

Archiv
für
pathologische Anatomie und Physiologie
und für
klinische Medicin.

Bd. 170. (Sechzehnte Folge Bd. X.) Hft. 3.

XIV.

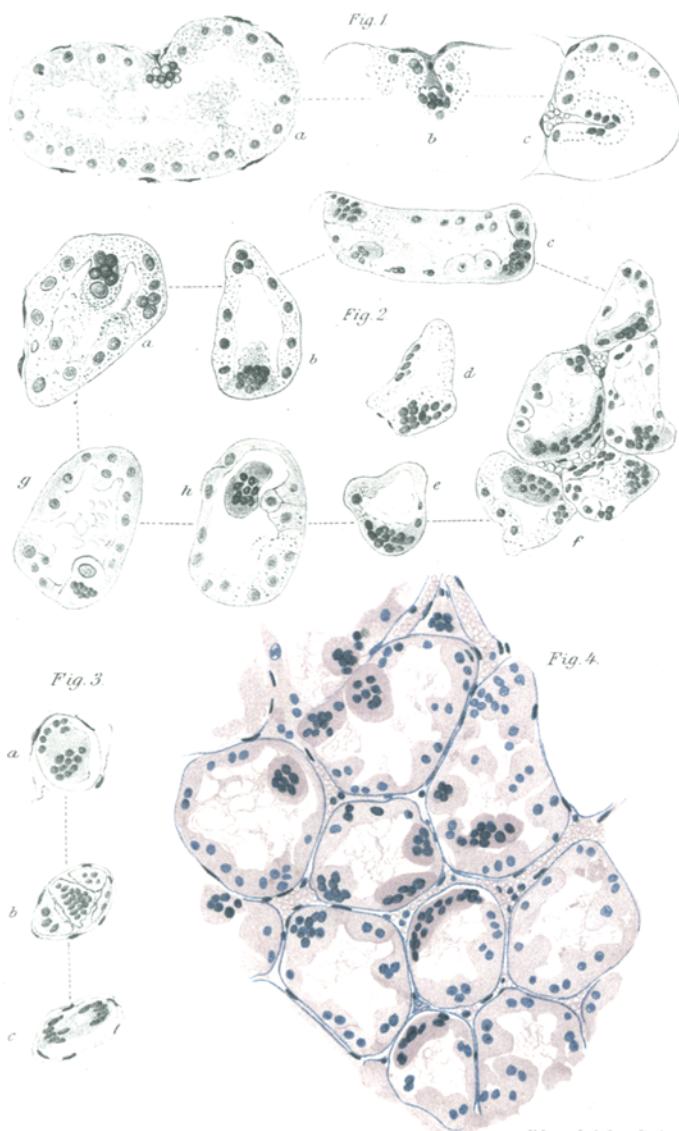
Störungen der Regeneration von Nieren-
epithelien.

Von

Dr. Robert Rössle,
I. Assistenten am Pathologischen Institute zu Kiel.
(Hierzu Taf. III).

Ueber die feineren Vorgänge der Zellvermehrung bei krankhaften Processen und ob es specifische pathologische Arten der Zelltheilung giebt, darüber wissen wir noch recht wenig. Für besonders wichtige Fragen, wie für die Entzündungs- und Geschwulstlehre, wäre eine Bereicherung unserer Kenntnisse in dieser Hinsicht von grosser Bedeutung. Gerade in diesen beiden Gebieten handelt es sich ja im Wesentlichen um eine Ueberproduction von zelligen Elementen, wobei man weiss oder annimmt, dass die Theilungsvorgänge dieselben sind, wie bei der normalen Bildung neuer Zellen. Für Processe, die so zu sagen auf der Grenze zwischen pathologischem und physiologischem Zellenleben stehen, so für die Regeneration, ist es sicher, dass die Kerntheilung unter dem bekannten Bilde der Karyomitose abläuft. Bizzozero und Vassale haben dies zuerst durch ausgedehnte vergleichende Untersuchungen an sämmtlichen wichtigen Drüsen des thierischen Körpers nachgewiesen.¹⁾ Sie

¹⁾ Dieses Archiv, Bd. 110, 1887, S. 155: Ueber die Erzeugung und die physiologische Regeneration der Drüsenzellen bei den Säugethieren.



kamen zu dem Schlusse: Bei allen Drüsen findet die Vermehrung durch Karyomitose statt. Wie weit aber directe Kerntheilung bei krankhaften Vorgängen vorkommt, darüber ist kaum etwas bekannt. Arnold¹⁾ hat zuerst angegeben, dass die Zellvermehrung in Geschwüsten vor sich gehe wie in embryonalen Geweben, sowie bei entzündlichen und regenerativen Proceszen. Auch Ströbe²⁾, welcher eine grosse Reihe von frisch operirten Tumoren untersuchte, vertritt (im Gegensatz zu Klebs) die Ansicht, dass „die Geschwülste bei ihrem Wachsthum keine abweichende Form der Zellproliferation darböten“. Dass durch gewisse Reize eine Störung des Innenlebens vieler Zellen erzeugt wird, welche sich bei erfolgender Zelltheilung in einer gewissen Unabhängigkeit des Protoplasmas zum Kern verräth, ergeben die zahlreichen Untersuchungen über vielkernige Riesenzellen, deren Kernreichthum nach diesen auf eine sehr schnell erfolgende directe Kerntheilung zurückzuführen ist, an der das Protoplasma aus unbekannten Gründen (Lähmung?) nicht Theil nimmt. Die directe Kerntheilung gilt übrigens ebenfalls für einen Beweis der Schädigung des Mutterkerns, indem dieser hierdurch nicht mehr im Stande sein soll, die complicirtere Karyokinese zu vollführen. Bekannt sind ferner als Ausdruck gestörter Mitose eine ungleiche Vertheilung der Chromatinfäden, Verdickungen und Verdünnungen derselben und als Resultat der schlechten Kerntheilung Kerne ungleicher Grösse. Da die meisten Objecte, an denen man die Folgen solcher pathologischer Zelltheilung zu sehen bekommt, auf dem Leichentisch gewonnen werden, und zwar leider meist erst dann, wenn der interessantere Theil dieser Processe bereits abgelaufen ist, so muss man sich meist begnügen, die abnormen fertigen Zellformen zu beschreiben. Aber gerade die Bedeutung pathologischer Zellgestalten für alle möglichen wichtigen Fragen rechtfertigt auch die Beschreibung der fertigen Gebilde, zumal wenn sie in massenhafter Weise vorkommen und in Organen auftreten, deren ungestörte Function für das Leben Bedingung ist. Dabei muss man auch beachten, dass für Zellen das gleiche

¹⁾ Arnold, Beobachtungen über Kerntheilung in den Zellen der Geschwülste. Dieses Archiv, Bd. 88.

²⁾ Ströbe, Ueber Kerntheilung und Riesenzellenbildung in Geschwüsten und im Knochenmark. Ziegler's Beiträge, 7, 1889, S. 341.

Gesetz bestehen muss, wie für ganze Organe: Veränderter anatomischer Bau bedeutet veränderte Function.

Wegen dieser bedeutsameren Beziehung abnormer Zellformationen sei es mir vergönnt, über einen auffallenden Befund in gewissen Niereninfarcten zu berichten, den zwar andere Autoren flüchtig erwähnen, der aber nie, so viel ich aus der mir zugänglichen Literatur ersehen konnte, Gegenstand einer eingehenderen Beschreibung geworden ist und, wie mir scheint, bisher keine genügende und richtige Erklärung gefunden hat. Es handelt sich um die Bildung von vielkernigen Riesenzellen aus Nierenepithelien in den den nekrotischen Theilen benachbarten Parenchympartien, also in dem manchmal als intermediäre Zone bezeichneten Grenzgebiete zwischen lebender und todter Drüsensubstanz. Diese Riesenepithelien scheinen aber keineswegs regelmässig in infarctirten Nieren gefunden zu werden, jedenfalls aber gehört ein so massenhaftes Auftreten solcher, wie in dem zu beschreibenden Falle, zu den grossen Seltenheiten.

Nach der mir von Herrn Geheimrath Quinke freundlichst zur Verfügung gestellten Krankengeschichte wurde die 21jähr. N. D. am 26. Mai 1901 in die Klinik aufgenommen. Sie war im 7. Monat schwanger, hatte im Sommer 1900 an Gelenkrheumatismus gelitten, war aber bis 8 Tage vor der Aufnahme in die Klinik arbeitsfähig gewesen, bis plötzlich heftige Atemnot, welche sie besonders Nachts quälte, sie ins Krankenhaus führte. Die Untersuchung ergab starke Cyanose und Dyspnoe, r. h. u. Dämpfung, Verbreiterung des Herzens ohne Geräusche mit sehr leisen Tönen bei regelmässigem Puls. Der Uterus stand 2 Querfinger breit über dem Nabel. Kindliche Herztöne waren nicht zu hören. Im Urin spärlich E und wachsartige Cylinder. Die Beine waren stark ödematos. Bereits am nächsten Tage nach dem Eintritt in die Klinik trat Abends beim Aufrichten im Bett plötzlicher Exitus ein. Die klinische Diagnose lautete: Chronische interstitielle Nephritis.

Section 33 Stunden p. m. (S. No. 343 1901).

Wesentlicher Befund: Chronische parenchymatöse und interstitielle Nephritis mit tiefen Narben der Nieren. Enorme Hypertrophie des linken Ventrikels. Geringe Sklerose der Coronararterien. Geringe fettige Fleckung dieser und der Aorta. Oedem und Stauung der Lunge; kleine Narbe der linken Lungenspitze. Leicht indurirte Fettleber. Stauungsmilz. Hydrothorax und Hydropericard. Oedem des Darms. Schwangerer Uterus. Corpus luteum des linken Ovariums. Anämie. Askaris.

Sections-Protocoll: Gut genährte weibliche Leiche. Das Fettpolster ist sehr gut entwickelt; die Bauchdecken sind besonders in der

Medianlinie ziemlich stark aufgetrieben, der Fundus des Uterus ist 4 Finger über dem Nabel abtastbar. Musculatur ist kräftig und braunroth. Die Haut der geschwollenen unteren Extremitäten stark ödematos, in der Knöchelgegend elefantiastisch verdickt. Die kleinen Schamlippen ragen lappenartig und wulstig zwischen den grossen hervor; die Brustdrüsen sind prall, auf Druck Colostrum ausspritzend. Die Rippenknorpel schneiden sich leicht, die Lungen liegen frei in den Pleurahöhlen, das Herz ist ebenfalls frei beweglich in seiner Höhle, aus den Brustfellräumen lassen sich fast 300 ccm trüber seröser, mit wenig Fibrinflocken vermengter Flüssigkeit sammeln. Die Lungen sind zurückgesunken, ihr Rand im Brustausschnitt noch sichtbar; der sehr breite Herzbeutel liegt fast in ganzer Ausdehnung vor.

Die Lungen sind ziemlich blass, ihr Pleuraüberzug glatt und glänzend, in der linken Spalte eine ganz kleine narbige Einziehung. Auf dem Durchschnitte zeigt sich das Gewebe stark ödematos durchtränkt, und es ist eine geringe gleichmässige Verdichtung zu fühlen. Der Blutgehalt ist gering, der Luftgehalt gehörig.

Das Herz ist sehr gross, an der breitesten Stelle 12 cm breit, der linke Ventrikel ist sehr dick (2,5 bis zu 3,4 cm), fest zusammengezogen, seine Gestalt conisch, auf dem Horizontaldurchschnitt durch die mittlere Höhe der Ventrikel rund, so dass der r. Ventrikel nur als halbmondförmiger Spalt erscheint; dessen Wand ist verhältnissmässig dünner (durchschnittlich $\frac{1}{2}$ cm dick). Das Herzfleisch ist blassbräunlich, die Fettansammlung unter dem Epicard gering; die Klappenapparate der vier Ostien sind zart und beweglich, ihre Ränder frei; die Coronararterien sind gross und stehen als steife Röhren aus dem umgebenden, etwas stark gelben Fett heraus. An dem absteigenden vorderen Aste der Coronararterie, welche sich als steifer Strang durch das Pericard durchfühlen lässt, ist an demselben eine knötchenförmige Anschwellung fühlbar. Aufgeschnitten zeigt die Intima der Coronararterie wie die der Aorta zahlreiche gelbe Flecke, besonders in der Nähe der Aortenklappen und letztere in der Gegend der früheren Ductus Botalli-Mündung.

Die Schleimhaut von Schlund und Kehlkopf ist blass, etwas ödematos, die der Luftröhre leicht geröthet. Am Oesophagus kein besonderer Befund.

Bauch: Die Leber ist gross, gleichmässig blass gelbbräunlich, von fester Consistenz; in der Gallenblase, deren Schleimhaut nichts Auffallendes bietet, eine geringe Menge flüssiger gelber Galle. Die Milz ist gross, schwer und sehr fest, auf dem Durchschnitt dunkel grauroth.

Die Nieren sind im Ganzen klein, ihre Oberfläche ist stark gelappt, d. h. durch tiefe, strahlige, blasses, feste Narben an zahlreichen Stellen tief eingezogen, das Parenchym stark getrübt, fest; die Grenze von Rinde und Mark verschwommen undeutlich, beide im Ganzen blass; die Kapsel haftet fest an der Nierenoberfläche. Die Nierenkelche und Ureteren zeigen keine Erweiterung. (Der schwangere Uterus mit Harnblase wird uneröffnet der geburtshilflichen Klinik überlassen.)

Der Magen ist leer, seine Schleimhaut stark gewulstet, sehr blass. Keine Narben; die Schleimhaut des Darms ist ebenfalls blass und ödematos schwappend. Im mittleren Dünndarm mehrere Spulwürmer. Keine Bruchsäcke. Pankreas ziemlich derb und blass. In den Nebennieren ist der Unterschied zwischen der stark gelb gefärbten Rinde und dem braunen Mark sehr deutlich; im Durchschnitt ist das Organ schmal.

Mikroskopische Beschreibung: Aus allen Theilen der Nieren wurden Stücke entnommen, in Formol-Alkohol gehärtet, theils in Celloidin, theils in Paraffin eingebettet, mit Hämatoxylin-Eosin oder mit Saffranin gefärbt.

I. In den narbenlosen Theilen der Niere sind zunächst alle Veränderungen vorhanden, welche für die chronische parenchymatöse Nephritis charakteristisch sind: Erweiterung der Harnkanälchen, stark krümelige oder mehr fädige Eiweissmassen im Lumen, niedrige und stark zerfallende, am Rande gegen die Lichtung zu aufgequollene oder wie zerfressen aussehende Epithelien. Der Epithelbesatz ist auf der nicht veränderten Tunica propria oft unvollständig, die Zellgrenzen zwischen den sehr körnigen Epithelien meist nicht sichtbar. Die Glomeruli sind auffallend gross, ihre Kapsel ist nicht verdickt, meist füllen sie den Kapselraum vollständig aus. Die Endothelien ihrer Capillarschlingen scheinen vermehrt und im gefärbten Präparate etwas verwachsen. An einzelnen Exemplaren liegen die Schlingen einseitig der Glomeruluskapsel so dicht an, dass es oft scheint, als hätten sie mit ihr eine entzündliche Verbindung eingegangen. In ungefärbten Schnitten ist an vielen Epithelien der Bürstenbesatz gut sichtbar. Trotz der meist nicht oder schlecht sichtbaren Zellgrenzen lässt sich feststellen, dass vereinzelte Epithelien der gewundenen Kanälchen mehrere, ja bis zu 8 Kerne besitzen (s. Taf. III, Fig. 1a u. b). Auffallend ist, dass gewöhnlich diese vielkernigen Epithelien auf kleinen, in das Lumen der Harnkanälchen vorspringenden Sprossen und Spornen der Tunica propria sitzen. Diese Vorsprünge der Tunica propria sind entweder schmal und erscheinen dann als einfache vorspringende scharfe Knickungen der Basalmembran oder sind lamellenartige, auf dem Durchschnitt dreieckige Verdickungen dieser (Fig. 1b), wobei der äussere Theil der Basalmembran als glatte freie Linie weiterläuft. Regelmässig liegt diesen Stellen der Harnkanälchen eine etwas grössere blutgefüllte Capillare an.

II. In Schnitten aus Stücken, welche makroskopisch den grossen, tief eingezogenen Narben angehören, findet man zunächst unter der Kapsel eine bis 1 mm dicke, fast ununterbrochene Schicht, in welcher statt Harnkanälchen nur dicht liegende Hohlräume fast ohne Zwischengewebe zu sehen sind. Sie sind ausgekleidet mit kleinen, sehr dicht liegenden Epithelzellen und vollkommen ausgefüllt durch bald homogene, bald deutlich concentrisch geschichtete, mit Eosin kräftig gefärbte Massen. Diese den Colloidbläschen der Schilddrüse ähnlichen Hohlräume sind von ziemlich verschiedener Grösse, an manchen Stellen reicht diese Art Gewebe tiefer in die erhaltene

Nierensubstanz hinein und umschliesst an anderen Stellen sehr zahlreiche, dicht bei einander liegende, auffallend dickwandige kleine Arterien, wobei die Dicke der Wand hauptsächlich durch Endothelwucherung bedingt ist, die in vielen dieser Gefässse zum vollkommenen Schluss der Lichtung geführt hat. Die Grenze der verödeten Nierenpartien gegen das gesunde Gewebe ist meist unvermittelt, oft sind weite, dünnwandige, ganz mit Blut gefüllte Gefässse vorhanden, seltener trennen kräftige Bindegewebssstreifen das colloide Gewebe von dem seernirenden Nierenparenchym. Dieses ist im Allgemeinen ebenso beschaffen, wie in den narbenlosen Partien der Niere; auch hier sind die Glomeruli auffallend gross, die Harnkanälchen weit, und immer ist starke Eiweissausscheidung vorhanden mit Zerfall der Epithelien. Regelmässig dort nun, wo erhaltene Nierenpartien von zwei in die Tiefe dringenden, durch das colloide Gewebe ausgezeichneten Narben umschlossen sind, findet man die oben beschriebenen, in narbenlosen Theilen der Nieren nur ganz spärlich gefundenen vielkernigen Epithelien in ganz ungeheurer Menge (Fig. 2 a—h), so dass kaum ein Harnkanälchen-Querschnitt ohne solche gefunden wird, viele Canälchen 3—4 von diesen Riesenepithelien aufweisen (Fig. 2c). In diesen wurden oft bis zu 16 Kernen, manchmal noch mehr gezählt. Auch in stark differenzierten Schnitten lässt sich an den Kernen keine besondere Structur erkennen, sie sind im Allgemeinen kleiner und dunkler, als die der wohlerhaltenen Nierenepithelien von gewöhnlicher Grösse; bald liegen sie hefzellenartig in doppelter und dreifacher Reihe mit kleinen Verzweigungen ihrer allgemeinen Richtung längs der Tunica propria, welche keine erkennbaren Veränderungen zeigt, an, bald ist ihre Wachstumsrichtung mehr gegen das Lumen zu gewendet, so dass sie als knollige Kerngebilde weit in die Lichtung hineinstehen. Das zugehörige Protoplasma ist fast regelmässig erhalten, so dass nackte Kernklumpen nie gefunden werden; gewöhnlich ist aber die Zellgrenze durch Zerfall des Protoplasmas undeutlich, dessen Trümmer sich dem Canälcheninhalt beimischen. Sehr häufig hat das Protoplasma dieser Riesenepithelien eine viel dichtere Beschaffenheit, als das der gesunden und der in gewöhnlicher Weise zerfallenden Epithelien; in Folge dessen ist es auch viel intensiver mit Eosin gefärbt. Die Menge der Riesenepithelien ist an manchen Stellen so gross, dass diese schon bei stärkerer Lupenvergrösserung wie getüpfelt aussehen. Verödete Glomeruli werden in diesen Partien nicht gefunden, die Riesenepithelien finden sich nur in den gewundenen Harnkanälchen, nie in den tieferen Abfuhrwegen des Harns. Beständig fehlen die den vielkernigen Zellen benachbarten Epithelien, d. h. neben den Riesenepithelien sind gewöhnlich Lücken in der regelmässigen epithelialen Auskleidung der Canälchen, so dass man entweder die nackte Tunica propria sieht, oder dieselbe ist belegt mit kernlosen Resten zerfallenden Protoplasmas der hier untergegangenen Zellen oder mit Eiweissmassen aus dem Lumen. Dies Verhalten trifft man besonders an den Canälchen, in denen die Kerne der gestreckten Riesen-

epithelien in langen Reihen der Tunica propria anliegen (Fig. 2c u. f). Dort, wo die Kernklumpen mehr gegen das Lumen vorstehen, fehlen gewöhnlich die benachbarten Epithelien nicht (Fig. 2b), sehr oft sind die betreffenden Harnkanälchen auffallend eng und klein, ihre Form nicht rund, sondern unregelmässig verschoben; in manchen füllt die Riesenepithelzelle das Lumen fast aus (Fig. 3).

In einigen Schnitten finden sich in der Tiefe der Narben kleine Cysten bis zu 1 mm im Durchmesser, mit einer einfachen Lage cubischer Epithelzellen ausgekleidet, der Inhalt besteht aus stark färbbaren krümeligen Massen; in der Nähe finden sich einige ganz kleine Hohlräume, an denen die Entstehung der eben erwähnten Massen durch Verkalkung von Epithelzellen zu sehen ist. Heerweise ist ferner statt des so zu sagen hellen Zerfalls der Epithelien ein mehr scholliger zu sehen, wie er gefunden wird, wenn bei frischer Untersuchung ausgedehnte fettige Degeneration zu sehen ist.

Eine dritte Reihe von Schnitten aus denjenigen Theilen der Nieren, welche gleichmässig gekörnte Oberfläche haben, zeigt im Wesentlichen auch mikroskopisch das Bild der Granularatrophie; bemerkenswerth ist aber, dass neben Glomeruli, welche vollständig in kernarme, etwas homogene Bindegewebskugeln verwandelt sind, dicht daneben ganz wohl erhalten gesehen werden, wobei Uebergangsbefunde zwischen diesen beiden Formen nicht vorhanden sind. In sehr vielen, aber nicht in allen noch functionirenden Malpighi'schen Körperchen ist reichliche Ausscheidung homogener grauer Massen (E-haltige Flüssigkeit), in welcher fast stets eine Anzahl multinucleärer Leukocyten schwimmen. In manchen nimmt die Flüssigkeit über die Hälfte des Kapselraumes ein, und die Knospe der Capillarschlingen liegt alsdann als kleiner Ballen an einer Seite der gewöhnlich dann nicht veränderten Kapsel an. Ganz selten findet man eine halbmondförmig die Kapsel verdickende Wucherung des Kapselepithels. Häufig ist um den Stiel des Gefässknäuels stärkere frische interstitielle Entzündung, von der sonst in den übrigen Theilen der Schnitte nur wenig zu sehen ist. Dicht unter der Kapsel sind wieder, aber hier mehr zerstreut zwischen gesundem Gewebe, als in der zweiten Categorie der Schnitte, Hohlräume mit colloidartigem Inhalt und cubischem oder bei grösseren Cystchen flachem Epithel. Grössere Narben, d. h. Partien, wo alles Nierenparenchym untergegangen wäre, finden sich in diesen Schnitten nicht. Ungemein zahlreich sind auch hier, durch die ganze Breite der Schnitte vertheilt, aber auf die gewundenen Harnkanälchen beschränkt, die vielkernigen Epithelien. Die Zahl der Kerne, bei einer Schnittdicke von 10 μ , geht in einer solchen Epithelzelle oft bis 16 und 18; das Protoplasma ist hier dunkler roth, als in normalen einkernigen Epithelzellen. Die gewundenen Harnkanälchen sind meist viel enger, als in der ersten und zweiten Categorie von Schnitten; einzelne, wohl die zu den verödenden Glomerulis gehörenden Kanälchen, sind zusammengefallen, zeigen aber auch

mehrkerne Epithelien mit sehr dunkel mit Eosin gefärbtem Protoplasma. Einzelne Canälchenquerschnitte sind durch eine Riesenepithelzelle vollkommen ausgefüllt, manche auch durch 2 oder 3 solche, so dass keine oder fast keine Lichtung zu sehen ist (Fig. 3). Oder nicht selten enthält ein Canälchen eine einseitig gelagerte, besonders grosse vielkernige Zelle (Fig. 3c), deren Kernmassen sich in zwei polständig gelagerte Haufen getrennt hat, wodurch ein an mitotische Theilungsvorgänge erinnerndes Bild entsteht.

Es sei noch erwähnt, dass weder nach Gram, noch nach Weigert, noch mit einfacher Methylenblaufärbung sich irgend welche Mikroorganismen nachweisen liessen. Versuche, die Basalmembranen der Harnkanälchen spezifisch zu färben, um eventuelle Veränderungen in unserem Falle nachzuweisen und etwaige Beziehungen solcher zur gestörten Cellulation der aufsitzenden Epithelien, mislungen fast alle. Manchmal, aber nicht constant, gelingen solche Färbungen mit der Weigert'schen Methode für elastische Fasern, hier und da bei Anwendung der Weigert'schen Fibrinfärbung, wenn man wie für die Glia sehr langsam und schonend differenziert.

So viel ich habe finden können, ist Weigert der erste gewesen, der solche Riesenepithelien in der Niere und zwar bei einem Falle „von partieller Schrumpfung mit Steinbildung“ gesehen hat. Er erwähnt sie in seiner Monographie über die Bright'sche Nierenerkrankung¹), berührt diesen Befund aber nur flüchtig und hält den Process als zur Regeneration gehörig. Er hat bis zu 25 Kernen in einer Zelle gezählt.

Podwyssozki²) studirte die Regeneration des Nierenepithels, indem er bei Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen Nieren-Stich- und Schnittwunden erregte oder kleine Stücke excidierte. Nach der Verletzung sah er nun zunächst Hyperämie in den betreffenden Theilen und in ihrer Umgebung, sodann Mitosen, und zwar, wie bemerkenswerth ist, besonders an den gewundenen Harnkanälchen, weniger in den Schleifen, den Sammelröhren und den Bowmann'schen Kapseln auftreten. Erst viel später, 10 bis 20 Tage nach dem Eingriff, fanden sich Gebilde, die genau mit den von mir oben beschriebenen übereinstimmen. Podwyssozki betont, dass diese „riesenzellenhaltigen Conglomerate“ in der nächsten Umgebung der Wunde nur dort zu finden waren, wo in Folge einer üppigen Gewebswucherung oder durch aus-

¹⁾ Weigert, Sammlung klinischer Vorträge von Volkmann, 1878—79, No. 162, 163, S. 1441.

²⁾ Podwyssozki jun., Ziegler's Beiträge, Bd. 2, 1888, S. 1.

gebreitete Entartung der Epithelien die Harnkanälchen zum grössten Theil verödet“ waren. Sie sollen im weiteren Verlauf des Schrumpfungsprocesses einer fettigen Entartung verfallen und allmäglich verschwinden. Auf die Art und Weise, wie nach ihm die Riesenepithelien entstehen sollen, kommen wir noch zurück; wichtig ist, dass er in späten Stadien auch im gesunden Gewebe Epithelien mit bis zu 4 Kernen beobachtete, deren Bildung aber anders zu erklären sei, als die der vielkernigen im kranken Nierengewebe.

Besonders wichtige Aufschlüsse und neue Meinungen hat in unserer Frage eine Arbeit von Foà¹⁾ gebracht. Er stellte sich die Aufgabe, zu entscheiden, ob eine wirkliche Regeneration von ganzen Harnkanälchen und von Malpighi'schen Körperchen vorkomme, und erzeugte zu diesem Zwecke durch Unterbindung von Nierenarterienästen künstliche Infarcte. Je nach dem Caliber des unterbundenen Astes erhielt er nun tiefe oder sog. „parietale“, d. h. rindenständige, oberflächliche Infarcte. Um die Reizung der geschädigten Niere durch die harnfähigen Substanzen zu erhöhen, führte er gleichzeitig die Nephrektomie der anderen Seite aus. Seine Befunde scheinen mir meine unten auszuführende Erklärungsweise zu stützen, und ich gebe sie deshalb etwas ausführlicher an: Er sah zunächst in der ersten Zeit nach der Infarzirung eine bemerkenswerthe und besondere Art des Untergangs der ausser Ernährung gesetzten Nierenepithelien. Ihre Nekrose oder Nekrobie begann nicht mit einem Verschwinden des Zellkerns, sondern mit einer Separirung der Elemente, aus denen sich das Zellprotoplasma zusammensetzt. Es löste sich nämlich der gegen die Lichtung zu gelegene dunklere, granulirte Theil des Zellleibes los, während der hellere und homogene Theil des Protoplasmas mit dem Kern an seiner Stelle blieb. Aus dem abgelösten Theil entstanden homogene Cylinder, welche die Harnkanälchen-Querschnitte prall ausfüllten und denen die gepressten wandständigen, mit den Kernen versehenen Zellreste anlagen. Die Cylinder werden nun offenbar durch den nachdrückenden Harn fortgeschafft und nach 4 Tagen fand Foà in der schmalen grauen Grenzzone zwischen erhaltenem Nierenparenchym und Infarcttheil Kanälchen, die nur mehr aus dem

¹⁾ Foà, Ueber Niereninfarcte, Ziegler's Beiträge, 5, 1889.

homogenen Theil des alten Protoplasmas bestanden und deren Kerne entweder sehr reich an Chromatin oder in deutlicher Karyomitose begriffen waren: „Um diese Zeit ist also der Infarct von einer Zone begrenzt, in welcher die Wucherung der in oben erwähnter Weise modifizirten Epithelzellen vorwieg.“ Die Karyokinesen verschwinden nun allmählich, so dass nach 8 Tagen keine mehr vorhanden sind, die Canälchen besitzen nunmehr eine reichliche Menge von Zellen mit hellem Protoplasma und ruhendem Kerne, wobei gleichzeitig die Cylinder dünner erscheinen. Auf die übrigen Befunde Foà's, so weit sie die Resorption der nekrotischen Theile betreffen, brauche ich nicht weiter einzugehen; sehr merkwürdig ist nur, dass gegen die vollständig abgestorbenen Nierentheile aus den intertubulären Räumen des lebenden Gewebes grosse Zellen einwachsen, welche ebenfalls oft mehr, und zwar bis zu 4 Kernen aufweisen. Diese Infiltration des infarzirten Gebietes mit jungen Zellen, die sich in vielkernige Riesenzellen umwandeln können, dienen nach Foà der Resorption und lassen sich, meine ich, wohl mit den Osteoklasten vergleichen. Die Zone theilweiser Nekrose aber, charakteristisch durch die homogenen Cylinder und die quere Spaltung der Epithelien, soll um so ausgebreteter sein, je mehr umschrieben und je mehr auf die Rindensubstanz beschränkt der Infarct ist. Dies stimmt ganz zu meinen Präparaten aus der menschlichen Niere. Aber eine andere Beobachtung Foà's ist auffallend. Während in meinen Schnitten die Canälchen, die so reichliche Riesenepithelien zeigten, sicherlich nur der mehrfach erwähnten Grenzzone theilweiser Nekrose angehörten, während das ursprüngliche Infarctgebiet kein solches, sondern lediglich reines Narbengewebe mit spärlichen grösseren Cysten aufwies, will Foà die Riesenepithelien vor Allem im Hauptgebiet des Infarcts, wo vollständige Nekrose besteht, gesehen haben. Es komme nach einem Monat, so sagt er, manchmal vor, dass man statt der intertubulären Infiltrate und statt des Eindringens der Elemente in die Canälchen behufs Absorbtion des todtten Materials, die Zellen innerhalb der Canälchen angesammelt sehe, wobei sie den nekrotischen Theil derselben loslösten und umgaben. Sie liessen dann, so meint er, ihr eigenes Protoplasma zusammenfließen und verwandelten sich so in

kernreiche Riesenzellen. Die Differenz unserer Befunde mag wohl in der Verschiedenheit des Alters der betreffenden Infarcte liegen, indem die Infarcirung in meinem Falle wohl sicher länger als einen Monat zurückliegt. Mit Foà's Erklärung kann ich mich aber nicht einverstanden erklären.

Da ich daran gedacht hatte, es könnte sich in meinem Fall um einen ausnahmsweise ohne Krämpfe verlaufenden, schnell tödtlich endenden Fall von Eklampsie handeln, so habe ich, um gleichzeitig auch zu sehen, ob die beschriebenen Nierenveränderungen öfter hierbei vorkommen, einen grossen Theil der Literatur über Eklampsie und Schwangerschaftsniere durchgesehen; Prutz¹⁾ der über das anatomische Verhalten der Nieren bei Eklampsie geschrieben hat, berichtet, dass in 64,6 pCt. aller Eklampsiefälle die Nieren erkrankt gefunden wurden. Meist handelt es sich um acute Nephritis, selten um Schrumpfniere. Er selbst hat 22 Fälle histologisch untersucht, davon zeigten etwa 8 Nieren geringere oder stärkere Zeichen interstitieller Entzündung. Nur in einem Fall (No. 3) erwähnt Prutz Infarctbildung und beschreibt dabei richtig ausgedehnte Epithelwucherung, Kerntheilungsfiguren und mehrkernige Epithelien, ohne weiter darauf einzugehen oder eine Beziehung derselben zur Infarctbildung zu erkennen. Dicht unter der Kapsel sah auch er einige stark cystisch erweiterte gewundene Canälchen mit ganz plattem oder fehlendem Epithel und homogenen Inhaltsmassen.

Pels Leusden²⁾ beschreibt 2 Fälle von Eklampsie mit Nierenveränderungen, wovon für uns aber nur diejenigen der einen Niere des einen Falles Interesse haben. Dort war das Organ deutlich in einen fast verödeten unteren und einen vicariirend hypertrophisch gewordenen oberen Theil geschieden; jeder hatte seinen eigenen Ureter und sein eigenes Nierenbecken. Im Ganzen war die Niere sehr gross; $13\frac{1}{2}$ cm lang, wovon auf den unteren Theil nur $3\frac{1}{2}$ kamen, so dass er wie ein conischer Zapfen dem grossen und breiten oberen Theil anhing. Er war durchsetzt von ausgedehnten, höckerigen, narbigen Stellen, zwischen denen nur spärliche Reste von erhaltenem Nierenparenchym sich vor-

¹⁾ Prutz, Zeitschrift für Geburtshälfte und Gynäkologie, XXII, 1892.

²⁾ Pels Leusden, Zur pathologischen Anatomie der Puerperaleklampsie, Dieses Archiv, Bd. 142, 1895.

wölbten, die Rinde war an einzelnen Stellen aber kaum 1 mm breit. Mikroskopisch zeigte auch der obere Theil kleine Schrumpfungsheerde mit vermehrtem Bindegewebe, geschrumpften Glomeruli und kleinen Colloidcysten. In den unteren Partien aber fanden sich stärker geschrumpfte Stellen; dort war in vielen Harnkanälchen so starke Kernvermehrung in Epithelien, dass die einzelne Zelle manchmal 20 und mehr grosse intensiv gefärbte Kerne enthielt, wobei sie dann stark in das Lumen vorsprang. Die Breite dieser Epithelien betrug bis zu 50 μ , die Höhe bis zu 33 μ . Auch Pels Leusden fand mikroskopisch die auffallende vicariirende Hypertrophie der erhaltenen, narbenlosen Gewebspartien (Glomeruli bis 320 μ im Durchmesser, normal nach Eckardt 189,88 μ). In den Canälchen dieser oberen Nierentheile sah Pels Leusden keine Riesenepithelien, sondern nurfrische degenerative Veränderungen. Merkwürdiger Weise fasst er die narbige Atrophie des unteren Nierentheiles als congenitale Missbildung auf, und die Schrumpfungsheerde des oberen Theiles setzt er auf Rechnung eines früheren abgelaufenen nephritischen Processes. Es liessen diese sich bei einer jugendlichen Person mit intacten Herzklappen nicht gut anders deuten. Ich glaube, sämtliche Befunde in der von Pels Leusden beschriebenen Niere sind durch Infarctbildung zu erklären, die kleinen Bindegewebsheerde und Colloidcysten-Ansammlungen auf flache rindenständige Infarcte, wie sie Foà meines Wissens zuerst beschrieben hat, die ausgedehnte narbige Zerstörung der unteren Hälfte auf tiefe, die ganze Dicke des Nierenparenchyms durchsetzende Infarcte. Auch in meinem Falle waren die Herzklappen ohne Veränderungen. Aber können erstens bei einer dyskratischen Person nicht an allen möglichen Stellen des arteriellen Systems Thromben entstehen, welche die Veranlassung einer Infarctbildung werden können? Und zweitens können ja auch endocarditische Processe, welche Embolien verursacht haben, so vollständig sich zurückbilden, dass man die Klappen später nicht mehr als Ausgangspunkt der Erkrankung erkennen kann. Es war mir auch eine Zeit lang zweifelhaft, bei dem Mangel an endocarditischen Residuen und dem besonderen makroskopischen Aussehen der Nierennarben, ob es sich wirklich um ältere Infarcte handelte, und zwar in einem Stadium der Rückbildung, in dem man sie offen-

bar sehr selten zu sehen bekommt, oder, — dies wäre die einzige andere Möglichkeit nach dem Bild für das unbewaffnete Auge gewesen —, um eben vollständig resorbirte Gummata. Dagegen sprachen ausser dem Mangel käsiger Theile und anderer syphilitischer Veränderungen im Körper das Fehlen jeder anamnestischen Anhaltspunkte. Trotzdem habe ich die kleine Literatur über Nierensyphilis durchgesehen, habe aber nie ähnliche mikroskopische Befunde erwähnt gefunden. Auffallend ist es immerhin, wie oft bei Eklamptischen Niereninfarcte gefunden werden: Schmorl¹⁾ hat in seiner Monographie über die puerperale Eklampsie 17 Fälle von Eklampsie beschrieben. Davon zeigten die Nieren von 5 Fällen kleine blasse Infarcte mit rothem Saum, meist beiderseitig, oder Narben von solchen. Ferner fand Schmorl bei einem unter eklamptischen Erscheinungen gestorbenen trächtigen Kaninchen in der einen Niere einen kleinen blassen Infarct. Nie erwähnt er aber in seinen mikroskopischen Beschreibungen atypische Zelltheilung.

Dies sind wohl alle früheren Beobachtungen, welche über das Vorkommen von Riesenepithelien in der Niere gemacht sind. Bevor wir aber auf die Erklärung dieser schon rein biologisch interessanten Störung der Cellulation eingehen, seien noch einige Punkte berührt, welche das Verständniss derselben erleichtern; es werden nämlich analoge Vorgänge bei anderen Processen und in andern Organen gefunden. Im Wesentlichen handelt es sich um die Frage: Wie verhalten sich die Nierenepithelien gewöhnlich bei Reizen, welche zum vollständigen oder theilweisen Untergang derselben führen. Zunächst muss man im Hinblick auf ihre leichte Verletzlichkeit gegenüber vielartigen Schädlichkeiten, auf das schnelle Auftreten von Degenerationserscheinungen in ihrem Protoplasma, sowie im Hinblick auf den mikroskopischen Befund bei der chronisch-parenchymatösen Nephritis ihnen eine grosse Regenerationsfähigkeit zuschreiben. Es ist schon erwähnt, dass Bizzozero und Vassale durch ausgedehnte vergleichende Versuche festgestellt haben, dass der Ersatz der physiologisch untergehenden Nierenepithelien auf dem Wege der indirekten Kerntheilung erfolgt, dass aber in den Nieren ausgewachsener Thiere normaler Weise nur ganz wenige Mitosen gefunden werden.

¹⁾ Schmorl, Untersuchungen über puerperale Eklampsie, 1893.

Wie in gesunden Nieren, so bedeutet auch bei den meisten pathologischen Processen, in denen vermehrte Epithelkerne oder Mitosen gefunden werden, die Zelltheilung eine Regenerationsanstrengung. Ziegler¹⁾ bildet in seinem Lehrbuch eine Nierenepithel-Mitose bei einem Fall acuter Nephritis ab und schreibt in dem betreffenden Abschnitt: „Sehr frühzeitig können sich neben den degenerativen Vorgängen am Epithel auch Wucherungen einstellen, welche wohl eine Regeneration des gesetzten Verlustes bezwecken und bei Ausgang in Heilung auch erzielen.“ Ob man diese eigentlich physiologischen Vorgänge mit der Bezeichnung „Wucherung“ verstehen soll, scheint mir fraglich. Golgi²⁾, dessen Arbeit mir im Original leider nicht zur Verfügung stand, hat zuerst auf diese ungemein lebhafte Karyokinese in dem durch Nephritis geschädigten Nierenparenchym aufmerksam gemacht, und es scheint, dass je acuter der Process verläuft, desto zahlreichere Mitosen gefunden werden. So habe ich bei einem sehr rasch zum Tode führenden Fall von Milzbrand sehr viele mehrkernige Nierenepithelien (gewöhnlich mit bis zu 3 Kernen) gesehen. Die Ursache der zum Zweck der Regeneration erfolgenden Zelltheilung ist nach neueren Anschauungen die Entlastung der Zellen: denn nur da, wo durch Degeneration Lücken in dem epithelialen Wandbesatz entstehen, vermehren sich die durch die Lücken entlasteten benachbarten Epithelien. Dabei scheint, wie Podwysszki (a. a. O.) ganz richtig bemerkt, die Wucherungsfähigkeit der Epithelien durch die Massen der zerfallenen und oft zu Cylindern zusammengesinterten Zellen nicht zu leiden, ja vielleicht wirkt dieses abgestossene Material wie ein chemischer Reiz neben dem mechanischen Reize der Entlastung anregend zur Zelltheilung. Dass chemische Reize solches zu bewirken vermögen, scheint auch aus den Untersuchungen über compensatorische Hypertrophie der Nieren hervorzugehen. Nach Ziegler³⁾ beruht die compensatorische Hypertrophie im

¹⁾ Ziegler, Lehrb. II, S. 757, 1898.

²⁾ Golgi, Neoformazione dell' epithelio dei canicoli uriniferi nella malattia di Bright. Archivio per le scienze mediche, 1884, Bd. 8, p. 105. Cit. nach Sacerdotti, Compensat. Hypertrophie der Nieren, dieses Archiv, 146, 1896, S. 267.

³⁾ Ziegler, Ueber die Ursachen der pathologischen Gewebsneubildungen. Virchow's Festschrift, 1891, Bd. 4.

Allgemeinen eben auf dem vermehrten Reiz, den bei der Entfernung eines paarigen Organs oder von Organtheilen die in vermehrter Menge nun einwirkenden, zu verarbeitenden Stoffe auf die erhaltenen, functionirenden Abschnitte ausüben; dass in diesen Abschnitten eine starke Reizung zur Proliferation stattfindet, beweisen die zahlreichen, schon von Golgi¹⁾ gesehenen Mitosen in solchen in compensatorischer Hypertrophie begriffenen Nieren. Noch deutlicher ergiebt sich die Einwirkung der harnfähigen Stoffe aus den Experimental-Untersuchungen Sacerdotti's²⁾: Wenn er Blut von nephrektomirten Thieren in gesunde Nieren so transfundirte, dass durch wiederholte Transfusion die Nieren etwa das Doppelte der bisherigen secretorischen Arbeit zu leisten hatten, so fand er in den Nieren constant eine grosse Anzahl von Mitosen, und zwar hauptsächlich in den gewundenen Harnkanälchen, weniger in den Henle'schen Schleifen. Je grösser die Menge des übergeführten Blutes, d. h. der harnfähigen Stoffe war, desto zahlreicher waren die Mitosen, und er schliesst daraus, dass das wesentlichste Moment für das Zustandekommen einer vicariirenden Hypertrophie die Vermehrung der reizbildenden chemischen Elemente ist.

So weit wir bis jetzt sahen, handelte es sich immer um Vorgänge, bei denen die Kerntheilung normale Producte lieferte, nämlich den ursprünglich vorhandenen Zellen adäquate und zwar wie im Bau, so in der Function gleichwerthige junge secernirende Drüsenepithelien. Nun können aber die Zelltheilungen offenbar ebenfalls in Folge von mechanischen und chemischen Reizen in atypischer Weise ablaufen. Dass beide Arten neben einander vorkommen, ergiebt sich aus den mikroskopischen Bildern, welche Thorel³⁾ beschrieb. Die Nieren eines 71jähr., an Hirnerweichung gestorbenen Mannes zeigten kleine, nur die Rinde einnehmende Infarcte mit hämorrhagischem Saum, die Verf. für etwa 3 Wochen alt hielt. In diesem Saum

¹⁾ Golgi, *Sulla ipertrofia compensatoria dei reni. Rivista veneta di scienze medich.*, 1894, XX, citirt nach

²⁾ Sacerdotti, *Compensatorische Hypertrophie der Nieren.* Dieses Archiv, 146, 1896, S. 267.

³⁾ Thorel, *Ueber typische und Pseudo-Regeneration bei Niereninfarcten.* Dieses Archiv, 146, 1896.

fanden sich so zahlreiche Mitosen, so dass der ganze Infarct von einem „Mitosenring“ umschlossen erschien. Die durch diese lebhafte Zelltheilung bewirkte Regeneration lässt Harnkanälchen entstehen, deren neue Epithelien sich durch bedeutende Grösse, helles Protoplasma und grössere, in regelmässigen Abständen stehende Kerne auszeichnen, wobei die Zellgrenzen aber nicht immer sichtbar sind. Nun kann aber dieser zur restitutio ad integrum führende Ersatz offenbar auch gestört werden: es kann die Zelltheilung in so rascher und „vehementer“ Weise erfolgen, dass eine Ueberproduction von Zellen stattfindet und es zur Bildung atypischer Zellformationen kommt. Dazu rechnet Thorel solide, rundliche Zellhaufen innerhalb einer nekrotischen oder schon regenerirten Tunica propria. Diese excessive Epithelbildung geht sowohl im Infarct als um den Infarct vor sich; durch Aufeinanderschichtung der Epithelien, welche aber immer als einkernige Einzelgebilde von Thorel gesehen wurden, giebt es schliesslich statt Harnkanälchen-Querschnitten lichtungslose, solide, runde Epithelkugeln, die später zu kleinen soliden Epithelträngen werden, wie sie gewöhnlich in Infarctnarben angetroffen werden. Dieselbe pralle Ausfüllung von Harnkanälchen durch atypisch gewucherte Epithelien hat M. Wolff¹⁾ oft am 8., 14., 20. Tage nach Nierensecretion gesehen.

Solche atypischen Wucherungen von Nierenepithelien sind übrigens, so weit sie jedesmal einkernige Tochterelemente bei der Theilung liefern, nichts Ungewöhnliches. Adenomartiges Wachsthum in Schrumpfnieren ist oft beobachtet worden, Orth²⁾ hat in hydronephrotischen Nieren „eine Art partieller Hypertrophie“ der Harnkanälchen gesehen und vermutet, dass es sich auch hierbei um regenerative Anstrengungen, vielleicht unter dem Einflusse etwa vorhandener Kapselarterien handele. Ferner sind aus Cystennieren Ausbuchtungen und seitliche Sprossenbildung an den Harnkanälchen von Brigidi u. Severi, Sabourin³⁾, Nauwerck u. Hufschmid⁴⁾, v. Mutach⁵⁾ beschrieben worden. Ich würde die etwas vom Thema abliegende

¹⁾ M. Wolff: Nierenresection und ihre Folgen. Berlin, Hirschwald, 1900, cit. nach diesem Archiv, Bd. 161, S. 365.

²⁾ Orth, Lehrb. der spec. pathol. Anatomie, Bd. 2, 1889, S. 134.

³⁾ Cit. nach Orth, Lehrb.

Literatur über Cystennieren nicht erwähnen, hätten nicht Nauwerck und Hufschmid Abbildungen von gewucherten Epithelien gegeben, welche auffallend den von mir beschriebenen Riesenepithelien gleichen. Sie fanden in der Cystenniere eines Erwachsenen das Epithel auf dreierlei Art gewuchert: erstens sprossenartig nach aussen gewuchertes Epithel mit vermehrten Kernen, seltener Bildung solider Epithelhaufen, welche die Harnkanälchen ausfüllten, schliesslich auch so, dass die Kerne im Epithelbesatz einfach vermehrt waren, auch sich dunkler färbten, länger und schmäler wurden, so dass sie als ein fast zusammenhängender dunkler Kranz parallel der Basalmembran herumliefen, wobei oft das Epithel als kernreicher Zapfen in das Lumen ragte. Obwohl die Zellgrenzen nicht nachweisbar waren, also auch nicht in der Abbildung wiedergegeben wurden, gehörten die gezeichneten Kernhäufchen doch offenbar einer Zelle an, in der sich die Kerne ohne gleichzeitige Protoplasmafurchung vermehrt hatten. v. Mutach hat in einer congenitalen Cystenniere mehrschichtiges Epithel gesehen, besonders an den Stellen, wo spornförmig („papillenförmig“) das Stroma in das Lumen vorsprang, also etwas, das meinen Bildern der ersten Kategorie analog wäre. Wie reizfähig die Nierenepithelien gegenüber bakteriellen Giften sich verhalten, wissen wir aus den Arbeiten Arnold's und Baumgarten's über den Nierentuberkel. Arnold¹⁾ sah zuerst im Miliartuberkel manche Harnkanälchen vollständig mit Zellen erfüllt, welche ohne Zweifel Abkömmlinge der Epithelien waren; ganze neugebildete Harnkanälchen sollen analog der Neubildung von Gallengängen in der Leber auch dabei entstehen können. Ausserdem spricht er die Vermuthung aus, dass die Bildung tuberculöser Riesenzellen aus Epithelien möglich sei. Auch Baumgarten²⁾ betont die active Beteiligung der specifischen Parenchymtheile an dem tuberculösen Process. Bei

¹⁾ Nauwerck u. Hufschmid: Ueber das multiloculäre Adenocystom der Nieren. Ziegler's Beitr., 12, 1893, S. 1.

²⁾ v. Mutach, Congenitale Cystennieren. Dieses Archiv, 142, 1895, S. 47.

¹⁾ Arnold, Beiträge zur Anatomie des miliaren Tuberkels, II. Ueber Nierentuberkulose. Dieses Archiv, Bd. 93, S. 289.

²⁾ Baumgarten, Ueber Tuberkel und Tuberkulose, Histogenese des tuberculösen Processes. Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. 9 u. 10.

der frischen hämatogenen Infection der Niere fand er zunächst die Tuberkelbacillen in Glomerulusschlingen, und, was für uns wichtiger ist, in Harnkanälchen-Epithelien, und die erste sichtbare histologische Veränderung nach der Infarction des Organs war eine Karyokinese der befallenen Zellarten. „Das normaliter aus einer Zelllage bestehende Harnkanälchen-Epithel wird unter Zunahme des Umfangs und Verstreichen der Lichtungen der betreffenden Kanälchen doppelt und mehrschichtig, wobei die neugebildeten Elemente den typischen bekannten Formcharakter der Mutterzellen verlieren und den Habitus der scharfbegrenzten, feinkörnigen epithelioiden Tuberkelzellen annehmen.“ Für die Entstehung der tuberkulösen Riesenzellen aus Epithelien hatte Arnold eine passive Verschmelzung der Epithelien angenommen, Baumgarten lässt sie durch Wucherung einer einzigen epithelialen Zelle entstehen; solche Riesenzellen sind nach ihm als „Bildungshemmungen des regulären Zellproliferationsvorganges“ zu betrachten, und zwar treten sie um so reichlicher auf, je geringer die Zahl, bzw. die Wucherungsenergie der eingedrungenen Tuberkelbacillen ist. Er schliesst dies daraus, dass bei der durch Impftuberkel bewirkten Iristuberkulose wenig Riesenzellen entstanden, weil der Reiz in diesem Falle so stark sei, dass der Kerntheilung die Zelltheilung immer gleich auf dem Fusse folge, also in der Hauptsache einkernige Zellen entstünden. Bei der Perlsuchtimpfung dagegen treten viele Riesenzellen auf, weil Menge und Reizwirkung der Krankheitserreger eine geringere sei.

Dies ist ungefähr Alles, was über Entstehung atypischer Zellformen aus Nierenepithelien bekannt ist. Wie entstehen nun die oben beschriebenen Riesenepithelien? Dass es sich um Gebilde handelt, welche aus den Epithelien hervorgegangen sind, ist wohl ohne Zweifel. Ich habe allerdings, so lange ich den Fall für eine verkappte Eklampsie hielt, daran gedacht, es könnte sich um Einwanderung der von Schmorl hauptsächlich in den Lungen, aber auch in den übrigen Organen gefundenen, aus der Placenta stammenden Riesenzellen in die Harnkanälchen handeln. Aber erstens habe ich in den intertubulären Capillaren und Arterien keine solchen Riesenzellen finden können; zweitens, obwohl der Versuch, der Tunica propria eine specifische Färbung zu geben, mislang, kann ich doch wohl behaupten, dass sie

allenthalben intact war und die Riesenzellen ausschliesslich ihrer den Harncanälchen zu gelegenen Fläche anlagen. Ferner könnte man annehmen, die Riesenepithelien entstünden, indem die Zellgrenzen der vorhandenen, aber im Untergang begriffenen Drüsenzellen besonders litten, zuerst zu Grunde gingen, worauf das Protoplasma der Zellen verschmelzen und die Kerne zu Haufen zusammenschwimmen würden. Diese Meinung vertritt z. B. Podwyssozki. Er bestreitet, dass es sich um eine als Regenerationsanstrengung zu deutende Vermehrung der Epithelien handeln könne: von einer regenerativen Wucherung könne nur dann die Rede sein, wenn die Proliferation der Epithelien zu einem Ersatze des verloren gegangenen Materials führe. Wucherungen aus anderweitigen Veranlassungen (chemische und mechanische Reize u. s. w.) sollte man als numerische Hypertrophie oder Hyperplasie bezeichnen. Solche hyperplastische Epithelienwucherungen ergäben meistens die Bildung epithelialer Riesenzellen, welche dann gewöhnlich einer regressiven Metamorphose verfielen; schon die Verschmelzung sei ein regressiver Vorgang und die gebildeten Conglomerate vermöchten einen allfälligen Epithelverlust nicht zu decken. Es sei nicht gestattet, jene Riesenzellen in Harncanälchen, die sich inmitten des cirrhotischen Gewebes noch erhalten hätten, mit einer Regeneration in Zusammenhang zu bringen, wie Weigert thue. Sie fanden sich in Podwyssozki's Präparaten 10—20 Tage nach der experimentellen Verletzung der Nieren in der nächsten Umgebung der Wunde, wo „in Folge einer üppigen Gewebswucherung oder durch ausgebreitete Entartung der Epithelien die Harncanälchen zum grössten Theil verödet und nur da und dort etliche erhalten geblieben waren“. Ausserdem sah Podwyssozki im gesunden Gewebe 2—4 kernige Epithelien und hält sie für den Ausdruck einer Zellwucherung, wobei der Kerntheilung keine Zelltheilung „aus irgend welchen Gründen“ nachgefolgt ist; auch sah er Zellen mit je einem sehr grossen, zackigen Kerne (Verschmelzung zweier getheilter Kerne?). Diese beiden letzteren Arten seien zu trennen von den nach seiner Meinung „aus Verschmelzung“ hervorgegangenen Riesenepithelien.

Das scheint mir inconsequent, und ich halte alle beschriebenen Gebilde für das Resultat ein und desselben Vorgangs, nämlich

des Versuches der Regeneration, welche im gesunden Gewebe eben einfach gelingt, in dem durch Blutmaengel oder Entzündung geschädigten Gewebe eben gestört wird. Uebrigens spricht gegen Podwyssozki's Erklärung der Entstehung der Riesenepithelien schon die Zahl ihrer Kerne. Wie könnten diese über 20 Kerne enthalten, wenn sie lediglich durch Verschmelzung der vorhandenen Zellen sich bildeten, in einem Harnkanälchen-Querschnitt, der normaliter höchstens 8—10 Drüsenzellen enthält. Und wie sollten sich bei dem offenbar starken Zerfall des Protoplasmas, welches aus den geschädigten Zellen in das freie Lumen als Eiweissmasse hineinfällt, die Epithelien sich vereinigen, ohne dass auch ihre Kerne mit dem Protoplasma weggeschwemmt würden? Es ist auch gar kein Grund vorhanden, nicht von Regeneration reden zu wollen, weil die Proliferation der Epithelien nicht zu einem Ersatz des verloren gegangenen Epithelbesatzes führe. Freilich, die Regeneration gelingt nicht, aber es ist ein Versuch, ein Anlauf zur Regeneration. Wucherungen in Folge chemischer und mechanischer Reize sollte man als Hyperplasie bezeichnen. Ja, entsteht denn die Regeneration nicht auch durch solche Reize? Für den ihr nahestehenden Process der vicarijirenden Hypertrophie haben wir ja dies oben auch gesehen.

Wodurch wird nun aber die Regeneration gestört, bezw. auf welche Weise entstehen solche vielkernige Nierenepithelien? Es sei vorausgeschickt, dass im Thierreiche vielkernige Epithelzellen, entstanden aus einer einzigen Zelle durch Kernvermehrung, beobachtet sind. So fand Flemming¹⁾ zum Studium der Production vielkerniger Zellen geeignet die Hodenepithelien von Salamandra zur Zeit, wo die Samenbildung beginnt. Es treten da massenhafte indirekte Kernvermehrungen auf, welche nur zum Theil zur Zellvermehrung führen; anderntheils bleibt diese aus und es resultiren vielkernige Zellen, die zu einer Grösse und einem Kernreichthum anwachsen können, „der ihnen den vollsten Anspruch auf den Namen Riesenzellen giebt“. Die Vermehrung der Kerne geschieht auf dem Wege der indirekten Kerntheilung. Eine Erklärung für dieses vom Kern unabhängige,

¹⁾ Flemming, Beiträge zur Kenntniss der Zelle und ihrer Lebenserscheinungen. Archiv f. mikroskop. Anatomie, 18, 1880, S. 189.

seinen Veränderungen so zu sagen nachhinkende Verhalten des Protoplasmas giebt Flemming nicht. Sie scheint mir für diese normalen Verhältnisse auch viel schwieriger, als für die pathologischen, wo wir die einwirkenden Reize besser beurtheilen können. Jedenfalls ist in beiden Fällen die Hyperämie nicht der Grund, wohl aber eine Hülfsursache für die lebhafte Zellvermehrung. Mir scheinen die von mir beschriebenen verschiedenartigen Riesenepithelien auf folgende Weise zu entstehen:

Zunächst diejenigen von ihnen, welche zur 1. Kategorie der geschilderten Schnitte gehören, also zu demjenigen Theil der Niere, welcher einfache parenchymatöse Nephritis zeigte mit mit acutem Zerfall der Epithelien, und wo die vielkernigen Gebilde meist auf Spornen der Basalmembran aufsitzen, wie es auch v. Mutach (a. a. O.) in Cystennieren gesehen hat. Sie stellen so zu sagen eine einfache Art der atypischen Regeneration dar, sie kommt wohl in der Weise zu Stande, dass an den Stellen, wo das Epithel, weil in das Lumen vorragend, den Schädlichkeiten, die es vom Canälcheninhalt aus angreifen, am meisten ausgesetzt ist, an diesen Stellen die Zellen rascher als an der übrigen Peripherie des Canälchens zerfallen, und dass die Regeneration, die sonst zu Production von einkernigen Einzel-epithelien führt, hier durch den stärkeren chemischen Reiz vielkernige Gebilde erzeugt, deren Protoplasma aber, zum Unterschied von den folgenden, um die Infarctresiduen gelagerten Riesen-epithelien, hell ist.

Diese letzteren, aus den Schnitten der 2. und 3. Kategorie, sind, wie mir scheint, nicht nur morphologisch, sondern auch durch ihre Entstehungsweise von den vorigen verschieden. Sie bedeuten, wie ich glaube, den stärkeren Grad der Regenerationsstörung. Würde es gelingen, ihre Entstehung zu verfolgen, so würde man wahrscheinlich Folgendes beobachten: Da sie in den dem vollständig infarctirten und also vollständig nekrotisch werdenden Gebiet zunächst liegenden Theilen sich finden, so würde man erstlich diese Theile in ihrer Ernährung beeinträchtigt finden. Dabei besteht, wie Foà (a. a. O.) beschrieben hat, eine eigenthümliche Art des Zerfalls der Epithelien, anders als man sie gewöhnlich bei der parenchymatösen oder fettigen Degeneration sieht. Die Zelle erleidet eine quere Spaltung dadurch, dass der

granulirte, innen gelegene Theil des Protoplasmas zu Grunde geht, der hellere aussere Theil mit dem Kern erhalten bleibt. Die Erklärung für den weiteren Verlauf der Riesenepithelienbildung scheint mir nun ein Experiment von O. Hertwig zu geben. Derselbe fand, dass Schädigung des Protoplasmas von Seeigeleien Kerntheilungen zur Folge hatte. Es dürfte nicht verfehlt sein, die Resultate solcher biologischer Versuche zur Erklärung pathologischer Zellformationen heranzuziehen, da in diesem Falle die Analogie sehr nahe liegt und innerhalb von Organen doch dasselbe vorkommen kann, was man künstlich und quasi gesetzmässig an freilebenden Zellen erzeugen kann. Also: nach Verlust ihres einen Protoplasmateiles tritt in den geschädigten und verkleinerten Nierenepithelien Kernvermehrung ein; es besteht offenbar eine so weit gehende Unabhängigkeit des Kerns vom Zellleib, dass jener durch Schädigung dieses in seiner Vermehrungsfähigkeit nicht gestört wird. Immerhin aber sehen die neuen Kerne doch anders aus, als die der normalen Nierenepithelien, sie sind viel kleiner und viel dunkler gefärbt und undurchsichtiger. Uebrigens können in ein und derselben Riesenepithelzelle beide Kernarten, die helle, bläschenförmige, normale und die dunkle, durch übermässige Theilung entstandene gleichzeitig vorkommen, indem zunächst eine gewöhnliche regeneratorische Theilung eintritt, und dann erst die eine Tochterzelle, interessant genug, sich in abnormer Weise allein vervielfältigt (s. Fig. 2a). Es soll übrigens nicht vergessen werden, dass noch alle möglichen Momente bei der Riesenzellenepithelien-Bildung mitwirken können; z. B. so wie bei der gewöhnlichen Regenerationsvermehrung die Entlastung der seitlichen Theile der Zelle; dieser Umstand scheint wesentlich zu sein für die Wachstumsrichtung der entstehenden Kerne, wie man sich an der Abbildung in Fig. 2 überzeugen mag; bestehen nämlich neben der in Kerntheilung begriffenen Zelle grössere Lücken durch Zerfall der benachbarten Epithelien, so lagern sich die Kerne eigenthümlich reihenförmig längs der Basalmembran, so dass auf diese Weise durch das in die Länge gezogene Riesenepithelium eine thatsächliche Deckung des Defects erzielt wird. Umgekehrt, sind die Lücken klein oder überhaupt nicht vorhanden, so wird das Riesenepithelium zu einem knospenförmig in

das Lumen hineinstehenden Gebilde. Dass sich die grossen Zellen von der Basalmembran loslösen und mit dem Harn weitergeschafft werden können, beweisen Bilder wie auf Fig. 4. Auf Theilungsvorgänge der ganzen Kernhaufen lassen Querschnitte, wie der auf Fig. 4c u. a wiedergegebene, schliessen.¹⁾ Auf welche Weise die Kerntheilung in den Riesenepithelien stattfindet, lässt sich mit Bestimmtheit natürlich nicht sagen. Aus der grossen Uebereinstimmung der eben beschriebenen fertigen Zellformen mit den Bildern, welche Metschnikoff (a. a. O.) von den tuberculösen Riesenzellen beim Ziesel gegeben hat, kann man aber schliessen, dass die feineren Vorgänge bei der Entstehung dieselben sein werden. Gewöhnlich bilden sich nach ihm die Riesenzellenkerne dadurch, dass die peripherischen Enden der Kernstrahlen einer in Monasterform in Mitose begriffenen Epithelioidzelle keulenförmig anschwellen und jeder so verwandelte Radius des Sterns zu einem zunächst gestielten, später völlig abgetrennten Kerne wird. Neben diesem complicirten Entwickelungsmodus kommt aber auch ein einfacherer vor in Form einfacher Fragmentirung des Mutterkerns in mehrere Tochterkerne.

Ausser den veränderten intracellulären Spannungsverhältnissen in Folge Untergangs von Protoplasmateilen und veränderten äusseren Spannungsverhältnissen durch Zerfall benachbarter Drüsenzellen können sicher, wie aus den Befunden in Cystennieren hervorgeht, die Druckverhältnisse im Harnkanälchen von Einfluss sein. In Cystennieren wuchert das Epithel zweifellos unter dem Einflusse der veränderten Belastung, des gesteigerten Harndrucks. Analoges sieht man ja auch bei anderen Epithelien; z. B. haben Charcot und Gombault²⁾ nach Unterbindung des Ductus choledochus die Gallengänge durch Epithelwucherung verstopft gefunden. So könnte peripherischer Verschluss der Harnkanälchen Epithelwachsthum in den oberhalb gelegenen Abschnitten erzeugen. Veranlassung zur Stauung und Druck erhöhung ist genug gegeben durch die Schrumpfungs- und entzündlichen interstitiellen Processe und die zahlreichen, in eben denselben Kanälchen wie die Riesenepithelien gelegenen Cylinder. Umgekehrt könnte auch abnorm niedriger Druck wiederum als

¹⁾ Vgl. Metschnikoff, Ueber die phagocytaire Rolle der Tuberkelriesenzellen. Dieses Archiv, Bd. 113, 1888, S. 75 u. Fig. 13.

²⁾ Archiv de physiologie, 1876.

Entlastung im Harnkanälchen Wachsthumsvorgänge am Epithel auslösen, wenn z. B. im höher gelegenen Abschnitt ein Cylinder das Abfließen des Harns verhindern würde oder wenn der zu dem Harnkanälchen gehörige Glomerulus durch Verödung seine Secretion eingestellt hätte. Im letzteren Fall liesse sich eine Riesenepithezelbildung dem Vorgange der sog. atrophischen Kernwucherungen an die Seite stellen. Ein Theil der gesehenen, mit Riesenepithelien ausgestatteten Kanälchen war sicher atrophisch, namentlich in den Partien, die chronisch interstitiell erkrankt waren. Zu den meisten der Kanälchen gehörten aber noch wohl erhaltene, sicher gut functionirende Malpighi'sche Körperchen. Von mechanischen Einflüssen, welche bei der Entstehung der Riesenepithelien wirksam sein könnten, käme schliesslich noch die Verschiebung, Verzerrung und Verlagerung der ganzen Nierenpartien in Betracht, wie sie nothwendig bei der Verkleinerung, Schrumpfung und Resorption des Infarctes in dessen Nähe eintreten muss.

Was die chemischen Reize betrifft, so ist wohl kein Theil der Niere solchen in höherem Grade ausgesetzt, als eben die den Infarct umgebende hyperämische Randzone, in der sich die massenhaften Riesenepithelien finden. Erstens schon wegen der Hyperämie an sich, durch die um so mehr von den im Blute kreisenden schädlichen Stoffen diesen Theilen zugeführt wird, je stärker sie ist, zweitens wegen der Nachbarschaft der todtenden Parenchymtheile, aus denen durch Diffusion toxische Substanzen genug in die Umgebung dringen und dort schädlich reizend einwirken können.

Schliesslich sei noch auf einen analogen Befund hingewiesen, den Kromayer¹⁾ bei katarrhalischer Pneumonie beschrieben hat. Ausser atypischen Epithelwucherungen der feinsten Luftwege, wie sie vor ihm schon Friedländer beobachtet hatte, sah er den Alveolarwänden anliegend Riesenzellen, in denen er bis zu 100 Kernen zählte, und die so gross waren, dass sie manchmal ganze Alveolen ausfüllten. Er unterscheidet zweierlei Arten von solchen Riesenalveolarepithelien (denn aus solchen gehen sie zweifellos hervor): einmal solche mit bläschenförmigen, so zu sagen normalen, mit Vesuvin blass gefärbten Kernen; diese lässt er durch Zusammenfluss abgestossener Epithelien entstehen;

¹⁾ Kromayer: Ueber die sog. Katarrhalpneumonie nach Masern und Keuchhusten. Dieses Archiv, 1889, S. 452.

anders die 2. Art, welche längliche, schmale, stark gefärbte Kerne ohne erkennbare Structur besitzt, und welche durch abnorme Kerntheilung aus einer Alveolarepithelie hervorgegangen sein sollen, also Riesenzellen, die vollkommene Aehnlichkeit in Form und Entstehungsweise mit den Nierenriesenepithelien haben. Uebrigens hält Kromayer die interstitielle benachbarte Entzündung für den die Epithelproliferation auslösenden Reiz, während es mir nicht gelang, stets einen Zusammenhang zwischen wuchern dem Bindegewebe und Epithelwucherung zu finden. Hyperämisch waren aber die die Riesenzellen in so grosser Menge beherbergenden Gewebspartien jedenfalls immer, in den Lungen, wie in den Nieren. Auch Kromayer hält den Vorgang für einen die Regeneration der Alveole „beabsichtigenden“ Process. Ob der besondere Kerncharakter in den Riesenepithelien als eine Production einfacherer Kernformen aufzufassen ist, so dass die Kerne wie durch einen in Folge krankhafter Vermehrung verursachten Atavismus den weniger hoch differenzierten Epithelkernen der Ausführungsgänge (gerade Harnanälchen, cubisches Epithel der kleinen Bronchien) wieder ählich werden, ist schwer zu sagen, aber nach sonst beobachteten Vorgängen bei der Regeneration hoch differenzierter Parenchymzellen (Leber, Gallengangsepithelien) wahrscheinlich.

XV.

Zur Histologie und Klinik der Neurofibrome nebst Bemerkungen über das Verhalten der Patellarreflexe bei Querschnittsläsionen des Rückenmarkes im unteren Brustmarke.

(Aus der 3. medic. Klinik (Hofrat v. Schrötter) in Wien.)

Von

Dr. Josef Sorgo,

Director der Heilanstalt Alland, ehem. Assistenten der Klinik.

(Hierzu Tafel IV.)

Der Krankheitsfall, welcher den vorliegenden Untersuchungen zu Grunde liegt, war bereits zweimal Gegenstand der Besprechung