

(Aus dem Pathologischen Institut des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Barmbeck. [Leitung: Prof. Dr. Fahr].)

Die Epithelveränderungen am parietalen Blatt der Glomeruluskapsel beim Diabetes mellitus.

Von

Dr. Wilhelm Schütz.

Mit 20 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. Februar 1924.)

Die Erforschung der Stoffwechselveränderungen bei dem Diabetes mellitus hat sich, je weiter sie in das Wesen dieser Erkrankung eingedrungen ist, neben dem Abbau der Kohlenhydrate in wachsendem Maße auf den dazu in engen Beziehungen stehenden Fettstoffwechsel gerichtet. Die Ergebnisse dieser Studien eröffneten dem Kliniker bezüglich der Charakterisierung der Diabetesformen sowie der Prognosenstellung neue Möglichkeiten und gaben weitere Handhaben für eine erfolgreiche Diätetik. Soweit neben den physiologischen Untersuchungen die pathologisch-anatomischen zur Anwendung kamen, stand hierbei die Niere ganz im Vordergrund der Betrachtung. Sie ist als Ausscheidungsorgan der Stoffwechselschlacken der Beeinflussung durch jede Abweichung von der normalen Zusammensetzung des Blutes zuerst unterworfen, und so ist es für den Diabetes mellitus nicht allein der Glykogengehalt, sondern ganz besonders auch die Fettablagerung, die der Niere den Stempel aufdrückt und das wohl gekennzeichnete Bild der Diabetesniere hervorbringt, als dessen Hauptmerkmale angegeben werden:

1. Schwellung und Verfettung der Epithelien der Hauptstücke in Form einer basalen Anhäufung feinkörnigen Fettes;
2. Hyperämie besonders der Glomeruluscapillaren;
3. Ablagerung von Glykogen in den Glomeruli sowie in den unteren Teilen der Tubuli contorti und der *Henleschen* Schleifen.

Außer den obigen Befunden, die makroskopisch ein so typisches Bild ergeben, daß die Diagnose einer Diabetesniere bereits mit bloßem Auge gestellt werden kann, findet sich bei *Fahr* noch eine Beschreibung

von Epithelveränderungen am parietalen Blatt der Glomeruluskapsel. Dabei handelt es sich um Auftreten hoher kubischer Epithelien mit runden Kernen an Stelle des normalerweise ganz flachen Epithelbelages, also Zellformen, die denen der Harnkanälchen entsprechen.

Die nähere Untersuchung dieser Veränderung nach morphologischen Gesichtspunkten, nach Art und Häufigkeit des Vorkommens bei einem Material von 36 Diabetesfällen sowie der Versuch, unter Vergleich mit anderen Krankheitsbildern die Ursache und die Bedeutung für die Funktion des sezernierenden Epithels zu klären, bildet den Gegenstand folgender Untersuchungen:

Neben den bereits erwähnten, von *Fahr* zuerst beschriebenen Abweichungen im Bau der Bowmanschen Kapsel finden sich solche Angaben in der Literatur nur spärlich, und auch dabei sind es nur mehr beiläufig neben anderen erhobene Befunde. So führten vergleichend histologische Untersuchungen an dem Malpighischen Körperchen der Niere der Wirbeltiere *Standfuß* zu dem Ergebnis, daß bei der Maus außer einer trichterförmigen Erweiterung des Glomerulushalses das Epithel des parietalen Kapselblattes weit hinaufreichend in den Kapselraum den hohen kubischen Charakter des Contortusepithels beibehält.

Unabhängig davon machte *Lehmann* bei experimentellen Untersuchungen an Katzen die Beobachtung, daß

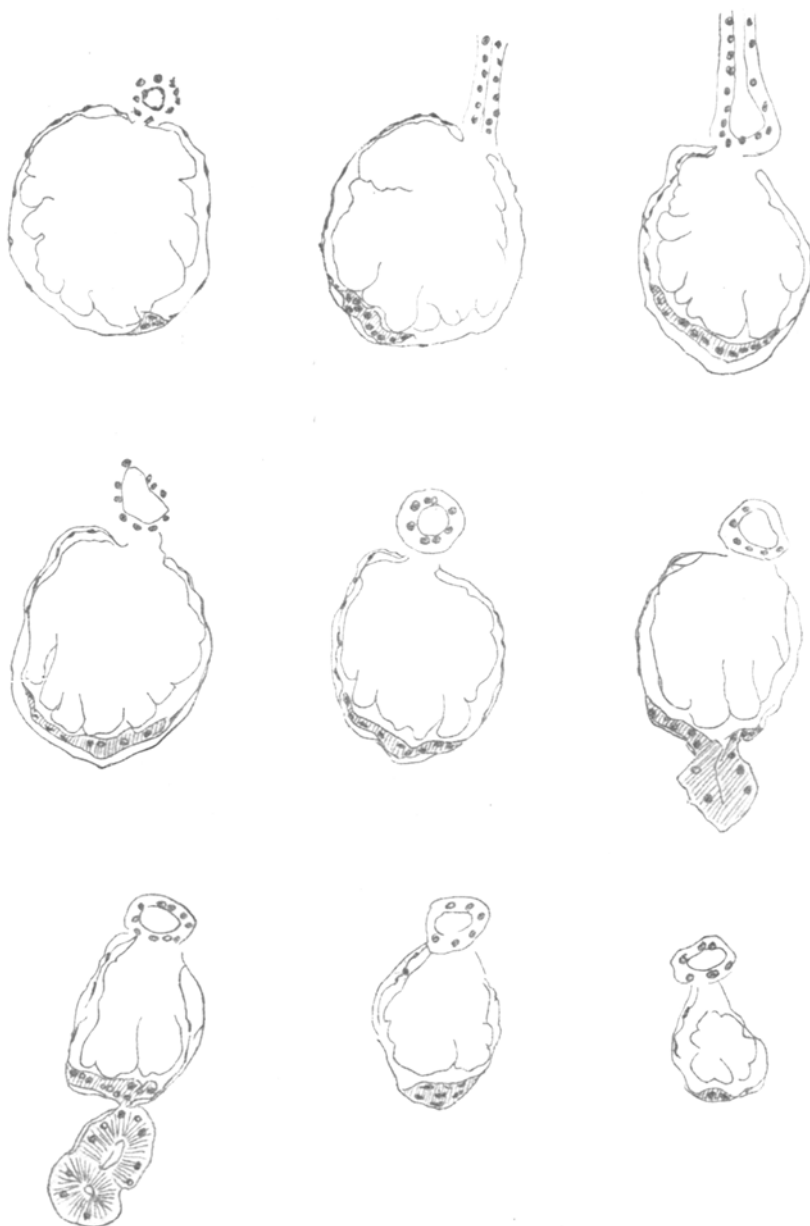
1. Fettspeicherung in den Nierenepithelien ein häufiges Vorkommnis ist,
2. schüsselförmige Einlagerungen von Contortusepithel sich in die Bowmansche Kapsel erstrecken,
3. ein Zusammenhang zwischen Fettinfiltration der Epithelien und Kapselveränderung wahrscheinlich ist.

Auch aus der pathologischen Anatomie des Menschen liegt neben den von *Fahr* zuerst in seinen Untersuchungen „Über die Herkunft des Glykogens in der Diabetikerniere“ beschriebenen und später in seinen Diabetesstudien weiter ausgeführten Beobachtungen noch eine weitere Beschreibung solcher Epithelabweichung bei *Löhlein* vor. Es handelt sich dabei um einen Pemphigus bei einer 40jährigen Frau. Aus der jüngsten Zeit sei hier noch die Arbeit von *E. Mayer* aufgeführt, der neben der Fettinfiltration der Nierenepithelien bei akuter gelber Leberatrophie auch Kapselveränderungen beobachtete.

Die angeführten Angaben aus der Literatur weisen die Untersuchung in mancher Beziehung über die Beobachtung des Diabetes mellitus hinaus; wenn dieser trotzdem zum Ausgangs- und Mittelpunkt der Untersuchung gewählt wurde, so geschah es im Hinblick darauf, daß bei keiner der sonst beschriebenen Erkrankungen eine derartig ins einzelne gehende Reihe physiologisch-chemischer und pathologisch-anatomischer Beobachtungen vorliegt. Das untersuchte Material entstammt den Diabetesfällen, wie sie fortlaufend im Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Barmbeck zur Sektion kamen. Außerdem stand mir zur weiteren Untersuchung eine Sammlung von Diabetesfällen aus dem Institut zur Verfügung.

Vielfach wurden, um Aufschluß über Art und Ausdehnung des Kapselepithels zu erlangen, Serienschnitte erforderlich. Entsprechend einem Durchmesser des Glomerulus von 164—196 μ nach *Peter* wurden daher Schnittreihen angelegt, die bei einer Dicke von 6—8 μ 25—30 Schnitte umfaßten. Als Ergebnis der eingehenden Beobachtung wurden Schnitte aus drei solcher besonders typischer Serien durch Zeichnung festgehalten. Abgesehen von diesen Untersuchungen am menschlichen Material wurde noch die Niere einer 4 Wochen alten, gesunden Katze nach den gleichen Methoden behandelt und untersucht.

Serie I.



Die Achse des Glomerulus, d. h. die Verbindungslinie des Gefäßpols mit dem Harnpol, verläuft annähernd in der Zeichenebene.

Serie II.

1.



2.



3.

Die obigen 3 Schnitte zeigen, daß selbst durch normales flaches Epithel getrennte Zonen kubischen Epithels des parietalen Kapselblattes sich als Ausläufer einer zusammenhängenden Fläche hoher Epithelzellen erweisen.

Serie III.

Zur Vervollständigung der räumlichen Vorstellung über die Ausbreitungsart der Kapselveränderung ist ein Glomerulus zur Darstellung gebracht, dessen Achse senkrecht getroffen wird.

Bevor nun auf Grund der angegebenen Methoden zur Beschreibung der Befunde an der Glomeruluskapsel des Diabetikers übergegangen wird, muß eine Voruntersuchung zur Feststellung der normalen histologischen Verhältnisse des Nierenepithels sowie seiner Entwicklungsgeschichte vorausgehen, eine Klärung, deren wir unbedingt bedürfen, um eine Abgrenzung jener Fälle zu ermöglichen, bei denen das kubische Epithel an der Bowmanschen Kapsel sich nicht in so auffallender Ausdehnung findet, wie z. B. in Serie 2 dargestellt, sondern sich in bescheidenen Grenzen hält und eine Trennung vom Normalen auf Schwierigkeiten stoßen könnte.

Nach den entwicklungsgeschichtlichen Untersuchungen von *O. Hertwig* bildet sich in den frühen Föetalperioden aus dem blinden Anfangsteil des Harnkanälchens durch kolbenförmige Erweiterung und anschließende Einstülpung des Gefäßknäuels das Malpighische Körperchen. Das Epithel stellt somit zunächst eine morphologische Einheit dar, der dann erst die Differenzierung der einzelnen Abschnitte folgt, so daß nicht nur das Kapselepithel von dem des Tubulus contortus beträchtlich abweicht, sondern auch beide Blätter der Kapsel unter sich verschieden sind. Beim Foetus und Neugeborenen scheinen die zwischen Kapsel epithel und demjenigen der Hauptstücke bestehenden Verschiedenheiten noch nicht so ausgeprägt wie im späteren Alter. Das innere Kapselblatt ist von einer einfachen Epithelschicht ausgekleidet, welche zwar nicht gleiche Höhe besitzt wie die kubischen Epithelien der Hauptstücke, aber die ebenfalls einfache Epithelschicht des äußeren Kapselblattes an Höhe noch übertrifft. Beim heranwachsenden Individuum wird nun das Epithel auch des inneren Kapselblattes immer niedriger, bis schließlich beide Blätter der Kapsel von einer Schicht ganz platter, polygonaler Zellen ausgekleidet sind. Nur in der Nähe des Halses bleibt das Epithel ein wenig höher dergestalt, daß sich der Übergang schrittweise in das kubische Epithel der Tubuli contorti vollzieht. Dieser Entwicklungs- und Ausreifungsvorgang kann, da der jüngste von mir untersuchte Diabetiker 18 Jahre alt war, sicher als abgeschlossen gelten. Die eigenen Nachprüfungen wurden darum hauptsächlich an den Nieren jugendlicher Wesen vorgenommen; denn wenn entwicklungsgeschichtlich noch Reste hoher Zellen vorkommen, so müßten diese besonders hier angetroffen werden. Außer 3 Kindern, bei denen keinerlei pathologische Abweichungen der Niere bestanden, wurden noch 16 andere mit leichten Nephrosen nach Infektionskrankheiten untersucht, bei denen die Glomeruli völlig unversehrt gefunden wurden. Es waren Kinder und Jugendliche von 2—19 Jahren, und selbst bei den jüngsten wurde dabei niemals ein weiteres Vordringen als höchstens von 2 Zellen in Höhe der Epithelien der Hauptstücke festgestellt, die folgenden sind so weit abgeflacht, daß eine Verwechselung mit den beschriebenen Veränderungen nicht in Frage kommt.

Zur Ergänzung und Bestätigung dieser Befunde sei hier noch auf *Standfuß* verwiesen, der bei seinen Untersuchungen bezüglich des Epithels der Bowmanschen Kapsel des Menschen wie folgt zusammenfaßt:

„1. Eine Abweichung gewisser Kapselepithelien von dem platten Typus kommt zwar vor, wird aber nur bisweilen beobachtet.

2. Wo ein Übergang des platten Epithels in das kubische der Harnkanälchen stattfindet, erstreckt es sich auf den Kapselhals oder dessen allernächste Umgebung.

3. Von denjenigen Kapselzellen, welche ausnahmsweise kubische Gestalt haben, ist im günstigsten Falle die dem Tubulus zunächst liegende von gleicher Höhe wie die Epithelien des Tubulus, die übrigen sind zwar höher als die gewöhnlichen Kapselepithelien, aber doch niedriger als die der Tubuli contorti.“

Diesen Angaben lassen sich noch andere aus der Literatur von *Peter, Sobotta* und *Stöhr* anreihen, die am Übergang höchstens ein bis zwei hohe Zellen vom Typ der Epithelien der Hauptstücke beobachteten. Um nun unter vollständiger

Ausschaltung der physiologischen Variationsbreite eine sichere Abgrenzung des Pathologischen zu erzielen, wurden nur die Fälle als positiv gewertet, bei denen:

1. Veränderungen des Epithels an mehreren Glomeruli beobachtet wurden,
2. auf einer Seite von der Einmündung des Harnkanälchens mehr als 3 Zellen von der Beschaffenheit der Contortusepithelien angetroffen wurden, resp. auf Schnitten, die annähernd den größten Durchmesser des Glomerulus treffen, 90° der Peripherie von dem hohen kubischen Epithel eingenommen werden.

Die Grenze zwischen dem Normalen und Pathologischen scheint mir so hinreichend scharf umrissen, so daß zu den Fällen übergegangen werden kann. Auf Auszüge aus den Krankenblättern sowie eingehendere Beschreibung der pathologischen Befunde im einzelnen soll hier verzichtet werden. Es kann dieses um so leichter geschehen, da die Mehrzahl der in der Tabelle II zusammengefaßten, der Sammlung von *Fahrentstammen*-den Fälle in den Diabetesstudien, wenn auch von einem anderen Gesichtspunkt aus beschrieben wurden. Die nachfolgende Übersicht bringt darum nur das im Rahmen der vorliegenden Betrachtung Notwendige.

Eine zusammenfassende Betrachtung nach klinischen Gesichtspunkten läßt erkennen, daß beim Diabetes mellitus durchaus kein einheitliches Krankheitsbild vorliegt, und die pathologisch-anatomischen Befunde werden dieses weiterhin verständlich machen. Seit der berühmten Pankreasexstirpation von *Mering* und *Minkowski* und den sich anschließenden eingehenden Studien an Inseln und Parenchym des Pankreas hat die Erkenntnis der formalen Pathogenese des Diabetes bedeutende Fortschritte gemacht. Zugleich ist es aber klar geworden, daß nicht der Ausfall der Pankreasfunktion allein, sondern auch die noch recht ungeklärte Korrelation der Drüsen mit innerer Sekretion untereinander weitgehenden Einfluß auf den Zuckerstoffwechsel ausübt. Geringe Bedeutung wird dagegen den nervösen Einflüssen zugesprochen, deren Vorhandensein aber durch den Zuckerstich nach *Claude Bernard* erwiesen ist.

Mit den Fortschritten über die Entstehungsweise hat unser Wissen über die Ursache leider bisher nicht Schritt gehalten. Abgesehen von der familiären Belastung haben wir für die Entstehung, besonders des schweren Diabetes der Jugendlichen, keinerlei Anhaltspunkte gewonnen. Nur für eine Gruppe von milder verlaufenden Diabetesfällen älterer Individuen liegt wohl in der Arterio- oder Arteriosklerose der Pankreasgefäße und der damit zusammenhängenden hyalinen Degeneration der Inseln das auslösende Moment vor. Läßt sich somit weder aus ätiologischen Momenten noch aus organischen Veränderungen am Pankreas, die nicht beständig genug angetroffen werden, um die bestehenden Erscheinungen in allen Fällen zu erklären, eine Einteilung dieses mannigfaltigen Krankheitsbildes erzielen, so muß eine solche bei den Folgeerscheinungen gesucht werden. Dazu soll zunächst auf das klinische Bild eingegangen werden, wo abgesehen von kleineren Verschiedenheiten zwei Gruppen ein-

Tabelle I.

Fall	Alter	Geschl.	Klinische Diagnose	Kapselveränderung	Fett
1	24	w.	Coma diabeticum	120° ++	+
2	29	w.	Coma diabeticum	120° ++	+
3	27	m.	Coma diabeticum	120° ++	Spuren
4	32	w.	Coma diabeticum	360° +++	fehlt
5	23	m.	Coma u. Pneumonie	90° +	+
6	21	m.	Coma diabeticum	180° ++	++
7	35	m.	Coma diabeticum	120° ++	fehlt
8	46	w.	Gangrän, Benommenheit, Diabetes	0	0
9	69	m.	Carcinom, Diabetes	0	0
10	55	m.	Gangrän, Bronchopn., Diabetes	0	0
11	66	w.	Carcinose, Benommenheit Diabetes	0	0
12	55	m.	Apoplexie, Gangrän, Diabetes	0	0
13	54	w.	Herzinsuffizienz Morbus Base- dow, Diabetes	90° +	+

Tabelle II.

14	39	w.	Coma diabeticum	180° ++	
15	24	w.	Coma diabeticum	180° ++	
16	18	m.	Coma diabeticum	90° +	
17	27	m.	Coma diabeticum	90° +	
18	19	m.	Coma diabeticum	90° +	
19	23	m.	Coma diabeticum	120° ++	
20	36	m.	Diabetes, Pneumonie	0 0	
21	22	m.	Diabetes	120° ++	
22	35	w.	Diabetes	90° +	
23	35	w.	Diabetes	fast physiol. 0	
24	41	m.	Diabetes	120° ++	
25	41	w.	Coma diabeticum	0 0	
26	33	w.	Diabetes	120° +	
27	36	m.	Coma diabeticum	0 0	
28	63	w.	Herzschwäche	0 0	
29	56	w.	Coma diabeticum	120° ++	
30	81	m.	Herzinsuffizienz	0 0	
31	48	m.	Coma diabeticum	0 0	
32	60	m.	Diabetes, Oberschenkelabscess	0 0	
33	52	m.	Perityphlitis. Nephritis, Dia- betes	0 0	
34	68	w.	Phthisis pulm., Coma	0 0	
35	49	w.	Apoplexie, Lues III, Diabetes	0 0	
36	49	m.	Diabetes, Pneumonie	0 0	
37	55	m.	Gangrän, Diabetes	0 0	

(Tabelle I bezieht sich auf die selbstbeobachteten, Tabelle II auf die mir aus der Sammlung des Instituts zur Verfügung gestellten Fälle.)

ander gegenüberstehen, die bezüglich ihrer Prognose und ihrer therapeutischen Beeinflußbarkeit ganz verschieden bewertet werden müssen.

Auf der einen Seite handelt es sich um den stürmisch, in wenigen Monaten bis Jahren verlaufenden, schweren Diabetes mit starker Abmagerung und gewaltiger Zuckerausschwemmung, der selbst strengste Diät keinen Einhalt gebietet. Betroffen sind dabei überwiegend jugendliche Individuen, die in der Mehrzahl im Koma erliegen. Diesen reinen Formen des Diabetes stehen die milden gegenüber, die hauptsächlich im höheren Alter im Zusammenhang mit starker Arteriosklerose oder Fettsucht beobachtet werden, nur geringe Zuckermengen ausscheiden, die unter geeigneter Therapie jahrelang bis auf Spuren schwinden und nur ganz selten mit Acidose einhergehen. Diesem Verlauf entsprechend ist die Todesursache hier nicht bei dem Diabetes, sondern bei den Komplikationen mit Gangrän, Tumoren und Bronchopneumonien zu suchen. Eine Trennung dieser beiden Gruppen nach dem Alter allein ist jedoch nicht durchführbar, sondern maßgebend bleibt die klinische Verlaufsform, wie besonders der durchaus stürmisch verlaufende Diabetes an dem unter 29 angegebenen Fall zeigt, der eine 56jährige Frau betrifft. Pathologisch-anatomisch gibt hierfür der Befund am Gefäßsystem hinsichtlich des Abnutzungsgrades einen Anhalt. Im gegebenen Fall war sowohl an den großen Arterien, wie auch im histologischen Bild von Niere und Pankreas das Fehlen jeglicher arteriosklerotischer Veränderungen von Bedeutung für die Einreihung in die Gruppe des schweren — nicht arteriosklerotisch bedingten — Diabetes.

Zur weiteren Charakterisierung dieser beiden Formen des Verlaufes im klinischen Sinne hat *Klemperer* auf das Vorkommen der Lipämie als besonders häufig bei dem schweren Diabetes mit Acidose hingewiesen. Unter 92 beobachteten Erkrankungen waren 50 schwere, von diesen fand sich bei 39 Lipämie, während sie den übrigen völlig fehlte. Höher wird dieser Prozentsatz im Zusammentreffen von schweren Diabetesformen mit Fettstoffwechselstörungen, wenn nur die ins Auge gefaßt werden, die im Koma erlagen. Das Verhältnis wird so auf 21 Fälle 16, wobei bei den 5 restlichen schwere Verwicklungen den Verlauf abkürzten und die Stoffwechselstörungen offenbar ihr letztes Stadium nicht mehr erreichten.

Als pathologisch-anatomischer Ausdruck des gestörten Fettstoffwechsels findet sich im histologischen Bild der Niere die Verfettung der Epithelien der Hauptstücke, ein Zusammenhang, der später neben anderen zu erörtern sein wird. Wo nun nach Ausschaltung von Fall 13, bei dem der Morbus Basedow ganz im Vordergrund steht, unter den bleibenden 36 Diabetesfällen auf dem Sektionstisch bereits die Diagnose einer Fett-speicherung resp. auch Diabetesnieren gestellt wurde, handelte es sich um

schwere Fälle, und die weitere Untersuchung wird auch für das histologische Präparat noch neue Merkmale ergeben, die aus den Folgeerscheinungen an der Niere Schlüsse auf die Form des Diabetes zulassen.

Die färberische Darstellung des Fettes mittels Sudan III in den Schnitten entspricht im allgemeinen den makroskopischen Befunden, wenn auch die Menge hinter der erwarteten teilweise etwas zurücksteht. Es mag dieses seine Erklärung darin finden, daß neben den Neutralfetten, die sicher überwiegen, noch Fettgemische und Lipotide vorkommen, wie *Fahr* sie nur mit den Färbemethoden nach *Smith-Dietrich* nachweisen konnte. Der Grad der Fettinfiltration schwankt innerhalb der ersten Gruppe ganz wesentlich; während bei 1, 2 und 6 ein dichter Saum feinkörniger bis tropfiger basal gelegener Fettkügelchen auffällt, findet es sich bei 3 und 5 nicht ganz regelmäßig als feinste körnige Einfassung der Hauptstücke.

Als weitere Charakteristica der Diabetesniere wurden auch von uns Hyperämie und eine wechselnde Schwellung der Epithelien in den Rindentteilen beobachtet. Besonders aber galt die Aufmerksamkeit im mikroskopischen Bilde den Veränderungen des Kapselepithels, die nur am parietalen Blatt angetroffen wurden, und zwar unter 36 Diabetesfällen 18 mal.

In lückenloser Reihe kommen dabei alle Formen der Veränderungen zur Beobachtung, von jenen angefangen, die nach der oben angegebenen Definition wenigstens auf einer Seite bei der Einmündungsstelle des Harnkanälchens 4 Zellen von Höhe der Contortusepithelien aufweisen, bis zu jenen Fällen, wo, wie in Abb. 2 dargestellt, ein vollständiger Saum hohen kubischen Epithels die ganze Kapselperipherie des Durchschnittes einnimmt. Dabei handelt es sich um Epithelien teils kubischen, teils sogar kurz zylindrischen Baues mit großen, mehr basal gelegenen gut färbbaren Kernen, die denen der Tubuli contorti durchaus entsprechen. Die gleiche Beschaffenheit beider Zellen wird weiterhin dadurch bestätigt, daß in ihnen ebenfalls die basale Fettinfiltration nachgewiesen werden konnte.

Für die Erklärung der einzelnen im Schnitte auftretenden Bilder wurden die Serienschnitte mit Erfolg herangezogen, die erst die räumliche Vorstellung vermitteln. Die sichelförmigen Zonen kubischer Epithelzellen erweisen sich dabei als Schnitte durch Ausläufer breiter Epithelzapfen, die bei der Verfolgung durch die Schnitreihe im Zusammenhang mit denen der Tubuli contorti stehen. Auch Bilder wie II₃, wo getrennt durch flaches normales Kapselepithel mehrere solcher Zonen vorhanden sind, finden so ihre Deutung, wie die beiden darunterliegenden Schnitte der Reihe II 1 und 2 zeigen. Zugleich erklärt es sich so auch, daß diese Veränderungen, je weniger ausgedehnt sie vorhanden sind, um so strenger dem Gefäßpole gegenüber liegen. Wo das Epithel

einmal den Eindruck der Mehrschichtigkeit macht, läßt sich der Nachweis führen, daß es sich um tangentialgetroffene Abschnitte handelt, besonders solche des Glomerulushalses.

Die Schnittserie III wurde dargestellt, weil bei dieser die Ebene des Schnittes annähernd senkrecht zur Achse des Glomerulus geführt ist und so die beste Vorstellung über die räumliche Ausdehnung des hohen kubischen Epithels in der Bowmanschen Kapsel erlangt werden kann. Das veränderte Epithel schiebt sich keineswegs gleichmäßig nach allen Seiten hin vor, sondern in den meisten Fällen recht wechselnd, so daß mir ein Vergleich mit den Kelchblättern eines mehrzipfeligen Blütenkelches den vorliegenden Verhältnissen am besten gerecht zu werden scheint.

Die gegebene Darstellung könnte vielleicht zu der Auffassung führen, daß tatsächlich eine Bewegung resp. ein Abgedrängtwerden der Zellen in die Kapsel hinein vorliegt, so mag hier gleich erwähnt werden, daß Zeichen einer Abhebung des flachen Epithels oder eines Hinwegschiebens des hohen Epithels über das ursprüngliche flache nirgends gesehen wurden.

In der ganz überwiegenden Zahl der betrachteten Fälle sind die Kapselveränderungen weniger hochgradig, etwa 90° – 180° der Peripherie einnehmend. In gewissem Grade parallel mit der Ausdehnung im Kapselraum geht natürlich die Häufigkeit der verändert gefundenen Glomeruli, denn, je mehr die Zonen sich an der Kapselwand ausdehnen, um so mehr Schnitte müssen uns das Bild der Säume hohen Epithels geben. Außerdem kommt natürlich noch die Zahl der überhaupt befallenen Glomeruli in Betracht. Während nun die Fälle mit geringer Abweichung des Epithels etwa bis zu 120° der Kapselperipherie viele Glomeruli aufweisen, die auf den ersten Blick ein durchaus normales Verhalten des parietalen Kapselblattes zu zeigen scheinen und langes Suchen erforderlich machen, bis eine typisch veränderte Stelle gefunden wird, ist bei den übrigen in allerdings wechselndem Grade jedes Malpighische Körperchen befallen.

Es bleibt uns nun noch, die Untersuchungen an der Katzeniere denen beim Menschen kurz an die Seite zu stellen. Untersucht wurde nur die Niere einer 4 Wochen alten Katze, bei der ein positiver Befund erhoben werden konnte, was nach den Ergebnissen *Lehmans* durchaus nicht immer der Fall zu sein braucht. Die Verfettung der Hauptstücke war sehr ausgesprochen, von mehr tropfigem Charakter und erstreckte sich auch deutlich bis in die hohen Epithelien der Kapsel, die somit wie auch nach Form der Kerne und Färbbarkeit denjenigen der Hauptstücke entsprechen. Die Befunde wirken jedoch bei dem etwas abweichenden Bau der Katzeniere nicht so überzeugend wie beim Menschen.

Nach der eingehenden Darstellung der Morphologie der Abweichung des Epithels von der Bowmanschen Kapsel ist jetzt der Boden geschaffen, diese Veränderung in Beziehung zu dem klinischen Bild zu setzen. Hierzu muß das Augenmerk nochmals auf die Zusammenfassung in den Tabellen gerichtet werden. Von den 36 Diabetesfällen waren 22 solche, die der schweren Form in ihrem Verlauf zuzurechnen sind, während die restlichen 14 der leichten angehören, 2 Formen, die oben ausführlich charakterisiert wurden.

In einer für medizinische Untersuchungen auffallenden Regelmäßigkeit ergibt sich damit das Zusammentreffen der Epithelveränderungen im Kapselraum mit den schweren unter Abmagerung und Acidose verlaufenden Erkrankungen, während die milden Formen davon ganz frei sind. Unter den 22 Fällen der ersten Gruppe zeigen nur 3 keine Abweichungen im Bau des Kapsel­epithels, unter ihnen ein durch Pneumonie komplizierter, wo der Diabetes seinen Höhepunkt nicht mehr erreichte. Es besteht also ein fast ausnahmsloser Zusammenhang des pathologisch-anatomischen Befundes mit dem klinischen Bilde, wobei auch hier nicht das Alter, sondern alle jene, heute noch nicht voll geklärten Einflüsse, die den schweren Diabetes bedingen oder als seine Folge sich einstellen, ursächlich in Frage kommen.

Ist somit die Bedingtheit der Kapselveränderungen durch den schwer verlaufenden Diabetes fraglos festgestellt, so ergibt sich nunmehr die Notwendigkeit, zu untersuchen, welcher Anteil in dem so vielseitig komplizierten Stoffwechsel des Diabetes auf das Nierenepithel in diesem Sinne einwirken könnte.

Besonders nahe liegt es da, bei der Überladung des Blutes mit den teilweise giftigen unvollkommenen Abbauprodukten des Kohlenhydratstoffwechsels, wie Aceton, Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure, eine spezifisch-toxische Schädigung des sezernierenden Epithels anzunehmen. Wenn nun auch die histologischen Untersuchungsergebnisse so gut wie keinen sicheren Anhaltspunkt dafür boten, so wurde zum Vergleich eine Reihe von Erkrankungen herangezogen, wo eine toxische Einwirkung erwiesen ist. Es handelt sich dabei um 25 Fälle von Nephrosen, teils bestimmt charakterisierter, teils solcher im Anschluß an Infektionskrankheiten, wie Diphtherie und Ruhr, sowie aus unbekannter Ätiologie aufgetretener, überwiegend bei jugendlichen Individuen. Nur 2 mal wurden Kapselveränderungen angetroffen, aber wie sich später ergeben wird, gehören diese Fälle einer anderen Kategorie an. Bei allen übrigen fehlt trotz erheblicher Schwellung der Contortusepithelien mit teils hyalintropfiger, teils fettiger Degeneration die beschriebene Abweichung. Ist die Annahme einer toxischen Schädigung für die Diabetesniere ohnehin nur hypothetisch, so machen diese Untersuchungen die toxische Komponente recht unwahrscheinlich.

Als ein zweiter für die Tätigkeit der Nieren in Betracht kommender Faktor stellt sich neben die Acidose die Störung im Fettstoffwechsel, auf deren enge Wechselbeziehungen im Vorkommen *Klemperer* besonders hingewiesen hat. Als Ausdruck der Lipämie im histologischen Bild der Niere wurde bereits an anderer Stelle die basale feinkörnige Verfettung der Epithelien der Hauptstücke angegeben, ohne daß dafür die Belege aus der Literatur beigebracht wurden. Die Frage, ob degenerative Veränderungen das Wesen der Diabetesniere ausmachen, somit zugleich die Entscheidung, ob die Verfettung als ein regressiver Vorgang oder nur als eine Ablagerung in funktionsfähigen Zellen aufzufassen ist, ist ein viel erörtertes Problem der Literatur, dem die Arbeiten von *Dietrich*, *v. Hanseemann*, *Fahr*, *Marchand*, *Aschoff*, *Rosenfeld* und aus allerjüngster Zeit von *F. Mayer* gewidmet sind. Nach Art des Fettes, dem guten Erhaltensein von Kernen und Cytoplasma, ihrer guten Färbefähigkeit und nicht zuletzt auch aus dem einwandfreien Ausscheidungsvermögen der Nieren bei Funktionsprüfung konnte mit nur wenigen Widersprüchen die regressive Veränderung abgelehnt werden.

In direktem Zusammenhang mit den Arbeiten über die Art der Verfettung steht naturgemäß die Frage nach der Herkunft. Diese kann heute dahingehend als abgeschlossen betrachtet werden, daß ziemlich allgemein für die Hauptmenge die Infiltration, d. h. die Aufnahme aus dem Saftstrom angenommen wird. Als Begründung dienen die Ergebnisse der quantitativen und qualitativen Fettbestimmungen, die bei der Mehrzahl der Untersucher eine Vermehrung in der Niere ergaben, wobei aber das Verhältnis zwischen fettfreier Substanz und Wassergehalt kaum verändert erscheint. Über die Bedingungen, unter denen diese Aufnahme erfolgt, ist allerdings nur wenig bekannt, jedoch scheint die Form der Lösung und Bindung des Fettes an das Blutplasma eine Rolle zu spielen, wozu an dieser Stelle gleich bemerkt werden kann, daß die Fälle mit dickem Aufrahmen den Blutes Kuriosa sind gegenüber der ganz großen Zahl der Lipämien, bei denen das Fett maskiert vorhanden ist und erst durch Extraktionsmethoden nachgewiesen werden kann. Ein beachtenswertes Schlaglicht werfen auf diese Zusammenhänge die von *B. Fischer*, *Lubarsch* und *Fahr* beschriebenen Fälle von Xanthomatose bei Diabetes, wo das Blut bei dem Aderlaß sofort in ganz auffallender Weise weißlich aufrahmte, das Fettlösungs- bzw. Bindungsvermögen offenbar gestört war. Es fanden sich hierbei in dem Fall von *Fahr* die Capillaren der Glomeruli vollgestopft mit Fett, hingegen ließen es die Epithelien der Hauptstücke ganz vermissen, während die Epithelverfettung bei den Fällen, wo das Blut makroskopisch seinen großen Fettgehalt nicht erkennen läßt, oft in ganz ausgeprägter Weise vorliegt.

Diese charakteristische Ablagerung des Fettes in den Hauptstücken, also dem Abschnitt des Nierenepithels, in dem nach Stand der heutigen Kenntnisse wohl sicher der Schwerpunkt der absondernden Tätigkeit liegt, läßt verschiedene Möglichkeiten für ihre funktionelle Bedeutung erwägen. Neben den zur Ausscheidung kommenden Schlacken der Eiweißverbrennung könnte der Körper sich hier von dem Übermaß des Fettes im Blut befreien, denn auch der Fettspiegel des Blutes ist in der Norm nur geringen, kurz dauernden Schwankungen unterworfen. Auf Grund der differenzierenden Fettfärbungen mit Nilblausulfat, die in den Hauptstücken Neutralfette, weiter abwärts im System der Harnkanäle auch als Fettsäure gedeutete Stoffe erkennen ließen, wurde sogar in Analogie zu dem Glykogenstoffwechsel neben der Sekretion des Fettes von *Landau* die Frage einer partiellen oder gar vollständigen Rückresorption in diesen tieferen Partien in Erwägung gezogen.

Die Unsicherheit der Nilblaufärbung bezüglich der Charakterisierung der Fettgemische, Fettsäuren und Lipoide läßt aber heute eine Deutung noch nicht zu. Ebenso sind die Kenntnisse über die Art des Vorkommens von Fetten im Harn, vielleicht in hydrolytisch gespaltenen oder sonst verdeckter Form noch sehr hypothetischer Natur. Eingehende Untersuchungen von *Landau*, *Genck*, *Häusler* und *Tietz* erstrecken sich auf die degenerativen Formen der Nierenerkrankung und die dabei nachgewiesenen anisotropen Fettsubstanzen. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, daß *Genck* bei 6 Diabetikern in 5 Fällen keine Lipoide im Harn fand, während bei dem bleibenden eine Kombination mit Glomerulonephritis vorlag, dieser somit gesondert gewertet werden muß.

Die Frage nach der Ausscheidung muß somit zurückgestellt werden, bis physiologisch chemische Untersuchungen für weitere Schlüsse den Boden vorbereitet haben. Eine andere Möglichkeit wäre nun, auf Grund der sicher erhöhten Anforderungen an die sekretorische Funktion der Hauptstücke, die durch die Hyperämie der Rindencapillaren deutlich wird, eine besonders gesteigerte Zufuhr und eine erhöhte Aufnahme auch der reichlich vorhandenen Fettsubstanzen des Blutes anzunehmen. Durch einen reversiblen Prozeß in den überlasteten und unter krankhaften Bedingungen arbeitenden Zellen geht dabei das Fett aus der gespaltenen in die Depotform über, die allein den Nachweis durch unsere bisherigen Färbemethoden erlaubt.

Unabhängig von den erwogenen Möglichkeiten einer Fettabscheidung in den Harn und unabhängig von einer solchen Speicherung müssen die dort oft in großer Menge abgelagerten Fettkügelchen den normalen Ablauf der Zellfunktion hemmen, besonders im Hinblick auf die aktive Tätigkeit des Protoplasmas bei den stattfindenden sekretorischen Vorgängen. Ausgleichend könnte diese Mehrbelastung einerseits eine Hypertrophie der Zelle selbst, andererseits auch zur Rückdifferenzierung

und Angliederung der flachen Epithelien des parietalen Kapselblattes an die Funktion der Contortusepithelien führen, um durch eine größere Ausdehnung zu ersetzen, was der einzelnen Zelle durch Hemmung an Leistungsfähigkeit verloren ging.

Damit ist ein Versuch zur Deutung des Vorkommens von hohem Epithel im Kapselraum im Zusammenhang mit dem der Hauptstücke gemacht, der bei der Schwierigkeit des Schlusses vom Morphologischen auf die Funktion der Bestätigung durch geeignete physiologische Untersuchungen bedarf. Daneben erfordern die bereits eingangs erwähnte Literatur dieser Veränderung am Kapselepithel sowie die eigenen Beobachtungen am Basedowfalle eine Ausdehnung der Untersuchung über den Diabetes mellitus hinaus, um eine Erweiterung resp. Bestätigung der bisherigen Ergebnisse durch die Vergleiche mit anderen Krankheitsbildern zu gewinnen. Zu diesen Vergleichen stand mir aus der Sammlung von *Fahr* eine größere Reihe von Präparaten zur Verfügung, deren gemeinschaftliches Merkmal die Fettspeicherung in den Epithelien der Hauptstücke war. Diesen Fällen lassen sich sowohl der Basedowfall sowie die beiden bei den Nephrosen erwähnten positiven Fälle, eine Influenzapneumonie mit Sepsis und eine Pneumonie verbunden mit Morphinismus, zwanglos einreihen, denn auch bei ihnen war die Fettablagerung in den Nierenepithelien kennzeichnend. Hierzu die folgende Zusammenstellung, die zur Übersicht für die Häufigkeit der Kapselveränderung in den einzelnen Gruppen dienen soll.

Zahl	Diagnose	Kapselveränderung +
10	Morbus Basedow	5
6	Akute gelbe Leberatrophy	4
10	Lebereirrhose	1
3	Knollenblätterschwammvergiftung	1
1	Fettembolie nach Arthrodese	1
1	Chloroformspätwirkung	0
1	Influenzapneumonie, Sepsis	1
1	Pneumonie, Morphinismus	1

Zusammen unter 33 Fällen 14 mal Veränderungen des Kapselepithels.

Der gestörte Fettstoffwechsel stellt das Bindeglied in dieser Reihe verschiedenartiger Krankheitsbilder sowohl untereinander wie auch mit dem Diabetes mellitus dar, und bei den engen ursächlichen Zusammenhängen von Fettinfiltration der Nierenepithelien und Kapselveränderung kann in den obigen Befunden eine wertvolle Stütze für die vertretene Auffassung erblickt werden. Damit verliert der Befund hohen kubischen Epithels am parietalen Kapselblatt naturgemäß jede spezifische Bedeutung für den Diabetes mellitus, sondern er gibt nur eine Handhabe, im pathologisch-anatomischen Bild der Diabetikerniere die schweren Krankheitsformen der Jugendlichen mit Acidose und Lipämie, mit einem hohen Grad der Wahrscheinlichkeit festzustellen. Wenn nun auch die vorliegenden Beobachtungen beim Diabetes mellitus

es nicht erlauben, eine sichere Parallele zwischen Grad der Verfettung und Ausdehnung des hohen Epithels in der Kapsel zu ziehen, so wird eine solche Auffassung für die Lebererkrankungen doch nahegelegt. Die Grade der Fettinfiltration finden sich nach *F. Mayer* bei der akuten gelben Leberatrophie bedeutend stärker, dazu in der Ausbreitung regelmäßiger als bei den chronisch cirrhotischen Erkrankungen, und in engster Übereinstimmung zu diesen Angaben waren die Kapselveränderungen bei $\frac{2}{3}$ der Fälle mit akuter gelber Leberatrophie, dagegen nur in $\frac{1}{10}$ bei der Cirrhose anzutreffen. Außerdem muß in Betracht gezogen werden, daß in den Fettbefunden der Niere in tabula nur ein winziger Abschnitt im Augenblick des Todes aus dem so vielgestaltigen, in seinen Erscheinungen sicher auch reversiblen Bild der Lipämie vorliegt.

Zusammenfassung der Befunde.

1. Bei einer Anzahl mit Lipämie einhergehender Erkrankungen werden Veränderungen am Epithel des parietalen Blattes der Bowman'schen Kapsel festgestellt. Es handelt sich dabei um Auftreten hoher Epithelzellen mit runden Kernen, die denen der Tubuli contorti gleichen.
2. Beim Diabetes mellitus werden diese Veränderungen mit großer Regelmäßigkeit bei der Mehrzahl der *schweren* Erkrankungen, namentlich der *jünglichen* Individuen, festgestellt, während sie bei den milden Formen ganz fehlen.
3. Die Ausdehnung kann sich auf wenige Zellen an der Grenze des Physiologischen bis auf die ganze Peripherie erstrecken.
4. Die hohen Epithelien sind einschichtig und stehen in Zusammenhang mit denjenigen des zugehörigen Harnkanälchens.
5. Eine Erklärung dieser Veränderung wird im Sinne einer kompensatorischen Hypertrophie und Tätigkeitsänderung der an die Hauptstücke sich anschließenden Kapselepithelien auf Grund der Fettinfiltration gegeben.
6. Wieweit eine Abscheidung des Fettes durch die Nieren in den Harn stattfindet, und wie die beschriebenen Veränderungen mit einer solchen Absonderung in Zusammenhang zu bringen sind, bedarf noch weiterer Untersuchungen.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Aschoff*, Virchows Lehre von der Degeneration und ihre Weiterentwicklung. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **235**. — ²⁾ *Baehr*, Über die Sekretion von Glykogen in Diabetikernieren. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 56. — ³⁾ *Boeminghaus*, Über den Wert der Nilblaumethode. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **67**. — ⁴⁾ *Dietrich*, Zur Differentialdiagnose der Fettsubstanzen. Verh. d. deutsch. pathol. Ges. 1910. — ⁵⁾ *Epstein*, Über Drüsenepithelnekrosen beim Diabetes mellitus mit besonderer Berücksichtigung des diabetischen Koma. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **128**. — ⁶⁾ *Derselbe*, Beiträge zur Lehre von der Lipämie, der Fettembolie und Fettthrombose bei der Zuckerkrankheit. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **155**. — ⁷⁾ *Fahr*, Diabetesstudien I und II. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.

215 u. 223. — ⁸⁾ *Derselbe*, Über die Herkunft des Glykogens in der Diabetesniere. Zentralbl. f. Pathol. 22. — ⁹⁾ *Derselbe*, Zur Frage des Xanthoms. Zentralbl. f. Pathol. 30. — ¹⁰⁾ *Feigl*, Über das Vorkommen und die Verteilung von Fetten und Lipoiden im Blute (Plasma) des Menschen beim Diabetes mellitus. Biochem. Zeitschr. 90. — ¹¹⁾ *Derselbe*, Über das Vorkommen und die Verteilung von Fetten und Lipoiden im menschlichen Blute bei toxämischen (hämatinämischen) Krankheitszuständen. Biochem. Zeitschr. 93. — ¹²⁾ *Derselbe*, Über das Vorkommen und die Verteilung von Fetten und Lipoiden im menschlichen Blutplasma bei Ikterus und Cholämie. Biochem. Zeitschr. 90. — ¹³⁾ *Feigl* und *Luce*, Neue Untersuchungen über akute gelbe Leberatrophy. Biochem. Zeitschr. 79. — ¹⁴⁾ *Fichtner*, Zur pathologischen Anatomie der Niere beim Diabetes mellitus. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 174. — ¹⁵⁾ *Fischer*, Über Lipämie und Cholesterinämie sowie über Veränderungen des Pankreas und der Leber bei Diabetes mellitus. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 172. — ¹⁶⁾ *v. Fürth*, Probleme der physiologischen und pathologischen Chemie. — ¹⁷⁾ *Genck*, Über das Vorkommen und die Bedeutung doppelbrechender Substanzen im Harn. Arch. f. klin. Med. 125. — ¹⁸⁾ *Groß*, Über die Bedeutung anisotroper Substanzen im Harn für die Diagnose des sog. „Lipoidnephrose“. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 133. — ¹⁹⁾ *Hertwig, O.*, Handbuch der Entwicklungslehre der Wirbeltiere. — ²⁰⁾ *Heusler*, Über einen intra vitam histologisch untersuchten Fall von hochgradiger lipoider Verfettung der Niere. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 143. — ²¹⁾ *v. Hansemann*, Über Fettinfiltration der Nierenepithelien. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 148. — ²²⁾ *Klemperer*, Über Lipämie bei Diabetes. Dtsch. med. Wochenschr. 1910. — ²³⁾ *Derselbe*, Über Verfettung der Nieren. Dtsch. med. Wochenschr. 1909. — ²⁴⁾ *Kleeberg*, Untersuchung über Fettstoffwechsel der Gewebe. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 244. — ²⁵⁾ *Krehl*, Pathologische Physiologie. — ²⁶⁾ *Landau*, Zur Morphologie der Sekretion und Resorption in den Nieren. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 115. — ²⁷⁾ *Lehmann*, Untersuchungen über den histologischen Bau und den Fettgehalt der Niere der Katze. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. 15. — ²⁸⁾ *Loeschke*, Histologische Beiträge zur Frage des Glykogenstoffwechsels in der Diabetikerniere. Zentralbl. f. Pathol. 21. — ²⁹⁾ *Löhlein*, Über Fettinfiltration und fettige Degeneration der Niere des Menschen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 180. — ³⁰⁾ *Derselbe*, Über in pathologisch veränderten Nieren sichtbar werdende fettähnliche Substanzen. Verhandl.-Ber. d. pathol. Ges. 1904. — ³¹⁾ *Mayer, E.*, Das Verhalten der Niere bei akuter gelber Leberatrophy. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 236. 1922. — ³²⁾ *v. Mehring*, Lehrbuch der inneren Medizin. — ³³⁾ *Munk*, Über die diagnostische Bedeutung der im Urin und Sputum ausgeschiedenen mikroskopisch sichtbaren Lipide. Dtsch. med. Wochenschr. 1910. — ³⁴⁾ *Munk* und *Rother*, Beiträge zur Lehre von der Verfettung parenchymatöser Organe und über die Bedeutung anisotroper Substanzen im Harn für die Diagnose der sog. Lipoidnephrose. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 140. — ³⁵⁾ *Naunyn*, Der Diabetes mellitus. Nothnagel, Spez. Pathol. u. Therapie 7. — ³⁶⁾ *Peter*, Untersuchungen über Bau und Entwicklung der Niere. — ³⁷⁾ *Prym*, Lokalisation des Fettes im System der Harnkanälchen. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. 5. — ³⁸⁾ *Rosenfeld*, Der Prozeß der Verfettung. Berl. klin. Wochenschr. 1904. — ³⁹⁾ *Sahli*, Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden. — ⁴⁰⁾ *Standfuß*, Vergleichend histologische Studien an den Malpighischen Körperchen der Niere der Wirbeltiere. Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsgesch. 71. — ⁴¹⁾ *Tietz*, Über das Verhalten der Cholesterine im Blut und in den Nieren sowie über die pathologisch-anatomische Veränderung derselben bei Cholesterinämie. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. 27. — ⁴²⁾ *Zaudy*, Beiträge zur Lehre von der Lipämie und vom Coma diabeticum sowie Angabe einer einfachen Methode zur Feststellung abnorm hohen Fettgehaltes im Blut. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 70.