

SONDERABDRUCK AUS
ERGEBNISSE DER INNEREN MEDIZIN UND KINDERHEILKUNDE
HERAUSGEGEBEN VON
M. v. PFAUNDLER · A. SCHITTENHELM ·
DREIUNDSECHZIGSTER BAND
(SPRINGER-VERLAG, BERLIN 1943)

E. ALBRICH
DIE BEDEUTUNG DER B-VITAMINE
FÜR DIE PERMEABILITÄT DER CAPILLAREN
(ZUGLEICH EIN BEITRAG ZUM NEPHROSE-NEPHRITIS-PROBLEM)

MIT 23 ABBILDUNGEN

NICHT IM HANDEL

ISBN 978-3-662-27609-9 ISBN 978-3-662-29096-5 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-662-29096-5

IV. Die Bedeutung der B-Vitamine für die Permeabilität der Capillaren¹.

(Zugleich ein Beitrag zum Nephrose-Nephritis-Problem.)

Von
E. ALBRICH-Wien.

Mit 23 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	264
Einleitung	267
I. Die Capillaren	269
1. Bindegewebs- und Muskelcapillare	269
2. Pathohistologie. Der sogenannte LOESCHKE-Raum und die adventitiellen Zellen	270
3. Leberläppchencapillare. Experimentelle Lebercirrhosen bei Ratten. Bedeutung des Lactoflavins	273
4. Die Glomeruluscapillaren	276
5. Nierenveränderungen bei B ₂ -Avitaminosen	278
II. Die Reaktion von seiten der Capillarwandzellen als kompensatorischer Vorgang.	285
1. Bindegewebs-, Glomerulus- und Leberläppchencapillare	285
2. Die „Capillaritis serosa“.	287
3. Vitamin B-Mangel	288
4. Hungerödem	288
III. Das Nephrose-Nephritis-Problem	290
1. Die menschliche Pathologie	290
2. Über die „Reaktionslage“.	291
3. Wirkung der Capillargifte bei B ₂ -Avitaminose	294
4. Die MASUGI-Nephritis bei B ₂ -Avitaminose	295
IV. Schlußbetrachtung.	300

Literatur.

ALBRICH u. BERTSCHINGER: Zur Diagnostik und Therapie der peripheren Kreislaufschwäche. *Kl. Wschr.* **1942**, Nr 2, 31.

— u. BEIGLÖCK: Die biologische und therapeutische Wirkung des Lactoflavins. *Wien. Arch. inn. Med.* **34** (1941).

ASCHOFF: Lehrbuch der patholog. Anatomie. Jena.

— Verh. dtsh. path. Ges. **1904**.

— Das reticuloendotheliale System. *Erg. inn. Med.* **26** (1924).

BENNHOLD: Die Eiweißkörper des Blutplasmas. Dresden u. Leipzig 1939.

— Vehikelfunktion der Bluteiweißkörper. *Med. Kolloidlehre*. Hrsg. von LICHTWITZ, LIESEGANG und SPIRO. Dresden 1933.

BENNINGHOFF: Blutgefäße und Herz. In v. Möllendorffs Handb. der mikr. Anatomie **41** (1930).

BLATHERWICK and MEDLAR: The pathogenesis of dietary nephritis in the rat. *Amer. J. Path.* **13**, 881—896 (1937).

¹ Aus der I. Med. Univ.-Klinik Wien (Vorstand Professor Dr. H. EPPINGER).

- BOCK, zit. nach MÜLLER: Die feinsten Blutgefäße des Menschen. Stuttgart: Enke.
- DIETRICH: Die Reaktionsfähigkeit des Körpers bei septischen Erkrankungen und ihre pathologisch-anatomischen Äußerungen. 37. Kongr. inn. Med. **1925**.
- EPPINGER: Die Sauerstoffversorgung des normalen und pathologischen Gewebes. Erg. inn. Med. **51** (1936).
- KAUNITZ u. POPPER: Die seröse Entzündung. Wien: Springer 1935.
- FAHR: Patholog. Anat. des Morbus Brightii. Henke-Lubarschs Handb. d. spez. path. Anatom. u. Hist. **6** (1925).
- Diabetesstudien. Virchows Arch. **215** und **223**.
- Handb. d. spez. path. Anat. u. Hist. Niere 1934.
- GAAL u. SZABÓ: Das Verhalten des reticuloendothelialen Systems bei B₁-Hypovitaminose. Z. exper. Med. **108** (1941).
- GÄNSSLEN: Der Einfluß veränderter Nahrung auf den periphersten Gefäßabschnitt. Klin. Wschr. **17**, 786 (1927).
- GOUREVITCH: La distribution de la flavine dans les tissus des mammifères en relation avec leur respiration résiduelle en présence des cyanures. Bull. Soc. Chim. biol. Paris **19**, 527 (1937).
- GROLL: Zitiert nach ZINK.
- GYÖRGY and GOLDBLATT: Hepatic injury on an nutritional basis in rats. J. of exper. Med. **70**, 185—192 (1939).
- HEMPRICH: Zur Frage der exp. Glomerulonephritis. Z. exper. Med. **95**, 304 (1935).
- HERTWIG: Handb. der Entwicklungslehre der Wirbeltiere.
- HÜCKEL: Über zwei Beobachtungen frühester diff. Glomerulonephritis. Lehrbuch d. spez. path. Anatomie von KAUFMANN. Bearbeitet von HÜCKEL. 1941.
- Beitrag zu den Veränderungen im Beginn der diffusen Glomerulonephritis. Virchows Arch. **271** (1929).
- Experimentelles zur Pathologie der Nierenkörperchen. Z. Biol. **87** (1931).
- HÜLSE: Untersuchungen über Inanitionsödeme, ein Beitrag zur Pathologie des Ödems. Virchows Arch. **225**, 234 (1918).
- KAHLER: Bemerkungen zum Problem Nephrose-Nephritis. Med. Klin. **16**, 406 (1941).
- KEDROWSKY: Speicherungsstudien an der Bindegewebszelle der weißen Maus. Z. Zellforsch. **17**, 547, 587 (1933).
- Neue Probleme zum Studium des Eiweißstoffwechsels der Zelle. Arch. exper. Zellforsch. **14**, 533 (1933).
- KROGH: Anatomie und Physiologie der Capillaren. Berlin: Springer 1929.
- KRYLOW: Experimentelle Glomerulonephrose und Glomerulonephritis bei Fröschen. Z. Biol. **94** (1934/35).
- KUHN, RUDY u. WAGNER-JAUREGG: Über Lactoflavin (Vitamin B₂). Ber. dtsh. chem. Ges. **66 II**, 1950 (1933).
- GYÖRGY u. WAGNER-JAUREGG: Über Lactoflavin, den Farbstoff der Molke. Ber. dtsh. chem. Ges. **66 II**, 1034 (1933).
- Das Vitamin B₂. Kongr. inn. Med. **1938**.
- KÜHNAU: Der Mechanismus der Vitaminwirkungen. Referat 46. Kongr. inn. Med. **1934**.
- LANGHANS: Über die entzündlichen Veränderungen der Glomeruli und die akute Nephritis. Virchows Arch. **99**, 193 (1885).
- Über die entzündlichen Veränderungen der Glomeruli. Virchows Arch. **112**, 1 (1888).
- Über die Veränderungen der Glomeruli bei der Nephritis nebst einigen Bemerkungen über die Entstehung der Fibrinzylinder. Virchows Arch. **76**, 85 (1879).
- LEVKOVICH: The dependence of the pilotropic and toxic action of thallium on the post-treatment starvation. Arch. internat. Pharmacodynamie **55** (1937).
- LOESCHKE: Experimentelle Untersuchungen über Saftstrom- und Resorptionswege. Virchows Arch. **292** (1934).
- LOESCHKE, H., u. ELISABETH: Pericyten, Grundhäutchen und Lymphscheide der Capillare. Z. mikrosk.-anat. Forsch. **35**, 533 (1934).
- MASUGI: Über die experim. Glomerulonephritis durch das spez. Antinierenserum. Ein Beitrag zur Pathogenese der diff. Glomerulonephritis. Z. Biol. **92**, 429 (1934) — Klin. Wschr. **1935**, 373. Dort weitere Literatur.

- MEYER: Niere und Vitamin B₁. Vit. und Hormone **1** (1941).
- v. MÖLLENDORFF: Der Exkretionsapparat. Handb. der mikr. Anatomie. 1930.
- MÜLLER: Die feinsten Blutgefäße des Menschen in gesunden und kranken Tagen. Stuttgart: Enke 1937.
- PFUHL: Die Aufräumung zugrunde gegangener Fettzellen durch Histiocyten im Trypanblau-entzündungsherd. Z. Anat. **110**, 36 (1940).
- Über die Veränderungen an den Gefäßen im Trypanblau-Entzündungsherd. Verh. anat. Ges. **1935** — Erg.-Heft zum Anat. Anz. **81**.
- Die Loeschkeschen perivascularären Scheiden und ihre Bedeutung. Virchows Arch. **295**, 616 (1935).
- Physiologische Anatomie der Blutcapillaren. Z. Zellforsch. **20**, 390 (1933).
- Untersuchungen über die Fixierung der vitalen Trypanblauspeicherung. Z. Zellforsch. **13**, 783 (1931).
- PICHLER u. FLEISCHMANN: Über den Einfluß des Lactoflavins auf die Gewebsatmung von Gehirn und Netzhaut. Klin. Wschr. **9**, 314 (1938).
- PLENK: Über argyrophile Fasern und ihre Bildungszellen. Erg. Anat. **27** (1927).
- Aktive Elastizität der Gitterfasern. Anat. Anz. **69** (1930).
- RANDERATH: Zur Frage des Glomerulothels. Z. Biol. **85** (1930).
- Über die Beteiligung der Glomerulokapsel bei der diffusen Glomerulonephritis. Virchows Arch. **271** (1929).
- RICHARDS und WALKER: Methods of collecting fluid from known regions of the renal tubules of amphibia and of perfusing the lumen of a single tubule. Amer. J. Physiol. **118**, 111 (1937).
- RISAK: Über Fehlbildungen der Bowmannschen Kapsel. Virchows Arch. **267**, 222 (1928).
- RÖSSLE: Über die Veränderungen der Leber bei der Basedowschen Krankheit und ihre Bedeutung für die Entstehung anderer Organsklerosen. Virchows Arch. **291** (1933).
- Entzündungen der Leber. Henke-Lubarschs Handb. d. spez. path. Anat. **1**. Springer 1930.
- Referat über Entzündung. Verh. dtsch. path. Ges. **19** (1924).
- RÜHL: Über Störungen der Sauerstoffdiffusion durch Capillarveränderungen und ihre Beeinflussbarkeit durch Strophanthin. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **164** (1932).
- Über Gefäßinsuffizienz. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **148** (1930).
- SARRE: Die Durchblutung der Niere bei der experimentellen diffusen Glomerulonephritis (Masugi). Dtsch. Arch. klin. Med. **183** (1939).
- SCHMINKE: Ein besonderer Glomerulusbefund bei Typhus abdominalis. Z. Biol. **84**, 333 (1930).
- SCHRÖDER: Die Bedeutung der Vitamine für die natürlichen Abwehrkräfte des Organismus. Dtsch. med. Wschr. **16**, 420 (1941).
- SCHÜRMAN u. MACMAHON: Die maligne Nephrosklerose, zugleich ein Beitrag zur Frage der Bedeutung der Blutgewebsschranke. Virchows Arch. **291**, 47 (1935).
- SCHÜTZ: Die Epithelveränderungen am parietalen Blatt der Glomeruluskapsel beim Diabetes mellitus. Virchows Arch. **251**, 669 (1924).
- SÖRENSEN: Über Scharlachnephritis. Z. klin. Med. **18**, 298 (1891).
- STANDFUSS: Vergleichende histologische Studien an den Malpighischen Körperchen der Niere der Wirbeltiere. Arch. mikrosk. Anat. u. Entw.gesch. **71**, 116 (1908).
- STAPP, KÜHN u. SCHRÖDER: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. Stuttgart 1939.
- STRICKER: Untersuchungen über die Contractilität der Capillaren. Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl., III. S. **74**, 313 (1879).
- VANOTTI: Indications therap. de la vit. B₂. Schweiz. med. Wschr. **1** (1939).
- VIMTRUP: Beiträge zur Anatomie der Blutcapillaren. Z. Anat. **65** (1922).
- VOLHARD: Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. Springer 1918.
- Nieren und ableitende Harnwege. Handb. d. inn. Med. **6**. Berlin: Springer.
- Über die Hauptprobleme der Brightschen Krankheit. Münch. med. Wschr. **1940**, 877.
- Blutdruck und Niere. Dtsch. med. Wschr. **1940 I**, 426, 452.
- ZIMMERMANN: Der feinere Bau der Blutcapillaren. Z. Anat. **68** (1923).
- Über den Bau des Glomerulus der menschlichen Niere. Z. mikrosk.-anat. Forsch. **18** (1929)
- ZINK: Pathologische Anatomie der Verbrennung. Jena: Gustav Fischer 1940.

Einleitung.

Die Eigenuntersuchungen, über die im folgenden berichtet werden soll, erstreckten sich im wesentlichen auf das Lactoflavin, einem Wuchsstoff, der als Teilfaktor der B₂-Gruppe von den anderen Faktoren nur schwer zu trennen ist. Verschiedene Anwendungsgebiete wurden ihm bereits für die Klinik eröffnet, ohne daß allerdings eine eigentliche Lactoflavinmangelkrankheit beim Menschen bekanntgeworden wäre. Wenn im Tierversuch das Wachstum junger Tiere aber durch Fehlen dieses Stoffes verhindert werden kann, dann muß doch gerade diesem Vitamin größte Bedeutung zukommen.

Gebunden an einen kolloidalen Eiweißkörper ist die Lactoflavinphosphorsäure als gelbes Atmungsferment im Körper wirksam. Wir wissen, daß es imstande ist, organische Zellbestandteile zu dehydrieren, und konnten bei seinem völligen Mangel, ebenfalls im Tierversuch, feststellen, daß junge Ratten neben gänzlichem Wachstumsstillstand Kataraktbildung und Hautveränderungen zeigten.

Neben Lactoflavin, das oft auch als Vitamin B₂ bezeichnet wird (auch wir werden der Einfachheit halber diese eigentlich falsche Bezeichnung wählen), sind Blut- und Hautfaktoren aus diesem Vitamin B₂-Komplex isoliert worden. Genau so wie eine Trennung der einzelnen Bestandteile der B₂-Gruppe schwer durchführbar ist, so auch eine Trennung der Ausfallerscheinungen bei den Mangelkrankungen. Die Klinik aber ist verpflichtet, bereits in sehr frühen Stadien der Erkrankung die kausale Therapie meist auf Grund der Symptomatologie der Erkrankung einzuleiten. Es gelingt aber in den seltensten Fällen, eine Vitamin B₂- (= Lactoflavin, Nicotinsäureamid) oder auch eine reine B₁-Mangelkrankheit festzustellen. Noch viel weniger gelingt es uns, mit einem isolierten Vitaminpräparat überzeugende therapeutische Erfolge zu erzielen. Die Untersuchungsergebnisse, die über Vitamin B₁-Mangel bereits vorliegen, lassen alle die große Bedeutung dieses Stoffes für Permeabilitätsvorgänge erkennen. Es wäre daher einseitig, wollte man bei der Besprechung gestörter Permeabilität das Vitamin B₁ leichthin übergehen, wissen wir doch, daß die Beriberi-Krankheit uns mitten hineinführt in dieses Problem und uns sowohl in histologischen wie in chemischen Befunden all das vor Augen führt, was wir bislang überhaupt über das Wesen abnormer Gefäßdurchlässigkeit auszusagen imstande sind. Werden wir auch im folgenden bezüglich des Vitamin B₁ nichts wesentlich Neues auszusagen haben, so scheint uns doch die summarische Feststellung grundlegend, daß aus unseren Untersuchungsergebnissen heraus betont werden kann, daß wir in der Therapie die Vitamine der B-Gruppe am besten in ihrer *Gesamtheit* verwenden. Darüber hinaus hoffen wir, aufzeigen zu können, daß tatsächlich sehr früh bei B-Mangelkrankheiten anatomisch faßbare Veränderungen eintreten, und zwar an Stellen, die für die Permeierung der zellnotwendigen Stoffe von größter Bedeutung sind, nämlich an den Capillaren.

Der Titel dieser Arbeit, an sich zu eingeschränkt, soll aber in der vorliegenden Fassung beibehalten werden, weil hier vor allem über die Veränderungen in der Niere berichtet wird. Das kaum mehr zu übersehende Schrifttum zwingt und verpflichtet uns dazu, vergleichende und abstimmende Kritik anzulegen sowohl an eigenen Untersuchungsergebnissen als auch möglichst die neuen Experimente an den schon bekannten zu testen. Damit aber laufen wir Gefahr, einen grundlegenden

Fehler zu begehen, denn es handelt sich wohl bei keiner Mangelkrankheit um eine Organerkrankung isoliert, genau so wenig, wie etwa eine Infektion oder eine Intoxikation oder eine allergische Erkrankung im Beginnstadium eine solche sein kann. DIETRICH sagte anlässlich eines Referates über septische Erkrankungen folgendes: „Man kann sich des Eindruckes nicht erwehren, daß die lokalistisch und organpathologisch orientierte pathologische Anatomie mit einer Allgemeinerkrankung nicht viel anzufangen wußte.“ Nun sind es aber bei unseren Untersuchungen gerade die feineren Gefäßabschnitte in der Niere, die uns zum histologischen Studium ganz besonders geeignet erscheinen, vor allem deshalb, weil der Ablauf entzündlicher Erkrankungen an diesem Organ im Tierexperiment genau verfolgt werden kann. Grundsätzlich finden sich in allen Capillargebieten des Körpers die Veränderungen. Diese Veränderungen aber sind die frühesten Symptome der Pathohistologie. Vielleicht sind diese früher vorhanden als subjektive — sicher jedoch ist eines: sie sind früher vorhanden als objektive Krankheitssymptome der Klinik. Erst eine Änderung der Permeation im Capillarbereiche oder eine Änderung der Geschwindigkeit dieser wird Ausfallserscheinungen hervorrufen und damit Krankheitssymptome. Der Tod kann meist eindeutig aus den Veränderungen an Organen oder Organsystemen erklärt werden. Lange Zeit vorher jedoch, ehe diese Organveränderungen noch bestanden, sondern sich erst unmerklich zu entwickeln begannen (also während der Beobachtung durch den Kliniker), ist diese Beschränkung auf ein einzelnes Organ nicht so ausgeprägt, was ja ganz besonders für die Nierenkrankheiten gilt.

Dem Kliniker fehlt oft vieles an sichtbaren Organbefunden bei der Sektion, um den Symptomenreichtum, das Therapieversagen usw. zu verstehen. In seltenen Fällen scheint es auch dem Pathologen unverständlich, daß Organsysteme mit kaum wahrnehmbaren Veränderungen nicht mehr lebensfähig sein konnten. Erinnern wir uns der akuten Nahrungsmittelvergiftung, an der gesunde und kräftige Menschen im schwersten Kreislaufkollaps peripher zu sterben beginnen, wobei alle unsere Mittel oft nicht mehr imstande sind, dies unerhört grausame Sterben bei lange intaktem Bewußtsein aufzuhalten. Denken wir weiters an die verschiedensten Nierenbefunde bei urämisch Verstorbenen: einmal finden sich nur mehr spärlichste Reste von Nierenparenchym, z. B. bei der Cystenniere; hier wundert man sich, daß der Mensch noch so lange leben konnte, das andere Mal, z. B. bei einer Nephrose oder Nephritis ist der Ausgang ebenso letal, obwohl noch reichlich Parenchym vorhanden war, wenn es noch nicht zu einer Schrumpfung des Organs gekommen ist. Im Gegensatz zu der ausführlichen Betrachtung der Leiche konnte den schwer faßbaren Beginnstadien der Erkrankung — vor allem auch der Beschaffenheit der Capillaren — wenig Aufmerksamkeit zugewendet werden. Allerdings werden gerade Veränderungen an den kleinsten Gefäßchen oft nicht auffällig sein, sicher aber überschattet werden von den ins Auge springenden Parenchymveränderungen. Von der Leber sagt diesbezüglich z. B. RÖSSLE, daß es leichter ist, Veränderungen am Leberparenchym als an der Lebercapillare festzustellen, allein sichtbare Veränderungen der Leberzelle schließen aber eine Capillarwandschädigung nicht aus. Vielleicht macht ein einziges Organ, nämlich die Niere, hier eine Ausnahme, denn am Wunderknäuel ist das isolierte Studium der Capillare möglich, und hier wird ja auch den Veränderungen am Capillarsystem größte Aufmerksamkeit geschenkt.

Merkwürdige Stimmen erheben sich gegen einmalige Begründer einer Cellularpathologie — sie erinnern beinahe an die heute längst unbegreiflichen Widerstände, die auch einmal voreinst gegen die Anatomie erhoben wurden. Ihre Ergebnisse aber konnten erst den Boden bereiten — und haben ihn bereitet! — für das, was alle wollen: die Schaffung jener Diagnostik, die es ermöglicht, ein ebenso faßbares, reales Bild vom Krankheitsbeginn zu liefern, wie es die Pathologen vom Krankheitsende, sofern es der Tod ist, geliefert haben; ein reales Bild der Krankheit also, etwa von jener Zeit ab, die die Naturheilkunde unter präorbider Phase meint.

I. Die Capillaren.

Im Capillarbereiche spielt sich das tägliche Trauma im Leben ab: Infektionen, Intoxikationen, allergisches Geschehen usw. stören unentwegt diese Stelle, wo der normale Stoffaustausch Leben und Gesundheit bedeutet. Die Chemie hat manches Rätsel gelöst, die Klinik und die anderen experimentellen Fächer haben die Pflicht, durch noch weitere Analyse das Permeabilitätsproblem vorwärtszutreiben. Der Tierversuch muß (und er kann es auch einzig und allein) die Grundlagen schaffen, wenn auch der Rückschluß auf den Menschen manchmal gewagt erscheint. Daß dabei besonders die B-Vitamine von entscheidender Bedeutung sind, sollen nachstehende Untersuchungen beleuchten.

Mit der Einführung des Begriffes der serösen Entzündung in die Klinik — durch EPPINGER — wurde das Permeabilitätsproblem im Capillarbereiche erst in seiner ganzen Bedeutung erkannt. Es wurde damit eine Brücke geschlagen zwischen der Cellular- und der Humoralpathologie, was um so bedeutsamer ist, da weder die Forschungsergebnisse der einen noch der anderen Krankheitslehre sich als befähigt erwiesen, allein Befriedigendes über den Krankheitsbeginn auszusagen. Die Physiologie leistete hier zuerst einen großen Beitrag, auf Grund deren Arbeiten ging auch die Histologie daran, den Capillaren erneut ihre besondere Aufmerksamkeit zu schenken, so daß hier gerade in letzter Zeit wesentlich Neues mitgeteilt werden konnte. Auf den schlüssigen Ergebnissen pathohistologischer Befunde konnte die normale Capillarhistologie ergänzt werden. Diese Untersuchungsergebnisse sollen ganz kurz mitgeteilt werden, sei es auch, daß dabei Altbekanntes wiederholt wird, denn dadurch werden vielleicht an Hand der Pathohistologie diese normalen Befunde in einem neuen Lichte erscheinen.

1. Die Bindegewebs- und Muskelcapillare.

Die Arteriolen bestehen aus einem Endothelschlauch, der gebildet wird von flachen polygonalen Zellen. Diese wieder werden durch sog. Kittleisten, für deren Dichtigkeit das Vitamin C verantwortlich sein soll, zusammengehalten. Die sog. Stomata zwischen den einzelnen Endothelzellen werden wohl von den meisten Histologen nicht mehr angenommen. Ob dies nun unter allen Umständen so ist, spielt für unsere Untersuchungen keine wesentliche Rolle. (Daß unter pathologischen Bedingungen solche auftreten können, scheint aber — darauf wollen wir ausdrücklich verweisen — wahrscheinlich, wenn man den physiologischen Stoffaustausch ausschließlich durch Stomata annehmen würde, müßte konsequenterweise das Vorkommen einer Kittsubstanz geleugnet werden.) Diesem

Endothelschlauch der Ateriolen liegen außen eine oder mehrere glatte Muskelzellschichten an, und als letzte Hülle folgt dann die aus Bindegewebe und Fibrillen bestehende Adventitia. Nach der Aufspaltung in Capillaren bleibt für die Bindegewebsmuskel und auch Glomeruluscapillare der Endothelschlauch erhalten. Bei der Leberläppchencapillare handelt es sich nach PFUHL nicht um ein Endothel im eigentlichen Sinne; wir kommen darauf noch zu sprechen. Die Muskelschicht der Präcapillaren ist nicht mehr vorhanden, allerdings ist eine besondere Zellart hier noch vertreten, das sind die Pericyten oder ROUGET-Zellen, wie sie nach ihrem ersten Beschreiber genannt werden. Diese haben contractile Eigenschaften (VIMTRUP, PLENK u. a.). Daß, wie STRICKER annahm, das Endothel selbst durch amöboide Bewegungen die Fähigkeit hat, die Capillare zur Kontraktion zu bringen, wird heute fast allgemein abgelehnt. Dann liegt dem Endothel der Capillare nach außen noch das sog. Grundhäutchen an, ein zarter Plasmaschlauch, der bei gewöhnlicher Färbung normalerweise gar nicht zu sehen ist, an der kranken Capillare aber sehr auffällig sichtbar werden kann; es steht durch feinste Plasmabrücken mit dem Endothel im Zusammenhang. Außer den Pericyten — wenn diese ausschließlich der Kontraktion dienen — müssen auch noch andere Zellelemente diesem Grundhäutchen beigegeben sein. Für die Leberläppchencapillare gilt das allerdings nicht, denn der Ablauf entzündlicher Reaktionen ist an diesen Stellen auch ein ganz anderer. Immer finden sich celluläre Reaktionen bei Leberparenchymerkrankungen in der Läppchenperipherie, dort, wo also auch die Capillare genau so wie eine Bindegewebscapillare gebaut ist.

2. Pathohistologie. Der sog. LOESCHKE-Raum und die adventitiellen Zellen.

Von H. LOESCHKE wurde, wohl zum ersten Male, ein pericapillarer Spaltraum beschrieben, den er im Trypanblau-Entzündungsherd nachweisen konnte. Er nahm an, daß es sich um einen primären Lymphraum handle, was von PFUHL und anderen abgelehnt wurde; der Hohlraum als solcher aber wurde von letzterem bestätigt. In der Leberläppchencapillare fanden ihn beide nicht. Bei der Trypanblauentzündung findet sich in dem Raume zwischen Endothelschlauch und Grundhäutchen ein stark blau gefärbter Eiweißniederschlag. Bei der Histaminvergiftung beschreibt EPPINGER doppeltkonturierte Capillarquerschnitte im Herzmuskel, die normalerweise nur als einfacher Kreis sichtbar sind. Wie schon erwähnt, wird ja das gesunde Grundhäutchen bei der gewöhnlichen Färbung gar nicht sichtbar. Er nimmt an, daß Plasmaübertritte aus der Blutbahn die Ursache dafür sind. RÜHL fand dasselbe an den Lungencapillaren bei Histaminvergiftung. Genau dieselben Veränderungen an den Capillaren der Herzmuskulatur fand ebenfalls EPPINGER beim Morbus Basedow. RÖSSLE beschreibt die Veränderungen an den Capillaren der Leber bei dieser Erkrankung und spricht von einer Capillaritis. Eine Folge dieser Wandverquellung ist nach EPPINGER ein Sauerstoffmangel des Gewebes.

Wir fanden ganz dieselben Veränderungen bei allylvergifteten Tieren, bei B₂-avitaminotischen Tieren und in einem Fall von Hungerödem. Besonders auffällig und schön sichtbar werden diese Capillarwandverquellungen im Herzmuskel bei B-avitaminotischen Tieren, die mit Pyrufer behandelt wurden. Auf Längsschnitten gelingt es manchmal, den Spaltraum, in dem feinkörnige Massen

enthalten sind, nachzuweisen; sehr rasch quillt dabei das Grundhäutchen und wird dann auch bei ganz gewöhnlicher Hämatoxylin-Eosin-Färbung sichtbar. Bestehen diese Capillarwandverquellungen längere Zeit, dann finden sich, als

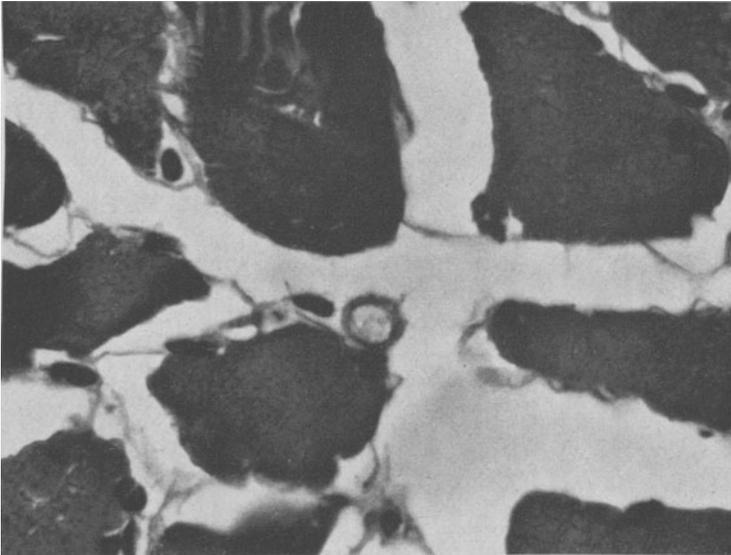


Abb. 1. Wandverdickte, doppeltkonturierte Herzmuskelcapillare bei Hungerödem.

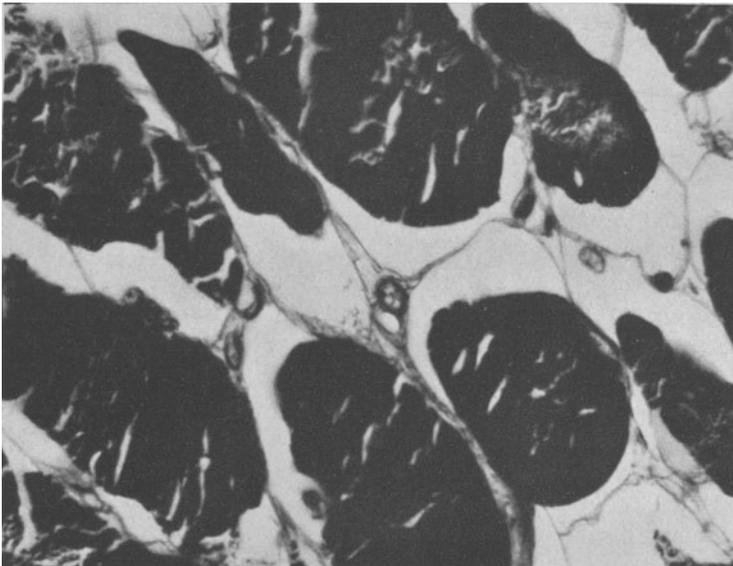


Abb. 2. Herzmuskel. Wandverdickte Capillaren mit gequollenen Zellen des Grundhäutchens.

Ausdruck der Anoxämie, an der Herzmuskelzelle Zeichen parenchymatöser Degeneration. Nichttödliche Dosen von Capillargiften bedingen in allen Fällen zuerst diese Wandveränderungen, die völlig reversibel sind. Bei hohen Dosen

von Allylformiat, Diphtherietoxin und Histamin sind diese Veränderungen nicht so konstant anzutreffen; an Stelle der stärksten Myolyse der Herzmuskelzellen kann man erweiterte, aber nicht verdickte Capillaren finden. Abb. 2 zeigt noch eine ganz auffällige Veränderung, die wir dann bei den Nieren ausführlicher besprechen werden. Gleichzeitig mit der Capillarwandverdickung kommt es auch im Herzmuskel zu einer auffälligen Größenzunahme adventitieller Zellen. Immer dort, wo die Capillare infolge Durchtränkung mit eiweißreichem Ödem doppelkonturiert, wandverdickt ist, kommt es auch zu einer Vergrößerung der Zellen des Grundhäutchens, ohne daß dabei diese Vergrößerung an einen bestimmten Kontraktionszustand der Capillare gebunden wäre. Das Endothel ist davon scharf zu trennen, die Kerne dieser Zellen nehmen alle rundliche Formen an und werden ebenfalls größer. Untersucht man Tiere, die längere Zeit nach der letzten Verabfolgung, z. B. von Allylformiat, am Leben erhalten wurden, sieht man die Capillarwand meist wieder vollkommen normal beschaffen, die Endothelkerne sind ebenfalls wieder normal geformt, die adventitiellen Zellen aber oft noch beträchtlich vergrößert und vermehrt.

Ob diese Zellen nun Pericyten sind, ist nicht ganz einfach zu beantworten. Die Veränderungen sind sicher auf eine Verquellung zurückzuführen, und diese ist mit der Wandverquellung der Capillare aufgetreten; letztere beruht eindeutig auf einem Übertritt einer eiweißreichen Flüssigkeit aus der Blutbahn. PLENK, der mir Gelegenheit gab, mich mit ihm persönlich zu besprechen, glaubt eher daran, daß neben den Pericyten noch andere Zellen von histiocytärem Charakter vorkommen, und daß es diese sind, die bei der Capillarschädigung die Veränderungen zeigen. Ich betone, daß dabei noch keineswegs außerhalb der Capillare eine Exsudation stattgefunden haben muß und an anderen Stellen des Interstitiums noch keinerlei celluläre Reaktion zu finden ist. Es herrscht sonst überall noch Ruhe, ganz besonders sind auch die Muskelzellen selbst nicht verändert. Andere Autoren, wie BENNINGHOFF, fanden eine Speicherung von Vitalfarbstoffen durch die Pericyten. Durch eine Chromsilberfärbung kann man diese zur Darstellung bringen; das bedeutet, daß reichlich gebundenes Lipoid vorhanden sein muß. Damit würden aber die Pericyten größte Bedeutung für Permeierungsvorgänge erlangen. Vielleicht kann man mit Hilfe dieser Färbemethode Näheres über den Zustand dieser Zellen erfahren. Man muß sich an dieser Stelle an die MEYER-OVERTONSche Permeabilitätstheorie erinnern. Daß man die Pericyten nun etwa den Muskelzellen der kleinsten Arterien gleichstellen darf, ist sicher nicht richtig. PFUHL meint, daß die Muskelzelle höher differenziert ist und sich auch nicht mehr in andere Zellen umwandeln könne, was vom Pericyten nicht gelte. Bei entzündlichen Vorgängen soll dieser zu besonderen Reaktionen und Umwandlungen befähigt sein. Sehr interessant ist die Auffassung PFUHLS, daß die Pericyten zusammen mit dem Grundhäutchen eine Überdehnung der Capillaren zu verhüten haben; in unseren Fällen müßte man dann annehmen, daß die Wandverquellung diese Funktion des Grundhäutchens verstärkt. Der LOESCHKE-Raum kann dabei nachgewiesen werden, was aber nach PFUHL wiederum ein Zeichen ist, daß der Endothelschlauch sich tatsächlich auch zusammenziehen kann, und zwar stärker als das Grundhäutchen mit seinen Pericyten. Wir gewannen jedenfalls den Eindruck, daß die Muskel- und Bindegewebscapillare mit ihrem besonderen Bau eine wesentliche Aufgabe gegenüber capillar-

schädigenden Noxen hat; dabei spielt der Raum zwischen Endothel und Grundhäutchen wahrscheinlich eine große Rolle. Wenn LOESCHKE annahm, daß diesem eine besondere Bedeutung für resorptive Vorgänge zukomme — was er mit Hilfe der Trypanblauentzündung nachweisen konnte —, so glauben wir, daß dieser Raum auch bei Permeabilitätsvorgängen, also auf dem Wege normaler Diff.-Vorgänge eine große Bedeutung hat. Wir werden später besonders für die Glomeruluscapillare dies noch genauer ausführen.

Die Zellen des Grundhäutchens haben resorptive Fähigkeiten. Nach den Untersuchungen von Herzen B_2 -avitaminotischer Tiere und nach den Veränderungen in den verschiedenen Stadien einer Vergiftung mit Allyl, Diphtherietoxin scheinen sie das Bestreben zu haben, diesen Raum frei zu halten, sie sind also verantwortlich, daß die Feinheit der capillaren Membrane erhalten bleibt. Die Verquellung des Grundhäutchens ist so lange vorhanden, als von der Blutbahn her die Schädigung anhält. Vielleicht wird auch durch die Wandverdickung eine Dichtung mit körpereigenem Eiweiß erreicht. Wenn es zu lange besteht, muß durch Sauerstoffmangel eine Zellschädigung erfolgen, ganz besonders natürlich am Herzen, wo eine totale Ruhigstellung und damit eine Einschränkung des Sauerstoffverbrauches nicht erreicht werden kann. Hier kommt nun anscheinend den Vitaminen der B-Gruppe eine ganz besondere Aufgabe zu, insbesondere dem gelben Atmungsferment.

3. Leberläppchencapillare. Experimentelle Lebereirrhosen bei Ratten. Bedeutung des Lactoflavins.

BEIGLBÖCK und ich haben vor längerer Zeit über die biologische und therapeutische Wirkung des Lactoflavins berichtet. Im Vordergrund unserer Untersuchungen stand damals das Studium der Leberparenchymerkrankungen und ihrer Behandlung mit Lactoflavin. Wie wir schon erwähnt haben, ist die Beurteilung der Leberläppchencapillare mit ihrem etwas anderen Bau nicht ganz einfach. Nach PLENK besteht diese aus einem Gitterrohr mit Gitterfasern eingelagert und entspricht dem Grundhäutchen der anderen Capillaren; darin eingelagert sind wieder Pericyten. Nach PFUHL lagert sich diesen Häutchen innen das Reticuloendothel an, das nach ihm kein Endothel im eigentlichen Sinne ist; es fehlt daher auch hier dieser LOESCHKE-Raum. Der DISSÉSche Raum, der bei seröser Hepatitis die größte Bedeutung hat, ist nicht identisch mit dem percapillären Spalt. Ein inniger Kontakt der Leberzelle mit der Blutbahn ist durch die Maschen des Gitterrohres hindurch gegeben, ja PFUHL diskutiert die Auffassung, daß ein direkter Kontakt möglich ist.

Vom Vorhandensein eines DISSÉSchen Raumes, der, wie manche noch annehmen, eine postmortale Erscheinung ist, kann man sich nicht nur im Tierversuch, sondern ganz besonders auch durch die Leberpunktion beim Menschen überzeugen. Allerdings kann die Leberzelle ein Exsudat in diesem Raume nicht sehr lange dulden, und wir finden daher die Eiweißniederschläge zwischen der Capillare und der Zelle nur in einem sehr frühen Stadium des sog. Icterus catarrhalis. Wenn daher auch der Raum nicht identisch ist mit dem zwischen Endothel und Grundhäutchen anderer Capillaren, so ist bei pathologischen Vorgängen vielleicht doch der DISSÉSche Raum der Leber die erste Kampfstätte. Wir haben damals dem Lactoflavin Zellschutz zuerkannt, und zwar sowohl nach den Er-

gebnissen des Tierexperimentes als auch nach Beobachtungen am Krankenbette. Zudem war kurz vor der Beendigung unserer Arbeit von amerikanischer Seite berichtet worden (GYÖRGY), daß bei Ratten, die längere Zeit B₂-frei ernährt worden waren, cirrhotische Veränderungen in der Leber dieser Tiere zu finden seien. Wir konnten in diesem Organ eine Capillardichtung nicht annehmen. In späten Stadien der B₂-Mangelkrankheit kommt es tatsächlich zu ganz beträchtlichen Leberveränderungen (Abb. 3).

Es finden sich an manchen Stellen wohl verdickte, viel häufiger aber nur von der Leberzelle abgedrängte, erweiterte Capillaren. Der DISSÉsche Raum

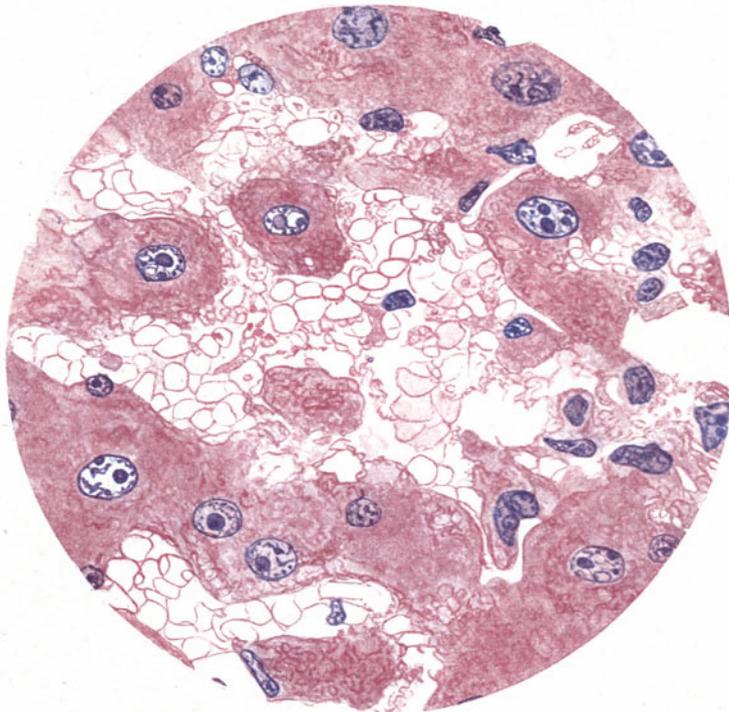


Abb. 3. Leber einer B₂-frei ernährten Ratte (9. Monat). Bildung von hämorrhagischen Exsudatseen, Stauungen. Leberzellen groß mit eigenartig vakuolisierten, vergrößerten Kernen. Vor allem im Läppchenzentrum. Tropfige Entmischung und trübe Schwellung, Dissoziation. (Aquarell.) — Frau PETKOVITSCH danke ich an dieser Stelle für das große Verständnis, das sie — bei der Herstellung der Aquarelle — dieser Arbeit entgegengebracht hat.

ist dann mit einem feinkörnigen Eiweißniederschlag angefüllt. Die Leberzelle selbst ist groß, ganz besonders auffällig ist die Kernplasmarelation. Man könnte an manchen Stellen tatsächlich von einer Hepatose sprechen.

Es gelang uns auch, erstmalig bei normalen Ratten durch Verabfolgung von kleinen Allyldosen über längere Zeit Cirrhosen zu erzeugen, wie EPPINGER sie bei Hunden mit diesen Capillargiften und Bakterienzufuhr hervorrufen konnte (Abb. 4). Die Bilder entsprechen denen der menschlichen Pathologie, hier ist die Entwicklung aus einer Hepatitis serosa ganz eindeutig zu demonstrieren. Man findet auch auf dem Bilde die erweiterten DISSÉschen Räume. Die celluläre Wucherung beschränkt sich auf die Läppchenperipherie, hier finden sich auch

Gallengangswucherungen. Wir werden an anderer Stelle noch ausführlicher darüber berichten. Es gelang uns, durch parenterale Zufuhr von Lactoflavin diese Lebercirrhose zu verhindern. Es kam auch zu einer Hepatitis serosa bei den geschützten Tieren, also zu einem Eiweißaustritt in den Disséschen Raum, aber wir hatten den Eindruck, daß es der Leberzelle mit Hilfe des Lactoflavins besser gelingt, damit fertig zu werden. Die Kerne nahmen dabei ganz besonders an Größe zu.

Wurden nun Tieren, die 7—9 Monate B₂-frei ernährt worden waren und die in den Lebern die Veränderungen, wie sie Abb. 3 zeigt, boten, kleinste Allyl-

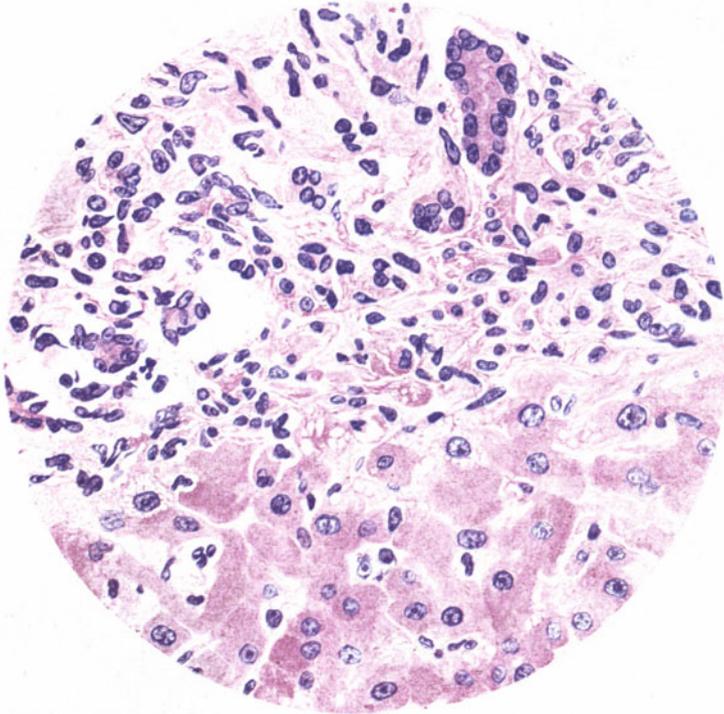


Abb. 4. Rattencirrhose nach 4 wöchiger Verabfolgung von kleinen Allylformiatdosen. (Aquarell.)

formiatmengen, die normale Tiere reaktionslos vertragen, gespritzt, so gingen diese Tiere innerhalb weniger Stunden ein. Die Tiere boten das Bild der akuten roten Atrophie der Leber. Die Erzeugung einer Cirrhose ist gänzlich unmöglich. Nur minimalste Mengen von Capillargiften töten die Tiere sofort; es finden sich dann überhaupt keine normalen Leberbezirke mehr. Etwa ein Fünftel oder ein Sechstel der sonst tödlichen Dosis genügt, um diese ganz schweren Leberatrophien hervorzurufen; dabei sind diese innerhalb weniger Stunden entstanden. Die Capillaren scheinen überhaupt verschwunden, aufgelöst zu sein, nur einzelne Reste und Trümmer von Zellen des retikulären Gewebes können noch frei herum schwimmend angetroffen werden. Bei geschützten normalen Tieren konnte dagegen die tödliche Einzeldosis wesentlich erhöht werden, bei gleichzeitiger Verlängerung der Zeit von der Injektion des Allylformiats bis zum Exitus. Auch

fanden sich dann nie die schweren Bilder der akuten Atrophie der Leber, nur eine seröse Hepatitis mit bereits deutlichen Abwehrreaktionen von seiten des mesenchymalen Apparates in der Peripherie der Leberläppchen.

Nach KUHN und WAGNER-JAUREGG wirkt das Lactoflavin entgiftend auf Schwermetalle; so konnten sie die Thalliumvergiftung wesentlich abschwächen durch Verabfolgung dieses Vitamins. LEVKOVICH berichtet über günstige therapeutische Erfolge mit einer vitaminreichen Kost. BEIGLBÖCK und ich konnten damals über die gute Wirkung des Lactoflavins bei experimenteller Hg-Vergiftung berichten, insbesondere fiel uns damals auf, daß die dabei auftretenden Nierenveränderungen sich wesentlich abschwächen ließen. Es kommt mit Hilfe des Lactoflavins zur Bildung eines unlöslichen Metallsalzes, wie KUHN und WAGNER-JAUREGG zeigen konnten.

4. Die Glomeruluscapillaren.

Wenn wir nun über die Bedeutung der B-Vitamine für die Permeabilität der Nierengefäße eingehender berichten, so ist es notwendig, noch genauer auf den Bau der Glomeruluscapillare einzugehen, denn die besondere Funktion dieses Capillargebietes wird auch entsprechende Abweichungen darin zeigen müssen. Nicht zu berücksichtigen haben wir die Nierenmarkcapillaren, sie zeigen denselben Bau wie die Bindegewebscapillare. Nach v. MÖLLENDORF besteht die Glomeruluscapillare aus einem Endothelschlauch, einem Capillargrundhäutchen mit Pericyten und dem Deckepithel. Zwischen den Schenkeln der Capillarschlingen liegt Bindegewebe-Mesangium (vgl. auch ZIMMERMANN). Nach PFUHL handelt es sich auch hier um ein spezifisches Endothel mit ganz zartem Plasma und kleinen dichten Kernen. Ein Schema in der Arbeit PFUHLs über die physiologische Anatomie der Blutcapillaren veranschaulicht diese Verhältnisse besonders gut. Die Glomeruluscapillare verläuft vom Vas aff. zum Vas efferens ohne Anastomose. Das Grundhäutchen bildet mit dem Endothel eine geschlossene, sehr zarte Membran (PFUHL). Die sog. Mesangiumzellen bestehen nach PFUHL ausnahmslos aus argyrophylem Gewebe, somit also nur aus Zellen, denen Speicherfähigkeit zukommt. Solche Zellen ändern ihr Aussehen je nach ihrer Tätigkeit, die Polymorphie dieser Zellen dient der Oberflächenvergrößerung und ist ein Ausdruck der Leistungssteigerung (PFUHL); sie sind darnach ein Aufräumungsapparat. Auf Reize hin werden sie größer, und über eine schollige Umwandlung können sie schließlich zugrunde gehen. Sie entsprechen also Reticulumzellen, deren Funktion PFUHL bei der Resorption von zugrunde gegangenem Fett studiert hat.

Ob nun die zweite Hülle der Glomeruluscapillare von Epithel gebildet wird oder ob es sich dabei um adventitielle Zellen handelt, scheint doch noch nicht endgültig geklärt zu sein. MÖLLENDORF ist der Ansicht, daß diese Deckzellen im funktionierenden Zustande nicht zu den Epithelien gerechnet werden können. Tatsache ist aber, daß diese Hüllzellen Farbstoffe langsam zu speichern imstande sind (v. MÖLLENDORF). Die BOWMANNSche Kapsel wird dagegen ganz eindeutig von Epithel ausgekleidet. Wenn diese Epithelien sehr hoch hinauf Tubuluscharakter haben, dann findet sich auch eine Speicherung von Farbstoffen in diesem Epithel. Wenn Tieren längere Zeit Farbstoffe verabfolgt werden, dann soll es auch bei normal ausgebildetem Kapselüberzug zu Speicherung in den

Epithelien kommen. Sie hätten dann also die Fähigkeit der Resorption, was für unsere Betrachtungen wesentlich ist.

Auf das Für und Wider einzugehen, ist an dieser Stelle nicht möglich. Nur einige Beobachtungen über Veränderungen an diesem Epithel unter pathologischen Voraussetzungen mögen angeführt werden, daraus kann man aber den resorptiven Charakter dieser Zellen entnehmen. SCHÜTZ (vgl. auch FAHR) beschreibt beim Diabetes mellitus am parietalen Blatte der Kapsel hohe kubische Zellen mit runden Kernen an Stelle sonst ganz flachen Epithelbelages. Durch Aufnahme wahrscheinlich von Fetten, bei mit Lipämie einhergehenden Erkrankungen nimmt dieses Epithel wieder tubulären Charakter an. Normalerweise wird gegen den sog. Hals zu das Epithel etwas höher. STANDFUSS beschreibt bei Mäusen ein hoch hinaufreichendes kubisches Epithel. RISAK berichtet über einen Fall, bei dem wegen Nierensteinerkrankung mit Hydro- (Pyo-) Nephrose die Nephrektomie vorgenommen werden mußte; dabei fand sich sowohl am parietalen wie am „visceralen“ Blatte der Kapsel ein hohes kubisches, seltener zylindrisches Epithel. ASCHOFF fand in den ersten Wochen der Scharlachnephritis eine bedeutende Wucherung dieses Zellapparates. FAHR u. a. fanden eine Wucherung auch bei der Amyloidose und bei anderen glomerulonephrotischen Erkrankungen. Auch bei der akuten, wie dann vor allem bei der subakuten und chronischen diff. Glomerulonephritis finden sich immer Veränderungen an den Epithelien, vor allem Schwellungen, die bis zur Desquamation gehen können.

Der Kernreichtum bei der akuten Form im Gefäßknäuel beruht neben der Leukocytenzuwanderung vorwiegend auf einer Zellvermehrung der Capillarelemente selbst. Es kann dabei im subakuten Stadium einmal mehr die intracapilläre (FAHR), das andere Mal mehr die extracapilläre Glomerulonephritis vorliegen. Bei der letzteren kommt es zur Bildung der bekannten Halbmonde. SCHMINKE spricht von Zellersatzwucherungen und von einer Zellregeneration unter dem dauernden Einfluß der Toxinwirkung. RANDEATH nimmt eine vermehrte Leistung der Epithelien an — bei der extracapillären Form ganz besonders durch vermehrte Ausscheidung von Stoffen. HÜCKEL macht eine über das Ziel hinausgehende Regeneration dafür verantwortlich.

Aus diesen Befunden ist zumindest ersichtlich, daß diese Deckzellen bei den verschiedensten Erkrankungen ihre Gestalt ändern können. Dabei kann diese Gestaltsänderung so charakteristisch sein, daß sie die Nomenklatur der

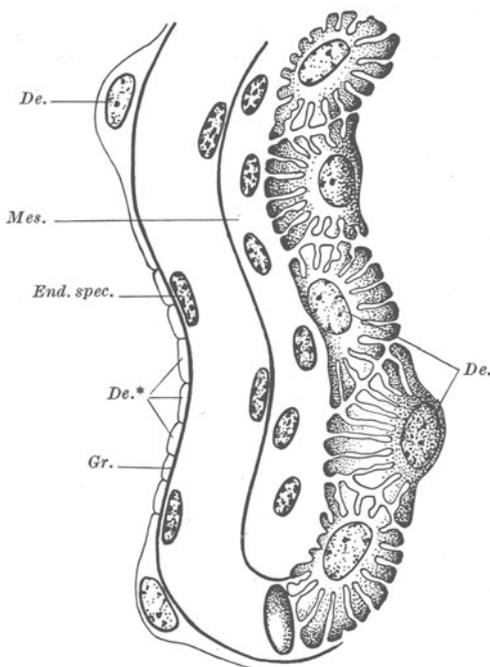


Abb. 5. Schema einer Capillarschlinge (Glomerulus von PFUHL). *De.* Deckzellen, *De.** Querschnitte durch die Ausläufer der Deckzellen, *End. spec.* Glomerulusendothel, *Gr.* Grundhäutchen, *Mes.* Mesangium.

entzündlichen Nierenerkrankung bestimmt. Eine über das Ziel schießende Regeneration kann zumindest beim Diabetes mellitus oder bei der Amyloidose nicht die Ursache sein. Primär handelt es sich sicher um vermehrte Resorptionsleistungen, toxisch ist jedenfalls eine fettige Substanz, die bei Diabetes ausgeschieden wird, nicht. Es dürfte überhaupt eine Seltenheit sein, daß Toxine außerhalb der capillären Membran noch frei auftreten können. Nach BENNHOLD erfolgt bereits in der Blutbahn die Koppelung dieser an die Eiweißkörper. Es ist daher die Frage besonders wesentlich, wo die Entkoppelung eigentlich erfolgt. Wir werden rein hypothetisch dies noch zu erörtern haben.

Dieser Capillarbau muß also dem Wunderknäuel die besondere Funktion ermöglichen. Auch hier ist die Frage, wie die Stoffe durch die zarte Endothelschranke hindurchtreten, ob Lückenbildungen in dieser Membran notwendig sind oder nicht, für uns nicht von erstrangiger Bedeutung. Wir ersehen in der ganz besonderen Zellanordnung jenseits des Endothelschlauches und Grundhäutchens die bedeutungsvollste Eigenart dieses Capillarabschnittes. Sowohl die Epithel- wie die Mesangiumzellen verändern bei entzündlichen und degenerativen Erkrankungen sehr rasch ihr Aussehen. Vielleicht bestimmt überhaupt die Leistungsfähigkeit, der Zustand dieses Zellapparates, das Bild einer Nierenerkrankung; sowohl das klinische wie das pathohistologische.

5. Nierenveränderungen bei B₂-Avitaminosen.

Die Veränderungen, die wir an den Nieren B₂-frei ernährter Ratten fanden, sind noch eindrucksvoller als die Leberveränderungen bei diesen Tieren. Durch Futteränderungen bei Ratten und Fröschen Nierenerkrankungen zu erzeugen, ist bereits öfters mit Erfolg versucht worden. BLATHERWICK und MEDLAR konnten mit Hilfe einer fast reinen Eiweißdiät eine chronische Nephritis erzeugen; es handelt sich dabei aber sicher nicht um eine echte diff. Glomerulonephritis, sondern um eine Glomerulonephrose (FAHR). Es kommt zu herdförmigen Veränderungen an den Glomeruli mit einer Hyperplasie der Deckzellen, die zu Strukturänderungen führen, und schließlich kann es zu einer Sklerose der Glomeruli kommen. KRYLOW konnte bei Fröschen eine Glomerulonephrose (und Nephritis?) mittels einer eiweiß-, fett- und lipoidreichen Kost hervorrufen; er hat die Tiere dabei zwangsgefüttert. Die Kost bestand aus Lebertran, Quark und Eigelb.

Ich erwähne diese Versuchsergebnisse und auch unsere Kostform, denn der abnorme Eiweißgehalt spielte bei unserer Diätform keine Rolle. Durchschnittlich 200 g schwere, weiße Ratten erhielten Graupen, Karotten oder wenig Kohl und Gelatine. Lactoflavin ist in diesem Nahrungsgemisch nur in Spuren enthalten. Vogan in Tropfenform und Vitamin B₁ in Form von Tabletten wurde jeweils zugesetzt. Bei dieser Kost betrug bei den ausgewachsenen Ratten die Gewichtsabnahme nach 5 Monaten 10—30 g, nach einem Jahr 35—40 g. Meistens hielten sie sich auf einem Gewicht von 170—180 g. Die Tiere zeigten die bekannten Veränderungen: ein struppiges Haarkleid, Haarausfall, Schuppenbildung und Dermatitis (STEPP, KÜHNAU und SCHRÖDER). Ganz besonders zu beachten sind aber Veränderungen ähnlich denen beim PLUMMER-VINSON-Syndrom des Menschen. Etwa im 8. Monat der Avitaminose treten transversale Fissuren an den Mundwinkeln der Tiere auf, auch die Schleimhaut der Zunge und des Magens

zeigt atrophische Veränderungen. In noch späteren Stadien der Mangelkrankheit treten diese Veränderungen immer deutlicher hervor. Leider fehlen uns bis jetzt noch Blutbilder. Auch ein Bindehautkatarrh mit seröser Exsudation konnte öfters beobachtet werden. Dabei findet man besonders in den Rhagaden des Mundwinkels Strepto- und auch Staphylokokken. Wenn solche Veränderungen auch erst in einem sehr späten Stadium beobachtet wurden, so müssen sie doch



Abb. 6. Normaler Rattenglomerulus. (Aquarell.)

Erwähnung finden, denn nach einjähriger Versuchsdauer waren die Nierenschäden oft schon so beträchtlich, daß die Infektionsanfälligkeit bei dieser Avitaminose mit zu berücksichtigen sein wird.

Zur besseren Vergleichsmöglichkeit bringe ich ein Bild eines normalen Glomerulus der Ratte bei starker Vergrößerung. Die verschiedenen Kernelemente sind gut zu differenzieren (Abb. 6). Verfolgen wir nun in verschiedenen Zeitabständen bei B_2 -frei ernährten Ratten die Veränderungen an den Glomeruli. Etwa nach 3 Monaten zeigen die Tiere lediglich ein etwas struppiges Haarkleid, im Harn findet man weder chemisch noch morphologisch irgendwelche

Veränderungen. Dagegen erkennt man mikroskopisch in dieser Zeit bereits eine stellenweise Wandverdickung der Glomeruluscapillare mit einer Größenzunahme und Gestaltsänderung der Kerne. Die Endothelkerne nehmen eine ausgeprägte runde Form an, die Zählung der Zellzahl ergibt bei gleichbleibender Schnittstärke auch zu dieser Zeit schon eine Zunahme, ohne daß eine Zuwanderung von Leukozyten festzustellen wäre. Die Vergrößerung und Vermehrung der extraendothelialen Zellkerne ist immer dort besonders deutlich, wo die Capillarwand die stärksten Verquellungen zeigt (Abb. 7). Die Capillaren fast aller Glomeruli zeigen zu dieser Zeit schon geringe Abweichungen von der Norm. An manchen Stellen ist die

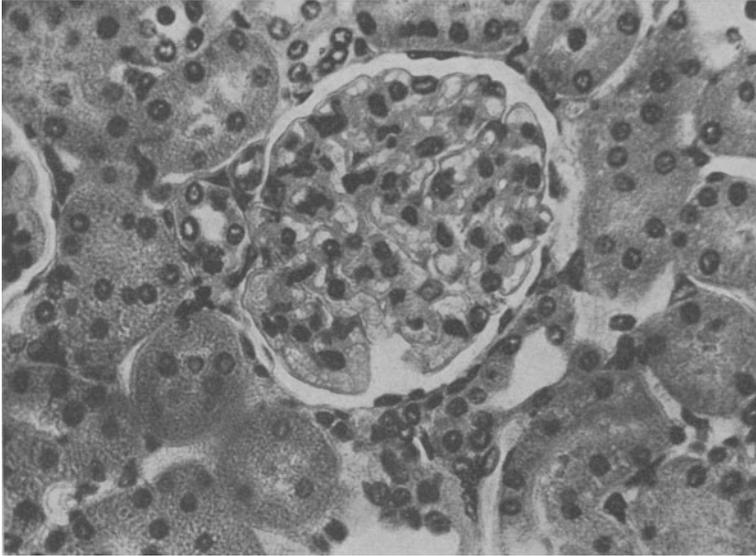


Abb. 7. Ratte 3 Monate B₂-frei ernährt. Hämatox.-Eos.-Färbg. fixiert in CARNOYScher Flüssigkeit.

Wandverquellung schon sehr deutlich, und bei stärkeren Vergrößerungen sieht man sehr schön die Größenzunahme der Deck- und Mesangiumzellen (Abb. 8). Die capilläre Membran zeigt hier schon hochgradige Veränderungen, die Schlingen sind zum Teil schon miteinander verklebt und blutleer. Es findet sich auch schon eine Verwachsung des visceralen und parietalen Blattes, ohne daß ein Exsudat im Kapselraum zu dieser Zeit vorhanden wäre.

Auch an den Capillaren zwischen den Tubuli kann man eine Wandverquellung feststellen mit einer Reaktion von seiten der cellulären Elemente des Grundhäutchens. Letzteres ist dabei ganz besonders gequollen, wie dasselbe ja schon bei den Herzmuskelcapillaren gezeigt wurde. Die Veränderungen sind nun bis etwa zum 4. Monat nur herdförmig an den Glomeruli, was wohl einfach seine Erklärung damit finden dürfte, daß eben nicht der gesamte Filtrationsapparat in Tätigkeit ist.

Vom 5. Monat an nehmen nun die Veränderungen bereits eine diffuse Ausbreitung an, geringgradige Wandverquellungen sind nun an allen Glomeruluschlingen zu beobachten. Die Zunahme der Capillarwandverquellung ist jetzt an manchen Stellen schon so hochgradig, daß man, wie PFUHL dies für die Ver-

änderungen der Capillaren im Trypanblau-Entzündungsherd getan hat, von einem erstarrten Ödemantel sprechen kann. Völlig blutleere Capillarschlingen mit rundlichen monocytenähnlichen Endothelkernen, die Kerne der Deckzellen und die Reticulumzellen des Mesangiums zeigen nun bereits Karyolyse und Pyknose. An manchen Stellen ist die Zunahme der Kernzahl deutlich, wobei auch Leukozyten vermehrt anzutreffen sind. An manchen Stellen findet man nun auch schon im Kapselraum einen feinkörnigen Inhalt; in solchen Gebieten zeigt auch das parietale Kapselblut Veränderungen im Sinne einer Proliferation, d. h. eine Größenzunahme und Quellung der Kerne (Abb. 9 und 10). Das Vas aff. ist oft



Abb. 8. Glomerulus aus derselben Zeit wie 3. bei stärkerer Vergrößerung.

strotzend mit Blut gefüllt. Wir können die Veränderungen wohl am besten als Glomerulonephrose bezeichnen (FAHR). An manchen Stellen allerdings hat man auch öfters den Eindruck, daß echte proliferative Vorgänge vorliegen; diese sind allerdings niemals diff., sondern immer herdförmig. Am tubulären Apparat ist in dieser Zeit eine einfache Nephrose überall vorhanden. Dort, wo bereits eine Exsudation einer eiweißreichen Flüssigkeit in den Kapselraum eingetreten ist, sind die nephrotischen Zeichen stärker entwickelt, was sicher die Folge einer vermehrten Rückresorption sein wird.

Vom 7., 8. Monat an gehen bereits vereinzelte Tiere ein. Bei der histologischen Untersuchung zeigen sich schwerste Veränderungen an der Leber und an den Nieren dieser avitaminotischen Tiere. Aus dieser Zeit stammt das Bild aus der Leber (vgl. Abb. 2). Jetzt beherrschen exsudative Vorgänge das Bild auch am Glomerulusapparat. Überall finden sich geronnene Eiweißmassen im Kapselraum, die Schlingen der Capillaren sind oft völlig kollabiert. Wir erkennen die verkleinerten Glomeruli mit den engen blutleeren Schlingen, denen zufolge eine deutliche Lappung durch Windungen entsteht. Die Endothelzellkerne ragen

knospenartig in das Lumen vor und füllen dies oft vollkommen aus. Die Verquellung der capillären Membran ist nun wirklich eine hochgradige geworden

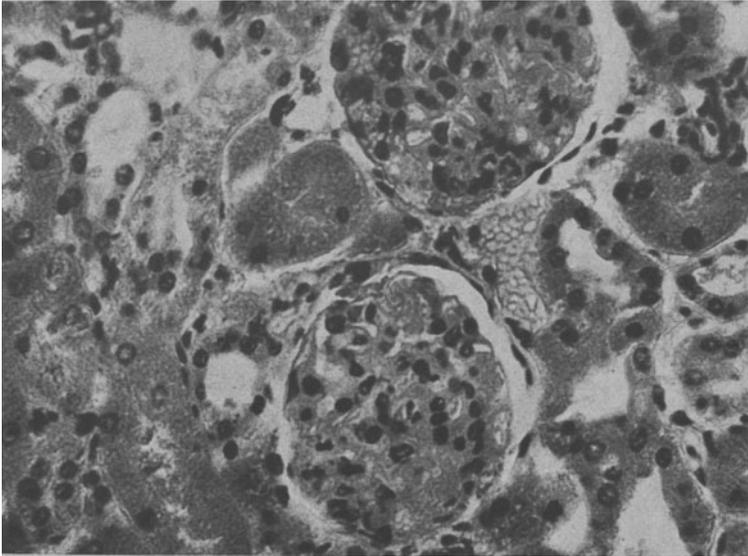


Abb. 9. 5. Monat der Avitaminose (Glomerulonephrose).

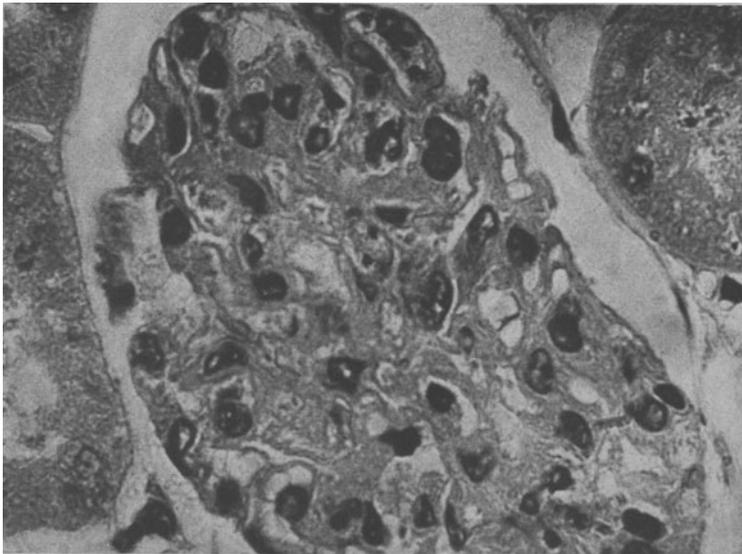


Abb. 10. Bei stärkerer Vergrößerung des Glomerulus einer Ratte aus derselben Versuchsserie wie Abb. 8. Besonders eindrucksvoll die Kernveränderungen.

(Abb. 11). Dabei sind, wie die Abb. 11 deutlich erkennen läßt, die Deckzellen tatsächlich wulstartig vergrößert. Auf diesem Bilde ist die Exsudation noch eine geringe im Kapselraum selbst; man hat tatsächlich den Eindruck, daß vor

allein die Membran mit dem Grundhäutchen besonders verquollen ist, wobei es auch manchmal zu einer Aufspaltung dieser Membran kommt. An manchen

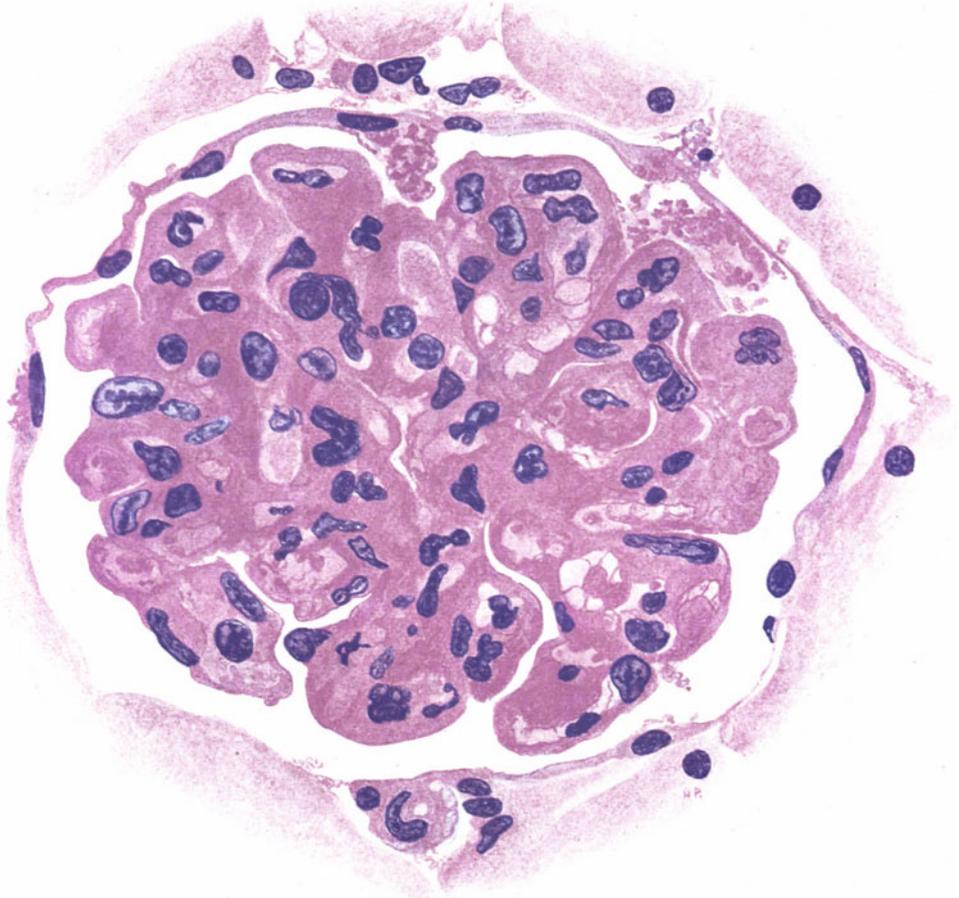


Abb. 11. Glomerulus. Wandverquellung und hochgradige Wucherung der Deck- und Mesangiumzellen. Eiweißniederschläge im Kapselraum. (Aquarell.)

Stellen findet man zu dieser Zeit bluthaltige erweiterte Capillarschlingen, immer aber mit den verdickten Wandungen. Ebenso ist zu diesem Zeitpunkt bereits

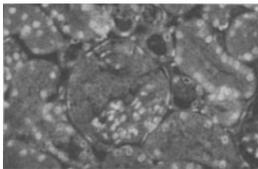


Abb. 12.

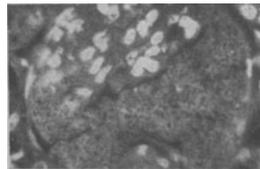


Abb. 13.

Abb. 12 u. 13. Kollaps der Glomeruli durch hochgradigen Eiweißaustritt in den Kapselraum.

in allen Fällen die Eiweißdurchlässigkeit der Membran festzustellen (Abb. 12 und 13). Auf Abb. 14 sind diese Verhältnisse besonders schön zu sehen, gleich-

zeitig mit den erwähnten Veränderungen auch die Kernvergrößerungen. Die rundlichen lymphocytenähnlichen Endothelkerne ragen knospenartig in das

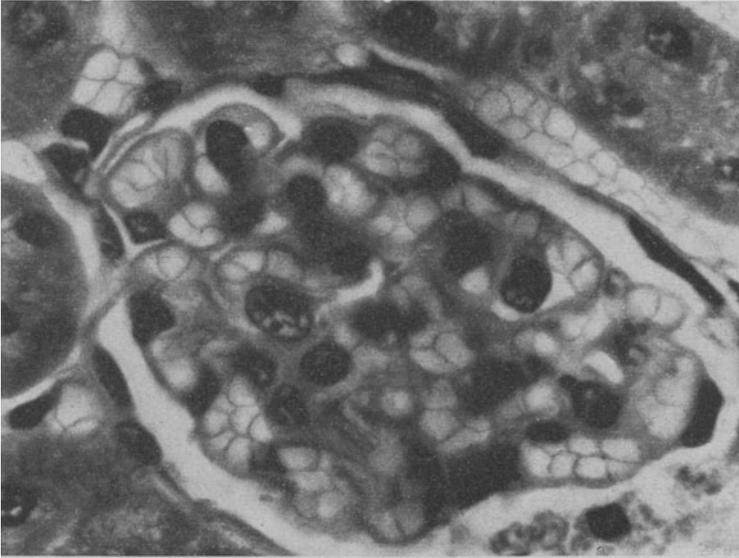


Abb. 14. 7. Monat der Avitaminose (s. Text).

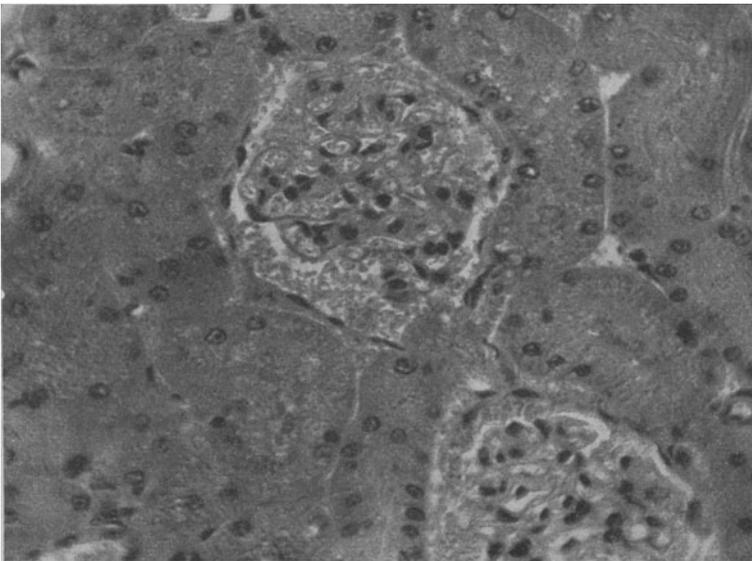


Abb. 15. 9. Monat der Avitaminose. Hochgradige Exsudation mit Kernzerfall. Im Querschnitt die Wandverquellung (doppeltkonturiert) sichtbar.

Lumen vor. Die Differenzierung der Kerne ist hier nun schon sehr leicht möglich. Die Zellkerne, die den Endothelschlauch umgeben, sind ganz hochgradig gequollen und zum Teil auch schon verbraucht, denn an vielen Stellen findet sich

schon Kernzerfall. Die Vasa aff. erscheinen meist stark blutgefüllt. Am tubulären Apparat erkennen wir Nephrose 1. und 2. Grades, in den Lumina hyaline Zylinder. Im Harn findet man Albumen öfters stark positiv, immer jedoch mindestens geringe Spuren. Niemals Hämaturie. Im Sediment hyaline Zylinder.

Während man in den ersten Monaten fast nur eine seröse Capillarwanddurchtränkung mit den entsprechenden Veränderungen an den Zellen des Grundhäutchens beobachten konnte, ist in diesem Stadium der Avitaminose nun diese Schranke durchbrochen: Die Exsudation findet nun auch schon in den Kapselraum und intracapillär statt. Die Kerne der Epithelien und der Mesangiumzellen sind zu der Zeit schon überall im Untergange begriffen. Dieser Zellapparat hat nun versagt, d. h. er ist erschöpft, verbraucht (Abb. 15). Das beweisen auch die erhobenen Harnbefunde.

Nun zeigen sich aber auch bereits äußerlich an den Ratten deutlich die Krankheitszeichen: Haarausfall, Ekzeme und auch schon Fissuren und Rhagaden an den Mundwinkeln. Wie schon erwähnt, sind sie nicht ein konstantes Krankheitszeichen, sie müssen aber wie die ekzematösen Veränderungen der Haut erwähnt werden, denn nun kommt infolge eines Circulus vitiosus auch noch die Schädigung durch Staphylo- und Streptokokkentoxine hinzu. An der Haut findet man ebenfalls Capillarveränderungen.

II. Die Reaktion der Capillarwandzellen als kompensatorischer Vorgang.

Wenn man die einzelnen Stadien dieser Avitaminose genau verfolgt, gewinnt man den sicheren Eindruck, daß dem Vitamin B₂ (Lactoflavin) eine capillardichtende Wirkung zukommt. Im Verlaufe der B₂-Avitaminose kommt es zu einer „Capillaritis serosa“, die in der Niere zu einer Glomerulonephrose führt; allerdings kommt es in Spätstadien zu schwersten exsudativen Vorgängen, die vielleicht schon Folge einer Toxinwirkung sind. Jedenfalls ist dies aber ein Zeichen, daß auch eine Entzündung vorhanden ist, wofür schließlich auch die Reaktion der Kernelemente des glomerulären Apparates spricht. Die Veränderungen an der Haut usw. beruhen sicher darauf, daß infolge dieser Avitaminose eine genügende Antitoxinbildung nicht mehr möglich ist.

1. Bindegewebsglomerulus und Leberläppchencapillare.

Die Beobachtungen an der Bindegewebscapillare berechtigen uns zur Annahme, daß im sog. LOESCHKE-Raum die ersten Veränderungen auftreten. Die Veränderungen an der äußeren Hülle der capillären Membran, die Verquellung des Grundhäutchens und die damit auftretenden Veränderungen an den Kernen dieses Häutchens sind wahrscheinlich kompensatorische Vorgänge. Mit dem Untergang des cellulären Apparates der äußeren Capillarhülle kommt es auch zum vollständigen Versagen der Membran. In der Glomeruluscapillare ist ein eigentlicher pericapillärer Spaltraum vielleicht nicht vorhanden. Wie aber das Schema von PFUHL zeigt, ist es ohne weiteres denkbar, daß unter krankhaften Bedingungen eine Abdichtung etwa so erfolgt, daß die zarte, lückenhafte, äußere Hülle sich in einen dichteren Plasmamantel umwandelt. Dies würde gleichzeitig mit einer Größenzunahme an den Deckzellen erfolgen, zwischen Deckzellen und Endothel bzw. Grundhäutchen würde zuerst die krankhafte Exsudation stattfinden. Manche Bilder bei diesen Tieren sprechen dafür, daß sich tatsächlich,

wie an der Bindegewebscapillare, ein zweiter Mantel bildet. Das Grundhäutchen zeigt sehr bald auch die Verquellung. Dazu kommt noch das Mesangium als besonderer Aufräumungsapparat. Der Zustand des cellulären Apparates der Capillare ist damit von größter Bedeutung.

In der Leber findet diese erste pathologische Albuminurie in den DISSÉschen Raum statt, ein pericapillärer Spaltraum fehlt. Wie man an Hand histologischer Präparate immer sieht, kann man Capillarveränderungen in diesem Organ nur schwer feststellen; trotzdem ist gerade RÖSSLE der Ansicht, daß dies keineswegs beweist, daß die Capillare gesund ist. Es kommt nun noch dazu, daß die Leberzelle bestens befähigt ist, mit den Exsudatmassen fertig zu werden. Nach den Untersuchungen LOESCHKES kann außerdem auch das Reticulum aus dem DISSÉschen Raum resorbieren. ZINK hat beim Studium der Pathologie der Verbrennungen in dieser Beziehung eine ganz neue Auffassung vertreten. Nach ihm handelt es sich dabei um eine seröse Entzündung im Sinne EPPINGERS. Die trübe Schwellung, die körnige Entartung usw. sei nichts anderes als ein kompensatorischer Vorgang, eine Leistungssteigerung nach GROLL. Die Resorption der eiweißreichen Flüssigkeit aus dem DISSÉschen Raum durch die Leberzelle sieht er als eine normale Tätigkeit dieser Zellen an, die in ihrem Aufgabenbereiche liegen. Mit der Einführung des Begriffes „Kompensation der serösen Entzündung“ ist etwas ganz Wesentliches ausgesagt. Es wird damit auch verständlich, warum man in manchen Fällen gerade an der Leber eine Erweiterung des DISSÉschen Raumes nicht findet. Die Parenchymzelle bemüht sich selbst um die Herstellung normaler Diffusionsmöglichkeiten. Wenn BEIGLBÖCK und wir von Zellschutz durch gelbes Atmungsferment sprachen, war uns ja dafür vor allem das aus histologischen Bildern auffällige aktive Verhalten der Leberzellen bei geschützten Tieren maßgebend. Die Zelle bemüht sich, die Exsudatmassen fortzuschaffen, die eine optimale Sauerstoffversorgung, normale Permeation, überhaupt verhindert. Wenn ihr das Atmungsferment zur Verfügung steht, das ihr erlaubt, überhaupt noch zu atmen, kann sie damit für einige Zeit selbständig werden.

Das Lactoflavin kann als gelbes Atmungsferment eine Reihe verbrennbarer Stoffwechselprodukte oxydieren. Es ist imstande, den Sauerstoff der Luft nicht nur direkt zu übertragen, es kann auch den Wasserstoff auf Acceptoren übertragen. GOUREWITSCH hat für die Leber und die Nieren, PICHLER für das Gehirn nachgewiesen, daß die Restatmung durch Lactoflavinzufuhr gesteigert werden kann. Es kommt diesem Vitamin jedenfalls bei „Blockadevorgängen“, zu denen es z. B. bei seröser Hepatitis kommt, größte Bedeutung zu.

In anderen Organen wie im Herzmuskel scheint nach dem Gesagten die Capillare bei leichten Störungen mit Hilfe ihres Endothels und pericapillären Zellapparates selbst in diesem Sinne zu wirken. Ob der pericapilläre Spaltraum ein Lymphraum ist, wie LOESCHKE meint, oder nach PFUHL ein Gewebsspalt, der unter pathologischen Verhältnissen sichtbar wird, ist für unsere Auffassung nicht ausschlaggebend. LOESCHKE hat nicht den Flüssigkeitsstrom Blut-Capillare-Gewebe untersucht, also den Weg normaler Diffusionsvorgänge, sondern den Resorptionsstrom aus serösen Höhlen. Dabei fand er eine Farbstoffaufnahme in den Pericyten, obwohl sicher auch andere Zellarten, wie schon ausgeführt, vorkommen werden. Wenn es sich bei dem LOESCHKE-Raum nun tatsächlich nicht um einen Lymphraum handelt, was bedeuten dann diese Befunde?

2. Die „Capillaritis serosa“.

Die seröse Durchtränkung der capillären Membran (LOESCHKE-Raum, Grundhäutchen) und damit eine Eiweißeinlagerung in unseren Fällen führt sehr schnell oder gleichzeitig zu einer Größenzunahme, zu einer Quellung der Zellen der äußeren Capillarwand. Diese ist im Frühstadium der Avitaminose doch sicher Folge vermehrter resorptiver Leistungen, und damit erblicken wir darin einen kompensatorischen Vorgang. Wir werden allerdings noch die Frage zu erläutern haben, ob nicht etwa im LOESCHKE-Raum schon normalerweise ein Eiweißstrom von der Blutbahn her statthat. Damit wäre dann nämlich die Unterfunktion der Zellen der äußeren Capillarwand die Ursache der Veränderungen.

Wenn wir nun auf die Nierenbefunde zurückkommen, dann müssen Befunde mitgeteilt werden, die LANGHANS bereits im Jahre 1885 bei fieberhaften Erkrankungen erhoben hat. Er beschreibt an den Glomeruluscapillaren folgende Erscheinungen: Ohne daß klinisch eine febrile Albuminurie vorhanden war, findet sich eine Schwellung des endothelialen Rohres, das sich als feinkörniger Saum von der basalen Membran abhebt. Die Kerne schwellen an. Als erstes Zeichen dieser Schwellung ist eine leichte Verdickung des Kernes charakteristisch sowie das Auftreten körnigen Protoplasmas in seiner nächsten Umgebung. In stärkeren Fällen, so beschreibt LANGHANS, findet sich an der Innenfläche der basalen Membran ein kontinuierlicher Belag einer körnigen Masse. Das Endothelrohr kann sich von der äußeren homogenen Membran abheben und ist dann durch einen schmalen Spalt von dieser getrennt. Die Capillare besteht jetzt aus zwei Schichten.

Diesen Befunden ist kaum mehr etwas hinzuzufügen. Im Verlaufe fieberhafter Erkrankungen kommt es — wie bei unseren avitaminotischen Tieren — zu einer „Capillaritis serosa“. Gerade aber an der Glomeruluscapillare ist dies besonders schön zu beobachten, auch noch gut an der Herzmuskelcapillare und ferner an der Bindegewebscapillare, schlecht oder gar nicht hingegen an der Lebercapillare. Die Ursache liegt, wie erwähnt, in dem besonderen Bau und auch an der Umgebung der Capillare. Wie wir ausgeführt haben, ist die Leberzelle ein aktives, kampfe geeignetes Hinterland, das rasch imstande ist, eiweißreiche Niederschläge aus dem DISSÉschen Raume zu entfernen. Die Glomeruluscapillare hat auch ihren besonderen Zellapparat, der ebenfalls vermag, Aufräumarbeiten zu leisten. Besondere Leistungen können nur von einem besonderen Apparat geleistet werden. Warum aber sollen die Deckzellen zu einem bedeutungslosen Dasein verurteilt sein? Daß die Tubuli resorbieren, ist ja heute — besonders seit den Untersuchungen RICHARDS — für uns zur Tatsache geworden. Wie wir gezeigt haben, findet sich bei den avitaminotischen Tieren überall die Veränderung. Es ist wahrscheinlich, daß bei fieberhaften Erkrankungen auch nur die Glomeruluscapillare befallen sein sollte, sondern sicher sind es alle Capillaren und auch größere Gefäße, denn gerade letzteres kann man sogar immer wieder klinisch bei infektiösen Erkrankungen feststellen. Die Wand der Arteria radialis fühlt sich z. B. im Verlaufe einer Pneumonie oder einer Gastroenteritis sehr verdickt an, so daß man oft den Eindruck hat, daß eine Blutdruckerhöhung bestehen müßte; die Messung des Blutdruckes allerdings ergibt dann aber normale Verhältnisse. Nach EPPINGER ist dies ein Ausdruck der serösen Wanddurchtränkung des Gefäßes.

Auch die intertubulären Capillaren zeigen ähnliche Veränderungen. Damit wird nun keineswegs etwa der Auffassung ASCHOWS und MONAKOWS widersprochen, daß ein wesentlicher Unterschied zwischen den intertubulären und den Glomeruluscapillaren besteht — wir haben ja gerade auch auf den besonderen Bau der verschiedenen Capillargebiete hingewiesen. Durch diesen wird ja auch die Erfüllung besonderer Leistungen gewährleistet; ganz besondere Schutzvorrichtungen müssen gerade den wichtigsten Capillarabschnitten beigegeben sein. Die Pathohistogenese der verschiedenen Capillargebiete zu erforschen, erscheint uns aber zur Deutung zahlreicher Krankheitserscheinungen, Krankheitsfolgen und vor allem auch zur Krankheitsbehandlung unerlässlich. Gerade für die therapeutischen Überlegungen ist ein eindeutiger geweblicher Befund von größter Bedeutung; vielleicht wird aus diesen Befunden auch erklärlich, warum in so vielen Fällen auf dem Höhepunkte von Erkrankungen die ausgiebigste Vitaminzufuhr nicht mehr zum Erfolge führen kann. Darüber am Schlusse noch mehr.

3. Vitamin B-Mangel.

Vor kurzem wurde von MEYER über schwere Nephrosen bei Ratten mit experimenteller B₁-Avitaminose berichtet. Nach den mitgeteilten Befunden spielt sich bei dieser Mangelkrankheit genau dasselbe ab, was ja gerade für dieses Vitamin verständlich ist. Er beschreibt, daß es dabei bis zu Kalkeinlagerungen kommen kann.

Die Vitamine B₁ und B₂ werden durch das reticuloendotheliale System gespeichert. Dort ist demnach ihr erster Wohnsitz im Körper, dort werden sie daher auch eine ihrer Aufgaben zu leisten haben. Wenn, wie wir im folgenden noch sehen werden, dieses R.E.S. an Vitamin B verarmt, muß die Herabsetzung der natürlichen Immunität gegen Infekte und Toxine die Folge sein. SCHRÖDER, der eine solche Folge der Vitaminmangelkrankheiten diskutiert, leitet in der Tat davon die geringe Widerstandskraft gegenüber Infekten ab: Die Bildung spezifischer Antikörper gegen artfremdes Eiweiß fehlt. GAAL und SZABO sprechen ganz Ähnliches auf Grund ihrer Untersuchungen über die Speicherung von kolloidaler Tusche aus. Sie fanden, daß bei B₁-Hypovitaminose die Speichermöglichkeit wesentlich herabgesetzt ist, so daß bei diesen Tieren die Tusche bedeutend länger im Blute kreist wie bei den gesunden Vergleichstieren. Sowohl das Aufnahme- wie das Phagocytiervermögen nimmt ab. Bei unseren Tieren haben wir ja an den schweren Veränderungen die Tatsache besonders hervorgehoben, daß es zu Staphylo- und Streptokokkeninfektionen kommt. Vitaminmangel bedeutet mangelnde Abwehr.

4. Hungerödem.

Wir haben schon eingangs (Abb. 1) erwähnt, daß wir bei Hungerödem ganz analoge Veränderungen an den Capillaren feststellen konnten. Auf die Ähnlichkeit des klinischen Bildes von Beriberi und Hungerödem wurde schon oft hingewiesen. An den Glomeruluscapillaren findet sich daher auch bei dieser Erkrankung ganz dasselbe wie bei fieberhaften Erkrankungen und bei experimenteller B₁- und B₂-Avitaminose: ein verdicktes, starres Capillarsystem am Glomerulus und im Herzen, in der Leber dagegen seröse Hepatitis! An den Glomerulus-

capillaren auch bereits Veränderungen an den Kernen, allerdings fehlt hier die Kernvermehrung. Es finden sich Kerne eher spärlich und sogar, wie in unserem Falle, auch schon Kerndegenerationen. In diesem sicher schweren Falle war auch schon eine Aufsplitterung des Endothelplasmas festzustellen. Hier ist die Bezeichnung „Glomerulonephrose“ zweifellos vollkommen richtig (Abb. 16). Interessant ist nun, daß HÜLSE Inanitionsödeme klinisch genau beobachten konnte und dabei in keinem Falle Blutdruckanstiege und renale Symptome feststellen konnte. Den Blutdruck fand er eher niedrig. Nach unseren histologischen Befunden ist diese Hypotonie nicht, wie angenommen wird, kardial allein zu-

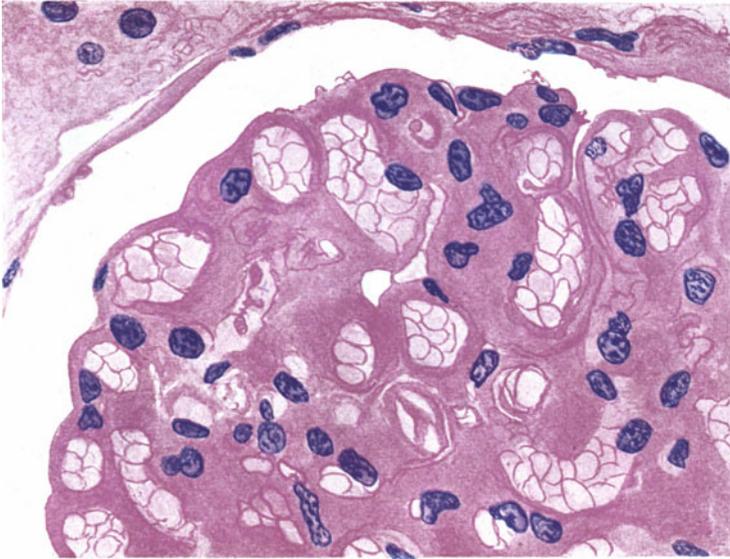


Abb. 16. Hungerödem. Teilansicht eines Glomerulus. (Aquarell.)

mindest bedingt, wir fanden an den Nebennieren schwere Veränderungen, die denen in der Leber ganz gleich sind. Wir haben bereits einmal dafür die Bezeichnung Epynephritis serosa vorgeschlagen (ALBRICH und BERTSCHINGER). Daß keine Albuminurie festzustellen war, beweist, wie wir an Hand der Befunde von LANGHANS zeigen konnten, keineswegs, daß die Nieren nicht doch beträchtlich erkrankt waren. Wir werden dasselbe noch bei der Scharlachnephritis betonen. Bei der Frage nach der Ödementstehung muß hier ganz besonders auch an den Zustand der Capillare gedacht werden. Ohne näher auf diese Frage einzugehen, soll hier nur noch die Beobachtung von HÜLSE u. a. Beachtung finden, daß bei interkurrenten fieberhaften Erkrankungen sich Inanitions- und rein nephrotische Ödeme weitgehend bessern können. Man kann sich nun mit HÜLSE vorstellen, daß das Herz durch lebhafteren Stoffwechsel aufgepeitscht wird zu lebhafterer Tätigkeit, vielleicht gelingt aber auch bei nicht zu fortgeschrittenen Fällen durch das Fieber eine Aktivierung des mesenchymalen Apparates. Ich verweise auf die Mitteilungen RÖSSLES über Verdauungs- und Resorptionsvorgänge bei entzündlichen Erkrankungen.

III. Das Nephrose-Nephritis-Problem.

1. Die menschliche Pathologie.

Wir wenden uns nun noch den degenerativen und entzündlichen Nierenerkrankungen des Menschen zu. Ohne hier erschöpfend auf die Pathogenese der einzelnen Krankheitstypen einzugehen, soll nur einmal von der capillären Seite her zu dieser Frage Stellung genommen werden. Die Bedeutung des Infektes und allergischer Vorgänge für die Entstehung sowohl der Nephrosen, der Nephritis

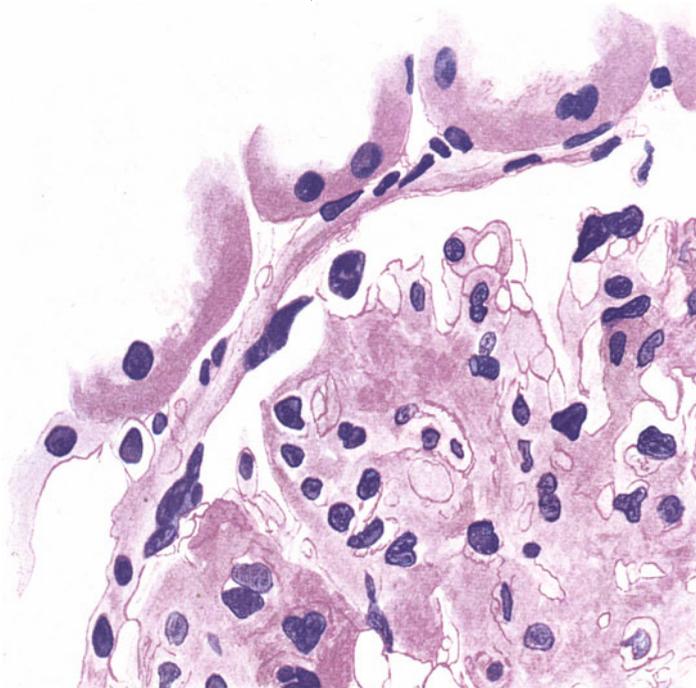


Abb. 17. Probeexcision aus der Nebenrinde einer 31 Jahre alten Patientin. Klinische Diagnose: Nephrose (Aquarell.) Histologisch: Glomerulonephrose und Tubulonephrose.

als auch der Nephrosklerose brauche ich nicht besonders zu betonen. Nach RANDERATH ist der vasculäre Apparat immer mehr oder minder erkrankt; sowohl bei der Nephrose als auch bei der Nephritis handelt es sich um eine Erkrankung des Glomerulus. Bei der Nephrose wäre nach ihm die Durchlässigkeit erhöht; bei der Nephritis handelt es sich um eine entzündliche Reaktion. Auch KAHLER hat in letzter Zeit als Kliniker dazu Stellung genommen und ist gegen die scharfe Trennung zwischen Nephrose und Nephritis. Er spricht von „parenchymatösen Nephritiden“. Wir haben einen Fall, der ganz eindeutig als eine rein nephrotische Nierenerkrankung aufzufassen war, beobachtet. Sowohl die Serumeiweißkörper, die gegenüber Normalwerten bis auf die Hälfte herabgesetzt waren, als auch der normale Blutdruck, die hochgradige Albuminurie, die charakteristischen Ödeme usw. sprachen ganz eindeutig für eine Nephrose! Wir stellten bei der Fahndung nach der Ursache fest, daß ein aberrantes Gefäß eine leichte Erweiterung eines Nierenbeckens bedingte. Wir haben (es handelte sich um eine sehr junge Patientin,

bei der jede Therapie seit einem Jahr ohne Erfolg versucht worden war) eine Pyelotomie vornehmen lassen. Eine kleine Probeexcision aus der Rinde ermöglichte es uns, den Fall auch histologisch zu untersuchen. Abb. 17 zeigt einen Glomerulus dieses Falles. Daß hier der vasculäre Apparat schwer erkrankt ist, kann man aus diesem Bilde entnehmen; nicht einen einzigen Wunderknäuel fanden wir gesund. Die Capillarwandungen sind hier fast völlig zerstört und aufgesplittert, die Endothelkerne sind durch ihr lymphocytenähnliches Aussehen von den schon pyknotisch veränderten Deck- und Mesangiumzellen gut zu trennen. Auch am parietalen Blatte der Kapsel ist eine Veränderung der Kerne festzustellen. Natürlich fand sich am tubulären Apparat alles, was für eine genuine Nephrose charakteristisch ist, und es erübrigt sich, darauf einzugehen. Auch dieser Fall einer klinisch eindeutigen Nephrose konnte erst in einem sehr späten Stadium untersucht werden. Dabei findet sich ja auch tatsächlich alles, was charakteristisch ist für die degenerativen Nierenerkrankungen. Exsudative und alterative Prozesse beherrschen das Bild, eine Proliferation ist kaum festzustellen. Ob in diesem Falle überhaupt von seiten des cellulären Apparates, zumindest dem des Glomerulus, noch eine reparative Leistung möglich ist, muß bezweifelt werden. Die Zellen, die, wie wir gesehen haben, dafür besonders befähigt sind, zeigen bereits degenerative Veränderungen. Die pyknotisch veränderten Kerne sind aber doch ein Zeichen dafür, daß diese früher proliferative Leistungen vollbracht haben, oder ihr Zustand war so, daß eine schädigende Noxe, die sie traf, sofort ihren Untergang bedingte.

2. Über die „Reaktionslage“.

Damit wäre die Reaktionslage, von der wir immer sprechen, ohne eine eigentliche Vorstellung über die Bedeutung dieses Begriffes zu haben, zu definieren als diejenige vitale Kraft, die den Zellen (R.E.S.), welche imstande sind, entzündliche Reaktionen zu leisten, innewohnt; entsprechend dieser Kraft können infektiöse Schädigungen abgewehrt werden. Der Zustand der Capillare und ihrer Nachbarschaft wird daher ausschlaggebend sein für den Verlauf einer Erkrankung.

Selbstverständlich wird hier das konstitutionelle Moment eine große Bedeutung haben. Warum sollte nicht auch dieser Teil unseres Organismus verschieden „kräftig“ entwickelt sein, warum sollte nicht auch hier die überdurchschnittliche neben der ungenügenden Leistungsfähigkeit bereits angeboren bestehen? Darüber hinaus werden hier wohl die Vitamine ganz besonders der B-Gruppe mit entscheidend sein, ob eine reparative Bestrebung möglich ist oder nicht. Wir werden daher wohl pathohistologisch niemals endgültige Aufklärung geben können und die Einteilung immer nach den bislang gebräuchlichen Bezeichnungen wählen müssen. Wie schwer es ist, z. B. im Tierversuch eine diffuse Glomerulonephritis zu erzeugen, ist bekannt. Viel leichter gelingt es schon, herdförmige Entzündungen an der Niere und auch degenerative Erkrankungen zu erzeugen; da mag wohl neben der Dosierungsfrage die Tiergattung das Entscheidende sein. Auch werden wir wohl nie imstande sein, eine Toxineinwirkung im Tierversuch analog der im menschlichen Organismus zu gestalten.

Die Reaktionslage oder besser: die Reaktionsmöglichkeit kann daher entweder eine ausgezeichnete sein, eine genügende, eine mangelhafte oder eine fehlende. Ist sie ausgezeichnet — um die zwei Extreme herauszugreifen —, dann wird eine

Nephritis klinisch nicht faßbar werden; fehlt sie, dann ist eine Nephrose die Folge. Ist aber eine genügende, durchschnittliche Reaktionsfähigkeit gegeben, dann entsteht bei Vorhandensein der notwendigen Grunderkrankungen die akute diff. Glomerulonephritis, die bei entsprechender Schon- und Diätbehandlung nach VOLHARD 100 proz. heilbar ist! Wenn eine mangelhafte Reaktionsfähigkeit vorliegt, so entsteht schon von vornherein niemals die akute Form der entzündlichen Erkrankung. Jedem Kliniker sind gerade die Fälle gut bekannt, die mit mäßiger Blutdrucksteigerung, wechselnd starker Albuminurie monatelang jedem vollständigen Therapieerfolge trotzen. Die spärlichen Symptome bedeuten aber für diese Formen der Nierenerkrankung nicht etwa, daß diese auch weniger gefährvoll wären; ganz im Gegenteil. Hier sollte unsererseits vielmehr unterstützend eingegriffen werden. Daß dies nicht so ohne weiteres gelingt, muß zugegeben werden. Deshalb aber ist es für den Kliniker so ungeheuer wichtig, daß die Frage Nephrose-Nephritis geklärt wird. Sind es tatsächlich völlig verschiedene Erkrankungen? Wir sehen ab von den sog. einfachen Formen der Nephrose, der albuminösen Degeneration, der hyalintropfigen Degeneration als II. Intensitätsgrad. Sie treten im Verlaufe so vieler Erkrankungen auf und werden vielleicht bei jedem Allgemeininfekt vorübergehend vorhanden sein. Selten wird daraus eine Organerkrankung, sofern sie nicht immer wieder auftreten. Daß dabei auch tatsächlich Veränderungen am Capillarenapparat bestehen, haben wir schon erwähnt.

Für die Klinik muß aber einmal diese Frage beantwortet werden. Vor allem müssen wir einmal unter Reaktionslage etwas meinen, was dann für die therapeutischen Überlegungen anwendbar ist. An Hand des Problems der Scharlachnephritis glaubte man nach dieser Richtung Wesentliches zu erfahren. Die Streptokokkentoxine bedingen sowohl das Exanthem wie die Nephritis. Dabei bekommen das Exanthem mehr oder minder ausgeprägt alle, nur ein kleiner Teil aber scheint an einer Nierenentzündung zu erkranken. Die Frage, warum nun gerade in der 3. Woche diese hämorrhagische Nephritis auftritt, scheint aber überhaupt nicht berechtigt. Antikörper und Endotoxinbildung und vieles andere wurde zur Erklärung dieser merkwürdigen Tatsache herangezogen. SÖRENSEN hat als Kliniker über ein Beobachtungsmaterial von 2100 Scharlachkranken berichtet. Er sagt: Nur klinisch beginnt das Leiden so spät, weit früher werden schon ausgesprochene Veränderungen an den Nierengefäßen gefunden. Bei in der 1. Woche verstorbenen Scharlachkranken fanden sich bereits geringe Epithelveränderungen am Glomerulus mit undurchsichtigen Capillaren. In der 2. Woche fand sich bereits eine Glomerulitis und Nephritis diffusa mit interstitiellen Veränderungen. Bei in der 3. Woche verstorbenen Scharlachkranken, die genau so wie die erstgenannten Fälle ohne klinische Symptome einer Nierenerkrankung verlaufen waren, fand sich dann eine Glomerulitis mit stärkeren Veränderungen am Glomerulus und am Interstitium. Fehlende klinische Zeichen einer Nierenerkrankung berechtigen daher keineswegs zur Feststellung, daß die Nieren nicht doch ernstlich erkrankt sind. Andere fanden in der 1. Woche schon viel stärkere Veränderungen. HÜCKEL konnte einen Fall, der 3 Tage nach Beginn des Exanthems ad exitum kam, untersuchen und dabei eine ganz typische diff. Glomerulonephritis feststellen. Daß der Blutdruckanstieg den Harnsymptomen bei der Scharlachnephritis vorausgeht, ist ebenfalls bekannt.

Man muß daher bereits in der 1. Woche wissen, daß die „Capillaritis“ nicht organbeschränkt ist, also nicht etwa nur an der Haut zu finden ist, sondern sicher überall und daher auch in der Niere auftreten wird. Diese Capillaritis und auch Ateriitis, die natürlich für die Gewebe unmittelbar nicht so bedeutungsvoll ist, wenn auch eine seröse Wanddurchtränkung der Arterien sicher die Grundlage für irreparable Gefäßschäden abgibt, bereitet den Boden für Organerkrankungen. Die Capillaritis serosa wird, je nachdem, wie lange sie besteht und wie stark sie vorhanden ist, den mesenchymalen Apparat in Tätigkeit setzen, und damit wird die celluläre Abwehrkraft auch ganz verschieden beansprucht werden. Einmal plötzlich sehr heftig, das andere Mal lange und erschöpfend, je nachdem, wie stark die Schädigung und wie groß die Toxinmenge, die einwirkt, ist. Das alles sind wichtige Momente, die einmal diese oder jene Erkrankungsform in Erscheinung treten lassen.

Gerade VOLHARD betont, daß die Probleme der Nierenerkrankungen heute keinesfalls nur in der Klinik, Diagnose, Einteilung usw. liegen, sondern vielmehr in der Frage nach der Pathogenese. Das Verhalten von Blutdruck, Wasserstoffwechsel, Kreislauf, Haut usw. — ein Heer von Symptomen also — läßt die Organsymptome fast zurücktreten. Dazu kommt — und das muß als bedenklichstes Moment genannt werden —, daß jene erst sehr spät auftreten, niemals im Beginne der Organerkrankung.

O. MÜLLER hat mit Hilfe der Capillarmikroskopie im akuten Stadium der Nierenentzündung funktionelle reversible Gefäßveränderungen festgestellt. Ob sie nun tatsächlich funktionelle sind, muß man doch bezweifeln. Wir haben nach unseren Untersuchungen und den bereits vorliegenden Befunden den Eindruck, daß die Capillarwand dabei bereits mit einer serösen Flüssigkeit durchtränkt ist, die, wie ja durch die Untersuchungen EPPINGERS bekannt ist, durch Eiweißübertritt aus der Blutbahn her zustande kommt. Wenn, wie z. B. beim Scharlach, Streptokokkentoxine das Exanthem und die Nephritis verursachen, so sind diese Toxine nach BENNHOLD bereits in der Blutbahn an Eiweiß gekoppelt, und dieses aufgeladene Eiweiß kann sicher nicht in der Blutbahn vom Toxin befreit werden; wir werden darauf noch am Schlusse eingehen. Daß diese Veränderungen reversible sind, ist sicher richtig. Im subakuten und chronischen Stadium der Nierenentzündung liegt nach ihm ein organisches Gefäßleiden vor, das überall im Körper nachweisbar wird. Aber bereits der sog. spastische (funktionelle) Capillarschaden im Beginne der Erkrankung, im Stadium der sog. Pränephritis (VOLHARD), führt nach O. MÜLLER zu Ernährungsstörungen der Gewebe. Die spätere atonische Komponente führt schließlich zur serösen Entzündung EPPINGERS. So ohne weiteres wird aber diese Schranke nicht durchbrochen; zuerst versucht die capilläre Membran mit dem ihr zur Verfügung stehenden Apparat alle Möglichkeiten, um abzudichten.

BÖCK konnte durch Verabfolgung eines komplexen Vitaminpräparates bedeutende Besserungen der Capillarbeschaffenheit mit Hilfe der capillarmikroskopischen Untersuchung feststellen, GÄNSSLEN dasselbe nach Darreichung einer vegetarischen Kost. Bei unseren lactoflavinfrei ernährten Ratten haben wir in allen Organen eine veränderte Capillarwand finden können. Entsprechend dem Bau der Capillare sind diese Veränderungen verschieden in den einzelnen Organen. Wie aus dem Folgenden hervorgehen wird, bekommt damit der Begriff der Reaktionslage ein histopathologisches Substrat.

3. Wirkung der Capillargifte bei B₂-Avitaminose.

Wenn wir Ratten im Früh- und Spätstadium der B₂-Avitaminose Allylformiat, das nach EFFINGER einen protoplasmatischen Kollaps mit schweren Permeabilitätsstörungen hervorruft, verabfolgten, so zeigten sich schon bei kleinsten Mengen dieses Capillargiftes schwere Veränderungen.

Wenn 5 mg Allylformiat Normaltieren intraperitoneal verabfolgt werden und diese Tiere nach 5—8 Stunden getötet werden, findet sich lediglich eine ganz geringgradige, noch herdförmige Hepatitis serosa. An den Nieren dieser Tiere finden sich mikroskopisch überhaupt keine pathologischen Veränderungen. Ratten, die 4 Monate lactoflavinfrei ernährt wurden, also solche Tiere, bei denen wir ganz geringgradige Veränderungen am Glomerulusapparat finden konnten, reagierten schon auf diese kleinste Dosis, die etwa einem Drittel der tödlichen Dosis entspricht, mit schwersten Veränderungen (Abb. 18). Es kam zu Albuminurien, die 3 und 50/00 (ESSBACH) betrug. Eine Reaktion von seiten des Endothels oder Deckepithels und des Mesangiums ist nicht vorhanden. Die Wandverquellung der Capillaren ist an manchen Stellen eine beträchtliche. Es handelt sich durchwegs um rein serös-exsudative Vorgänge. Auch am Interstitium findet sich ein eiweißreiches Ödem, ebenso am tubulären Apparat eine Nephrose 1. und 2. Grades. 3—5 Stunden nach Verabfolgung der einmaligen

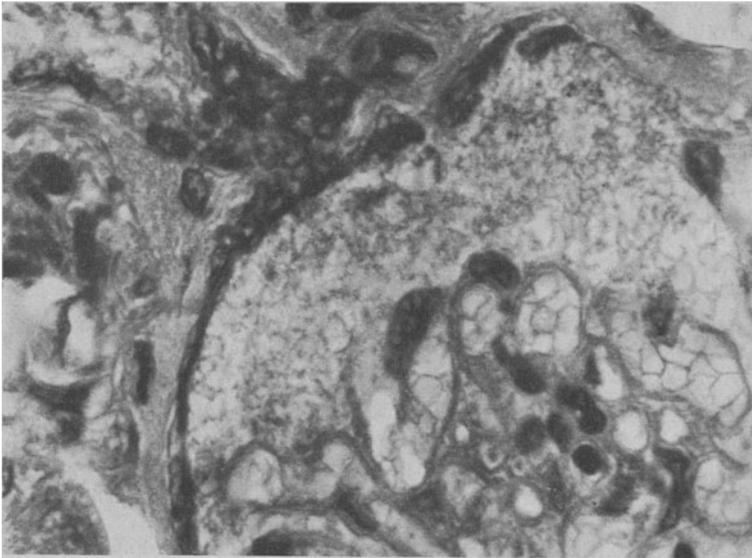


Abb. 18. Teilansicht eines Glomerulus einer Ratte im 4. Monat der B₂-Avitaminose. Nach 5 mg Allylformiat nach 5 Stunden im schweren Kollaps verendet. Hochgradiger Eiweißaustritt in den BOWMANNSchen Kapselraum. Keine Reaktion von seiten des Endothels oder des Deckepithelapparates.

Dosis dieses Capillargiftes gingen die Tiere ein. Wenn in einem späteren Stadium der Avitaminose dieses Capillargift den Tieren gespritzt wurde, so gingen sie meist noch viel früher zugrunde. Dabei fand sich überall eine Dysorie schwersten Grades (SCHÜRMAN). Dosen von Capillargift, die bei einem normalen Zustand der Capillaren überhaupt keine Veränderungen verursachen, zumindest nicht

faßbare, töteten diese Tiere innerhalb kürzester Zeit. Dabei ist die Durchlässigkeit für Eiweiß, sicherlich auch Eiweiße komplexerer Natur, eine ganz gewaltige (Abb. 19). An den Lebern dieser Tiere findet sich, wie wir schon erwähnten, eine Leberatrophie, die innerhalb weniger Stunden auftreten kann.

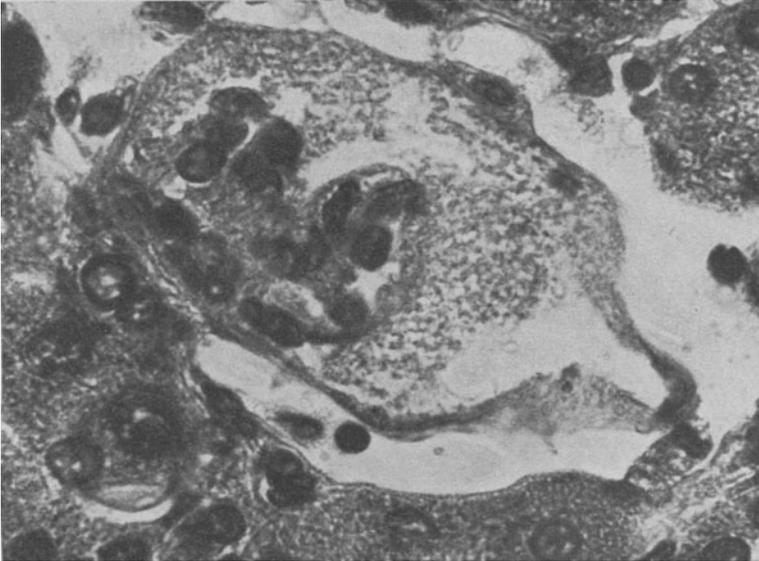


Abb. 19. Tangentialschnitt durch den Glomerulus eines B₂-avitaminotischen Tieres, das 5 Stunden nach Verabfolgung von 5 mg Allylformiat getötet wurde. Schlingenkollaps. Große Eiweißmassen im Kapselraum.

4. Die MASUGI-Nephritis bei B₂-Avitaminose.

Wir haben gemeinsam mit LEEMANN nach der Methode von MASUGI bei Ratten eine experimentelle Glomerulonephritis erzeugt. Es handelt sich dabei nach zahlreichen Ergebnissen späterer Nachuntersucher, vor allem durch die VOLHARDSche (SARRE und EGER) und durch die FAHRsche Schule (HEMPRICH und WEISS), um vielleicht die einzige echte, der menschlichen diffusen Glomerulonephritis an die Seite zu stellende. Entscheidend für das Auftreten der diffusen entzündlichen Veränderungen ist die Menge des verabfolgten Serums. Die Tendenz der diffusen Ausbreitung besteht aber nach all den diesbezüglichen Mitteilungen. Vom Blut rein gewaschene Rattennierenemulsion haben wir Kaninchen intraperitoneal gespritzt und nach entsprechender Zeit das Serum dieser Tiere nun wiederum Ratten intravenös verabfolgt. Über die klinischen Ergebnisse werden wir an anderer Stelle berichten. Es ist uns auch gemeinsam mit BENDA gelungen, bei Hunden, mit Schafen als Serumspendern, diese Nephritis zu erzeugen. Damit aber haben wir einen viel besseren Einblick in humoral-pathologische Geschehnisse bekommen. Diese tierexperimentelle Nephritis hat überall erklärlicherweise großes Interesse hervorgerufen. MASUGI selbst nimmt an, daß damit ein allergischer Vorgang für die Pathogenese sichergestellt sei. Wir können auf das Für und Wider hier nicht eingehen. Wir wollen lediglich betonen, daß FAHR nach wie vor eine bestimmte Reaktionslage zur Erklärung der menschlichen diffusen Glomerulonephritis annimmt. Toxine allein sind nicht imstande, diese diffuse

Nierenerkrankung hervorzurufen. Wir fanden in Übereinstimmung mit HEMPRICH, bereits nach noch viel kürzerer Zeit als dieser, immer eine Hyperämie, vom 3. Tage an schon eine Endothelproliferation und Exsudation und bald auch eine Epithelproliferation. Gerade dieses Moment wird von FAHR als charakteristisch für die entzündliche Entwicklung gegen die Auffassung VOLHARDS angeführt, nach der es sich primär bei der diffusen Glomerulonephritis um eine Blut-

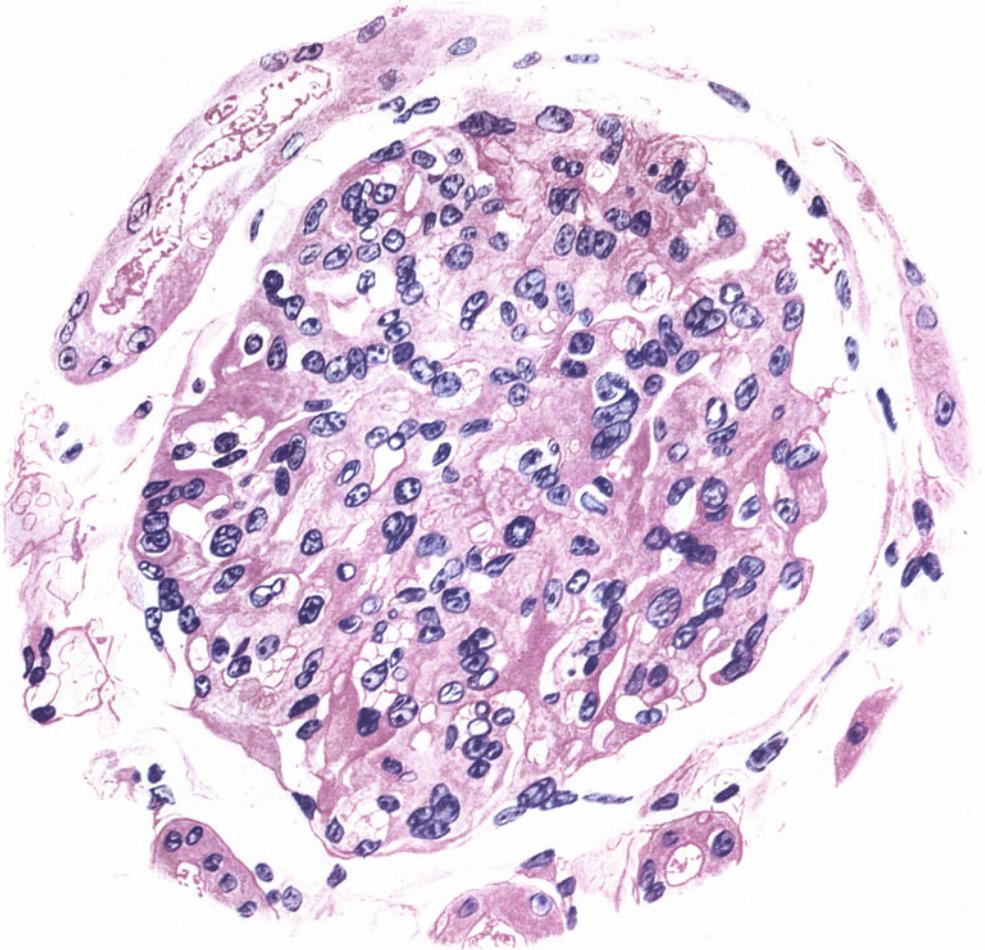


Abb. 20. Akute Glomerulonephritis bei Normalratten. (Aquarell.)

leere handeln soll. Eine Plasmastase sahen wir in Frühstadien, allerdings kann diese auch fehlen, obwohl bereits Endothelveränderungen vorlagen und — was uns ganz wesentlich erscheint — auch Verdichtungen der Capillarwänden (FAHR).

Auf Abb. 20 sind die Veränderungen am Glomerulus einer Normalratte, wie sie 6 Tage nach Verabfolgung von 15 ccm Antiserum aufgetreten sind, zu sehen.

Relativ hohe Serumdosenn sind notwendig, um ein chronisches Stadium der Glomerulonephritis zu erzeugen, und zwar: 3 ccm Antiserum 10—20 mal in Abständen von 2 Tagen.

Bei den avitaminotischen Tieren fand sich im Frühstadium der Mangelkrankheit (4. bis 6. Monat) schon bei geringsten Mengen von Antiserum immer

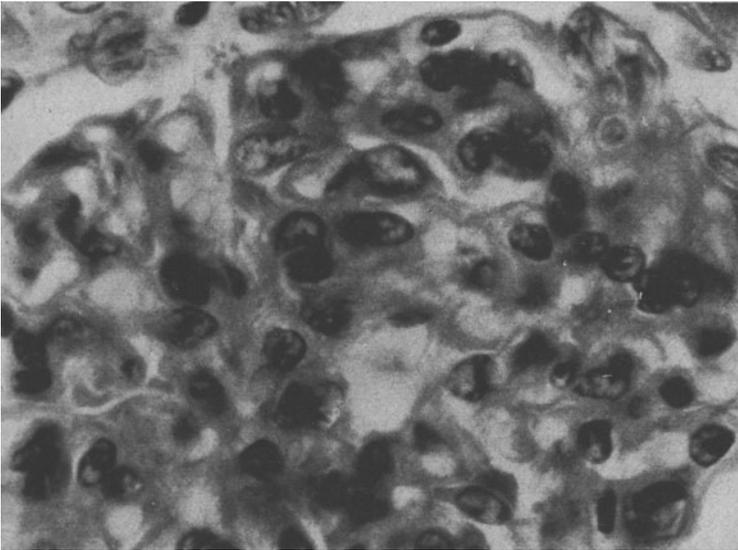


Abb. 21. Glomerulus einer 4 Monate B₂-frei ernährten Ratte, der 2 mal 2 cmm Antiserum verabfolgt wurden. Akute Glomerulonephritis mit deutlichen proliferativen Veränderungen. Besonders das Deckepithel und die Mesangiumzellen beträchtlich gewuchert. Das Endothel zu rundkernigen Formen umgewandelt.

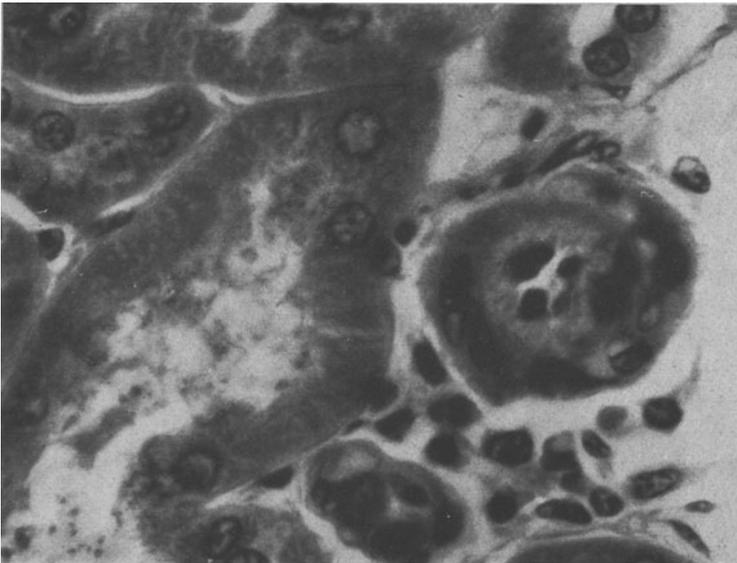


Abb. 22. Wandverquollene Präcapillare.

eine diffuse, vorwiegend serös-exsudative Glomerulitis. Auch an den interstitiellen Haargefäßen waren die Veränderungen auffällig. Bei einer Tiergruppe, die 4 Monate lactoflavinfrei ernährt worden war, wurden innerhalb von 4 Tagen

nur 4 ccm Antiserum verabfolgt und diese Tiere dann kurz vor dem Exitus getötet (Abb. 21). Auch an den Kanälchenepithelien finden sich auffallende nephrotische Veränderungen. In den Tubuli eiweißreiches Exsudat. Bereits bei dieser ganz kleinen Menge Antiserum wird die Glomerulonephritis eine diffuse und zeigt in vielen Fällen auch in dieser Zeit und bei dieser Dosierung schon Veränderungen, wie sie dem subakuten Stadium entsprechen. Auch in den Präcapillaren eine Wandverquellung und eine Vergrößerung des Endothels (Abb. 22).

Tiere, die bereits 8 Monate an einer B₂-Mangelkrankheit litten, reagierten auf minimalste Mengen dieses Antiserums. Bereits nach einer einmaligen Dosis von 1—2 ccm gingen sie nach 1—2 Tagen zugrunde. Im Harn fanden sich große Mengen Eiweiß, im Durchschnitt 5—7⁰/₀₀ und schwerste Hämaturie. Makroskopisch war an den Nieren folgendes zu sehen: Die Kapsel war etwas schwer abziehbar, subkapsulär vereinzelt Blutungen. Mikroskopisch weite, zum Teil noch blutgefüllte Capillaren. An anderen Stellen Plasmamassen innerhalb der zum Teil schon aufgesplitterten Capillarwand. Am parietalen Blatt der Kapsel an manchen Stellen Wucherungen des Epithels, im Kapselraum Blut, geronnene Eiweißmassen. Die Endothelien mit charakteristischen rundkernigen Veränderungen, zum Teil schon in das Lumen abgestoßen. Das viscerele Blatt der BOWMANNSchen Kapsel an manchen Stellen mit dem parietalen verwachsen. Eine Proliferation war in diesem Stadium der Avitaminose kaum mehr festzustellen. Es stand immer die Exsudation im Vordergrund. Die Deckepithelien und die Mesangiumzellen zeigten immer einen Kernzerfall. Die Bilder entsprechen vielmehr den glomerulonephrotischen Erkrankungen; auch am tubulären Apparat ist die nephrotische Veränderung das Auffälligste. Immer ist die Erkrankung schon bei den minimalsten Mengen von Antiserum eine diffuse, vorwiegend serös-exsudative. Bei Tieren, die in einem sehr späten Stadium der Avitaminose waren, fand sich bei einer einmaligen Verabfolgung von 0,5 ccm dieses Serums bereits schwerste Hämaturie und Albuminurie. Sie überlebten niemals diese einmalige Injektion von so geringen Mengen Antiserum. Bereits nach 4 Stunden gingen sie zugrunde (Abb. 23). Die Glomeruluscapillaren oft schon völlig aufgelöst mit Schlingennekrose, es fehlen proliferative Vorgänge, schwerste massivste Exsudation in die BOWMANNSche Kapsel. Die Epithelien auch des äußeren Blattes der BOWMANNSchen Kapsel zeigen eine Desquamation, im Interstitium ein eiweißreiches Ödem. Die capilläre Membran scheint völlig zu versagen. Es tritt nun nicht mehr Eiweiß allein durch, es sind bereits Blutaustritte überall nachweisbar. Auch in den anderen Organen, vor allem an der Leber, findet sich eine hochgradige Albuminurie ins Gewebe. Die Parenchymzelle zeigt in der Leber Veränderungen, die der trüben Schwellung, der albuminösen Degeneration entsprechen. In der Leber kommt es dabei auch zu zentralen Nekrosen. Am Herzen Myocarditis serosa. An den Gefäßen des Herzmuskels war der Ödemmantel besonders schön festzustellen. Bereits 2 Stunden nach erfolgter Injektion findet man bei den Ratten diese schweren Veränderungen.

Eine entzündliche Reaktion, wenn wir vor allem die proliferativen Vorgänge ins Auge fassen, fehlt fast vollkommen, abgesehen von den spärlichen Epithelveränderungen an der BOWMANNSchen Kapsel. Die Veränderungen am äußeren Kapselblatt finden sich dabei besonders im Halsanteil, womit auch die resorptive Leistung dieses Epithels beleuchtet werden kann. Die Erkrankung der Niere

ist, wie erwähnt, auch bei minimalsten Antiserummengen immer eine diffuse. Die Capillarveränderungen sind nicht nur auf die Nieren beschränkt, sie finden sich an allen Organen. Bereits die Avitaminose allein führt zu einer Ansammlung von Eiweiß in der Kapselwand selbst und in vorgeschrittenen Fällen auch schon zur Albuminurie in den Kapselraum. Die schweren Veränderungen waren dabei dann allerdings nicht diffus, sondern herdförmig vorhanden, die „Capillaritis serosa“ aber bei genaueren Untersuchungen überall anzutreffen. Der Ablauf

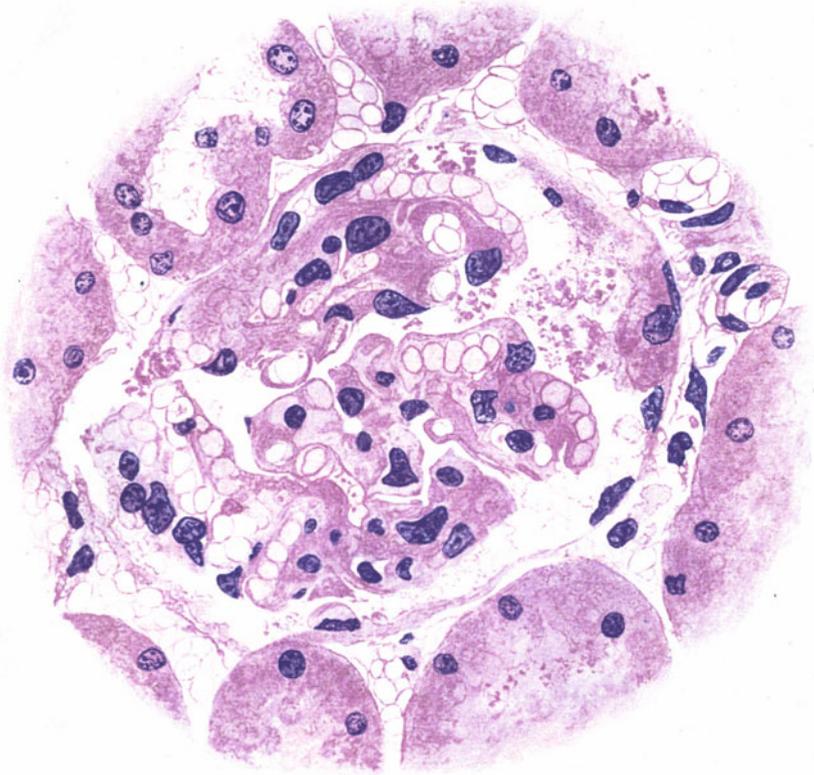


Abb. 23. Glomerulus einer Ratte im 9. Monat der B₂-Avitaminose nach Verabfolgung von 0,5 ccm Antiserum. (Aquarell.)

entzündlicher Prozesse ist bei B₂-avitaminotischen Tieren ein wesentlich anderer als bei normal gehaltenen. Die Alteration der Wand der Capillare mit der Hand in Hand damit gehenden Schädigung des reticuloendothelialen Systems bedingt einen fast rein serös-exsudativen Charakter der entzündlichen Erkrankung ohne reparative Leistungsmöglichkeit. Das System in der Capillare, das dazu befähigt ist, kann Angriffen weder toxischer noch infektiöser Natur, denen es von der Blutbahn her ausgesetzt wird, eine Abwehr entgegenstellen. Der Entzündungsprozess verläuft im Zustand der Avitaminose wesentlich anders. Man könnte fast, wie RÖSSLE dies für das embryonale Gewebe annimmt, von einer fehlenden Entzündungsfähigkeit sprechen. Der Entzündungsreiz wirkt in diesen Fällen nicht auf ein normales Gewebe, es ist deshalb ein Reiz nicht imstande, Abwehrreaktionen

an der kranken Capillare auszulösen. Gerade dadurch aber ist der deletäre Ausgang ein 100proz. und ein ganz akuter. Es gelingt nicht, eine „entzündliche“ Krankheit zu erzeugen. Die Verabfolgung kleinster Mengen von Capillargift und von entzündlichen Reizen bedingt den Tod. Die capilläre Membran versagt hier vollkommen. Die defensive Reaktion nach FAHR, also die Schwellung und Proliferation fehlt vollkommen. RÖSSLE bezeichnet diesen Vorgang am Bindegewebe als Entleimung. DIETRICH hat neben der Bedeutung der Erreger für die Allgemeininfektion ganz besonders auch auf die Bedeutung der Reaktion bzw. der Immunitätslage hingewiesen und dieser größte Bedeutung für die Entwicklung von bestimmten Krankheitsfolgen zuerkannt. Die Reaktionslage setzt sich darnach aus Wirksamkeit des Stoffes — in unserem Falle minimal — und der Empfindlichkeit des cellulären Apparates und dem zeitlichen Stand der Verarbeitung zusammen, wenn wir nur die cellulären Reaktionsvorgänge berücksichtigen. Die Reaktionsfähigkeit des Körpers gegenüber krank machenden Erregern kann nach ihm eine verminderte, gesteigerte oder veränderte sein. In unserem Falle, wo eine so geringe Toxinmenge so schwerste Veränderungen setzt und solche Folgen hat, muß die Reaktionsfähigkeit und damit die Abwehrleistung gleich Null sein. DIETRICH sagt weiter: Die Reaktionsfähigkeit kann sekundär, z. B. durch Anämie und Hunger, herabgesetzt sein. Sicher kommt nach unseren Untersuchungen auch den Vitaminen der B-Gruppe in dieser Beziehung größte Bedeutung zu. Die Veränderungen bei Hungerödem entsprechen ja, wie wir zeigen konnten, den Veränderungen bei B₂-Avitaminose. Daß man klinisch nichts, was für eine Nierenläsion sprechen würde, finden kann, beweist, wie wir ausgeführt haben, keinesfalls, daß nicht doch das capilläre System erkrankt ist. Eine Dekompensation dieses Systems zu erreichen, ist aber nach unseren Ausführungen durch kleinste Mengen schädigender Noxen möglich, und solche wirken dann immer deletär.

IV. Schlußbetrachtung.

Ausgehend von der B₂-Mangelkrankheit, haben wir versucht, histopathologisch einmal das Capillarsystem zu betrachten. Gleichzeitig konnte die Bedeutung der Vitamine der B-Gruppe für Permeabilitätsvorgänge im Capillarbereiche nachgewiesen werden und angezeigt werden, daß zumindest im Tierexperiment die Nephritis bei B₂-Mangel ganz anders verläuft als bei gesunden Tieren. Das Lactoflavin ist ein Teilfaktor des B-Komplexes, und es kommt ihm als Wuchsstoff eine besondere Bedeutung zu. Nach Phosphorilierung wird es an einen Eiweißkörper gebunden und bildet dann das sog. gelbe Atmungsferment. Die Eiweißkomponente hat als Bausteine Histidin, Glutaminsäure, Asparaginsäure, Trypsin, Tryptophan, Glykokoll, Cystin, Phenylalanin. Die ganze Gruppe der B₂-Vitamine ist ein schwer zu trennender Komplex. Das Lactoflavin selbst kommt vor in Milch, Hefe; besonders reichlich ist es enthalten in den Nieren, der Leber und im Herzen von Warmblütern. Wir haben heute auch bereits das Lactoflavin, rein dargestellt, für Injektionszwecke zur Verfügung. BEIGLBÖCK und ALBRICH haben über die Verwendung und die Indikationsgebiete des Lactoflavins, ausgehend vor allem von klinischen Untersuchungen, berichtet. Damals bereits wurde gewarnt vor der kritiklosen Verwendung und Dosierung dieses Schutzstoffes. Bei manchen Formen von Nierenentzündungen findet man bei parente-

raler Verabfolgung von Lactoflavin eine Verschlechterung des Krankheitsbildes. Auch bei Leberparenchymerkrankungen am Höhepunkt tritt oft nach Verabfolgung von Lactoflavin eine Zunahme des Ikterus ein. Nach den jetzigen Untersuchungen erscheint dies alles viel verständlicher, und wie wir betonen möchten, trifft dies sicher nicht nur für das Lactoflavin zu, sondern alle Vitamine, vielleicht überhaupt alle Stoffe, die im R.E.S. gespeichert werden, werden in derselben Richtung zu beurteilen sein. Wenn das R.E.S. im Verlaufe einer Leber- und Nierenerkrankung auf das höchste angespannt ist, wenn sich an diesem System bereits stärkste reaktive Vorgänge und resorptive Leistungen bemerkbar machen, dann bedeutet sicher auch die Aufnahme dieser natürlichen Stoffe eine Mehrarbeit, ganz besonders bei parenteraler Verabreichung. Auf dem Höhepunkt einer Organerkrankung ist daher zumindest die intravenöse oder intramuskuläre Verabreichung des Lactoflavins und auch anderer Schutzstoffe und Chemikalien nicht bedingungslos zu empfehlen. Wir haben auch im Tierexperiment niemals Gutes gesehen von der Verabfolgung dieser Stoffe am Höhepunkt einer Erkrankung. Wohl aber ist und war die Vorbehandlung mit Lactoflavin in entsprechender Dosierung günstig. Es ist daher ganz besonders aussichtsreich, prophylaktisch bei Infektionskrankheiten gerade auch dieses Vitamin zu verwenden. Am Höhepunkt der Erkrankung würden wir nach unseren Untersuchungen die Verabfolgung von Lactoflavin nicht empfehlen. Die Verabfolgung von peroralen Vitaminpräparaten ist sicher viel harmloser. Für die Behandlung und vor allem Nachbehandlung länger dauernder Infektionen und Intoxikationen ist das Vitamin B₂ bestens zu empfehlen. Für die Nierenerkrankung ist wohl die Rohkostbedandlung im akuten Stadium die Methode der Wahl. Die Zulage von B-Vitaminen, vor allem auch von Lactoflavin, nach Abklingen der akuten Symptome ist aber zu empfehlen, da bei der gewöhnlichen Rohkost besonders das Vitamin B₂ nur in Spuren vorhanden ist.

Zum Schlusse soll rein theoretisch einiges über die Möglichkeit, wie die Vitamine, vor allem also das Lactoflavin, ihre Wirkung im Organismus entfalten können, gesagt werden. Die Toxine werden nach BENNHOLD an die Eiweißkörper gebunden und auf diese Weise transportiert und schließlich abgeladen. Nach EPPINGER passiert normalerweise das Serumeiweiß nur in geringsten Spuren die Capillarwand, und nur so bleibt das notwendige kolloidosmotische Gefälle bewahrt. Tritt mehr durch, so kommt es zum pathologischen Zustand, zur serösen Exsudation, also zur serösen Entzündung. Nach den Befunden BENNHOLDS erscheint es sicher, daß die Trägersubstanz, das Plasmaeiweiß, jenseits der Blutbahn frei gemacht wird. Nicht nur Toxine, auch Vitamine und andere Nahrungsstoffe, Farbstoffe usw. werden auf diese Weise den Geweben zugeführt. Die Frage, wo nun die Entkoppelung stattfindet, d. h. wo also dieses Eiweiß seiner Vehikelfunktion wieder enthoben wird, um damit auch dem Körper nicht verlorenzugehen, ist darum eine entscheidende. Wenn es nicht in der Blutbahn geschieht, was nicht möglich ist, dann kann dies nur in der Capillare selbst geschehen, denn die Untersuchungen beweisen eindeutig, daß normalerweise im Interstitium eine Eiweißansammlung nicht möglich ist. Es wäre demnach nur möglich, daß diese Entkoppelung in der Capillarwand vor sich geht. Damit würde, wie dies auch BENNHOLD annimmt, das von EPPINGER geforderte kolloidosmotische Gefälle vom Blut zum Gewebe erhalten bleiben. Wenn es also den

Zellen des R.E.S. bei einem normalen Angebot gelingt, dieses Eiweiß aufzunehmen und zu verarbeiten, dann entsteht außerhalb der Capillare keine Erhöhung der Konzentration. Damit bleibt aber dieser Vorgang ein physiologischer. Versagt dieses R.E.S., wenn es z. B. überbeansprucht wird oder wenn ihm notwendige Stoffe, wie die Vitamine, fehlen, dann beginnt die Aufstapelung dieser Eiweißkörper, die Stauung in der Capillarwand und zwischen Blut- und Gewebszelle. Daß die capilläre Membran die für die Stoffpermeierung notwendige Durchlässigkeit besitzt, dafür dürfte wohl der Zellapparat der Capillare selbst verantwortlich sein. Geringe Veränderungen an diesem System, wie eine „Capillaritis serosa“, sind, wie wir gezeigt haben, mit unseren bisherigen Untersuchungsmethoden — abgesehen von der Capillarmikroskopie — nicht faßbar. Erst wenn diese Schranke durchbrochen wird, eine Albuminurie jenseits der Capillarwand, also bereits zwischen äußerer Capillarwand und Parenchymzelle stattgefunden hat, werden klinisch Ausfallserscheinungen nachweisbar werden. Allerdings fehlen auch in vielen Fällen, wie gerade bei der Hepatitis serosa, noch entsprechende Möglichkeiten für den Nachweis, da hier ja kompensatorische Leistungen von der Parenchymzelle selbst und dem R.E.S. einen Funktionsausfall verhindern. KEDROWSKY z. B. nimmt auf Grund eigener Versuche rein hypothetisch an, daß Albumine des Serums in ungespaltenem Zustande in die Zelle des R.E.S. eindringen, und daß dann hier die Bildung neuer Kondensatoren stattfindet. Ein ununterbrochener Eiweißstrom vom Blut über die Capillare zum R.E.S. müßte nach alledem vorliegen. Der Zustand dieses Umlagerungs-, Speicherungs- und Aufladungsortes müßte dann mitentscheidend für die Erhaltung normaler Stoffpermeierung sein. Die Erklärungsmöglichkeiten für diese Vorgänge wären viel einfacher, wenn der LOESCHKE-Raum in den Capillarwandungen ein Lymphraum wäre. Rein hypothetisch teilen wir hier dem Vitamin B₂ neben den anderen Vitaminen eine besondere Aufgabe zu. Das Verhalten des Lactoflavins, das durch Koppelung an einen Eiweißkörper die Wirksamkeit im Organismus entfaltet, läßt einen solchen Gedankengang berechtigt erscheinen; zumindest beweisen die Untersuchungen, daß die capilläre Membran schwerste Schäden erleidet, wenn ihr dieser Schutzstoff fehlt. Das Problem der serösen Entzündung führt uns immer mehr an die Humoralpathologie heran. Erst die gemeinsame Arbeit aller Fachgebiete der Medizin wird hier Aussichtsreiches leisten können. Für die Klinik ist zunächst die Erkenntnis des Krankheitsbeginnes von besonderer Wichtigkeit, der gesicherte histologische Befund aber ist unerläßlich für die weitere Forschung. Entgegen der Ansicht vieler scheint den Vitaminen eine ganz besondere Bedeutung zuzukommen, denn am Anfang vieler Krankheiten, vor allem der Infektionen und der Intoxikationen, ganz besonders auch der Autointoxikationen, steht nicht etwa die Zellnekrose, sondern die veränderte, die pathologische Durchlässigkeit der capillären Membran. Nur wenn wir diese Erkenntnis im Auge behalten, werden wir eine erfolversprechende Therapie betreiben können.