). Bei den Fällen 2 und 9 ist man geneigt, in der Transfusion ein wesentliches ursächliches Moment zu erblicken, um so eher als in Fall 2 die erste Blutübertragung wegen Unverträglichkeit abgebrochen werden mußte. Wie problematisch aber ihre Rolle ist, zeigt Fall 9, bei welchem Kreislaufstörung, Atemnot und Unruhe, vermutlich als erste Zeichen der beginnenden Niereninsuffizienz, nach einer komplikationslosen Operation erst die Indikation zur Transfusion abgaben. Die Symptome, die dem Todeseintritt vorausgehen, stimmen in allen Fällen ziemlich überein, der Tod kommt meist plötzlich und unerwartet, Atemnot, Kreislaufschwäche leiten ihn ein, nicht selten vergesellschaftet mit Benommenheit, motorischer Unruhe und tonisch-klonischen Krämpfen auch bei den nicht unter dem Bilde der Urämie verlaufenden Fällen. Sichere Anhaltspunkte für Schädigung durch ein bestimmtes Medikament, in erster Linie wäre an Sulfonamide zu denken, ergeben sich in keinem Fall, wenn nicht vielleicht in Fall 7.

Die Einheitlichkeit des Krankheitsgeschehens, das beim Crushsyndrom fast gesetzmäßig gegeben ist durch das auslösende Trauma, durch ein wohl gekennzeichnetes, klinisches und anatomisches Symptomenbild, wird hier vermißt; die beschriebenen, der Crushniere weitgehend entsprechenden Veränderungen stellen sich also im Verlaufe verschiedenartigster Grundkrankheiten als sekundäre Affektionen ein, ohne bestimmte Beziehungen zu der Vorgeschichte und zum Grundleiden zu erkennen zu geben. Die sog. Myoglobinnephrose als unmittelbare Folge der traumatischen Muskelläsion scheint ihres spezifischen Charakters mit der Feststellung entkleidet zu sein, daß die für sie als charakteristisch geltende Nierenerkrankung auch andere Krankheiten begleiten und komplizieren kann.

Dennoch ist ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen, der unsrigen und der Crushniere, vorhanden. Bei dieser ist das Myoglobin, aus dem zerstörten Muskel kommend, im Blute vorhanden und wird durch die Niere ausgeschieden. Ob es selbst dabei die Niere so schädigt, daß alle morphologische und funktionelle Symptomatik damit entsteht, soll vorerst nicht diskutiert werden, wir möchten es für fraglich halten. Bei der erythrolytischen Nephrose aber treten morphisch intakte Blutkörperchen durch die Glomeruli, um *erst* im Tubulus einer charakteristischen Lyse anheim zu fallen, die zu hämoglobinogenen Abbauprodukten im Tubulus führt. Die sich dann anschließenden oder diese Vorgänge begleitenden Veränderungen sind denen der Crushniere gleich.

Die klinischen und morphologischen Zeichen der Niereninsuffizienz entwickeln sich also nicht als zwangsläufige Folge bestimmter Krankheiten, vielmehr können — wie unsere Fälle zeigen — verschiedene Grundkrankheiten die Voraussetzungen für sie schaffen, sie sind nur

beim Crushsyndrom scheinbar obligat durch einen bestimmten Vorgang gegeben.

Läßt sich nun etwas über die Voraussetzungen zur Erkrankung in unseren Fällen aussagen? Die klinischen Erhebungen geben keinen verwertbaren Aufschluß, und man fragt, ob aus dem übrigen Sektionsergebnis irgendwelche Schlüsse zu ziehen sind. Hier muß gesagt werden, daß nur ein Teil des Materials vollständig von uns untersucht und ausgewertet werden konnte, für den anderen standen uns größtenteils nur für die mikroskopische Diagnostik brauchbare Teile zur Verfügung, weshalb es an der wünschenswerten Vollständigkeit mangelt. Dennoch gibt unseres Erachtens das vorliegende Material einige wichtige und aufschlußreiche Hinweise.

Mit Konstanz wird bei allen von uns selbst sezierten Fällen eine *feuchte Hirnswellung* meist stärkeren Grades gefunden, desgleichen in einem außerhalb sezierten Fall. Histologisch fanden sich zum Teil hochgradige Plasmaaustritte in die pericapillären Räume, einmal mit Blutungen und kleinen Erweichungen verbunden. Die Capillarschädigung wird in den meisten Fällen auch an anderen Organen offenbar, in erster Linie an der *Leber* und am *Herzen*, und sie ist vielfach verknüpft mit degenerativen Parenchymschäden. Das zeigt sich besonders am Herzen, welches neben Ödemisierungen, fleckförmigen und diffusen Verfettungen, hyalinscholligem Zerfall sogar kleine Nekrosen aufweisen kann. Die Histiocytenproliferation darf als zu diesem Bild gehörig betrachtet werden; die in einem Fall beobachtete perivasculäre lympho-leukocytäre Infiltration geht wahrscheinlich ursächlich auf die infektiöse Grunderkrankung zurück. Schwer deutbar sind die zum Teil in beginnender Organisation begriffenen miliaren Nekrosen im Fall 8. Dieser Befund könnte im Sinne einer anamnestic angegebenen, aber sonst nicht verifizierbaren CO-Vergiftung verwertet werden.

Nicht minder erheblich sind die Befunde an den Lebern, ganz abgesehen von den zweimal nachweisbaren schweren chronischen Lebererkrankungen, denen jedesmal ein primärer dystrophischer Prozeß zugrunde lag. Der einmal im klinischen Bericht (Fall 4) angegebene Ikterus hatte keine hepatocelluläre Grundlage. In der Hauptsache aber handelt es sich in der Leber um akute Schädigungen in Form des pericapillären Ödems und der Leberzellregressionen, das Ödem ist teilweise auffallend stark und bereits makroskopisch erkennbar, in einem Fall hat es bereits zum kollagenen Umbau der Gitterfasern geführt. Das Parenchym ist in den zentralen Teilen häufig getrübt, geschwollen, dissoziiert, verfettet und in 2 Fällen kommt es zur Nekrose von einzelnen Zellen der Leber bis zum Untergang ganzer Läppchenzentren. Die Erythrophagocytose der KUPFFERSchen Sternzellen



scheint uns noch des Hinweises wert, sowie eine sehr häufige Siderose, teils in Stern-, teils in Lappchenzellen, beides auch in der sonst nicht auffällig veränderten Milz nachweisbar. Dieser Tatsache würde an sich keine Bedeutung zuzumessen sein, wenn es sich nur um post-transfusionelle Zustände handelte, sie gewinnt aber dadurch an Interesse, daß die Siderose und Erythrophagocytose auch bei nicht transfusionsbehandelten Fällen auftritt.

Zusammenfassend läßt sich also aus dem anatomischen Gesamtbefund sagen, daß eine capillar- und parenchymschädigende Noxe vorgelegen haben muß und daß mit der Möglichkeit einer Blutschädigung zu rechnen ist.

Aber es erhebt sich nun die wichtigste Frage, wie diese Erscheinungen mit der zum Tode führenden Nierenerkrankung verknüpft sind. Sind sie eine Folge oder Ursache derselben oder sind sie jener genetisch gleichgestellt? Da das pathische Geschehen an den Nieren ebenfalls an den glomerulären Capillaren beginnt, scheint die Annahme begründet, daß es sich bei den geschilderten Verhältnissen um den Ausdruck einer allgemeinen und gleichzeitig einsetzenden capillären Alteration handelt, die in der Niere nur ihr besonderes, an die Organfunktion und -struktur gebundenes Gepräge erfährt. Über die Ursache der Capillarschädigung ist nur eines sicher zu sagen, nämlich, daß die erhöhte Capillardurchlässigkeit auf endogene Ursachen zurückgeht, darüberhinaus kann man vorläufig nur Vermutungen äußern.

In dieser Hinsicht scheint unseres Erachtens noch das Blut die meiste Beachtung zu verdienen, zumal die Siderosen und Erythrophagocytosen in diese Richtung weisen. Gerade bezüglich der Erythrophagen sei auf M. B. SCHMIDT verwiesen, der darüber sagt, daß es bis heute ungewiß sei, ob der normale Blutabbau in der Milz mit der Bildung von blutkörperchenhaltigen Zellen beginnt, dagegen seien sie bei verschiedenen Infektionskrankheiten in der Milz zu finden (Typhus, Gelbfieber, Weil); ferner bei experimenteller Giftanämie (MINKOWSKI und NAUNYN, CODAMA, McLEE, LEPEHNE zit. nach M. B. SCHMIDT) und beim hämolytischen Ikterus (M. B. SCHMIDT). Die Erythrophagocytose spielt ferner, wie SCHALLOCK und MASSHOFF zeigen konnten, eine Rolle bei Bluttransfusionen.

In neueren Untersuchungen (MASSHOFF) haben wir das Vorkommen von ausgesprochen starker Erythrocytrophagie und Siderose bei den an alimentärer Intoxikation verstorbenen Säuglingen feststellen können, ohne daß Transfusionen von Blut, höchstens von Plasma und Periston, vorausgegangen waren.

Das Phänomen der blutkörperchenhaltigen Zellen ist außer bei Blutübertragungen kausal schwer zu ergründen. Wir haben uns gerade an Hand der Verhältnisse bei ernährungsgestörten Säuglingen

die Vorstellung gebildet, daß die normalen Korrelationen der Erythrocyten zu ihrem Medium, dem Plasma, eine Störung erfahren, derart, daß sie etwa ihres Plasmaschutzes verlustig gehen. In einer von L. FISCHER bearbeiteten Untersuchung hat MASSHOFF in der Tat die wesentlich stärkere Phagocytose von gewaschenen roten Blutkörperchen bei lokalem Blutabbau im Gegensatz zum Gesamtblut erwiesen. Vielleicht spielt diese Vorstellung auch für die erhöhte Erythrodiapedese durch die glomerulären Capillaren eine Rolle.

Was kann aber die morphogenetische Analyse der Nierenveränderungen aussagen über das Zustandekommen der Erkrankung und über die pathophysiologischen Vorgänge? Wir bezeichneten die Nierenaffektion als eine glomeruläre und tubuläre Nephrose mit einer glomerulären Hämorrhagie und einem bestimmten intratubulären Erythrocytenzerfall. Der Schwerpunkt liegt histologisch in der nephrotischen Komponente. Unter der zunehmend an Bedeutung gewinnenden Filtrations-Rückresorptions-Theorie lenkt sich damit das Augenmerk besonders auf die Glomeruli. Hier müßte das punctum fixum für die histologischen Nierenveränderungen liegen. Wir hoben schon hervor, daß die Glomeruli samt und sonders Abwegigkeiten aufweisen, daß diese funktioneller und morphologischer Art sind, diese in Form von Kreislaufstörungen, jene in Form von Degenerationen. Die Glomerulonephrose also ist hier der sichtbaer Ausdruck für eine gestörte, und zwar erhöhte Durchlässigkeit der Capillaren. Aber es erhebt sich die Frage nach den Ursachen der erhöhten Permeabilität. In einer zusammenfassenden Übersicht hat RANDERATH jüngst noch einmal darauf hingewiesen, daß die Funktionsstörung des Glomerulus der Entstehung des histologischen Befundes der Nephrose vorausgeht, und daß der Glomerulusschaden von den jeweils ausgeschiedenen Substanzen abhängig ist. Die Ausscheidung von Proteinen mit einer kleineren Teilchengröße als der von Serumalbumin (70000) geht für gewöhnlich histologisch ohne Erscheinungen an den Glomeruli vor sich. Zwar können nach RANDERATH auch akute Nephrosen mit glomerulonephrotischen Veränderungen einhergehen, doch ist für die chronische Nephrose die Glomerulonephrose, also der auch gestaltliche Schaden neben dem funktionellen, häufiger und regelmäßiger. Dabei kommen blutfremde Eiweißstoffe mit viel größerem Molekulargewicht zur Ausscheidung. ZOLLINGER hat die spontane und experimentelle Glomerulonephrose einer genauen morphologischen Analyse unterzogen und festgestellt, daß in der Infiltration der acellulären Glomerulusbestandteile mit Eiweißstoffen das Wesen der Affektionen zu erblicken sei und daß ihr die degenerativen Vorgänge erst nachfolgen. In Anlehnung an die RANDERATHSchen Deutungen kommt ZOLLINGER zu dem Schluß, daß „die Ursache sowohl der infiltrativen, der

degenerativen wie der spärlichen reaktiven Vorgänge bei der Glomerulonephrose in den durchtretenden (Blut-Urin) pathologischen Eiweißstoffen zu erblicken“ ist. Damit rückt die Glomerulonephrose aus dem Blickfeld einer primären Erkrankung der Nieren und wird nur noch zum Manifestationsort einer primär extrarenal gelegenen Störung. Wir haben keine Bedenken, diese Folgerungen auch auf unsere Fälle zu übertragen, ohne die Art der Störung, d. h. ihre primär toxische Natur oder einen Schaden im Plasmaeiweiß selbst festlegen zu wollen oder zu können. Unter Berufung auf einen Hinweis von FAHR nimmt ZOLLINGER selbst an, daß bei der Glomerulonephrose eine Toxinwirkung besonderer Art auf das Ausscheidungsorgan vorliege, daß durch die Schädigung der Basalmembran erst sekundär die Permeabilitätsstörung zustande komme, welche den Durchtritt von primär im Harn nicht erscheinenden Stoffen erleichtere. Demnach müßten also 2 Momente bei der Entstehung der Glomerulonephrose berücksichtigt werden: eine Toxinwirkung, die gleichsam erst die Permeabilitätsstörung vorbereitet und die Anwesenheit blutfremder Eiweiße. Es ist aber nicht recht einzusehen, warum das blutfremde Eiweiß nicht allein das Bild der Glomerulonephrose bewirken sollte, denn welcher Art sollte dann sonst die toxische Wirkung etwa beim Plasmacytom oder bei der Amyloidniere sein? Aber damit ist nicht gesagt, daß die eine Möglichkeit die andere ausschließt, es könnte doch ein toxischer oder ein Blutplasmaeiweißschaden vorliegen, die jeder für sich das gleiche Ergebnis herbeiführen würden. Wir pflichten aber RANDERATH durchaus bei, wenn er in dem histologischen Substrat der Glomerulonephrose die Folge und nicht die Ursache des Eiweißdurchtrittes durch die capillären Glomerulusepithelien erblickt.

Läßt somit der Nachweis einer Glomerulonephrose den glomerulären Durchtritt von Eiweiß vermuten, so fragt sich weiter, ob andere Befunde diese Vermutung zu stützen vermögen. RANDERATH hat in einer jüngst erschienenen Studie an Hand der Amyloidnephrose zu dieser Frage Stellung genommen. Im Auftreten hyaliner Tropfen sieht RANDERATH einen Beweis für die Ausscheidung plasmafremder Eiweißstoffe, er bezeichnet die Speicherung dieser Tropfen in den distalen Hauptstückepithelien als „paraproteinämische“, die in den proximalen, glomerulusnahen Kanälchenabschnitten als „polypeptidämische“ Nephrose. Die hyalinen Tropfen sind bereits in den Arbeiten von APITZ und BRASS über das Plasmocytom als Ausdruck einer bestehenden Paraproteinoase angesprochen und als tropfige Koazervate oder als Präkrystalloide bezeichnet worden. Nach RANDERATH resultiert die Koazervatbildung wahrscheinlich aus einer kolloidchemischen intracellulären Reaktion rückresorbierter nieder- wie hochmolekularer Eiweißkolloide mit denen des Zellprotoplasmas.

Was nun die Speicherung rückresorbierter Eiweißkolloide in unseren Fällen angeht, so finden sich die hyalinen Tropfen in der prägnanten Form nicht oder sind nur angedeutet. Dagegen recht häufig mehr oder weniger distinkte Körnchen verschiedener Größe vornehmlich in den Hauptstücken. Einen Teil dieser Körnchen, vor allem die nach MALLORY rot färbbaren, sind wir geneigt auf Hb zu beziehen, die ausbleibende LEPEHNE-Reaktion braucht unseres Erachtens nicht dagegen zu sprechen, vor allem, wenn man bedenkt, daß wahrscheinlich nicht reines Hämoglobin nach der intratubulär erfolgten Hämolyse gespeichert wird, sondern Mischungen mit anderen Eiweißstoffen. Neben diesen nach MALLORY konstant rot färbbaren Substanzen kommen in ebenfalls körniger Form andere zu Gesicht, die sich nach MALLORY und AZAN sehr verschieden färben lassen. Man darf daraus wohl kaum auf chemisch verschiedenartig strukturiertes Eiweiß schließen, sondern nur auf kolloidale Umlagerungen mit ständig sich ändernden Grenzflächenerscheinungen. In diesem Sinne sind wohl auch die von RANDERATH genannten Unstimmigkeiten bei den verschiedenen Autoren hinsichtlich der Färbbarkeit der hyalinen Tropfen zu verstehen.

Über den Ablagerungsort der besagten Körnchen lassen sich keine so präzisen Angaben machen wie es im Sinne der RANDERATHschen Postulierung wünschenswert wäre. Die Körnchenbildung tritt, allmählich an Intensität abnehmend, bis zu den Schaltstücken auf, die Mallory-rot färbbaren bevorzugen die proximalen Kanälchenabschnitte. Nach der RANDERATHschen Speicherungsskala sollte man darin einen weiteren Beweis für ihre Abkunft aus dem Hb herleiten dürfen, denn das Molekulargewicht des Hämoglobins (68000) kommt dem der Albumine (60000) sehr nahe. Wir stellen also fest, daß es im Verlaufe der Glomerulonephrose zu einer Tubulonephrose infolge Rückresorption einer kolloidalen Substanz kommt, über deren Natur sich weiterhin nichts aussagen läßt, als daß mit größter Wahrscheinlichkeit ein Teil derselben dem Hämoglobin entstammt.

Mit der Eiweißausscheidung muß auch die auffällige Krystallbildung in Verbindung gebracht werden. Dem Auftreten von Krystallen in den Nieren hat man in letzter Zeit erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt und es darf wohl seit den Untersuchungen von APITZ als gesichert gelten, daß in Plasmocytomnieren krystallinische Abscheidungen am häufigsten vorkommen. RANDERATH hat nun auch in einer größeren Zahl von Amyloidnephrosen Krystalle beschrieben und in Analogie zu den krystallinischen Ausfällungen bei der Plasmacytomkrankheit auch bei der allgemeinen Amyloidose auf das Vorliegen einer Paraproteinämie geschlossen. Es ist aber die Frage, ob es immer nur Paraproteine sein müssen, welche krystallisieren, und es ist ebenso

die Frage, was Paraproteine im Sinne der modernen Eiweißchemie des Blutplasmas eigentlich sind (COHN, EDSALL). Was die Krystalle unserer Fälle mit den bei den genannten Erkrankungen vorkommenden gemeinsam haben, ist die Lokalisation in den distalen Hauptstücken bis zu den Schaltstücken, also dort, wo nach RANDERATH wie bei Plasmocytomen und der Amyloidose die Rückresorption hochmolekularer Substanzen stattfinden soll. Daß sie mit den resorbierten Kolloiden etwas zu tun haben, geht auch aus intracellulären Ausfällungen hervor. Interstitielle und intravasale Krystallbildungen konnten wir dagegen nicht konstatieren, und es ergeben sich außerdem bemerkenswerte Unterschiede zu den Paraproteinämien hinsichtlich Aussehen und vor allem der färberischen Eigenschaften der Krystalle. Es wurde bereits auf die Schwierigkeiten hingewiesen, die sich infolge der mangelhaften Affinität zu Farbstoffen und chemischen Reagenzien ergaben. Ein derartiges Verhalten fanden wir bei organischen Körpern bislang noch nicht beschrieben. Die erst nach intensiver Säurebehandlung mögliche Anfärbbbarkeit bzw. mikrochemische Reaktionsfähigkeit des Krystallkernes führen wir auf den umhüllenden, nicht krystallinen Eiweißmantel zurück, der erst durch Säure abgewandelt werden mußte, um dann an dem krystallinen Zentrum einen einheitlichen färberischen und mikrochemischen Effekt erzielen zu lassen. Indes beweisen die chemischen und fluoreszenzoptischen Reaktionen die Eiweißnatur dieses krystallisierenden Stoffes. Es soll hier gleich gesagt sein, daß die Krystalle nicht etwa für die jetzt neu beschriebene Nierenerkrankung als spezifisch zu gelten haben. Wir fanden die gleichen Bildungen in den Nieren zweier uns von Prof. DIETRICH überlassenen Fälle von traumatischer Nephrose, ferner in einer eigenen Beobachtung einer Myoglobinnephrose nach ausgedehnter Starkstromverletzung. Damit ist aber die Zahl der Grundkrankheiten, die zu der eigenartigen Krystallbildung führen können, noch nicht erschöpft; denn nachdem unsere Aufmerksamkeit für derartige Bildungen geschärft war, begegneten sie uns auch bei 3 von 5 bisher genauer untersuchten ikterischen Nephrosen.

Schließlich bleibt noch die Bedeutung der glomerulären *Erythrodiapedese* als eines besonderen Merkmals unserer Fälle zu erörtern. Dabei handelt es sich um ein schwierig zu deutendes Symptom. Die bisherige Kenntnis der Glomerulonephrose berechtigt zur Unterscheidung einer akuten Form, etwa bei Hämolyse, Verbrennung, Ikterus und Schwangerschaftstoxikose, und einer chronischen, z. B. bei der Lipoidnephrose, bei Plasmocytom und bei der Amyloidose. Der letztgenannten Form wären, da nur gradweise und zeitliche Unterschiede bestehen, auch die gichtische und diabetische Glomerulosklerose zuzurechnen (SPÜHLER und ZOLLINGER, KOLLER und ZOLLINGER). Bei je einer

gichtischen und diabetischen Glomerulosklerose hat ZOLLINGER eine Mikrohämaturie beobachtet; sonst fanden wir keinen Hinweis für ihr Vorkommen bei chronischen Formen, auch bei der experimentell erzeugten (ZOLLINGER) wird Derartiges nicht angegeben. Häufiger sind indessen die glomerulären Hämorrhagien bei den akuter verlaufenden Glomerulonephrosen, ohne daß sie allerdings bei den bisher bekannten als eine besonders vorherrschende Erscheinung zu gelten haben. Davon macht nun unsere Glomerulotubulonephrose eine Ausnahme. In diesem Falle geht die Erythrodiapedese über ein einfaches akzidentelles Symptom hinaus und wird zum bezeichnenden Merkmal, daß dies klinisch nicht in der dem morphologischen Bilde entsprechenden Weise deutlich wird, liegt im wesentlichen darin begründet, daß mit der auftretenden Oligurie bzw. Anurie die Ausschwemmung verzögert oder verhindert wird und infolgedessen genügend Zeit für den intratubulären Zerfall der glomerulär ergossenen Erythrocyten gegeben ist. Wie die Erythrocyten die Glomeruli verlassen, kann man im histologischen Präparat im einzelnen erschen, nicht indessen, *warum*. Wir wiesen schon auf die bis zur Stase gehenden Zirkulationsstörungen in den Glomeruli und auf die verfolgbare Diapedese hin, es fragt sich nur, ob dabei ein Vorgang im Spiele ist, wie er für die akute Glomerulitis angenommen wird und eine Art elektiver Schädigung der Glomeruluscapillaren mit Austritt von Blutkörperchen bedingt, oder ob etwa schadhafte oder unnütz gewordene Erythrocyten in dem Ausscheidungsorgan abgefiltert werden, wie man das für manche Transfusionsfolgen annehmen darf, oder schließlich nur die glomeruläre Kreislaufstörung im Sinne der Prästase maßgebend ist. RICKER hat nun schon immer darauf hingewiesen, daß nicht das Gefäß allein (bzw. nach seiner Ansicht dessen Nerv) es sei, welches das Bild eines pathischen Vorganges bestimme (Relationspathologie und allgemeine Pathophysiologie von A. D. SPERANSKY), sondern das darin strömende Blut in seiner Gesamtheit und die Wechselbeziehungen zwischen beiden. SIEGMUND hat dies kürzlich in seiner Sprache auf die Leber und die Hepatitis angewandt. Auf die Niere als Ausscheidungsorgan bezogen, wird eine Betrachtungsweise dieser Art besonders dann wichtig, wenn es sich um die Erläuterung einer Störung dieses Ausscheidungsvorganges handelt. Daraus ergibt sich, daß Änderungen in der Durchströmung der Glomeruli Folgezustände einer unmittelbaren Störung an den Capillarschlingen oder auch Folgen der Blutzusammensetzung sein können. Häufig werden diese beiden Möglichkeiten wechselseitig verknüpft sein und sich in ihren Beziehungen nicht klar zu erkennen geben. Es muß aber durchaus mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß gestörte Bluteiweißverhältnisse, ohne primär toxisch zu sein, eine gesteigerte Permeation nach sich ziehen. Unklar bleibt lediglich

die Tatsache, warum außer Eiweißkolloiden auch eine erhebliche Menge von Erythrocyten austreten, ohne daß in nennenswertem Umfange andere Zellen sich daran beteiligen. Im Sinne der gegenseitigen Beziehungen von Blutkörperchen und Plasma und ihrer Störungen wäre eine primäre intravasale Störung an den Erythrocyten vorstellbar, welche ihre Permeation dann bewirkt.

Ist diese Hypothese richtig, dann würde eine „Unordnung“ im zirkulierenden Blut und die damit zusammenhängende gestörte Beziehung zwischen Plasma und Erythrocyten die Ursache für die Nierenveränderungen sein können. In diesem Zusammenhange sei auf die Untersuchungen von E. ALBRICH hingewiesen, der das MASUGI-Experiment an B-avitaminotischen Ratten ausführte und beobachten konnte, daß unter diesem B-Mangel schwerste glomerulonephrotische und tubulonephrotische Schäden schon mit sonst unterschwelligen Dosen von Nephrotoxin an den Rattennieren auftreten. Unter einer besonderen *Konstellation der Umstände* bewirkt hier also ein Toxin einen ganz besonders schweren Schaden am glomerulotubulären Apparat mit schweren Hämorrhagien; ein Hinweis darauf, daß auch ein den Glomerulus unmittelbar treffender Insult ein Bild der geschilderten Art bewirken könnte (EGGLETON). Das könnte außerdem einen besonders fraglichen und merkwürdigen Punkt in unseren Untersuchungen erklären helfen, der darin besteht, daß das von uns so ausgiebig im Laufe von etwa  $\frac{3}{4}$  Jahren gesehene Krankheitsbild jetzt wieder vollkommen aus unserem Beobachtungskreis verschwunden ist.

Hinsichtlich des Schicksals der ausgetretenen Erythrocyten ist eine Beobachtung von BINGOLD wichtig, welche zeigt, daß bei den Hämoglobinurien das Blut oder Hämoglobin auf dem Wege durch die Niere seine oxydative Zersetzung verhütende Katalase verlieren und — auf diese Weise schutzlos geworden — durch Oxydation zerstört und zu Penttyopent abgebaut werden kann. Ob ein Abbau dieser Art auch in den Nieren unserer Fälle stattgefunden hat, ist schwer zu entscheiden, die Möglichkeit scheint aber gegeben, wenn man die BINGOLDSchen Ergebnisse bei ähnlich gelagerten Fällen in Betracht zieht.

Es ist noch einmal mit Nachdruck darauf hinzuweisen, daß unsere Fälle mit einer Diapedese morphologisch intakter Erythrocyten einhergehen, letztere lösen sich jenseits der Glomeruli sehr bald auf und hinterlassen die vielfältigen, ausführlicher beschriebenen Fällungen mit den durch Fluorescenz nachweisbaren porphyrinartigen Körpern. Dieses Verhalten ergibt enge Beziehungen zu den intratubulären Ausfällungen bei der myoglobinurischen Nephrose, und man könnte deshalb geneigt sein, für diese Ausfällung gleiche Ursachen anzunehmen. Daß die Erythrocyten so schnell zerfallen, kann seinen Grund nur

darin haben, daß sie entweder bereits geschädigt und deshalb anfälliger sind, oder daß sie intratubulären Kräften ausgesetzt sind, die wegen der verlangsamten Passage genügend Zeit haben, auf diese einzuwirken. Dann müßten Fermentkräfte im Spiele sein, wobei man wieder an den Verlust der Katalase denkt. Für den durch Fermente bewirkten Abbau haben auch Untersuchungen von MASSHOFF einen erläuternden Hinweis gebracht, insofern es gelang, als einen der Unterschiede zwischen Transsudat und Exsudat in letzterem einen Stoff nachzuweisen, der intakte Erythrocyten abzubauen und ihr Eisen freizulegen vermag. Ein ebensolches Prinzip wurde auch im Urin und Liquor gefunden, ohne damit behaupten zu wollen, daß alle diese Stoffe identisch seien. Die Ergebnisse könnten aber manches aus unseren Nierenbefunden erklären.

Die Erythrocytenabbauprodukte in Form bandartig aneinander gereihter, bräunlicher Körnchen sind mit ziemlich kompakten eiweißreichen Cylindern oft innig vermenget und daraus geht hervor, daß außer Erythrocyten auch reichlich Eiweiß ausgeschieden und die tubuläre Verweildauer der ersteren damit beträchtlich verlängert ist. Das wird wieder den Abbau der Erythrocyten im Tubulus begünstigen. Es ist nur auffallend, daß so wenig Blutabbaustoffe in den Tubulusepithelien nachweisbar erscheinen. Vielleicht ist das damit zu erklären, daß in den proximalen Tubulusteilen der Erythrocytenzerfall erst beginnt und bis dahin noch keine resorptionsfähigen Stoffe freigemacht sind. Würde aber tatsächlich Hämoglobin durch die Nieren hindurchtreten, dann müßte eine stärkere Hb-Resorption feststellbar sein. Die Niereninsuffizienz wird von BRASS auf das extrarenale Nierensyndrom zurückgeführt. Dieses, eine Konzeption NONNENBRUCHS, besagt, daß leichtere und schwerere Funktionsstörungen der Nieren aus extrarenaler Ursache eintreten können. Aber zwischen funktioneller Störung und anatomischem Befund der Nieren kann ein offensichtliches Mißverhältnis bestehen und selbst bei tödlich verlaufender Anurie oder Oligurie die Niere anatomisch unverändert sein. Sind aber anatomische Nierenveränderungen vorhanden, so können sie nach NONNENBRUCH sekundär entwickelt sein, oder sie sind Ausdruck einer unmittelbaren Schädigung durch ein gemeinsames Agens, wie es für die Sublaminäre und die WEILSche Krankheit heute noch angenommen wird. Die Diagnose des extrarenalen Nierensyndroms ist in erster Linie eine klinische, der pathologische Anatom kann sie vielfach nur ex juvantibus stellen. Die Erfahrung hat aber gezeigt, daß bei hypochlorämischen Zuständen mit extrarenalem Nierensyndrom anatomisch das Bild der Kalknephrose, andererseits bei Salz-mangelzuständen, beim Coma diabeticum und beim hepatorenalen Syndrom mehr das Bild der sog. serösen interstitiellen Nephritis besteht, wobei wir die Frage



offenlassen wollen, was hierbei wirkliches Exsudat und was Transsudat ist. Wenn wir aber bei unseren Nieren im wesentlichen nur auf die autoptischen Ergebnisse angewiesen sind, so sprächen für einen extrarenalen primären Faktor zwei morphologische Tatsachen, eben die interstitielle seröse Nephritis und die renalen Verkalkungen. Der interstitielle Prozeß ist häufiger (in 8 von 11 Fällen) nachzuweisen, teils in Form reiner seröser Durchtränkung, teils kombiniert mit zelligen Infiltraten, die Verkalkungen fanden sich nur in der Hälfte, in 6 von 11 Fällen. Der letztgenannte Befund erscheint uns aber um so wichtiger, als er anzeigt, daß eine Störung des Mineralstoffwechsels vorgelegen haben muß. Über ihre Ursache können wir nur soviel aussagen, daß ein Salzverlust durch Erbrechen oder Diarrhoen nicht vorgelegen hat, in dem einzigen Fall 7, in dem Erbrechen ausdrücklich vermerkt ist, liegen keine Verkalkungen vor, spärliche Kalkablagerungen können allerdings in dem mit Durchfällen komplizierten Fall 4 festgestellt werden.

Die Blutkochsalzwerte sind uns nur von 2 Fällen bekannt, sie sind unwesentlich vermindert, indessen stellt der Chlorwert im Blut nach NONNENBRUCH (siehe auch BRASS) keinen verlässlichen Maßstab für das Bestehen eines Salzangelzustandes dar, denn auch bei stark negativer Chlorbilanz kann er seine normale Höhe behalten. Im Fall 8 mit einem Kochsalzwert von 513 mg-% blieben Verkalkungen aus, während im Falle 10 bei einem Wert von 585 mg-% solche nachgewiesen werden konnten.

Die im größeren Teil unserer Fälle gesehenen morphologischen Störungen des Mineralstoffwechsels sind Ausdruck des extrarenalen Geschehens. Aber eine zunächst noch ungeklärte Rolle spielt die seröse Nephritis; FAHR meint zwar, daß wir dieselbe als einen wichtigen Faktor „bei der Entstehung einer Oligurie und Anurie kennengelernt haben“, damit ist aber noch keineswegs gesagt, wie die Entstehung der serösen Nephritis zu erklären ist. Es will uns scheinen, daß auch sie nicht die primäre Ursache der Funktionsstörung der Niere ist, sondern bereits deren Folge darstellt. Auch die von H. SCHMIDT gegebene Deutung kann nicht recht befriedigen. Für FAHR erscheint die Erklärung des unmittelbaren Übertrittes des Exsudates aus den interstitiellen Capillaren in die Tubuli „einfacher“. Wenn die für das menschliche Auge „einfacheren“ Vorgänge nun keineswegs auch für die biologischen Tatbestände die einfacheren zu sein brauchen, so wäre für den vorliegenden Fall doch zu diskutieren, ob nicht die schwere Epithelschädigung und bandartige Abschlüpfung derselben in die Tubuli in einem dyshorischen Effekt im Sinne RÖSSLES ihre Ursache hat, aber ob dadurch die Anurie und Oligurie entsteht, möchten wir doch für sehr fraglich, ja fast ausgeschlossen halten. Aber in umgekehrter Weise steht zur Diskussion, ob durch den Epithelschaden nicht Stoffe in das Interstitium austreten, welche den Capillarschaden der serösen Nephritis erst hervorrufen. Wie dem auch sei, wir müssen

uns heute damit bescheiden, festzustellen, daß wir die Ursachen der serösen Nephritis noch nicht kennen.

Wir stellen also fest, daß die Zergliederung der Morphologie unserer Nieren in pathogenetischer Hinsicht ein prävalierendes extrarenales Geschehen mindestens wahrscheinlich macht. Dasselbe spielt sich offenbar im zirkulierenden Blut ab, führt zu Austritt von Plasma-eiweißen und Blutkörperchen und gibt wegen der einsetzenden Harnsperre und der dadurch bedingten längeren Verweildauer Veranlassung zum krystallinischen Ausfall des ausgeschiedenen Eiweißes, zu dessen Resorption in das Interstitium und zum Abbau des Blutes innerhalb der Tubuli. Dabei möchte uns der Begriff des so häufig gebrauchten Terminus extrarenal einer Präzisierung wert sein; denn wenn die englischen Autoren, besonders EGGLETON, heute geneigt sind, die Entstehung der Crushniere so zu erläutern, daß die autolysierten und heterolysierten Muskelmassen einen toxischen Effekt an der Niere auslösen, welcher für den Fall, daß er von der Leber nicht rechtzeitig paralysiert wird, in der Niere die erwähnten destruierenden Schäden auslöst, so handelt es sich dabei doch lediglich um diesen toxischen Stoff, welcher auf dem Wege des unverändert bleibenden Blutes an die Niere und Leber herangetragen wird. Dort treten die Reaktionen ein. In diesem Falle ist die Niere erster Reaktionsort gegenüber der schädigenden Ursache. Sie bliebe es auch dann noch, wenn man, wie neuerdings englische Autoren es tun (TRUETA und Mitarbeiter), einen wesentlichen Teil der Schäden der Crushniere dadurch verursacht ansieht, daß neuro-vasculäre Reflexe eine besondere Kreislaufstörung in der Rinde verursachen. Die Genannten haben (1947) experimentell und anatomisch sehr gut begründete neuartige Zirkulationsverhältnisse für die Niere im physiologischen und pathologischen Fall gefunden und außerdem bei der experimentellen Nachahmung des Crush-experimentes auch ganz evidente durch Arteriographie, Injektions- und Korrosionsmethoden erwiesene Kreislaufstörungen innerhalb der Niere gesehen, welche ihr wesentliches Merkmal darin tragen, daß bestimmte angio-architektonische Verhältnisse es möglich machen, daß das Blut unter Umständen in seiner größten Menge schon an der Mark-Rindengrenze wieder umkehrt und die Niere verläßt. Dies soll infolge neurovasculärer Reizung durch ein Toxin auch für die Crushniere zutreffen, und insofern läge also die erste Reaktion auf den Schaden auch intrarenal. Extrarenal aber würde heißen, daß der Schaden als erstes einen humoralen Effekt hat und erst dieser sich an der Niere in der oben erläuterten Weise auswirkt. Im ersten Falle ist das Blut mit allen Bestandteilen nur Transportmittel für den krankmachenden Schaden, im zweiten aber erster Manifestationsort desselben. Ob man das im Einzelfall wird so scharf trennen können, erscheint uns fraglich, vermutlich wird jede Komponente auf ihre

Weise am Erfolg (oder Mißerfolg) mitwirken, aber es lag uns daran, die vorhandenen pathogenetischen Möglichkeiten auszudeuten und begriffliche Diffusionen zu vermeiden, auch dann, wenn man den Wert der Einzelkomponente im Gesamtkomplex nicht einwandfrei abgrenzen kann.

Es bleibt nun noch übrig zu untersuchen, ob aus den Vorgeschichten bzw. den klinischen Ermittlungen oder aus dem übrigen anatomischen Befund sich Faktoren ausfindig machen lassen, die ursächlich für die Auslösung der Erkrankung in Betracht kommen könnten. Das ist aber nicht möglich. Wie bereits gesagt, sind die Grunderkrankungen so vielgestaltig und untereinander so inhomogen, daß gemeinsame Züge nicht ohne weiteres erkennbar sind. Am ehesten wird man noch daran denken können, daß der Übertragung von Blut, die in 4 Fällen vorgenommen wurde, eine die Erkrankung begünstigende Bedeutung zukomme. Es ist hinlänglich bekannt, daß es unter der großen Gruppe der transfusionellen Zwischenfälle solche gibt, bei denen noch unbekannte Faktoren mitspielen, die unter dem Namen „Unverträglichkeit“ zusammengefaßt werden. An Erklärungen hierfür hat es nicht gefehlt; SCHÜRCH, WILLENEGGER und KNOLL verstehen darunter eine individuelle Überempfindlichkeit (Literatur siehe MASSHOFF, FIAT-Review; siehe auch FOY, ALTMANN und Mitarbeiter), WIDAL spricht von einer kolloidoklasischen Krise und meint damit das Zusammenreffen zweier nicht aufeinander abgestimmter kolloidaler Systeme. Diese Vorstellung könnte durchaus der unseren, die wir Dyskolloidose nennen könnten, entsprechen.

Von einer gewissen Bedeutung scheinen uns die Fälle 10 und 11 zu sein, bei denen die Obduktion schwere Leberschäden, und zwar Schrumpflebern aufdeckt. Denn Lebererkrankungen sind es ja in erster Linie gewesen, die NONNENBRUCH zur Aufstellung des hepatorenalen Syndroms veranlaßten.

Unsere Fälle 3 und 9 mit dem katastrophalen Verlauf innerhalb von wenigen Tagen nach einem relativ einfachen operativen Eingriff zeigen, wie schnell sich das vor der Niere zu suchende Geschehen entwickeln und zum Tode an renaler Insuffizienz führen kann; außerdem zeigen sie auch, wie unübersichtlich und verwickelt die im humoralen Bezirk des Organismus einsetzenden Vorgänge klinisch und erst recht pathologisch-anatomisch sind. Eingedenk der NONNENBRUCHschen Forderung wird man bei solchen und ähnlich gelagerten Fällen Fortschritte in der Erkenntnis der pathogenetischen Zusammenhänge nur aus der Zusammenarbeit von Klinikern und Morphologen erwarten können.

#### *Zusammenfassung.*

1. In der vorliegenden Arbeit wird eine bisher noch nicht gesehene schwere Nephropathie beschrieben, der wir den Namen *Erythrolytische Nephrose* beizulegen vorschlagen.

2. Die Erkrankung ist in einer eigentümlichen Häufigkeit in den Jahren 1944/45 innerhalb unseres Arbeitsgebietes aufgetreten und wurde seitdem nicht mehr beobachtet. Von 17 Fällen der gleichen Art werden 11 als vollkommen einheitlich in ihrem morphologischen Erscheinungsbild mitgeteilt.

3. Gekennzeichnet durch außerordentlich divergierende Anamnesen, welche in keiner Weise auf eine bestimmte Ursache für diese Erkrankung schließen lassen, zeigt der klinische Verlauf ebenfalls keine signifikanten Merkmale, Behandlung mit Bluttransfusionen und Sulfonamiden ist nur in einem Teil der Fälle vorausgegangen. Regelmäßig sind nach verschiedenartiger Vorkrankheit (Operation wegen Tumor und Ulcus, Unfälle, Infektionen) ziemlich plötzlich beginnend Oligurie mit Albuminurie, Anurie, Somnolenz und ein ebenso plötzlicher Exitus nach wenigen Tagen.

4. Anatomisch hat die Krankheit große Ähnlichkeiten mit der myoglobininurischen Nephrose bzw. der Crushniere. Sie verläuft am Glomerulus mit Zeichen der Kreislaufstörung, der Glomerulonephrose, der leichten und schwereren Hämorrhagie und mit Eiweißausscheidung, am Tubulus mit den Zeichen der Nephrose bzw. Resorptionsnephrose und der Ausprägung eines sehr bezeichnenden Inhaltes der Tubuli.

5. Spezifisch für die Erkrankung ist das Schicksal der Erythrocyten, welche alsbald bei ihrem Durchlauf durch den Tubulus einem Zerfall entgegengehen, der zu morphisch und chemisch ebenso charakteristischen Hämoglobinabbauprodukten von Porphyrincharakter (Eigenfluorescenz!) führt, welche sich in körniger Form im Tubulus niederschlagen, zu sehr eigentümlichen Bändern anordnen oder mit Eiweißcylindern mischen. Im Tubulus kommt es zu konstant geformten Eiweißkrystallen, sie liegen vorwiegend im Lumen, gelegentlich aber auch intracellulär. Seröse Nephritis und Kalknephrose können das als Komplex regelmäßig auftretende Bild vervollständigen.

6. Trotz mancher Gemeinsamkeiten mit schon bekannten Erkrankungen bleibt die vorliegende deutlich geschieden von diesen durch das Symptom der intratubulären Erythrolyse, wobei rote Blutkörperchen gestaltlich intakt den Glomerulus verlassen und einem lytischen Zerfall im Tubulus entgegengehen, dessen Spaltprodukte ein ebenso bezeichnendes Verhalten an sich tragen: Erythrolytische Nephrose.

7. Die pathogenetische Sonderstellung der beschriebenen Nierenerkrankung wird im einzelnen besprochen.

*Nachtrag bei der Korrektur:* Soweit wir es nach dem Referat beurteilen können, handelt es sich bei der in den „Berichten über die Allgemeine und Spezielle Pathologie“, Bd. 1, H. 3/4 referierten Arbeit von McLAUGHLIN, HOLYOKE u. BOWLER [Oligurie nach transurethraler Resektion der Prostata. J. Ur. (Am.) 58, 47 (1947)] um ähnliche Beobachtungen wie die unsrigen.

## Literatur.

- ALBRICH, E.: *Erg. inn. Med.* **63**, 264 (1943). — APITZ, K.: *Virchows Arch.* **306**, 631 (1940). — BAKER, S. L. and E. C. DODDS: *Brit. J. exper. Path.* **6**, 247 (1925). — BERGSTRAND, H.: *Acta. med. scand.* (Schwd.) **124**, 309 (1946). — BINGOLD, K.: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **126**, 233 (1934). — *Münch. med. Wschr.* **1944**, Nr 3/4, 39. — BRASS, K.: *Frankf. Z. Path.* **57**, 367, 481 (1943); **58**, 56, 387 (1944). — BREDAUER: *Inaug.-Diss. München* 1920. — BÜNGELER, W.: *Klin. Wschr.* **1944**, Nr 21/26, 253. — BYWATERS, E. G. L. and D. BEALL: *Brit. med. J.* **1941**, 427. — BYWATERS, E. G. L. and J. H. DIBLE: *J. Path. a. Bacter.* **54**, 111 (1942); **55**, 7 (1943). — BYWATERS, E. G. L. and J. K. STEAD: *Quart. J. exper. Physiol.* **33**, 53 (1944). — COHN and EDSALL: *Proteins, amino acids and peptides*. New York 1943. Siehe auch WUHRMANN-WUNDERLY: *Die Bluteiweißkörper des Menschen*. Basel: Benno Schwabe 1947. — DUNCAN and BLALOCK: *Zit. nach CHICHE, Bull. Med.* **59**, Nr 13 (1945). — EGGLETON, M. GRACE: *Lancet* **1944**, 208. — EGGLETON, M. GRACE, RICHARDSON, K. C., SCHILD, H. O. and F. R. WINTON: *Quart. J. exper. Physiol.* **32**, 89 (1943). — EHRICH, W.: *Z. klin. Med.* **121**, 398 (1932). — FAHR, E. jun.: *Frankf. Z. Path.* **56**, 497 (1942). — FAHR, TH. sen.: *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, von HENKE-LUBARSCH, Bd. VI/1 u. VI, 2. — In BECHERS *Nierenkrankheiten*, Bd. I. Jena: Gustav Fischer 1944. — *Frankf. Z. Path.* **58**, 370 (1944). — FISCHER, L.: *Inaug.-Diss. Tübingen* 1947. — FOY, H., A. ALTMANN, H. D. BARNES and A. KONDI: *Trans. r. Soc. trop. Med.* **36**, 197 (1943). — FRANKENTHAL, L.: *Virchows Arch.* **222**, 332 (1916). — DE GOWIN, E. L., E. D. WARNER and W. L. RANDELL: *Arch. int. Med. (Am.)* **61**, 609 (1938). — GROLL, H.: *Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkrieg 1914—1918*, Bd. VIII (*Pathol. Anat.*), S. 506. — GÜNTHER, G. W.: *Virchows Arch.* **314**, 167 (1947). — HACKRADT: *Inaug.-Diss. München* 1917. — HADFIELD, G., and L. GARROD: *Recent advances in Pathology*, 5. Edit. London: A. CHURCHILL Ltd. 1947. — HATTINGER, M. u. P. GEISER: *Virchows Arch.* **312**, 116 (1944). — KOLLER, F. u. H. U. ZOLLINGER: *Schweiz. med. Wschr.* **1945**, 97. — MARCHAND, F.: *Virchows Arch.* **77**, 455 (1879). — MASSHOFF, W.: *Beitr. path. Anat.* **108**, 88 (1943). — *Frankf. Z. Path.* **1949**. — In *Fiat-Review of German Pathology*, Spec. Path., Teil 2. Wiesbaden: Dieterich 1948. — MASSHOFF, W., W. GRANER u. H. HELLMANN: *Virchows Arch.* **316** (1949). — MINAMI, S.: *Virchows Arch.* **245**, 247 (1923). — NONNENBRUCH, W.: *Klin. Wschr.* **1939 I**, 917. — *Dtsch. Arch. klin. Med.* **187**, 465 (1941); **189**, 56 (1941). — In BECHERS *Nierenkrankheiten*, Bd. I. Jena: Gustav Fischer 1944. — RANDERATH, E.: *Zbl. Path.* **59**, 193 (1934). — *Z. klin. Med.* **127**, 527 (1934). — In BECHERS *Nierenkrankheiten*, Bd. II. Jena: Gustav Fischer 1947. — *Virchows Arch.* **314**, 388 (1947). — RICKER, G.: *Pathologie als Naturwissenschaft*. Berlin: Springer 1924. — RÖSSLE, R.: *Zbl. Gynäk.* **68**, 193 (1944). — ROTHMANN: *Dienstbesprechung Dtsch. Path.* Breslau 1944. — *Zbl. Path.* **83**, 63 (1945). — SCHÄUFFELE, F.: *Inaug.-Diss. Tübingen* 1944. — SCHALLOCK, G.: *Beitr. path. Anat.* **108**, 405 (1943). — SCHMIDT, H.: *Frankf. Z. Path.* **56**, 311 (1942). — SCHMIDT, M. B.: *Erg. Path.* **35** (1940). — SELBERG, W.: *Dtsch. med. Wschr.* **1942**, Nr 22, 561. — SIEGMUND, H.: *Klin. Wschr.* **1947**, Nr 53/54, 833. — SPERANSKY, A. D.: *A Basis for the Theory of Medicine*. New York: International Publishers 1937. — SPÜHLER, O. u. H. U. ZOLLINGER: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **190**, 321 (1943). — STIEFEL, H.: *Mtschr. Kinderhk.* **79**, 67 (1939). — TRUETA, J., A. E. BARCLAY, K. J. FRANKLIN, P. M. DANIEL and M. M. L. PRICHARD: *Studies of the renal circulation*. Blackwell Scientific Publications. Oxford 1947. — VOLHARD, F.: *Zit. nach TH. FAHR*. — WILDBOLZ: *Schweiz. med. Wschr.* **1943**, 639. — ZOLLINGER, H. U.: *Helvet. med. Acta* **12**, 23 (1945).