

Aus dem Pathologischen Institut Berlin-Spandau (Direktor: Prof. Dr. C. FROBOESE).

## Großzellige interstitielle Nephritis. Resorption nephrogenen Eiweißes durch „Thesaurocyten“.

Von

C. FROBOESE.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. Januar 1952.)

Im folgenden sei eine so gut wie noch unbekannte „großzellig“-*histiocytäre* Wucherung, wahrscheinlich Ausdruck einer starken Eiweiß-resorptionsleistung gegenüber zugrunde gegangenen Nierenepithelien im Verlauf einer doppelseitigen chronischen (ascendierenden) *interstitiellen Nephritis* bei einem Säugling mitgeteilt und bildlich belegt<sup>1</sup>.

S. 126/49, 6 Monate, ♀:

*Vorgeschichtsdaten* spärlich. Eltern wahrscheinlich keine Tuberkulose, keine Lues. Geburt unehelich (26. 8. 48), normal. 8 Tage gestillt, dann Flasche (gekochte Kuhmilch als Halbmilch 3mal 150 g) und 2mal Grießbrei. Ab 3. Monat Gemüse- und Obstbeifütterung. Stuhl sei normal gewesen.

Mit 4½ Monaten *Husten*, vom Arzt *Bronchitis* festgestellt. Starke Gewichtsabnahme. Sehr schlechtes Aussehen. Bisherige Behandlung: Vigantol, Kalk-tabletten, Hustensaft.

31. 1. 49 *Krankenhausaufnahme*: 5 Monate alter, elender, schwerkranker Säugling in hochgradig reduziertem Ernährungs- und schlechtem Pflegezustand, verwahrlost. Körperlänge 53 cm, Körpergewicht 3250 g, Kopfumfang 40 cm, Brustumfang 37 cm, Bauchumfang 35 cm. Stöhnende Atmung, *Nasenflügelatmen*, gellendes Schreien, graues verfallenes Aussehen. *Haut*: schmutzig, hochgradig reduzierter Turgor, Hautfalten bleiben stehen. Fettpolster: reduziert. Muskulatur: schlaffer Tonus. Mundhöhle: trocken, sauber, kein Soor. Rachen: blaß. Thorax: symmetrisch. Herz: o. B. *Lungen*: Auf beiden Seiten diffuse *feinblasige Rasselgeräusche*. Bauch: eingesunken, weich, Nabel o. B. Zentralnervensystem: regelrecht. *Temperatur* 38°, Puls 135.

*Diagnose*: Bronchopneumonie. Dystrophie. Anämie. Status toxicus. Herz- und Kreislaufschwäche.

Am 3. und 11.—13. Kliniktag *Temperaturzacken* bis 39°. Dazwischen subfebrile Temperaturen. Stühle fest, normal. Kein Erbrechen.

*Blutbild* am 13. Tag: Erythrocyten 2240000, Hämoglobin 45 %, Färbeindex 1.01, *Leukocyten* 25700. Diff.: Jugendliche 4 %, Stabkernige 4 %, Segmentkernige 62 %, Lymphocyten 28 %, Monocyten 2 %. Anisocytose, Poikilocytose.

Augen werden nicht spontan geöffnet. Augenärztliche Untersuchung (15. Kliniktag): umschriebene parazentrische Vorwölbung auf der linken Cornea, wahrscheinlich Descemetocoele. Zur Zeit keine entzündlichen Erscheinungen; offenbar schon länger bestehender Zustand.

17. Kliniktag: Temperatur 38°, 250000 iE. Penicillin.

<sup>1</sup> Dem wesentlichen Inhalt nach vorgetragen und demonstriert in der *Berliner Pathologen-Vereinigung*, 1. (Gründungs-)Sitzung vom 30. 1. 51.

22. Kliniktag. Augenbefund: Die umschriebene Vorwölbung der linken Cornea hat sich zurückgebildet. „Nach Perforation heilt der Prozeß jetzt ab, voraussichtlich wird ein Leucoma adhaerens entstehen.“ Globucidbehandlung intravenös, Traubenzucker, hohe Infusionen, Bluttransfusionen, Cardiac. Vorübergehende Besserung des pneumonischen Befundes. Geringe Gewichtszunahme.

23. Kliniktag: 2maliges Erbrechen.

Am 24. und 25. Kliniktag nochmals pneumonisches Rezidiv. Fraglicher Pleuraerguß. Temperatur über 39°. 60 cm<sup>3</sup> Blut intravenös. Nach Entfieberung keine Besserung des Allgemeinzustandes. Kind nimmt an Gewicht ab, trinkt sehr schlecht. — Urinuntersuchung hat nicht stattgefunden.

Am 29. Tag (1. 3. 49) akuter *Kreislaufkollaps* und *Tod*.

*Sektion* (3. 3. 49): Körperlänge 55 cm (normal 65 cm), Körpergewicht 3200 g (normal 7400 g). — *Greisenhaftes* Aussehen. Stark *reduzierter* Allgemeinzustand. Etwas aufgetriebener Leib. Totenstarre überall vorhanden. Sehr blasse, kaum erkennbare Totenflecke an den abhängigen Körperpartien. *Haut* fahl, blaß. *Linke Pupille* nicht erkennbar, da *Hornhaut* in ihrem Bereich weiß, verdickt und undurchsichtig ist. Auch im Bereich der rechten Iris ist die Hornhaut in Stecknadelkopfgröße verdickt, aber dunkel. Am *Hals* einige halberbsgroße, dunkelblaue, in der Mitte mit einer braunen *Borke* bedeckte, feste Verdickungen der Haut. Aus Mund und Nase fließt etwas Milchbrei ab.

*Bauchhöhle* enthält etwa 10 cm<sup>3</sup> klare, gelbliche Flüssigkeit. *Serosa* überall glatt, hellgrau, spiegelnd. Appendix vermiformis frei beweglich, o. B. *Leber* überragt den rechten Rippenbogen um 2 Querfinger. *Milz* groß, dunkel, ziemlich weich.

*Kopfhöhle*: Schädeldach mit noch offenen Fontanellen. Knochensubstanz mäßig fest, überall gleichmäßig dick. *Dura* fest mit dem Knochen verbunden. Innenfläche schimmert perlmuttartig. Bluteiter frei von Thromben. *Weiche Hirnhäute* zart und durchsichtig. *Hirnbasisarterien* regelrecht, zartwandig, fast leer. An Pons, Medulla und Kleinhirn nichts Auffälliges. — *Gehirn* 480 g (normal etwa 500 g), symmetrisch. Keine Abplattungserscheinungen. Hirnsubstanz von guter, d. h. mittlerer Konsistenz. Auf Schnitt graubläuliche (livide) Rinde und fast weißes Mark. Hirnventrikel regelrecht geformt, nicht erweitert, enthalten etwas klaren, farblosen Liquor. Ependym glatt. Stammganglien deutlich gezeichnet, Farbe wie Rinde. Nirgends Herde. — Nasenschleimhaut bläulichgrau, keine Schorfe. Nebenhöhlen leer. *Paukenhöhlen* mit glasig-durchsichtiger, *schleimiger* Masse von graugelblicher Farbe angefüllt. Trommelfelle beiderseits *verdickt*, undurchsichtig. — Zahnanlage vorhanden.

*Zunge*: Zarte, sehr feine Papillenzeichnung, auf Schnitt braune Muskulatur. *Tonsillen* klein, Oberfläche gefurcht. *Oesophagus* mittelweit, enthält etwas weiße, milchige Masse; Schleimhaut graugelblich, fleckig, aber glatt. Kehlkopf und Trachea: glatte, gelbliche, zarte Schleimhaut. *Schilddrüse* besteht aus 2 etwa bohnen großen Lappen von weicher Konsistenz; auf dem Schnitt bläulichrote, körnige Beschaffenheit. *Aorta* zartwandig, elastisch. Aortenabgänge regelrecht. *Mediastinale* Lymphknoten braunrot, weich. In *rechter Achselhöhle* einige bis knapp erbsgroße, ziemlich feste, graubraune *Lymphknoten*.

Beide *Pleurahöhlen* ohne fremden Inhalt, in der rechten eine feine strangartige *Verwachsung* im Mittelabschnitt. *Pleuren* glatt und spiegelnd. *Lungen* (links 30, rechts 35 g, Normalgewichte) etwas *fest*, insbesondere im Bereich der *Unterlappen* und *paravertebral*. Hier ist die Oberflächenfarbe braunrot. Der Schnitt zeigt unebene, rauhe, graubraun bis rot gefleckte Fläche, Flüssigkeitsreichtum und *gerötete Bronchialschleimhäute*. Die *vorderen* Abschnitte lassen zahlreiche subpleural gelegene und gut verschiebbliche *Bläschen* erkennen. Die geblähten Abschnitte wölben sich vor, haben helle Farbe.

Herzbeutel mit einigen Kubikzentimetern klarer, rötlicher Flüssigkeit. Innenblätter glatt und spiegelnd. Herz 20 g (normal 25—30 g?), entspricht in der Größe etwa der Faust der Leiche. Myokard schlaff, blaßbraun, ziemlich weich, auf Schnitt etwas trübe. Herzkammern sehr weit. Endokard und Klappen zart, ohne Auflagerungen, ohne Mißbildungen. Ductus Botalli geschlossen.

Milz 15 g (= 1:213 des Körpergewichts, normal etwa 11 g), etwa hühnereigroß, ziemlich weich. Kapsel blaugrau, gerunzelt. Auf Schnitt sieht man die Milzknötchen als dichtstehende graue, etwas glasige Körnchen, dazwischen das dunkelbraunrote Pulpagewebe und das grauweißliche Trabekelsystem. Pulpa nicht abstreichbar.

Leber 220 g (= 1:14 des Körpergewichts, normal etwa 150 g?). Oberfläche glatt, dunkelbraunrot und etwas gelb gefleckt, auf Schnitt braunrote Netzzeichnung mit feiner gelblicher Felerdung, weiche Konsistenz. — Gallenblase zartwandig mit dunkelbraungrüner Galle, Schleimhaut olivgrün, samtartig. — Pankreas: eher fest, gelblich-rötlicher Läppchenbau. — Magen mit viel weißem dünnem Milchbrei. Schleimhaut graugelblich, glatt, ohne Falten, flüssigkeitsreich, stellenweise mit Schleim bedeckt. — Dünndarm enthält oben graugelbe, trübe Flüssigkeit, unten flockige hellgelbe Massen. Dickdarminhalt hellgelb, flockig. Keine Schleimhautschorfe oder -defekte.

Nebennieren von mittlerer Größe und Konsistenz, auf Schnitt fahlgelbe, schmale Rinde, nach innen zu dunkelbrauner Saum und sehr spärliches Mark.

Nieren je 25 g (normal etwa 15—20 g), gleich groß, regelrecht geformt, renculär gelappt, leicht entkapselbar. Oberflächen braunrot mit feinsten Venensternchenzeichnung und übersät bzw. durchsetzt von zahlreichen reiskorn- bis linsengroßen hellen gelblichgrauen Flecken, die gelegentlich ganz flach hervortreten, aber keinerlei Abgrenzung, hyperämische oder sonstwie geartete Randzonen zeigen. Konsistenz der Herde leicht vermehrt, etwa wie weicher Radiergummi, ihre Oberfläche glatt, nicht etwa eingezogen. Auf Schnitt erweisen sich das Nierenparenchym, insbesondere die 2—4 mm breite Rinde ebenfalls als braunrot, die hellen „Einlagerungen“ als ziemlich gleichmäßig in Rinde und angrenzenden Markabschnitten — unter Bevorzugung der Rinde — verteilt, reiskorn- bis linsengroß, länglich-rundlich, zuweilen die Rinde radiär streifig durchziehend, oder auch angedeutet „keil“förmig, aber niemals trocken, sondern ausgesprochen speckig glänzend mit vollkommen verwaschenen Konturen. Sie sind fest, auf dem Schnitt leicht prominierend, nirgends erweicht. Farbe gelblich-, auch zart grünlichgrau. Sie entsprechen dem Aussehen nach am ehesten myeloischen oder lymphadenotischen Wucherungen, „Infiltraten“. Man denkt auch an eventuelle besondere Formen der granulierenden Pyelonephritis oder Nierensyphilis.

Nierenkelche zart, hellgrau. Eigentliches Nierenbecken mit leicht feucht geschwollener, verdickter und samtartiger, bläulichrötlichgrauer Schleimhaut. Keine Geschwüre. — Harnblase mit einigen Tröpfchen klaren, gelben Urin. Schleimhaut bläulich-rötlichgrau, glatt, sauber. Muskelrelief mäßig gut sichtbar.

*Vagina* mittelweit, mit heller grauroter Innenhaut. *Uterus* schlank, insbesondere Cervicalteil lang. Endometrium zart, gelblichgrau. Myometrium schlaff, weich. Tubenecken frei. *Adnexe* zart, hellgrau bis bläulichgrau. Peritoneum glänzend. *Tuben* geschlängelt. *Eierstöcke* kleinmandelgroß, gelblichgrau, eher weich als fest. — *Mastdarm* mit hellgrauer Schleimhaut. Keine Geschwüre, keine Schorfe, auch ohne Inhalt.

*Rippen* an der Knorpelknochengrenze ein wenig *aufgetrieben*, auf Schnitt jedoch präparatorische Verkalkungszone sichtbar. Beide *Oberschenkelknochen*: Epiphysenscheiben zeigen unscharfe, etwas *zackige* Begrenzung, sind *verwaschen*, breit, doch ist auch hier die präparatorische Verkalkungsschicht als feiner heller Saum zu sehen! Knochenkerne der distalen Epiphysen etwa erbsgroß. Spongiosa des Schaftes mit gut erkennbaren feinen Knochenbälkchen, dazwischen ziemlich festes, auch leicht fädiges rosarotes Markgewebe.

Vorläufige *Sektionsdiagnose*:

Rezidivierende großherdige, schlaaffe *bronchitische*, *bronchiolitische* und Kollaps-*Pneumonie* der hinteren und unteren Abschnitte beider Lungen. Mäßiges alveoläres und interstitielles Emphysem der Vorderabschnitte. Feine strangartige *Pleura-verwachsung* im rechten Mittelgeschoß.

*Otitis media chronica catarrhalis duplex*, leichte Verdickung beider Trommelfelle.

Einzelne kleine borkige *Pyodermien* (Furunkel?) am *Halse*.

Graubräunliche *Lymphknotensklerose* der rechten Achselhöhle (durch *Pyodermie*?).

Chronische hyperplastische *Splenitis* als Zeichen schwerer Allgemeininfektion mit Häm siderose.

Größeres *Leukom* der *Cornea* des linken *Auges*, winziges des rechten.

Schwere doppelseitige großherdige chronische *Nephritis* (Pyelonephritis?!, myeloische oder lymphadenotische Herdbildungen?, Nierensyphilis?) mit Vergrößerung des Organs. *Pyeloureteritis chronica catarrhalis* beiderseits.

Geringe relative Herzhypertrophie? Infektiös-toxische *Myokardtrübung*. Akute *Kammerdilatation*.

Mäßige fleckige degenerative *Fettinfiltration*, Schwellung und weiche Parenchymdegeneration der *Leber* (Hepatitis?). — Geringer *Ascites* (10 cm<sup>3</sup>).

Lipoidarme *Nebennieren*.

Rachitische Verdickungen an Rippen und Oberschenkeln (allerdings mit sichtbarer präparatorischer Verkalkungszone).

Hochgradige *Kachexie*. Allgemeine *Anämie*.

Allgemeine *Unterentwicklung*, Zurückbleiben im Längenwachstum.

*Grundkrankheit*: *Bronchopneumonie*. *Dystrophie*.

*Todesursache*: unklare großherdige infiltrative *Nephritis*.

### *Histologische Untersuchung.*

Beide *Lungen*: Starke subakute schleimig-eitrige *Bronchitis* und *Bronchiolitis* mit viel zähem verstopfendem Exsudat. Starke großherdig-lobuläre *Atelektase* mit beginnender *Kollapsinduration* und chronisch-infiltrativer *interstitieller Pneumonie* (Lymphocyten und Plasmazellen). Reste chronischer katarrhalisch-leukocyitärer (intraalveolärer) *Pneumonie*.

*Leber*: Mittelstarke großtropfige *Leberzellverfettung* der Läppchenperipherie. Unregelmäßige, d. h. nicht zentral betonte, fleckförmige *Hyperämie* der Capillaren. Ganz vereinzelte Leberzell-Degenerationsherdchen (Nekrobiose), zum Teil mit winzigen Grüppchen von Leukocyten. Mäßige *Dissoziation* der Leberzellen. *Beurteilung*:

sog. „parenchymatöse“ *Hepatitis* mit (degenerativer) *Fettinfiltration*, symptomatisch für allgemeinen *Status chronicus infectiosus*.

*Milz*: Zellreiche Pulpa mit einzelnen eosinophilen Leukocyten, Lymphocyten, hauptsächlich jedoch *Plasmazellen*. Fleckige *Hyperämie* mit vereinzelt kleinen frischen Blutungen. Mäßige *Pulpazell-Hämosiderose*. Lymphknötchen nach Zahl und Größe o. B., eher etwas reichlich. — *Beurteilung*: chronische *Splenitis*, Zeichen des chronischen *Status infectiosus*.

*Myokard*: Gute Querstreifung der Fasern. *Keine* Kernanomalien. Interstitium o. B.

*Achsellymphknoten*: Sehr viele große, helle und blaßkernige *Reticulumzellen* in den Lymphknötchen der *Rindengebiete* und Sinuszellvermehrung.

*Pankreas*: Einige Inseln relativ groß und ziemlich zellreich. *Keine* Entzündungszellen. — Leichte Autolyse.

Rechte *Femurepiphyse*: *Rachitische* Störung der *enchondralen Ossifikation*, insbesondere viel „liegendebliebene“ *Knorpelreste* der Wucherungszone und Bildung von viel *Chondroosteoid*.

*Nieren*. Die *hellen Herde* bestehen aus einer nach allen Seiten unscharf begrenzten, massigen *Wucherung* großer polygonaler, *plasma-reicher*, auch leicht geschwänzter, *histiocytärer* Zellen, die sich — zuweilen unter relativer Freilassung einer dünnen subcapsulären Schicht — an Stelle des zugrunde gegangenen Nierenparenchyms in Rinde und Mark etabliert haben (s. Abb. 1 und 2). Man findet Reste des Parenchyms sowohl in Form einiger leidlich erhaltener Glomeruli (besonders die Kapseln und Kapselräume sind frei, s. Abb. 1) als auch gerader Harnkanälchen, deren Lichtung teils durch die gewucherten Zellen zusammengedrückt, teils durch Harnstauung und Leukocytenfüllung erweitert ist, deren Wände aber auch Defekte aufweisen, durch welche die großen Zellen zur Lichtung und deren Inhalt in Beziehung treten, was als Einbrucherscheinung gedeutet wird (Abb. 2). Tiefere Abschnitte besonders des Papillengebietes zeigen, daß manche erweiterten Ductus papillares prall mit diesen plasmareichen, nunmehr abgerundeten Zellen angefüllt sind, die sich offenbar hier nach ihrer Descension gesammelt haben. Bezeichnenderweise (s. später) sieht man in den (Rinden-) Herden fast keine gewundenen Kanälchen mehr, sondern höchstens in Auflösung und Aufbröckelung begriffene Zellgruppen und -trümmer (s. Abb. 1b), darunter auch einige Entzündungszellen, insbesondere Lymphocyten und Leukocyten in Karyorrhesis.

Am *Rande* und in den *herdfreien* Bezirken findet sich das verschieden stark entwickelte, aber (besonders nach HELMKES Arbeit, 1938) unverkennbare Bild der subakuten und subchronischen *Harnstauungsfolge*, d. h. ödematös-serösen, interstitiellen *Entzündung* mit Faserbildung und -quellung (Sklerose) und einer wechselnden, meist nur mäßig reichlichen Ansammlung von Entzündungszellen — zweifellos mit Infektion kombiniert, im Sinne einer *abgeschwächt* verlaufenden (nicht abscedierenden) interstitiellen *Pyelonephritis* (Abb. 3). Es besteht eine ziemlich starke

capilläre *Hyperämie*. Hier und da Eiweißcylinder in erweiterten, tiefer gelegenen Kanälchenabschnitten.

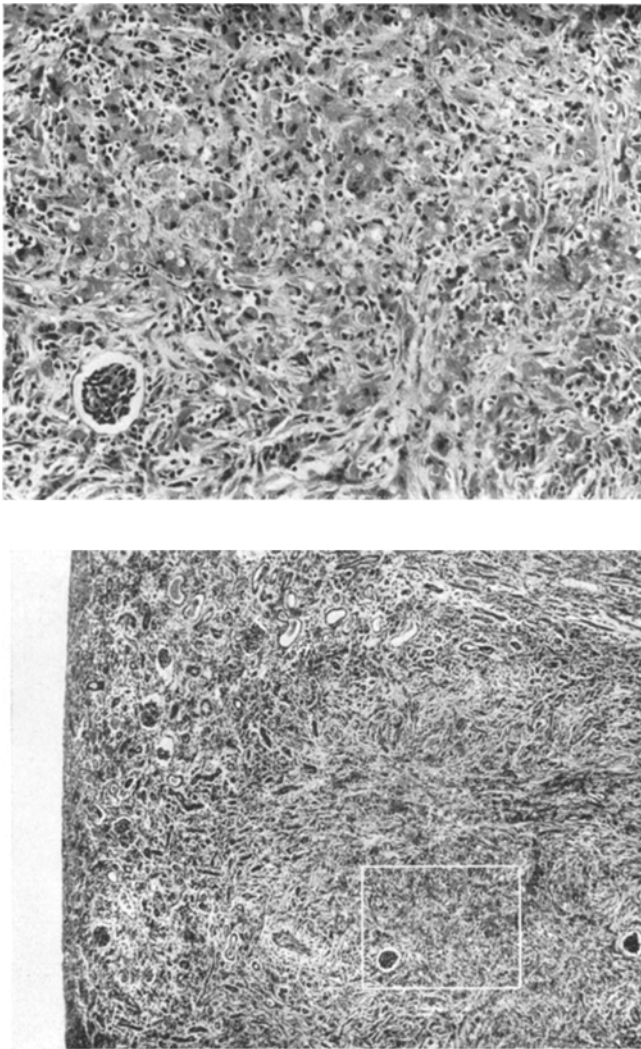


Abb. 1 a u. b (S 126/49, 6 Monate, ♀). Großzellige interstitielle Nephritis, Hämatoxylin-Eosin-Färbung. a Übersichtsaufnahme. Mitte, unten und links: Rindenherd. Rechts und oben: Interstitielle Sklerose. Freie Glomeruluskapseln. b Detailbild in stärkerer Vergrößerung des umrahmten Bezirkes in a: Eiweiß-Thesaurocyten und Zellen der chronischen Entzündung. Freie Glomeruluskapseln.

Ist das Bild soweit im großen verständlich, so erfordern die interstitiellen *Zellen* eine weitere Analyse und Deutung. Durch ihre in dissoziierter Anordnung zuweilen *leberzellähnliche* Gestalt (s. Abb. 4a, linke Seite) erinnern einige Gruppen von kleineren unter ihnen manchmal an die „Interstitiellen Zellen“ des Hodens, wenn diese bei bestimmten Formen der Hodenatrophie in der bekannten Weise herdförmig oder

diffus gewuchert auftreten. In anderen Abschnitten sind sie *dick* und zugleich *länglich* und zeigen Ausläufer wie die Zellen der sog. Myeloblastenmyome (bei welchen Speichervorgänge erwogen werden!, s. später). Der *Kern* ist mittelgroß, etwa wie bei den Nierenkanälchen-epithelien, gelegentlich bläschenförmig mit Kernkörpern, zeigt aber im übrigen und häufig alle Degenerationsstufen bis zur klumpigen Pyknose

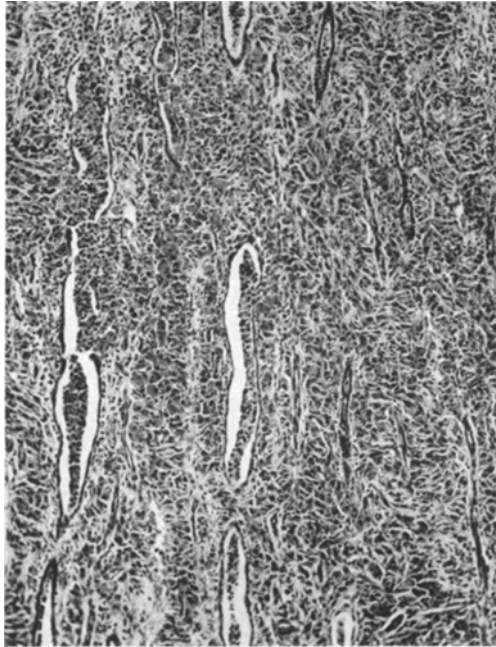


Abb. 2 (S 126/49, 6 Monate, ♀). Großzellige interstitielle Nephritis. Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Markherd bei mittlerer Vergrößerung. Eröffnung der Wände gerader Harnkanälchen. Oben: Große Zellen (Thesaurocyten) auch in den Lichtungen.

(s. Abb. 4a, rechte Seite und oben). Durch Spezialfärbungen lassen sich keine Besonderheiten abgewinnen. Der *Zelleib* dagegen erweist sich färberisch und optisch-strukturell als gefüllt. Abgesehen von einigen feinen bräunlichen Körnchen und gröberen Klumpen, die sich als *Hämosiderin* erweisen — die *Berliner Blau*-Reaktion ergibt viele hell- und dunkelblaue kugelige und klumpige Einschlüsse, oft von der Größe der Kerne — färbt er sich mit *Eosin* und *Pikrinsäure* (VAN GIESON) kräftig rosa bzw. gelb und *opalessiert* etwas, wie wenn viele Schollen oder Tröpfchen übereinanderlagern, ohne daß man sie genauer abgrenzen kann. Bei *Azanfärbung* sieht man jedoch unendlich viele *feine*, dunkelblaue *Körnchen* oder Tröpfchen sowie auch einige mittelgroße hellblaue *Kugeln* oder Tropfen (also Anilinblau-Färbung). Bei der

Färbung nach KIMMELSTIEL-WILSON (ebenfalls Anilinblau) sieht man das gleiche, doch sind sämtliche Einschlüsse dunkelblau und einige der Kugeln mehr von Klumpenform. Auch nach der GOLDNERSchen Modifikation der MASSONSchen *Trichrom*-Färbung (mit Lichtgrün-Gegenfärbung) kommen fast in allen Zellen *hellgrüne*, mittelgroße *Kugeln* und *Tropfen* in Form eines besonders schönen Bildes zur Dar-

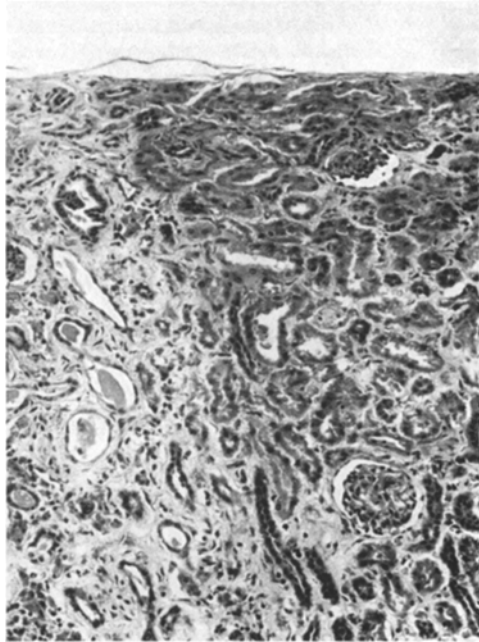


Abb. 3 (S 126/49, 6 Monate, ♀). Großzellige interstitielle Nephritis. Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Bild unregelmäßiger Harnstauungssklerose bzw. Sklerose durch seröse Entzündung. Mittlere Vergrößerung.

stellung, während die HAMPERLSche Modifikation der Färbung in dieser Beziehung versagt und nur eine diffuse Rotfärbung zeigt, da ja Lichtgrün fortfällt. Im Ziehl-Neelsen-Präparat entsteht durch das Methylenblau eine kräftige Blaufärbung des Plasmaleibes, die nicht ganz homogen ist, aber auch keine Einzelheiten erkennen läßt; bei Überfärbung mit *Säurefuchsin* heben sich manchmal kleine schmutzig-blaßviolette Kügelchen und Tröpfchen heraus. Die *Sudan*färbung am Gefrierschnitt ist vollkommen negativ, am Paraffinschnitt ausgeführt ergibt sie eine leichte schmutzig-bräunlich-rötliche Tinktion des ganzen Zelleibes und eine bessere optische Abgrenzung desselben. Die gleiche blaß-schmutzig-rötliche Färbung sieht man bei CIACCIO, während *Smith-Dietrich* und *Nilblausulfat* vollkommen negativ ausfallen. Methylviolet-, Kongorot-,



Mucicarmin-, HEIDENHAINsche Eisenhämatoxylin-, Methylgrünpyronin-, PAPPENHEIMsche Panchromfärbung sämtlich negativ bzw. ohne besondere Prägnanz. Es ist jedoch zu bemerken, daß bei den vielen Spezialfärbungen nicht immer vorschriftsmäßig fixiert werden konnte.

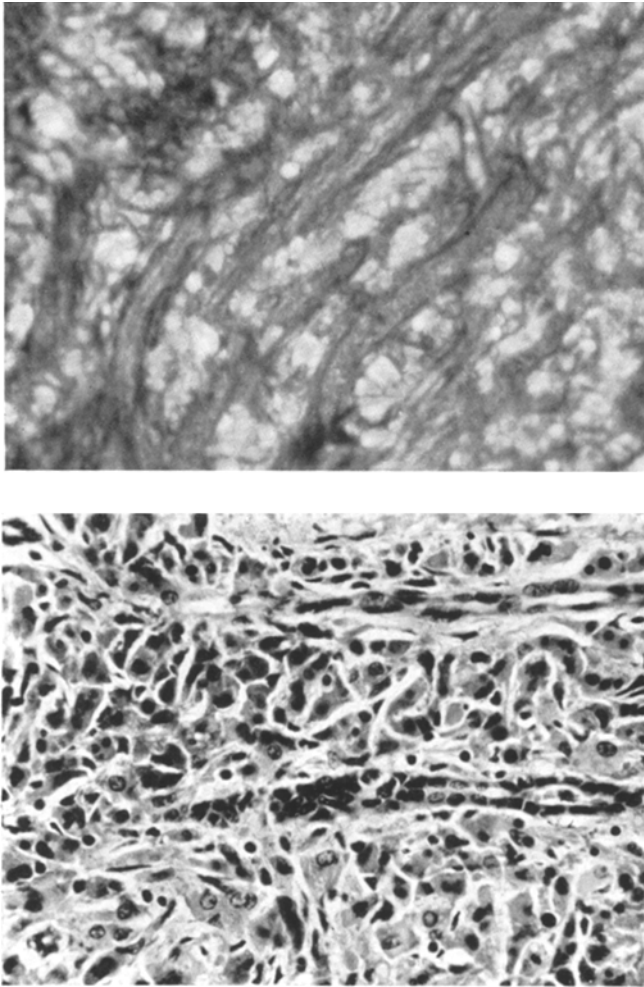


Abb. 4 a u. b (S 126/49, 6 Monate, ♂). Großzellige interstitielle Nephritis. a Hämatoxylin-Eosin-Färbung: Eiweiß-Thesaurocyten des Nierenmark-Interstitiums. Übriggebliebene gerade Harnkanälchen. Starke Vergrößerung. b Aufnahme im Ultraviolettlicht (Fluoreszenzmikroskop): Schwaches (in Wirklichkeit blaß-gelbliches) Leuchten der auseinandergedrängten, parallel verlaufenden geraden Harnkanälchen, im Bild diagonal angeordnet. Starkes (in Wirklichkeit blaßbläuliches bis hellweißblaues) Leuchten der Tropfen und Schollen in den Thesaurocyten des Interstitiums (Mikroaufnahme von Prof. H. HAMPERL).

*Keine Doppelbrechung im polarisierten Licht bei gewöhnlicher Anwendung.*

Die Prüfung auf *Fluoreszenz* wurde freundlicherweise von Herrn Kollegen H. HAMPERL-Marburg ausgeführt. Er stellte mir auch eine (in Wetzlar verfertigte) Photoaufnahme im Ultraviolettlicht (s. Abb. 4b) zur Verfügung und bemerkt dazu folgendes: „Man erkennt die *schwach*,

in Wirklichkeit ganz blaß gelblich fluoreszierenden *Kanälchen*, und zwischen diesen die *hell fluoreszierenden großen Zellen* des Interstitium. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man, daß diese Zellen *nicht diffus* fluorescieren, sondern einzelne *rundliche Gebilde* verschiedener Größe enthalten, die in verschiedenem Ton, von *blaßbläulich* bis *hellweißblau* im Ultraviolett aufleuchten. Diese rundlichen Gebilde im Zelleib glaube ich auch bei der *MASSONSchen* Bindegewebsfärbung an ihrem bläulichen oder violetten Farbton wiederzuerkennen. Eins scheint mir ganz sicher

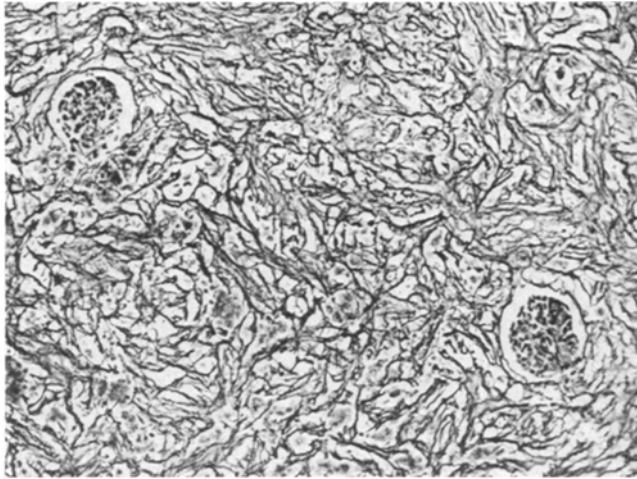


Abb. 5 (S 126/49, 6 Monate, ♀). Großzellige interstitielle Nephritis. Versilberung nach PAP: Weitgehend erhaltenes Fasernetz in wenig durch Sklerose verändertem Nierenrindenbezirk (vgl. dagegen Abb. 6a).

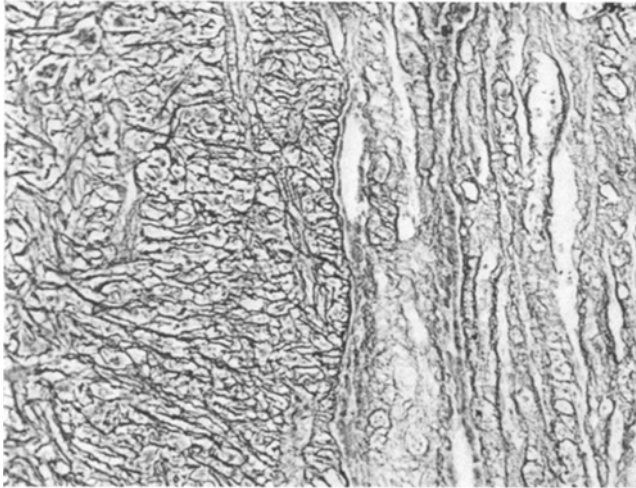
zu sein, nämlich, daß die großen interstitiellen Zellen sich im Fluoreszenzmikroskop ganz anders verhalten wie alle Kanälchenepithelien. Übergänge sind nicht zu erkennen; wenn solche vorhanden sind, dann sind es höchstens Übergänge zu interstitiellen Zellen. Ich möchte aber auf der anderen Seite diese Zellen *nicht* mit den von mir beschriebenen Fluorocyten identifizieren; denn einmal ist die Fluoreszenzfarbe der Fluorocyten ein deutliches Hellgelb, während die hier vorliegenden Zellen weißlich bis bläulich aufleuchten, zum anderen ist die Körnung der Fluorocyten viel gleichmäßiger und kleiner, während es sich hier um grobe, rundliche Schollen handelt.“

Was die *Fasern* betrifft, so mögen die Abb. 5 und 6 erläutern, daß im Vergleich zu den gut formierten, nach PAP versilberten Fasern der sklerotischen Harnstauungsbezirke (Abb. 5 und 6b, rechte Seite) die *Zellherde* in Rinde (Abb. 6a) und Mark (Abb. 6b, linke Seite) ein dicht *zusammengesintertes, feinmaschig zusammengezogenes* und durch Neubildung vermehrtes *Silberfaser-Netzwerk* darbieten, in dessen Maschen

die großen Zellen liegen. Bei *van Gieson*- und *Azan*-Färbung sieht man in offenbar älteren Herden, in denen sich die Dichte der großen Zellen



a



b

Abb. 6a u. b (S 126/49, 6 Monate, ♀). Großzellige interstitielle Nephritis. Versilberung nach PAP. a Engmaschiges und verdichtetes Fasernetzwerk in Rindenherd. In den Maschen die Thesaurocyten (vgl. mit Abb. 5). Glomeruli weitgehend erhalten. b Linke Seite: Markherd. Gleiche Engmaschigkeit des Raunggitterwerks mit Thesaurocyten. Rechte Seite: Erhaltene Normalstruktur des Fasersystems im angrenzenden Markgewebe.

*lichtet* (s. Abb. 7) und viele der Einzelelemente besonders stark geschwänzt, ausgesprochen länglich, gestreckt und gekrümmt, in Erscheinung treten, ja teilweise geradezu fibroblastenähnlich aussehen (oder

mit solchen untermischt sind), eine deutliche *Bildung* säurefuchsin-blaßroter und anilinblauer *kollagener* Fasern, die durch ihren unregelmäßigen, zum Teil wirbeligen Verlauf einen Übergang der Veränderung in einen *Narbenstatus* dokumentieren. Die WEIGERTSche Elasticafärbung bietet dagegen nichts, was besonders zu erwähnen wäre.

*Nierenbecken* einschließlich -kelche zeigen eine hochgradig und ganz diffus *chronisch-entzündlich* infiltrierte und ödematöse Schleimhaut, wobei die Lymphocyten die Hauptrolle spielen.

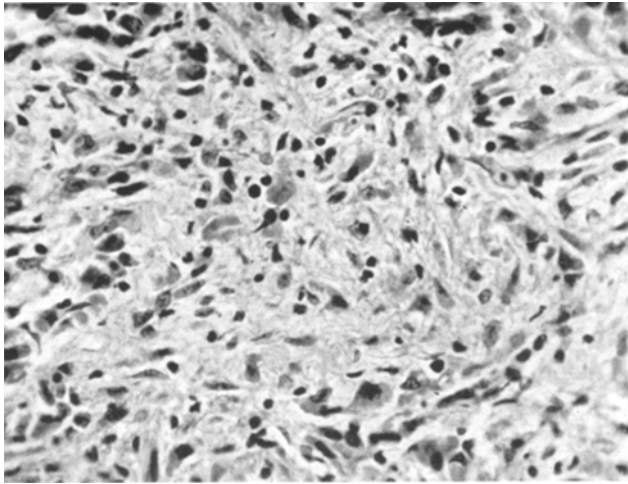


Abb. 7 (S 126/49, 6 Monate, ♀). Großzellige interstitielle Nephritis. Eisenhämatoxylin-van Gieson-Färbung. Starke Vergrößerung, die der Abb. 4a entspricht. Älterer Rindenherd in beginnender Vernarbung durch Bildung kollagener Fasern (s. Mitte!).

Auf Grund des Befundes und der Zusammenhänge handelt es sich (zum mindesten formal) um eine durch die Anwesenheit offenbar *speichernder* Zellen charakterisierte, also „großzellige“ *interstitielle Nephritis*, und zwar wahrscheinlich als Folge einer abgeschwächt infektiösen, nicht abscedierenden, doppelseitigen Pyelonephritis, d. h. um eine besondere Verlaufsform derselben. Eine ursprünglich *hämatogene ödematös-seröse* Nephritis (seröse Glomerulitis mit epitheliotoxischer Begleitnephrose) mit sekundärer Pyelitis, oder die spätere Mitwirkung einer solchen auf Grund eines Superinfektes ist natürlich nicht auszuschließen; denn auch diese Form kann bekanntlich zu interstitieller Sklerose führen. Gerade beim jungen Säugling, bei dem fast jede stärkere Infektion der Luftwege zugleich eine Allgemeininfektion bedeutet, neige ich in zunehmendem Maße dazu, auch die mit pyurischem Symptomenkomplex einhergehenden Affektionen der Nieren und Ableitungswege zum großen Teil als hämatogene Ausscheidungs- und Ab-

seuchungsentzündung aufzufassen. Wie selten läßt sich in solchen Fällen eine (banale) Harnstauung nachweisen! Auch im vorliegenden Fall kann ich sie nicht belegen. Doch müssen wir wohl einstweilen auch nach dem histologischen Bilde noch die aufsteigende Infektion in den Vordergrund stellen. Eine Harnuntersuchung hat während der Beobachtungszeit anscheinend nicht stattgefunden. Klinisch wissen wir nur von einem etwa 2 Monate währenden *Status infectiosus* des verwahrlosten Säuglings mit rezidivierender *Bronchitis*, *Bronchiolitis*, *Bronchopneumonie*, einem in *Leukom* ausgehenden Corneaprozeß, schließlich *Dystrophie*, was durch die Leichenuntersuchung bestätigt und ergänzt wurde.

Die das Wesen der neuartigen Veränderung ausmachenden *großen Zellen* werden für *Bindegewebsabkömmlinge*, *Histiocyten*, gehalten, die sich in dem Maße etabliert, vermehrt und vergrößert haben, wie die Harnkanälchen und ihr Epithel durch die interstitielle Entzündung (langsam) zugrunde gingen. Sie sind der Ausdruck einer *Speicherung* von *Eiweiß*, vielleicht auch Lipoproteinen, welches im wesentlichen aus der Substanz der *zerfallenen* und abgebauten *Nierenepithelien* stammen dürfte. Die Ernährungsverhältnisse des Säuglings sind bekannt und bieten keine Handhabe für eine Erklärung dieser besonderen Form der Zellmästung. Auch handelt es sich in diesem Falle keineswegs um eine der bisher bekannt gewordenen *allgemeinen* Speicherungskrankheiten, was mir Herr Kollege E. LETTERER-Tübingen als besonders guter Kenner derselben bestätigte. In keinem der anderen untersuchten Organe fanden sich solche oder andere Thesaurocyten. Auch Herr Kollege HAMPERL hat sich auf Grund des fluoreszenzmikroskopischen Befundes meiner Auffassung angeschlossen, indem er sagt: „Ich würde nach dem vorliegenden Bilde die Aussage wagen, daß es sich um interstitielle Zellen handelt, die einen eigentümlichen, durch eine *besondere Fluoreszenz* ausgezeichneten Eiweißkörper in scholliger Form enthalten.“ Schließlich hat auch R. RÖSSLE (1951) zu der vorgetragenen Erklärung des Befundes und nach eingehendem Studium der histologischen Präparate im positiven Sinne Stellung genommen.

Es ist noch die Frage zu beantworten, welche gleichartigen oder ähnlichen Befunde in der Niere den pathologischen Anatomen bekannt geworden oder durch die Literatur nachzuweisen sind. Alle Lehr- und Handbücher sowie die großen Darstellungen der anatomischen Nierenveränderungen der Neugeborenen und Säuglinge besonders im Hinblick auf die Pyuriefrage, wie z. B. von L. SCHWARZ (1927 und 1928), versagen vollständig. Eine Umfrage bei einer größeren Zahl erfahrener Kollegen ergab die gleiche, zum mindesten primäre Ratlosigkeit, in der ich mich viele Monate befand. Die versuchten Deutungen schwankten sogar beträchtlich nach den verschiedensten, zum Teil kaum für möglich gehaltenen Richtungen (Mißbildung, fragliches Nebennierenmarkgewebe,

tumorähnliches Verhalten, geschwulstmäßige Wucherung auf dem Boden einer Gewebsmißbildung, tuberkuloseähnlich, aber nicht Morbus Boeck, fehldifferenziertes Muskelgewebe), endeten aber regelmäßig in dem zusammenfassenden Bekenntnis: „Nie gesehen“, „völlig unklar“. Ich selbst erhielt den Schlüssel zum Verständnis erst durch einen Passus in einem 1950 „soeben“ erschienenen Leitaufsatz von H. U. ZOLLINGER in der Neuen Medizinischen Welt „Die interstitielle nichteitrige Nephritis“, den mir freundlicherweise Herr Kollege J. MILLER-Wuppertal-Barmen, dem ich gleichfalls histologische Schnitte geschickt hatte, zuleitete, und der folgendermaßen lautet:

„Die von uns kürzlich entdeckte eigenartige *großzellig interstitielle Nephritis* ist durch das Auftreten von *großen, protoplasmareichen Zellen* im Interstitium ausgezeichnet (Abb. 1). Diese Elemente konnten von RAMSPERGER als *proliferierende Tubuluszellen* erkannt werden. Die durch aufsteigenden Infekt bedingte Auflösung der Basalmembranen scheint die Ursache des regellosen Ausschwärmens der *regenerierten Tubuluszellen* in das Interstitium zu sein. Von zehn derartigen Fällen sind acht an *Urämie* gestorben. Die Nieren sind makroskopisch meist groß, blaß und eigenartig markig beschaffen.“ (Hervorhebungen zum Teil von mir.)

Die „Abb. 1“ läßt in der Tat die wesensmäßige Gleichartigkeit vermuten und bezieht sich auf den alsbald zu erwähnenden „Fall 156“, eine 70jährige Frau mit Hypertonie- und Arteriosklerosebefund betreffend.

Herr Kollege ZOLLINGER bestätigte mir hierauf nach Durchsicht meiner Schnittpräparate, daß es sich „mit aller Sicherheit“ um die von ihm und RAMSPERGER „beschriebene großzellig-interstitielle Nephritis handelt“, die sie „vereinzelt ja auch bei Kleinkindern gefunden haben“. Ein von ihm beigelegter, leider zerbrochener, Hämatoxylin-Eosin-Schnitt überzeugte mich, daß hier wahrscheinlich ein analoger Prozeß, wenn ja, ein frischeres Stadium desselben vorliegen dürfte. Doch stelle ich an dem schon etwas ablassenden Schnitt gleichzeitig eine durchaus *eitrige* und deutlich einschmelzende, klein *abscedierende* Nephritis fest mit Bakterienhäufchen auch in einigen Glomerulusschlingen, bei einigen älteren vasculären (?) Schrumpferden der Rinde. Das Bild ist eigentlich von Leukocyten beherrscht, und die zwanglose Eingruppierung *dieser* Veränderung unter die (ascendierende) „*nicht-eitrige*“ Nephritis meines Erachtens widersprüchig. Abgesehen von den agminierenden und durchsetzenden Leukocyten, sieht man die dissoziierten und durcheinandergewürfelten Tubulusepithelien mit kräftiger Eosinfärbung des Leibes, zuweilen in sich abrundender Form, zuweilen mit Kernpyknose: offenbar ein Zustand vor der Einschmelzung; einige speichernde Histocyten mögen darunter sein. Vielfach entspricht das Bild der oben zitierten Abb. 1

(des ZOLLINGERSchen Leitaufsatzes) mit der Unterschriftung: „Die Tubulusmembranen sind zerstört, die Epithelzellen schwärmen regellos in die Umgebung aus.“ Nähere Angaben zu dem überlassenen Präparat besitze ich nicht. Es gehört aber zu einem Fall von abscedierender (!) (s. unten) Nephritis.

Um festzustellen, wieweit eine Identität besteht, mußte auf die ZOLLINGERSche Erstveröffentlichung zurückgegriffen werden, die Monographie „Die interstitielle Nephritis“ (1945). In ihr sind unter über 200 Fällen von interstitieller Nephritis 3 Fälle protokollarisch kurz erwähnt mit „*eigenartiger Granulomatose*“ der Nieren. Zwei davon betreffen Erwachsene:

(Fall 154) 50j., ♀: „*Ummauerung der Ureteren durch in Harnblase und Parametrien einwachsendes Pflasterzellcarcinom der Portio uteri, starker Hydrureter und Hydronephrose beiderseits, granulomatöse interstitielle Nephritis, geringe Pyelitis. Nieren etwas atrophisch, glatt, blaß gelblichrot (zusammen 220 g). Urämie.*“

(Fall 156) 70j., ♀: „*Typischer Hypertonie- und Arteriosklerosebefund. Dekompensierte Hypertonie. Urin: nur spärlich Eiweiß. Vereinzelte interstitielle Leberinfiltrate. Eigenartige Granulomatose der Nieren, Cystopyelitis. Hypoplastische Niere rechts, Nierenrindennarben. Tonsillitis chronica. Beinödeme.*“

Der dritte Fall betrifft einen *Säugling*, der im ganzen nur 9 Tage krank war.

(Fall 155) 3 Monate, ♂: „*Plötzliche Temperatursteigerung, schläfrig. Auffällig viel Urin gelöst. Erbrechen, Krämpfe, schließlich Apathie. Urin: trüb, Eiweiß, reichlich Leukocyten und Colibacillen, vereinzelt Erythrocyten. Rest-N 95, Oligurie. — Kongenitale Hydronephrose beiderseits, besonders rechts, mit Ureterstenose am Nierenbeckenausgang beiderseits. Nephritis chronica interstitialis granulomatosa. Unterschenkelödeme.*“

H. U. ZOLLINGER bemerkt hierzu, daß die eigenartigen „Granulome“ bei den beiden Erwachsenen-Fällen auf die *Papillen* beschränkt sind, während sie sich bei dem Säugling in *Mark* und *Rinde* befinden. Die Granulomzellen sind auffällig *groß*, protoplasmareich, *polygonal*. Das Protoplasma ist ziemlich stark *basophil*, läßt aber *keine* Einschlüsse oder pathologische Stoffwechselprodukte erkennen. Kerne eher klein, rundlich und mäßig chromatinreich. „Wir betrachten diese Zellen als *Bindegewebsabkömmlinge*, welche eine Parallelerscheinung zu den Epitheloidzellen der Tuberkulose, allerdings auf anders gearteten Reizstoffen basierend, darstellen.“ Er fährt dann nach dem Hinweis auf die in 2 von den 3 Fällen festgestellten Zeichen der chronischen *Harnstauung* als wahrscheinliche Ursache der Granulome zusammenfassend fort: „Nach unseren eigenen, allerdings spärlichen Erfahrungen kommt diese Form der unspezifischen granulomatösen interstitiellen Nephritis nur bei aufsteigenden Entzündungsprozessen vor. Da wir sie bei reinen Urininfiltrationen nie zu Gesicht bekamen, scheint uns ihre Eigenart eher durch die Form der mitascendierenden Mikroorganismen bedingt

zu sein. . . . Es lassen sich höchstens gewisse Parallelen zu den Schaumzellgranulomen bei chronischer Pyelonephritis ziehen; in unserem Falle wäre dann ein aufsteigender Infekt mit relativ avirulenten Erregern anzunehmen, welche zu granulomatöser Wucherung der phagocytären Elemente, jedoch vorläufig noch ohne Fettphagocytose, geführt hätte.“ Dementsprechend handelt er sie auch später (Neue Medizinische Welt 1950, s. oben) im Zusammenhang mit der *ascendierenden* Form der (nichteitrigen) interstitiellen Nephritis ab.

Die ausführlichere Sonderveröffentlichung der bis 1949 gesammelten 10 Fälle übertrug er dem Doktoranden W. RAMSPERGER (1949), welcher also von 7 weiteren Fällen von „großzellig-interstitieller Nephritis“ Mitteilung machen konnte, die 3 Männer und 4 Frauen, fast sämtliche des höheren Alters, betreffen (die Männer von 62, 67, 88 Jahren, die Frauen von 57, 64, 70 und 71 Jahren). Ein Kinderfall ist *nicht* hinzugekommen, so daß also der bereits zitierte — 3 Monate alter Säugling mit kongenitaler Hydronephrose und Ureterabgangsstenose — als der einzige dem unserigen an die Seite zu stellende verbleibt. RAMSPERGER berichtet ergänzend von den

*Nieren* (3 Monate alter, männlicher Säugling): „groß, Oberfläche mit wenigen Blutpunkten, Schnitt blaß, Rinden-Markgrenze verwaschen. Nierenbecken hauptsächlich extrarenal stark erweitert.

Mikroskopisch: Entzündliches Stauungsnierenbecken. Indurierende Entzündung im ödematösen Mark und *Kanälchenuntergang*. Verquellung der bindegewebigen Glomeruluskapseln (!). Zusammendrängung der Tubulusanteile durch mächtige Verbreiterung des *rundzellenhaltigen* Rindeninterstitiums. Dieses besteht aus herdförmig angeordneten, *großen*, rundlichen bis vieleckigen Zellen mit leicht eosinophilem Protoplasma und blassem, exzentrischem Kern. *Keine* Speicherung. Diese auffallenden Zellansammlungen sind gehäuft in der Umgebung von subcapsulären Blutaustritten. Gitterfaserstruktur der Tubuli hier vollständig zerstört“ (Hervorhebungen von mir).

Man darf, soweit man aus Beschreibungen schließen kann, annehmen, daß die Veränderung der unserigen zum mindesten teilweise sehr ähnlich ist.

Auf die Erwachsenenfälle mit ihren sicher eitrig-abscedierenden Pyelonephritiden (4mal, davon 1mal mit Markpapillennekrosen) bei Nephrolithiasis, Prostatahypertrophie, operativer Blasenfistel wegen Urethralstriktur, eventuell Diabetes (wie wir heute wissen), einer pyelonephritischen Schrumpfniere mit frischer interstitieller Nephritis und Papillarnektrosen (Diabetes?), einer „großen bunten Niere“ durch „subakute Glomerulonephritis“ nebst „Pyelitis acuta und Cystitis ulcerosa“, einer „Cystitis haemorrhagica purulenta und Pyelitis catarrhalis bei Dauerkatheter wegen Prostatahypertrophie, auch stenosierendem Oesophaguscarcinom“, im einzelnen einzugehen ist, ebensowenig möglich wie ihre summarische Abhandlung.

Es ist kein Zweifel, daß die entzündliche Zerstörung der Epithelien das Phänomen der großen Zellen hervorruft, daß ein Teil derselben „noch“ Epithelien sind, andere dagegen Histiocyten, Phagocyten darstellen, welche Trümmer der Epithelien aufgenommen haben. ZOLLINGER



habe die „für Epithelzellen typische Radiärstruktur der Mitochondrien im Phasenmikroskop“ noch lange erhalten gefunden. Es ist aber interessant, daß sich RAMSPERGER und ZOLLINGER von der ursprünglichen ZOLLINGERSchen Annahme (1945) (s. oben): „Wir betrachten diese Zellen als *Bindegewebsabkömmlinge*, welche eine Parallelerscheinung zu den Epitheloidzellen der Tuberkulose . . . darstellen“ allmählich distanziert haben, nur noch die Granulom„ähnlichkeit“ betonen und eine epitheliale *Proliferation* und *Regeneration* als Erklärung der Großzelligkeit herausstellen.

RAMSPERGER faßt zusammen:

„Die großen Zellen entstehen aus dem *Tubulusepithel*. Nach primärer Schädigung der Tubulusbasalmembranen durch toxische Substanzen oder Leukocyten-einwirkung kommt es zur *Abwanderung* der Epithelzellen in das Interstitium, teils zu atypischen *Tubulus-Regenerationen*. Nach Ausschwärmung bilden die Zellen teils lockere, teils dichte, *granulomähnliche* Herde im Interstitium. Als Ursache der Zerstörung der Basalmembranen und des regellosen *Ausschwärmens* der Tubuluszellen ist die bei allen Fällen beobachtete *ascendierende Infektion*, eventuell unterstützt durch Harnstauung, anzunehmen“ (Hervorhebungen von mir).

Die damals (1949) so fixierte Deutung des „großzelligen“ Charakters der soliden Veränderung als „*tubulären* epithelialen *Regenerationsvorgang*“ entspricht der auch jetzt von ZOLLINGER (1950) summarisch vertretenen, wie sie sich aus dem Zitat des Leitaufsatzes ergab. Ich halte sie nicht für glücklich und richtiger als die erste (Bindegewebsabkömmlinge), schon aus dem Grunde nicht, weil eine solche epitheliale Regeneration und ein Ausschwärmen in Anbetracht der vielen *alten* betroffenen Leute mit schwersten dekrepidisierenden Krankheiten unwahrscheinlich ist. Daß es sich aber in den ZOLLINGER-RAMSPERGERschen Fällen zu einem großen Teil um Kanälchenepithelzellen handeln dürfte, und zwar solche, die aus dem Verband gelockert, formverändert, der langsamen Zerstörung anheimfallen, habe ich schon bei der Skizzierung meiner Beobachtung am übersandten Schnitt ausgesprochen. Zum anderen, auf die Fallzahl bezogen, kleineren Teil handelt es sich wahrscheinlich um untermischte Bindegewebsphagocyten. Und so bin ich der Meinung, daß die Beobachtungen sich berühren, aber nicht völlig decken, insbesondere, daß die zahlreicheren späteren Zollinger-Fälle eitrig-abscedierender(!) Pyelonephritis den ersten nur ähnlich sind (Konvergenzerscheinung), ihre „Großzelligkeit“ zwar zu Recht besteht, aber nur zum kleinen Teil als den ersten Fällen wesensgleich aufzufassen ist. Die ursprüngliche Beurteilung der ersten Fälle — welche übrigens keine so stürmische Reaktion aufweisen, wie sich aus den Protokollen RAMSPERGERs vergleichsweise zu ergeben scheint — als mehr „granulierenden“ und „speichernden“ Charakters, hat, wenn ich die Dinge im ganzen übersehe, wahrscheinlich für diese das Richtige getroffen. Doch mag auch bei ihnen beschreibungsgemäß der Restbestand der aus

dem Verband gelöst, entartet, im Abbau befindlichen Kanälchenepithelzellen anteilmäßig relativ groß sein.

In *meinem* Fall, dessen Deutung schon eingangs (und im Verlaufe) herausgestellt wurde, *dokumentiert* sich dagegen ein bereits mit eingeleiteten *Vernarbungsprozessen* einhergehendes, *resorptives* mesenchymales *Spätstadium* einer Veränderung, die sowohl ursächlich als auch formativ einigen der ersten ZOLLINGERSchen Fälle (frühere Stadien) entsprochen haben dürfte. Von „epithelialer Regeneration“ wurde in ihm, obwohl er einen Säugling betraf, nichts gesehen. Ein solches Spätstadium scheint *sehr* selten, vielleicht bisher einzig, zu sein, und seine Voraussetzung zweifellos eine besondere schwache Infektion bzw. auf keinen Fall eine zur Abscedierung führende Entzündung. Das Bild des Silberfaserwerkes scheint ganz in diesem Sinne zu sprechen.

Ich muß noch erwähnen, daß es, wie auch Abb. 7 (van Gieson-Färbung) zeigt, optisch kaum auszumachen ist, ob es die, sich allmählich vielleicht wieder entspeichernden und streckenden Thesaurocyten sind, die zu Fibroblasten werden und so die Vernarbung einleiten. Manchmal sieht es so aus.

Interessanterweise hat ein Experte auch auf eine gewisse Muskelzellähnlichkeit einiger schlanker Elemente aus diesen Bezirken und ihre „eigentümliche Beziehung zu Gefäßwänden in der Marksubstanz“ hingewiesen. Und es verdient festgehalten zu werden, daß auch ZOLLINGER in seiner Monographie in einigen Fällen von hochgradiger Hydronephrose (und malignen Tumoren), die nichts mit den großzelligen Nephritiden zu tun haben, dem Vorkommen von „senkrecht zur Druckrichtung verlaufenden“, zum Teil ziemlich plumpen Bündeln glatter Muskelfasern, allerdings in der Rinde, einen Platz einräumt, und zwar bei kongenitaler Hydronephrose, bei Hydronephrose ohne Infektion, sowie bei einem Fall von partieller tuberkulöser Hydronephrose, und zwar mit und ohne sichere Beziehung zu Gefäßen, deren Wände (Venen) er aber als Ursprungsort ansieht. — Man kann wohl allgemein folgern, daß das Nierenmesenchym sehr multipotent ist, was uns im Hinblick auf myeloische Bildungen u. ä. durchaus vertraut ist.

Eine „tumorähnliche Wucherung histiocytärer Phagoocyten“ bei einem Fall von Prostatahypertrophie mit schwerer chronischer Entzündung (und Harnstauung) beschrieb übrigens kürzlich M. SCHERRER (1951). Er fand eine „enorme Infiltrierung des Interstitiums mit *großen* acidophilen Zellen, die auch durch die zerstörten Drüsenepithelien (!) massiv in die Drüsenlumina einbrachen, wo sie sich zu großen soliden Verbänden anordneten“. Für die Erklärung des Einbruchs „scheint, in Analogie mit anderen Beobachtungen, die entzündlich-toxische Schädigung des Epithels und das Freiwerden von Reizstoffen im subepithelialen Bindegewebe wichtig zu sein“. SCHERRER vergleicht die von ihm beobachteten Vorgänge sehr genau mit den von RAMSPERGER geschilderten, kann aber die untergehenden Prostataepithelien gut von den „im Bindegewebe entstehenden“, also mesenchymalen, großen x-Zellen abgrenzen. Ich erwähne die Beobachtung des-

wegen, weil sie sich immerhin auf ungefähr der gleichen Linie zu bewegen scheint wie der Prozeß, den wir uns zu schildern und interpretieren bemüht haben.

Abschließend ist noch folgendes zu erwähnen: Bei der Umschau nach ähnlichen *großherdig-hellfleckig* und je nach Dauer leicht prominierend oder retrahierend in Erscheinung tretenden, nichtabscedierenden interstitiellen Nierenentzündungen, besonders bei jungen Lebewesen, wurde die Aufmerksamkeit auf die sog. *weiße Fleckniere* des *Kalbes* gelenkt, wozu Herr Kollege DOBBERSTEIN, der die Frage nach der eventuellen Identität dieser den Veterinärpathologen unklaren Krankheit richtete, folgendes bemerkt: Es handelt sich um „infarktähnliche, weiße Herde, in denen man histologisch neben reichlich Histiocyten auch Lymphocyten und Plasmazellen findet, die im weiteren Verlauf immer mehr zunehmen“. Schließlich solle der Prozeß, den man schon oft bei 8 Tage alten Kälbern antrifft, unter Bildung feiner Narben abheilen können<sup>1</sup>.

Im Lehrbuch von NIEBERLE und COHRS werde als das Wesentliche des Prozesses eine „Wucherung und Ansammlung histiocytärer Zellen in der Umgebung der Glomeruli und insbesondere zwischen den Harnkanälchen“ angegeben. Es erfolge ferner eine „starke Einwanderung von Histiocyten in die Kanälchenlichtung mit Bildung von Zelleylindern“. Später mache sich in der „Mitte der Herde gewöhnlich Granulationsgewebe breit, während in der Peripherie der histiocytäre Zellaufmarsch noch andauert“. Die Ursache sei noch ungeklärt. Man hat an Bang-Infektion gedacht, was sich jedoch nicht bestätigte.

F. HENSCHEN (1924) teilte über die Häufigkeit mit, daß diese „Nephritis maculosa alba“ an größeren Schlachthöfen zu den alltäglichen Veränderungen gehört und überhaupt eine der häufigsten Formen von Nierenentzündung der Haustiere darstellt, hauptsächlich Mastkälber unter 1 Jahr, und regelmäßig beide Nieren befällt. Es gibt eine kleinfleckige und großfleckige, knotige Form, und ich muß sagen, daß die ausdrucksvollen Abbildungen beider Formen, besonders was Größe und Verteilung der Herde betrifft, den menschlichen Befunden entsprechen können. Die *histologischen* Beschreibungen und Bildwiedergaben, in denen zunächst mächtige Lymphocyteninfiltrate, und später ein mehr und mehr fibroblastisches Granulationsgewebe die Hauptrolle spielen, entsprechen jedoch nicht. JOH. JOST und MAX KOCH (1914) gebrauchten geradezu den Ausdruck „Nephritis fibroplastica“ für die Gesamterscheinung.

Es ist nicht uninteressant, daß auch H. U. ZOLLINGER (1945), wie sich beim Studium seiner Monographie herausstellte, das Bedürfnis empfunden hat, sich mit der weißen Fleckniere der Kälber als interstitieller Nephritis zu beschäftigen. Er untersuchte 25 davon und konnte auch noch sämtliche älteren Präparate von SAKAGUCHI (1917) nachprüfen. Er bestätigt A. KRUPSKIS (1921) und W. PFENNIGERS (1923) Befunde lympho-plasmocytärer Infiltration, leukocytärer Herde mit Einschmelzung und starker Fibroblastenwucherung und hebt das verschiedene Alter der Herde, oft in ein und derselben Niere, hervor. Er hält die Affektion für eine „sklerosierende embolisch-eitrige Herdnephritis“, bedingt durch *Bacterium coli* und ähnliche wenig pathogene Mikroorganismen.

<sup>1</sup> Wobei interessant ist, daß nach JOHANNES JOST und MAX KOCH (1914) die Nierenveränderung die einzige Krankheitserscheinung darstellen soll, so daß die Freigabe des Tieres nach Beschlagnahme der Nieren ohne weiteres erfolge.

So gesehen und verstanden entfällt wohl die wesensmäßige Ähnlichkeit und Verwandtschaft mit der „großzelligen interstitiellen Nephritis“ unseres Säuglingsfalles, wobei allerdings über den DOBBERSTEINschen Bericht nicht hinweggegangen werden kann. Durch die Untersuchung zunächst leider nur *eines*, aber makroskopisch typischen großfleckigen Falles von Kälberfleckniere (E 1655/51), die allerdings auch im Grobschnittverfahren und unter Anwendung sämtlicher Spezialfärbungen (wie beim menschlichen Fall, s. oben) nach allen Richtungen hin erfolgte, konnte ich mich sowohl von der Ähnlichkeit des makroskopischen als auch der Unähnlichkeit des histologischen Bildes selbst überzeugen:

Starke renkuläre Lappung, das ganze Nierenrindengewebe durchsetzt von an der Oberfläche meist leicht hervortretenden gelblich-weißlichen, fast knotigen Infiltrat- oder Fremdgewebsherden unscharfer Begrenzung. Schnittfläche derselben ebenfalls zart gelblich-weißlich, ohne Struktur, vollkommen glatt, leicht speckig, und in dieser Beziehung abweichend vom braunen, übrigen Nierenparenchym, dessen Schnittfläche eher trocken ist. Rinde sehr blaß. Mark bläulich-braun mit besonderer dunkler Betonung der Grenzschicht (gestaut). *Histologisch:* Herde *kleinzellig* lympho- und leukocytär, mit Zerfallsnekrosen, kleinen *Abscessen*, vielen grobmiliaren und konfluierenden *Fibrin*exsudationen (besonders schön bei der MASSON-GOLDNERSchen Färbung zu sehen). Übergang der Entzündungsherde in granulierende und fibroplastische Organisation mit Sklerose und Verödung. Keine Bakterien. Nichts „Großzelliges“, Thesaurocyitisches im Sinne dieser Abhandlung.

#### *Zusammenfassung.*

Als *Ergebnis* der Untersuchung ist festzustellen:

Man muß offenbar mit *zwei* Formen einer „großzelligen interstitiellen Nephritis“ rechnen:

Die *eine*, nicht allzu seltene, kommt dadurch zustande, daß bei eitrig-abscedierender Pyelonephritis — im Gefolge der gewöhnlichen Leiden, überwiegend bei alten Leuten — eine abgeschwächte (Coli ?-) Infektion dafür sorgt, daß in nicht der Einschmelzung verfallenden inter- und paraabsceßoralen Parenchymabschnitten, die durch die mehr desmo- als epitheliolytischen toxischen Stoffe der serösen Entzündungskomponente oder fermentativen der leukocytären Komponente stark *dissoziierten*, verformten, also noch relativ wenig zerstörten *Tubulusepithelien* länger liegenbleiben. Sie können auch, durch den Entzündungsdruck zusammengeschoben, in Form von Zellherden und -haufen sichtbar werden. Sie gewinnen sogar Beziehung zu den *Lichtungen* anderer Harnkanälchen, da deren Wände sich ja auf die gleiche (desmolytische) Weise öffnen können. Dies hat mit infiltrierendem, destruierendem oder gar „blastomatösem“ Wachstum nichts zu tun. Diese Begriffe und die sich daraus ergebenden Diskussionen sind fehl am Platze.

Hierher gehören meines Erachtens die meisten der *späteren* (und nach den früheren Beobachtungen bezeichnenderweise zahlreicheren!)

ZOLLINGER-RAMSPERGERSchen Fälle, was indirekt auch aus SCHERRERS Beobachtung auf anderem Gebiete und deren Vergleich mit den RAMSPERGERSchen Fällen (gleiches Institut!) hervorzugehen scheint. Diese „epitheliale“ Form kann natürlich eine Untermischung oder Umgrenzung durch Zellen des aufräumenden Granulationsgewebes („eigenartige Granulomatose“ ZOLLINGERS) mit und ohne gemästete Zellformen erfahren. Das Wesentliche scheint das Liegenbleiben und die Ansammlung der mehr und mehr ungewöhnliche Gestalt annehmenden Tubulusepithelien zu sein. Wieweit dabei noch eine nennenswerte, von ZOLLINGER angenommene Epithelproliferation und -regeneration im Spiele ist, wage ich nicht zu entscheiden.

Die *andere* Form einer „großzelligen“ interstitiellen Nephritis ist die unserer. Sie ist zweifellos *außerordentlich* selten und wurde wahrscheinlich in ebenfalls nur einem oder zwei Exemplaren (reiner Prägung?) *früher* von H. U. ZOLLINGER gesehen, unter seinen über 200 Fällen von interstitieller Nephritis erwähnt und ursprünglich (damals!) in gleicher Weise wie der unserer Fall gedeutet, aber nicht ausreichend beschrieben. Später wurde sie von ZOLLINGER und RAMSPERGER offenbar mit der häufigeren ersten Form identifiziert und dementsprechend umgedeutet, was unseres Erachtens vielleicht nicht notwendig war. Käme sie öfter vor, so hätte es gar nicht ausbleiben können, daß die sehr experten alten und neuen gründlichen Bearbeiter der ascendierenden Nephritis (und anderen Nephritiden) und die befragten Kollegen sie wenigstens in schwacher Ausprägung berücksichtigt bzw. wiedererkannt hätten. Diese „großzellige“ Nephritis stellt, wie durch die nach den möglichen Richtungen hin durchgeführte Analyse unseres singulären Falles eines 6 Monate alten Säuglings darzulegen war, eine *lokale Thesaurismose* des Niereninterstitiums durch *eiweißresorbierende* Thesaurocyten dar, die allen Indizien nach ausgesprochene *Bindegewebsabkömmlinge*, also histiocytärer Natur sind. Sie speichern in einer *besonderen Art fluoreszierende* Eiweißtröpfchen, -körnchen, -kugeln, -schollen, hier und da auch feines braunes, zum Teil gröberes hämoglobinogenes Pigment, darunter Hämosiderin, auch Lipoproteine dürften vertreten sein, ohne jedoch den von HAMPERL beschriebenen „Fluorocyten“ völlig zu gleichen. Das resorbierte Material rührt höchstwahrscheinlich von den zugrunde gegangenen *Nierenepithelien* her, von denen Reste und Bruchstücke besonders in den Randgebieten öfter zu sehen sind. Zeichen von epithelialer Proliferation und -regeneration fanden sich, obwohl es sich um ein jugendliches Individuum handelt, dagegen nicht. Auch Zellen des gewöhnlichen Granulationsgewebes sind anwesend. An dem auch durch Leukocyten betonten *entzündlichen* Charakter der Gesamtveränderung kann nicht gezweifelt werden. Die gegebene Deutung des morphologischen Bildes enthält zugleich eine anschußgewinnende

Beziehung zu der ersten geschilderten Form insofern, als ähnliche oder gar gemeinsame Vorgänge bei beiden Formen den Prozeß einleiten mögen. Die zweite Form führt aber über die erste kraft eines alsbald einsetzenden und ganz in den Vordergrund tretenden *besonderen* reaktiven *mesenchymalen Resorptionsvorganges* hinaus und verwirklicht somit die auch sonst in der Pathologie nicht gerade häufige Erscheinung einer ausdrucksvollen und kennzeichnenden cellulären Eiweißspeicherung.

Eine für alle Fälle gültige Parallele zur „Nephritis maculosa alba“ der Kälber hat sich zunächst noch *nicht* finden lassen, doch gibt J. DOBBERSTEINs Bericht die dringende Veranlassung zu einer erneuten Untersuchung der Frage an größerem Material, da es ja möglich ist, daß sich auch unter der Fleckniere des Kalbes verschiedene histologische Formen verbergen.

(Anhangsweise soll schließlich nicht verschwiegen werden, daß wegen der nicht ganz geklärten Cornea-Erkrankung vorübergehend an die Möglichkeit einer Cystinkrankheit gedacht wurde. Man kann sie aber ausschließen.)

#### Literatur.

DOBBERSTEIN, J.: Persönliche Mitteilung. — FROBOESE, C.: Zbl. Path. **87**, 243 (1951). — HAMPERL, H.: Verh. dtsh. path. Ges. **33**, 121 (1949). — Virchows Arch. **318**, 32 (1950). — HELMKE, K.: Virchows Arch. **302**, 323 (1938). — Verh. dtsh. path. Ges. **31**, 398 (1938). — HENSCHEN, FOLKE: In E. JOEST, Spezielle pathologische Anatomie der Haustiere, Bd. III, S. 312. Berlin 1924. — JOST, JOHANNES, u. MAX KOCH: In H. BRÜNING u. E. SCHWALBES Handbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie des Kindesalters, Bd. I, 2. Abt., S. 592. Wiesbaden 1914. — KRUPSKI, A.: Schweiz. Arch. Tierheilk. **63**, 277 (1921). — KRUPSKI, A., u. W. PFENNIGER: Schweiz. Arch. Tierheilk. **65**, 1 (1923). — RAMSPERGER, WALTER: Die großzellig-interstitielle Nephritis. Diss. Zürich 1949. — RÖSSLE, R.: Zbl. Path. **87**, 243 (1951). — SAKAGUCHI, J.: Frankf. Z. Path. **20**, 57 (1917). — SCHERRER, MAX: Frankf. Z. Path. **62**, 155 (1951). — SCHWARZ, L.: Virchows Arch. **264**, 181 (1927); **267**, 654 (1928). — ZOLLINGER, H. U.: Die interstitielle Nephritis, S. 149, 150, 176 ff., 210, 236, 238. Basel: S. Karger 1945. — Neue med. Welt **1950**, Nr 5.

Prof. Dr. C. FROBOESE, Patholog. Institut Berlin-Spandau.