

(Aus dem Institut der pathologischen Anatomie der I. Moskauer Staatsuniversität [Vorstand: Prof. A. J. Abrikoſoff] und aus der Prosektur des Moskauer Jausky Stadthospitals [Prosektor: Dr. J. W. Davidowsky].)

## Über Veränderungen der Lokalisation und des Chemismus der Lipoide in den Tubuli contorti der Niere.

Von

Dr. S. Wail.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. September 1923.)

Die Nieren gehören zu den Organen, in denen einerseits beständig (oder, nach der Meinung einiger Autoren, fast immer) Ablagerungen von Lipoiden vorgefunden werden, sogar im normalen Zustande, und andererseits — die verschiedensten pathologischen Zustände von einer Nierenverfettung begleitet werden.

Beim Untersuchen des Lipoidgehalts im Nierenepithel muß zunächst erwiesen werden, in welchen Teilen der Harnkanälchen die Verfettung stattfindet, denn in einigen Teilen der Harnkanälchen wird eine physiologische Verfettung beobachtet. Zu diesen Teilen werden die Henleschen Schleifen und Schaltstücke gerechnet. Nach der Meinung einiger Autoren enthalten diese Teile auch in der Norm eine gewisse Menge von Lipoiden [*W. Fischer*<sup>1</sup>]). Andere Autoren [*Prym*<sup>2</sup>)] wieder behaupten, daß die Nieren ihrer Lipoide völlig beraubt sein können (nach *Prym* werden bei Kindern 60% fettloser Nieren, bei Erwachsenen 11% angetroffen). *Hansemann*<sup>3</sup>), *Dietrich*<sup>4</sup>) sagen aus, daß das Vorhandensein von Fett in bestimmten Teilen des Nierenparenchymhs in einem gewissen Grade für normale Nieren eigentlich sei und deshalb hier nicht auf Grund des Fettgehalts allein von einer pathologischen Veränderung fetthaltiger Zellen die Rede sein könne. *Lubarsch*<sup>5</sup>) beschreibt fetthaltige Pigmente im Epithelium der Tubuli recti, *Ribbert*<sup>6</sup>) erzählt von einem bedeutenden Pigmentgehalt im Epithel der Schaltstücke und Henleschen Schleifen bei alten Menschen.

<sup>1</sup>) *W. Fischer*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **49**.

<sup>2</sup>) *P. Prym*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **5**, H. 1.

<sup>3</sup>) *Hansemann*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **148**.

<sup>4</sup>) *Dietrich*, Lubarsch-Ostertags Ergebnisse **13**.

<sup>5</sup>) *Lubarsch*, Zentralbl. f. Pathol. **13**.

<sup>6</sup>) *Ribbert*, Bibl. medica C.-H. **4** (zit. nach *Fischer*).

Was die Ursache der Lipoidanhäufung in den obengenannten Teilen der Harnkanälchen anbetrifft, so gehen die Forscher in ihren Meinungen auseinander. Einerseits wird das Auftreten der Lipoide an diesen Stellen mit der Rückresorption des Wassers, die hier stattfindet, in Verbindung gebracht; aber diese Erklärung stößt auf Widerspruch von seiten anderer Autoren (*Ribbert*). *Fischer*, der die Grundlage dieser Theorie nicht für unbedingt annehmbar hält, behauptet, daß die Verfettung des Epithels der Schaltstücke und Henleschen Schleifen eine normale Erscheinung und mit der Funktion dieser Nierenteile verbunden sei.

In betreff der Tubuli contorti kann ausgesagt werden, daß ihr normales Epithel keine Lipoide enthält. Bei pathologischen Prozessen hingegen stellt dieses Epithel ein Substrat dar, welches ziemlich oft einer mehr oder weniger ausgeprägten Verfettung ausgesetzt ist. Ich möchte nicht alle die pathologischen Zustände aufzählen, welche eine sogenannte diffuse Verfettung des Nierenepithels herbeiführen; ich will nur die syphilitischen Nephrosen mit Verfettung der Epithelzellen, die Verfettung des Nierenepithels bei Diabetikern [*Hansemann*<sup>7</sup>), *Löhlein*<sup>8</sup>]), bei Morbus Basedowi [*Dietrich*<sup>9</sup>]), bei tuberkulösen Kranken [*Fischer*<sup>10</sup>]), in den Stauungsnieren bei chronischen Herzleiden [*Kaufmann*<sup>11</sup>]) und andere in Erinnerung bringen.

Es wird endlich das interstitielle Nierengewebe [*Prym*<sup>12</sup>]) zuweilen in Kombination mit noch anderen Prozessen in diesem Gewebe von einer Verfettung betroffen [*Babes*<sup>13</sup>]).

In vorliegender Arbeit interessierten mich nur Lipoide, die in dem Epithelium der Tubuli contorti der Nieren in pathologischen Verhältnisse auftreten. Indem ich die Frage gänzlich unerörtert lasse, auf welche Weise das *Auftreten* der Lipoide zustande kommt, — ob das ein infiltrativer Prozeß ist, oder ob dem Prozeß einer Dekomposition des Zellenprotoplasma der Vorrang gelassen werden muß — mich interessierte nur das Schicksal des bei pathologischen Verhältnissen *schon vorhandenen* Fettes. Einerseits interessierte mich, auf welche Art und Weise der Prozeß des Verschwindens der Lipoide sich vollziehen werde, und zweitens — wie sich dabei ihre chemische Zusammensetzung verändert. Letzter Umstand war um so interessanter, da die Literaturergebnisse betreffs mikrochemischer Analyse der Lipoidveränderungen in den Nieren sehr spärlich sind.

<sup>7)</sup> *Hansemann*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **148**.

<sup>8)</sup> *Löhlein*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **180**.

<sup>9)</sup> *Dietrich*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1907.

<sup>10)</sup> *Fischer*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **47**.

<sup>11)</sup> *Kaufmann*, Lehrbuch spezieller pathol. Anatomie.

<sup>12)</sup> *Prym*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **196**.

<sup>13)</sup> *Babes*, Zentralbl. f. Pathol. **19**.

Ich hatte die Möglichkeit, meine Untersuchungen in 2 Richtungen auszuführen: 1. indem ich das aus den Leichen entnommene Material studierte, und 2. stellte ich an Tieren Versuche an und suchte bei denselben Nephrose mit einer Verfettung der Epithelzellen hervorzurufen; beide Methoden wurden von mir benutzt.

Das Material, welches mir die Möglichkeit gab, die Lipoide in den Tubuli contorti zu studieren, stammte von 28 Fällen Nephrose mit Verfettung der Epithelzellen und des interstitiellen Gewebes. Die Methodik der mikroskopischen Untersuchung war folgende: Färbung der Gefrierschnitte 1. mit Scharlachrot, 2. mit Nilblausulfat, 3. mit Neutralrot, 4. Bearbeitung nach *Fischlers* Methode, 5. Bearbeitung nach *Bendas* Methode, 6. Untersuchung im Polarisationsmikroskop.

Nach dem Charakter des mikroskopischen Bildes wird das der Untersuchung ausgesetzte Material in 3 Gruppen eingeteilt, die ich auch jede einzeln beschreiben möchte.

Die 1. Gruppe enthält 8 Fälle, die eine deutlich ausgeprägte Verfettung der Epithelien der Tubuli contorti darstellen. Bei Untersuchung der mit Scharlachrot gefärbten Präparate gewahren wir in dem schon erwähnten Epithel eine große Menge von Lipoiden. Zuweilen ist die Verfettung diffus und verbreitet sich auf alle Tubuli contorti; an anderen Stellen wieder tritt sie herdweise auf. Im Epithelium der Tubuli recti wird gleichfalls eine große Menge Lipoid vorgefunden. Die Epithelzellen erscheinen mit Lipoidentropfen, die manchmal recht groß sind, vollgestopft, ein Teil der lipoidhaltigen Zellen wird in das Lumen des Harnkanälchens abgestoßen.

Es muß hier erwähnt werden, daß in den Fällen, wo die Epithelienverfettung besonders stark ausgeprägt war, die abgestoßenen Zellen eine ziemlich große Menge Lipoid enthalten; für gewöhnlich ist der Lipoidgehalt in den desquamierten Zellen des Nierenepithels eher gering. Es ist sehr wichtig, daß in solchen Fällen der Lipoidgehalt in dem interstitiellen Gewebe sehr schwach ausgeprägt ist und sehr oft sogar eine völlige Lipoidlosigkeit beobachtet wird. Beim Untersuchen der Schnitte nach der oben beschriebenen Methode wird man gewahr, daß die Lipoiden im Epithelium des Harnkanälchens und die Lipoiden in den desquamierten Zellen ein und dieselben mikrochemischen und mikrophysischen Eigenschaften besitzen, nämlich: Scharlachrot färbt sie in Rot, Nilblausulfat in Rosa, die Färbung mit Neutralrot, die Reaktion von *Fischler* und die Reaktion von *Benda* fallen negativ aus; endlich weisen sie keine Doppelbrechung auf. Demnach haben wir es mit einem Auftreten von Glycerinestern in den Nierenepithelzellen und mit einer Lipoidlosigkeit des interstitiellen Gewebes der Niere zu tun.

In der 2. Serie meiner Beobachtungen besteht das Material aus

16 Nieren. Die mit Scharlachrot gefärbten Präparate aus dieser Gruppe enthalten Lipoide sowohl in Epithelzellen, als auch im interstitiellen Gewebe der Niere. Die Lipoidmenge im Epithel der Tubuli contorti ist viel kleiner als in den Fällen der 1. Gruppe. Die Lipoidtropfen sind gewöhnlich ziemlich klein und hauptsächlich in den basalen Teilen der

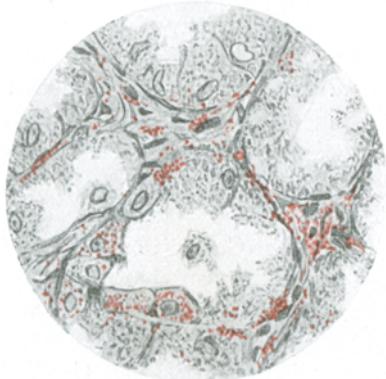


Abb. 1. Ablagerung von Lipoiden in den Epithelien der Harnkanälchen und im Interstitium. (Scharlachrot-Hämatoxylin.)

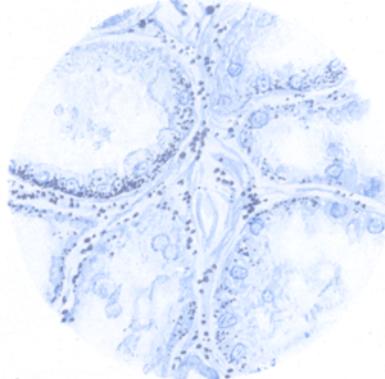


Abb. 2. Ablagerung von Lipoiden in dem basalen Teil der Harnkanälchen. (Nilblau-Sulfat.)

Epithelzelle gelegen, sich eng an die Membrana propria des Harnkanälchens anschmiegen.

Ein Teil der Lipoide lagert sich in den Zellen des interstitiellen Gewebes der Niere ab, und die Zahl dieser Lipoide erreicht manchmal eine beträchtliche Größe.

In der Beziehung der Lipoidmengen in den Epithelzellen einerseits und im interstitiellen Gewebe andererseits können Übergänge beobachtet werden; ein Teil dieser Fälle weist eine größere Lipoidmasse in den Epithelzellen, in ihren basalen Teilen auf, dagegen gewahrt man im interstitiellen Gewebe einen verhältnismäßig geringen Lipoidgehalt; der andere Teil der Präparate enthält eine so große Lipoidmenge im interstitiellen Gewebe, daß sie beinahe ebenso groß ist wie die Lipoidmassen in den Epithelzellen; in einigen Präparaten endlich, überwiegt die Lipoidmenge im interstitiellen Gewebe. Es ist von großem Interesse, daß in den Teilen, wo im interstitiellen

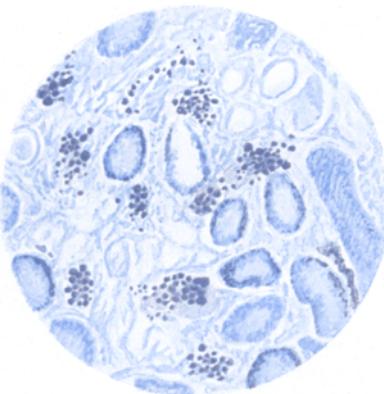


Abb. 3. Mäuseiere nach Phosphorvergiftung. Ablagerung von Lipoiden im Interstitium. Eine kleine Menge derselben ist in den Epithelien zurückgeblieben. (Nilblau-Sulfat.)

Gewebe, in der Umgebung der Tubuli contorti, eine bedeutende Menge Lipoide vorgefunden wird, die Epithelzellen oft keine Lipoide enthalten oder in sehr geringer Masse, und dennoch einer stark ausgeprägten Degeneration anheimfallen. Man könnte glauben, daß die Lipoide aus den Epithelien ins interstitielle Gewebe übergegangen seien und die Epithelzellen, in welchen der Lipoidvorrat aufgezehrt ist, die letzte Staffel („alipoide“) der Nephrose mit Lipoidverfettung darstellen. In einzelnen Fällen dieser Gruppe kann man Lipoide auch in abgestoßenen Nierenepithelien vorfinden. Die Untersuchung chemischer Eigenschaften der Lipoide in den zu dieser Gruppe gehörenden Präparaten zeigt uns eine Ähnlichkeit zwischen den chemischen Bestandteilen der Lipoide in den Epithelzellen und den Lipoiden in den Zellen des interstitiellen Gewebes; ein Teil muß zu den phosphorhaltigen Lipoiden gerechnet werden. (Scharlachrot färbt in Gelbrot, Nilblausulfat in Blau oder Blauviolett, die Färbung mit Neutralrot erscheint teils positiv, teils negativ, die Reaktion von *Benda* und die Reaktion von *Fischler* fallen negativ aus; zuweilen tritt eine beim Erwärmen nicht verschwindende Doppelbrechung, besonders im interstitiellen Gewebe, auf und verschwindet bei Bearbeitung der Schnitte mit Alkohol [*Kawamura*<sup>14)</sup>, *Abrikossoff*<sup>15)</sup>.])

In den Fällen, wo man einen recht alten Prozeß im interstitiellen Gewebe voraussetzen kann, finden Ablagerungen von Cholesterinestern und Cholesterinkristallen statt. Man könnte denken, daß die Bildung von phosphorhaltigen Lipoiden eine „Vorstufe“ zu den Cholesterinestern-Ablagerungen vorstelle<sup>16)</sup>. Dort, wo größere Mengen von Lipoiden in den Epithelzellen der Tubuli contorti enthalten sind, gehört ein Teil zu den Glycerinestern, wobei in solchen Fällen sehr wenige der Lipoide im interstitiellen Gewebe mit den Lipoiden der Epithelzellen dieselbe chemische Zusammensetzung aufweisen. In Fällen, wo ein Teil der Lipoide im Harnkanälchenepithel zu den Seifen und Fettsäuren gehörte (positive Fischlerreaktion), zeigte ein Teil der Lipoide des interstitiellen Gewebes an entsprechenden Stellen dieselben mikrochemischen Reaktionen wie in den Epithelzellen. Was den Chemismus der Lipoide anbetrifft, die in den abgestoßenen Zellen des Nierenepithels gewöhnlich in sehr geringer Menge vorhanden waren, so konnte man hier viel seltener phosphorhaltige Lipoide antreffen. Gewöhnlich hatte ich es mit Glycerinestern zu tun, und in Fällen chronischer Nephrosen gewahrte ich Cholesterinester, meistens aber in geringer Menge.

---

<sup>14)</sup> *Kawamura*, Cholesterinestherenverfettung, Jena 1911.

<sup>15)</sup> *Abrikossoff*, „Fragen der wissenschaftlichen Mezidin“, Nr. 2, Moskau 1913.

<sup>16)</sup> *Wail*, S., Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **245**.

Die 3. Gruppe meiner Beobachtungen besteht aus 4 Fällen, in denen der Lipoidgehalt im Harnkanälchenepithel demjenigen im interstitiellen Gewebe deutlich nachsteht. Eine geringe Lipoidmenge ist in der Basalschicht der Epithelzellen in Form von feinen Tropfen verteilt, sich zu den Ablagerungen von Lipoiden im interstitiellen Gewebe gesellend. Die Epithelzellen enthalten meistenteils keine Lipoide und stellen das Bild ausgeprägter degenerativer Veränderungen dar; dabei können wir in den oben beschriebenen Fällen gewahren, daß die „verfetteten“ Zellen zuweilen in einem besseren Zustand sind als die lipoidfreien Zellen.

Ich möchte nicht behaupten, daß ein primäres Auftreten der Lipoide in den Zellen des interstitiellen Gewebes unmöglich sei, aber bei Besichtigung des oben beschriebenen Materials habe ich den Eindruck erhalten, daß der größte Teil der Lipoide, welcher sich im interstitiellen Gewebe in der Umgebung der Tubuli contorti abgelagert hatte, der Lipoidquelle aus den Epithelzellen der Tubuli contorti entspringt. Man kann sich diese Erscheinung auf solche Weise erklären: die in dem Epithel der Tubuli contorti erschienenen Lipoide diffundieren im Prozeß ihrer Verarbeitung und Ausnutzung von seiten des Organismus ins interstitielle Gewebe und von dort aus in die Lymphgefäß der Niere. Für solche Entstehungsweise spricht folgendes: 1. in den Fällen, wo ein intensives Auftreten der Lipoide in Form von Glycerinestern im Epithel der Tubuli contorti vorhanden ist, fehlen sie im interstitiellen Gewebe ganz (1. Etappe); 2. das Auftreten der größeren Lipoidmassen im interstitiellen Gewebe erscheint parallel ihrer Verminderung in den Epithelzellen und der Anordnung der Lipoidreste in der Basalschicht der Zellen, und 3. die chemischen Bestandteile sind im interstitiellen Gewebe und in der Basalschicht der Epithelzellen ein und dieselben.

Die Richtigkeit dieser Schlüsse kann nur durch Tierversuche, welche zur Untersuchung der Etappen des Verschwindens und der chemischen Veränderung der im Epithel der Tubuli contorti aufgetretenen Lipoide dienen, bewiesen werden. Zu diesem Zweck unternahm ich eine Vergiftung weißer Mäuse mit solchen Giften, welche eine Verfettung des Nierenepithels hervorrufen. Die Mäuse wurden mit Phosphor vergiftet (in der 1. Versuchsserie war das Gift der Speise beigemengt, in der 2. in einer Öllösung subcutan eingespritzt). Danach wurden die Mäuse in bestimmten folgerichtigen Zeiträumen getötet und ihre Nieren wurden nach oben beschriebener Methode untersucht.

Bei den Kontrolltieren enthielt das Epithel der Tubuli contorti kein Fett. Bei den nach 24 Stunden nach der Vergiftung getöteten Mäusen war im Epithel der Tubuli contorti eine ansehnliche Menge von Lipoiden, die im chemischen Sinne Glycerinester darstellten, enthalten. Im interstitiellen Gewebe der Nieren waren keine Lipoide vorhanden.

In den Nieren der in 2. Reihenfolge getöteter Mäuse war die Zahl der Lipoide im Epithel der Tubuli contorti etwas kleiner; im interstitiellen Gewebe dagegen sehen wir hier Lipoide in geringen Mengen auftreten. Das mikroskopische Bild der in 3. Reihenfolge getöteten Mäuse erinnerte mich etwas an das Bild, welches für die 2. Gruppe der der Autopsie entnommenen Nieren beschrieben worden war (s. oben): ein Teil der Lipoide nämlich befand sich im Epithelium, ein Teil im interstitiellen Gewebe. Bei Untersuchung des chemischen Charakters der Lipoide gewahrten wir unter anderen ein allmähliches Hervortreten phosphorhaltiger Lipoide. Die des Fettes beraubten Nierenepithelien zeigten das Bild ausgeprägter degenerativer Veränderungen und reihten sich an die Lipoidablagerungen im interstitiellen Gewebe an. Die schon beschriebene Serie der Experimente wurde mit analogen Resultaten nochmals wiederholt.

Auf Grund der oben beschriebenen Untersuchungen der der Autopsie entnommenen Nieren und der Befunde in den Tierversuchen nehme ich mir ein Recht, folgende Schlüsse, welche die im Beginn meiner Arbeit gestellten Fragen beantworten können, zu ziehen:

1. Die bei pathologischen Veränderungen der Nieren im Epithel der Tubuli contorti auftretenden Lipoide (welche meistenteils den Charakter von Glycerinestern haben), können in 2 Richtungen hin verschwinden: sie werden entweder mit den abgestoßenen Zellen des Nierenepithels entfernt oder gehen ins interstitielle Gewebe über.

2. Ein geringer Teil der Lipoide, meistenteils in Form von Glycerinestern (unverändert, unverarbeitet?) wird mit den abgeschuppten Zellen des Nierenepithels entfernt.

3. Der größte Teil der Lipoide sammelt sich im Epithel der Tubuli contorti, in der Basalschicht der Zellen an, indem sie ihre chemischen Bestandteile scheinbar (manchmal im Sinne der Syntese phosphorhaltiger Lipoide) verändern und in solcher Form ins interstitielle Gewebe weitergehen.

---