

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Hamburg
[Leiter: Prof. Dr. Th. Fahr].)

Die hyalinen Tropfen in der Niere.

Von

Dr. Ernst Laas,
Assistent am Institut.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 29. April 1932.)

Über die Auffassung der hyalinen Tropfen (h. Tr.) sind die Meinungen geteilt. Sie bewegen sich zwischen den Gegenpolen Absonderung und Entartung (Schrifttum s. *Fahr*). In jüngster Zeit hat sich für die erstere Deutung *Loeschcke* im Rahmen seiner Hyalin-Amyloidtheorie ausgesprochen, und er hat dieser Deutung einen neuen Inhalt gegeben mit der Vermutung, daß die h. Tr. auszuschcheidendes körperfremdes Eiweiß darstellten. *Terbrüggen* hat dann den Versuch unternommen, die von *Loeschcke* vertretene Auffassung mit Befunden an Leichennieren und mit Tierversuchen zu unterlegen. Er stellt in der Hauptsache dabei noch einmal fest, daß die Tropfen als Zeichen der Ausscheidung von „körperfremdem“ (richtiger wohl: blutfremdem oder nierenzellfremdem) Eiweiß zu betrachten seien; mithin sei der Ausdruck hyalin-tropfige Entartung abzulehnen, weil nicht Entartung (zweiter Intensitätsgrad der Nephrose nach *Fahr*) vorliege, sondern Tätigkeit funktionstüchtiger Zellen.

Wenn sich diese Behauptung bestätigen ließe, würde sie geeignet sein, dem Widerstreit der Meinungen in dieser Frage ein Ende zu machen. Es erschien deshalb eine Nachprüfung geboten. Ich habe mich dieser Aufgabe unterzogen und bin dabei, das sei vorweg bemerkt, zu etwas anderen Ergebnissen gekommen als *Terbrüggen*.

Meiner Darstellung liegen Befunde an 121 wahllos untersuchten Leichennieren, sowie eine Reihe von Versuchen an Kaninchen zugrunde. Daneben wurden noch einzelne Nierenerkrankungen außer der Reihe zum Vergleich herangezogen.

Über die angewandte histologische Technik ist anzugeben: Fixierung in Formol, zum Teil auch Müllerformol. In allen Fällen wurden Gefrierschnitte mit Sudan gefärbt, Paraffinschnitte mit Hämatoxylin-Eosin, mit *Heidenhains* Eisenhämatoxylin und nach *Gram-Weigert-Pfister*. Das *Heidenhainsche* Verfahren, das etwas bequemer zu handhaben ist als die Gramfärbung, brachte die Tropfen durchweg ebenso

vollständig zur Darstellung wie diese; es hat ihr gegenüber den Vorteil, Kernveränderungen gleichzeitig viel besser erkennen zu lassen, erschwert aber wegen des fehlenden Farbgegensatzes das Auffinden der Tropfen etwas.

Häufigkeit der Tropfen.

Von den 121 Nieren enthielten 67 h. Tr., nach der üblichen Art der Verhältnisangabe also 55%. Ich habe zu diesem Wert und zu den hauptsächlichsten Mengenangaben aus der Arbeit von *Terbrüggen* gemäß den

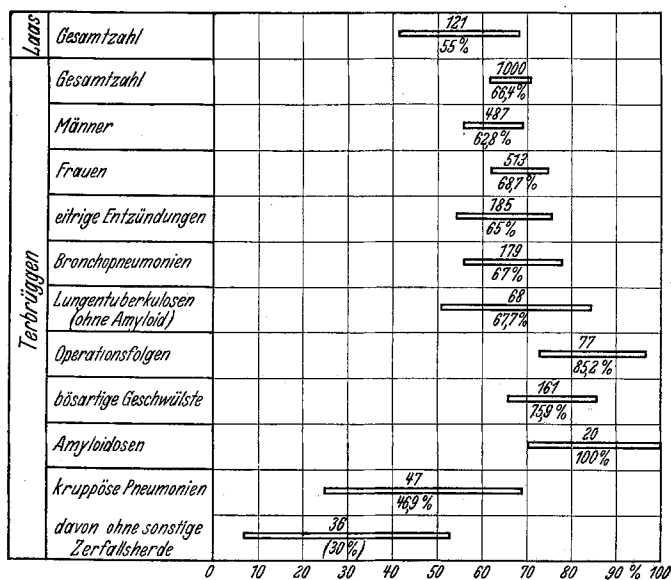


Abb. 1.

Forderungen der Statistiker die Fehlergrenzen mit Hilfe der von *Poll* herausgegebenen Fluchtlinientafeln festgestellt und die erhaltenen Grenzwerte tabellenmäßig dargestellt (Abb. 1). Jeder Stab zeigt die jeweilige Prozentangabe vermehrt und vermindert um den dreifachen mittleren Fehler, die Ziffer oberhalb des Stabes nennt die Anzahl der in den einzelnen Gruppen untersuchten Fälle. Die Darstellung zeigt, wie groß der mögliche Fehler selbst bei verhältnismäßig hohen Untersuchungsziffern noch ist und wie wenig Sinn es hat, Prozentzahlen bis auf Zehntel genau zu geben. Sie zeigt ferner, daß eitrige Entzündungen, Bronchopneumonien, Lungentuberkulosen, bösartige Geschwülste und Operationsfolgen keinen wirklichen Unterschied in der Häufigkeit der h. Tr. aufweisen; anders ausgedrückt, die Wahrscheinlichkeit, h. Tr. zu finden, ist nach dieser Aufstellung bei allen diesen mit Gewebszerfall einhergehenden Krankheiten gleich groß. Eine einigermaßen sichere Abweichung nach der Seite der Seltenheit besteht nur für die croupöse Pneumonie.

Meine eigenen Zahlen stimmen mit denen von *Terbrüggen* im allgemeinen und bei den verschiedenen Krankheitsgruppen gut überein; vorhandene Abweichungen liegen innerhalb der Fehlergrenzen. Eine Gesamtaufstellung darüber erspare ich mir, da sie bei der erheblich kleineren Untersuchungsziffer wertlos wäre. Zahlenangaben im folgenden sollen nur feststellen, sie beanspruchen keine statistische Bedeutung.

Ich habe die Fälle in drei Gruppen geteilt. In der ersten wird das Verhalten des gesunden Nierenparenchyms bei nierenfermem Gewebszerfall abgehandelt, in der zweiten das Verhalten bei Infarkten, Nekrosen und anderen örtlichen Schädigungen der Niere, in der dritten das Verhalten bei diffusen Nierenerkrankungen. Die Tierversuche gehören alle in die zweite Gruppe und sind dort mitbesprochen. Die Grenzen der Gruppen überschneiden sich zum Teil, manche Fälle gehören zwei Gruppen an. Die 16 Fälle mit normalen Nieren, bei denen der Befundbericht keinen Anhalt für Gewebszerfall ergab, brauchen nicht gesondert dargestellt zu werden, da ich bei ihnen — ebenso wie *Terbrüggen* — niemals h. Tr. antraf. Die Verwertung der Befunde erfolgt darnach in einer zusammenfassenden Besprechung.

a) Verhalten des gesunden Nierenparenchyms bei nierenfermem Gewebszerfall.

Hierher gehören 92 Fälle; h. Tr. fand ich in 55 von ihnen. Der Gewebszerfall beruhte auf den verschiedensten Ursachen: Entzündliche Erkrankungen unspezifischer und spezifischer Art, Geschwülste und Folgen von Gefäßverstopfung spielen die Hauptrolle. Gesundes Nierenparenchym nenne ich hier ein solches, das in bezug auf die Ausscheidung keine schwerere allgemeine Störung erwarten läßt; es sind also Nieren mit einigen gefäßbedingten akuten oder chronischen Gewebsausfällen, sowie auch mit umschriebenen auf- oder absteigenden Entzündungen einbegriffen, natürlich nur hinsichtlich des Verhaltens der von diesen Vorgängen nicht betroffenen Parenchymteile. Die Berechtigung zu dieser wie jener Zusammenstellung leitete sich daraus her, daß in allen Fällen dieser Gruppe die h. Tr. in gleicher Weise einen typischen Befund bieten (Abb. 2). Und zwar treten die Tropfen, wie auch *Terbrüggen* angibt, vorzugsweise in den Anfangsteilen der Hauptstücke auf, oft nur als schmaler die Lichtung umgebender Saum feinsten Tröpfchen — dann sind sie überhaupt nur mittels der besonderen Färbungen zu finden und entgehen bei der gewöhnlichen Hämatoxylin-Eosinfärbung der Aufmerksamkeit —, oft aber auch als größere und zahlreichere Tropfen. Stets bewahren sie eine bestimmte Anordnung in der Zelle, in dem Sinne, daß sie nur in dem lichtungseitigen Teil anzutreffen sind und den Stäbchenteil freilassen. Die Zellen des betroffenen Abschnittes enthalten alle etwa gleichviel und gleichartig angeordnete h. Tr. Die Ausdehnung der tropfenhaltigen Kanälchengebiete ist in den verschiedenen Fällen recht verschieden, im einzelnen Falle dagegen in allen Nephren überaus

gleichartig. Wenn überhaupt Tropfen vorhanden waren, fanden sie sich immer auch — mit zwei nachher zu besprechenden Ausnahmen — in den Abgangsstellen der Hauptstücke vom Kapselraum. Oft beschränken sie sich hier auf die allerersten Zellreihen, in anderen Fällen greifen sie mehr oder weniger weit auf den gewundenen Hauptstückteil über, erreichen aber nicht den gestreckten.

An den Kernen der tropfenhaltigen Zellen waren keine wesentlichen Veränderungen zu beobachten. Dagegen bot das Plasma oft außer der

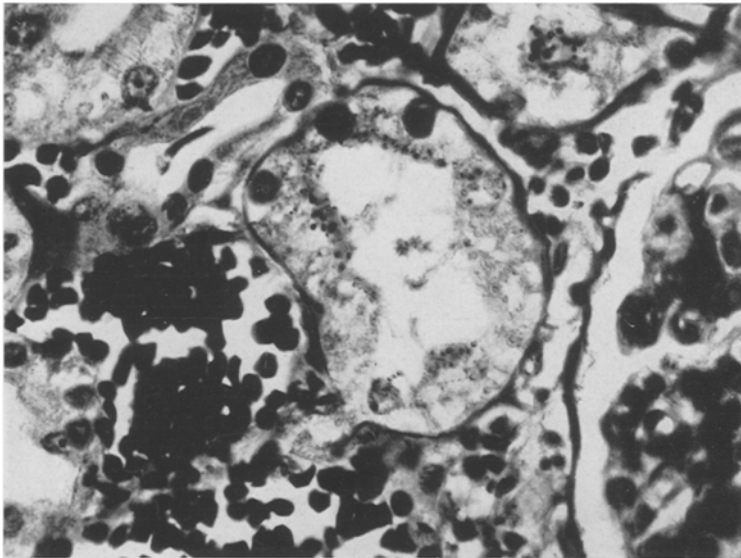


Abb. 2. Feiner Tropfensaum an der Lichtungsseite eines Hauptstückes. Niere bei Sepsis. Gram-Färbung.

Anwesenheit der Tropfen noch andere Abweichungen. Vor allem erschienen die Zellen ganz regelmäßig etwas vergrößert, wie gebläht, mit schwach färbbarem Plasma. In der Hälfte der Fälle bestand ferner eine mehr oder weniger wabige Beschaffenheit des tröpfchenhaltigen Zellteiles. Diese vakuolige Umwandlung des Plasmas habe ich in dieser Gruppe sowohl in Nieren, die Tropfen enthielten, als auch in tropfenfreien so häufig beobachtet (in 26 Fällen), daß ich sie ebenfalls als eine unter gewissen Bedingungen dem Gewebszerfall zugeordnete Nierenveränderung ansehen und dem Auftreten der h. Tr. an die Seite stellen möchte.

Wie ich schon erwähnte, fanden sich in dieser Gruppe zwei Nieren, bei denen die Hauptstückanfänge von Tropfen frei, dagegen die tieferen Teile der gewundenen und auch die gestreckten Abschnitte der Hauptstücke in recht ungleichmäßiger Weise mit h. Tr. behaftet waren. Es

sind dies beides Nieren mit langdauernder schwerer Stauung im Venensystem infolge von Herzfehlern. Die Nieren boten dementsprechend das Bild der Stauungsniere; mikroskopisch war außer herdförmiger geringer Verfettung von Kanälchen und Zwischengewebe nichts Besonderes zu bemerken. Es liegt nahe anzunehmen, daß die veränderte Kreislaufgestaltung hier die Ausscheidungsbedingungen verändert und dabei den Ort der Tropfenbildung verschoben hat. Besonders eindrucksvoll war das Verhalten der tropfenfreien Hauptstückanfänge: Im Gegensatz zu den oben geschilderten Befunden waren die Zellen hier auffallend schmal, fast zylinderepithelartig, das Plasma dunkel färbbar. Die tropfenhaltigen Hauptstückteile hatten große, starke wabige Zellen, die Tropfen waren fein, lichtungwärts zwischen den Waben aufgereiht.

Eines Befundes will ich schließlich noch gedenken, den ich in dieser Gruppe zehnmal antraf und der vielleicht in Beziehungen zu den h. Tr. steht. Es handelt sich um die frei in der Lichtung liegenden Tropfen, die sich, wenn sie vorhanden sind, stets auch im Kapselraum finden und hier oft in besonders großer Menge angehäuft sind. Ihre Größe ist sehr verschieden, durchschnittlich sind sie etwas kleiner als rote Blutscheiben, ihre Gestalt in der Regel annähernd kreisrund, am Hauptstückabgang oft hantelartig ausgezogen. Bei Abblendung glänzen sie etwas, aber weniger als die h. Tr. Mit Hämatoxylin-Eosin färben sie sich blaßrot bis bläulich-rötlich, bei Gram- und Heidenhainfärbung geben sie den Farbstoff leichter ab als die h. Tr., lassen sich aber in manchen Fällen gut gefärbt erhalten. Besonders leicht gelang dies mit der Niere eines Neugeborenen, die diese freien Tropfen in auffällig großer Menge enthielt. Der Tod war während der Geburt, die sehr lange dauerte, erfolgt; die Leichenöffnung ergab Meconiumaspiration und Tentoriumriß. Die Epithelien selbst waren in diesem Falle ganz frei von echten h. Tr. In den übrigen Fällen habe ich sie gelegentlich in der gewöhnlichen Anordnung beobachtet. Bei der Beurteilung des Kanälcheninhaltes ist große Vorsicht geboten, weil nach dem Tode nach und nach eiweißhaltige Flüssigkeit in die Lichtung übertritt und dann im histologischen Bild als mehr oder weniger dichter Eiweißniederschlag erscheint, wobei auch tropfige Fällungen entstehen können. Diese liegen aber dann doch immer in einem Netz fädig wolkiger Niederschläge. Ich habe den Befund von Tropfen in der Lichtung deshalb nur dann verwertet, wenn es sich um Nieren ohne stärkere Leichenveränderungen handelte und wenn die Tropfen nicht von andersartigen Eiweißniederschlägen umgeben waren.

b) Verhalten bei örtlichen Schädigungen.

In einem gewissen Gegensatz zu den bisher besprochenen Befunden steht das Auftreten der h. Tr. bei örtlichen Schädigungen, schon insofern als hierbei nicht die Höhenlage im Nephron, sondern die Beziehung zum Orte der Schädigung maßgebend ist für Sitz und Anordnung der Tropfen.

Ich beginne mit der Schilderung der Verhältnisse bei anämischen Infarkten in Leichennieren. Es versteht sich von selbst, daß in diesen Fällen im infarktfernen Nierengewebe oft ein gleichmäßiger Tropfengehalt der Hauptstückanfänge, wie vorhin beschrieben, anzutreffen ist; In den 7 Nieren mit Infarkten, die ich untersucht habe, war das dreimal der Fall. Für die vorliegende Frage von Belang ist nur eine davon abweichende Anhäufung von Tropfen am Infarkttrand. Diese habe ich in meinen Fällen jedesmal entdecken können. Die Tropfen fanden sich freilich immer nur an wenigen Stellen, nie so, daß man von einer Zone

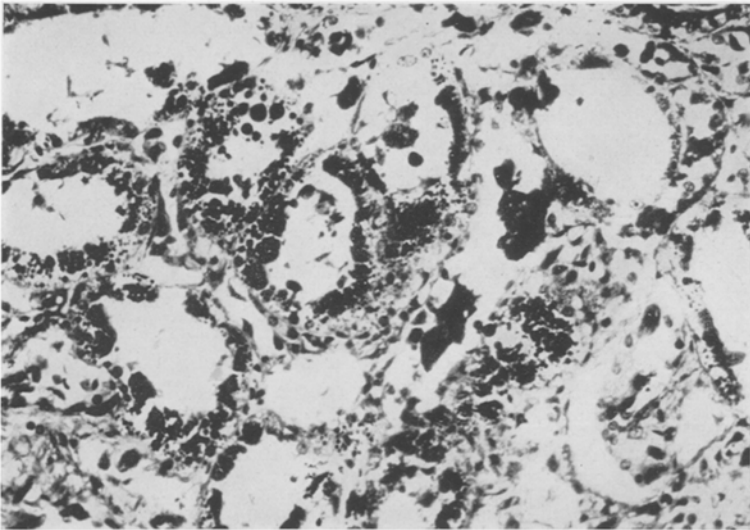


Abb. 3. Hyalintropfige Auflösung von Hauptstückschlingen in einer Infarktniere. Heidenhain-Färbung.

mit h. Tr. sprechen könnte. Die Nähe zum nekrotischen Bezirk war verschieden, manchmal waren es im großen und ganzen wohlerhaltene Kanälchen, manchmal aber auch solche, deren eine Hälfte ganz nekrotisch war und deren andere, tropfenhaltige, deutliche Zeichen schwerer Schädigung erkennen ließ. Die Tropfen liegen in solchen Zellen wirr durcheinander, meist sind sie zahlreicher als in der ersten Gruppe, von einer Richtung nach einem Zellpol hin ist keine Rede, der Kern ist wenig färbbar oder pyknotisch und die Zellen sind zum Teil abgerundet oder in voller Abstoßung. In den etwas entfernter liegenden Kanälchen nähert sich das Verhalten mehr dem der ersten Gruppe, aber auch hier zeigen die Tropfen hinsichtlich ihrer Verteilung im Kanälchen und in der Einzelzelle selten jene ganz regelmäßige Anordnung. *Terbrüggen*, der h. Tr. bei Infarkten nur selten beobachtet hat, findet in ihrem Verhalten keinen wesentlichen Unterschied gegenüber dem in normalem

Nierengewebe; ich kann ihm darin durchaus nicht beistimmen. Ein besonders eindrucksvolles Bild dieser Verschiedenheit zeigt eine Niere, in der eine Reihe kleiner frischer Rindeninfarzierungen nebeneinander bestehen und wo frische Thromben in einer im Schnitt getroffenen Aa. arciformis darauf hinweisen, daß die Gefäßverstopfung noch im Fortschreiten war. In dieser Niere liegt angelehnt an eine kleine solche Nekrose einiger Kanälchen ein umschriebenes Gebiet, aus gewundenen Hauptstückteilen bestehend, mit einem Durchmesser von etwa sechs Kanälchenquerschnitten, in welchem sämtliche Hauptstückzellen in der hochgradigsten Weise vollständig mit großen h. Tr. erfüllt sind (Abb. 3). Die Tropfen lassen keine bestimmte Anordnung erkennen, die Begrenzung der Zellen nach der Lichtung zu besteht meistens nicht mehr. Die Kerne sind nur zum Teil noch gut erhalten, zum Teil schlecht färbbar, zum Teil gar nicht mehr nachzuweisen.

In der übrigen Niere fanden sich einerseits in den infarktfernen Gebieten die gewöhnlichen gleichmäßig verteilten Tropfenbildungen in den Hauptstückabgängen, andererseits am Rande der Infarkte unregelmäßige Tropfen in einigen Kanälchen, auch hier wieder gelegentlich im gleichen Kanälchenquerschnitt nekrotische und tropfenhaltige Zellen.

Ich möchte bei dieser Gelegenheit auf eine Tatsache eingehen, die *Terbrüggen* für eine Stütze seiner Ansicht hält, daß h. Tr. nicht in geschädigten Zellen auftreten, das ist ihr stetes Fehlen in nekrotischen Zellen, z. B. inmitten von Infarkten. Dieser Befund läßt sich aber nur dann in diesem Sinne verwerten, wenn die Voraussetzung zutrifft, daß die h. Tr. in Nekrosen unverändert ihre Kennzeichen behalten. Das ist nun nicht der Fall. Schon, daß man in Infarkten nicht etwa nur selten, sondern überhaupt niemals Tropfen trifft, auch wenn sie in der Niere sonst allenthalben zu finden sind, weist darauf hin, daß sie höchstwahrscheinlich im nekrotischen Gebiet schnell Umwandlungen erleiden. Unmittelbare Anschauung von diesem Vorgang geben aber Bilder wie dieses: Am Rande eines frischen Infarktes finde ich einen Hauptstückquerschnitt mit größtenteils nekrotischen Zellen, der nur an einer Seite noch zwei etwas erhaltene Zellen aufweist. Diese enthalten an ihrem Grunde wenige Reihe gramfärbbarer h. Tr., und daran schließen sich in allmählichem Übergang zur gleichmäßig körnigen Nekrose verwaschener Tropfen an, die die Gramfarbe kaum noch festhalten. Ein Zweifel daran, daß hier h. Tr. bei Nekrose ihre färberischen Eigenheiten verlieren, kann kaum bestehen.

Ich bin dann der Frage des Einflusses örtlicher Schädigungen noch mit einigen Versuchen nachgegangen. Zunächst habe ich bei 3 Kaninchen durch Einspritzung verschiedener Stoffe in die Niere umschriebene Nekrosen gesetzt, um zu sehen, wie weit das Auftreten der Tropfen von der Art des eingebrachten Stoffes abhängig ist. Ich ging dabei so vor, daß ich von einem kleinen Bauchschnitt aus mit feiner Nadel bis 8 ver-

schiedene Flüssigkeiten an bestimmten Stellen in beide Nieren einspritzte. Angewandt wurden destilliertes Wasser, Ringerlösung, Schafserum, 5%ige Wittepeptonlösung, ferner Salzsäure, Natronlauge und oleinsaures und desoxycholsaures Natron in 1%igen Lösungen. Die eingespritzte Menge betrug jeweils 0,2 ccm. Die 3 Tiere wurden nach Ablauf von 7, 19 und 26 Stunden getötet. Die Versuche ergaben, daß es gar nicht darauf ankommt, was eingespritzt wird, sondern nur darauf, daß eine Nekrose entsteht; die h. Tr. zeigen sich bei allen Tieren am Rande in der gleichen Weise bei Ringerlösung wie bei den anderen Stoffen. Das Bild der Tropfen entsprach durchaus dem bei den Infarkten, und ich könnte alles dort gesagte noch einmal wiederholen. Auch bei diesen künstlich erzeugten Nekrosen war die Zahl der tropfenhaltigen Kanälchen immer sehr gering.

Ich habe ferner versucht, ob sich im überlebenden Organstück h. Tr. bilden. Lebenswarm entnommene Stückchen von Kaninchennieren wurden in Ringerlösung mit verschiedenen Zusätzen 8 Stunden im Brutschrank gehalten und dann fixiert. An Flüssigkeiten gebrauchte ich außer gewöhnlicher Ringerlösung schwach sauer und schwach alkalisch eingestellte, außerdem geringe die Isotonie nicht störende Zusätze der gleichen Stoffe wie bei den Einspritzungen. Ich brauche die Befunde nicht im einzelnen zu schildern; in keinem Falle traten echte h. Tr. auf.

Schließlich habe ich noch einmal die schon häufiger vorgenommenen zeitweiligen Unterbindungen der Nierenarterie ausgeführt (u. a. *Groß, Wieszewski, Terbrüggen*), um festzustellen, ob die dabei auftretenden Tropfen mehr dem Typus der ersten oder dem der zweiten Gruppe folgen. Der Versuch geschah mit zwei Kaninchen, dem einen wurde die Nierenarterie eine Stunde, dem anderen zwei Stunden unterbunden, die Unterbindung dann gelöst und die Tiere nach 24 Stunden getötet. Während im ersten Fall nur geringfügige ungleichmäßige Kanälchenschädigungen mit Zellabstoßung vorhanden waren und hauptsächlich die sehr zahlreichen hyalinen Zylinder auf stattgehabte Schädigung hinwiesen, waren nach zweistündiger Unterbindung die meisten Kanälchen nekrotisch, nur wenige unregelmäßig verteilte Gruppen noch erhalten. H. Tr. waren in beiden Fällen in geringer Menge nachweisbar. Sie waren fleckweise in der Niere verteilt — daß sie in völlig nekrotischen Kanälchen fehlten, brauche ich nach dem oben ausgeführten nicht mehr zu erwähnen —, sie bevorzugten keine bestimmten Kanälchenabschnitte; in der Niere nach zweistündiger Unterbindung lagen sie zum Teil gerade an der Grenze von noch erhaltenen und nekrotischen Kanälchen. Die Anordnung in den Zellen war unregelmäßig, die betroffenen Zellen häufig in Abstoßung oder ohne Kern.

Demnach entspricht auch das Verhalten dieser Tropfen ganz dem in dieser Gruppe geschilderten. In der anderen Niere habe ich bei beiden Tieren keine einwandfreien h. Tr. gefunden.

c) Verhalten bei diffusen Nierenerkrankungen.

Im ganzen lagen mir 14 Nierenerkrankungen vor, und zwar 3 maligne Nephrosklerosen, 2 sekundäre Schrumpfnieren, 4 akute bis subakute Glomerulonephritiden, 4 Amyloidosen und 1 diphtherische Nephrose. Eine eingehende Schilderung der in diesen Fällen vorkommenden Tropfen kommt nicht in Betracht weil es sich um bekannte und vielbeschriebene Befunde handelt. Nur einige wesentliche Punkte will ich herausheben.

Meistens gehören die Nieren mit diffusen Erkrankungen hinsichtlich der h. Tr. gleichzeitig in die erste und in die zweite der beiden vorher besprochenen Gruppen, wobei bald die örtliche Schädigung überwiegt wie bei den malignen Nephrosklerosen, bald die allgemeine Stoffwechselstörung im Vordergrund steht wie bei den Amyloidnephrosen, besonders so lange sie noch nicht mit Schrumpfungen verbunden sind. In anderen Fällen wieder dürfte sich unmittelbare Epithelschädigung und Gewebszerfall im Körper die Wage halten, wie etwa bei der diphtherischen Nephrose die toxische Schädigung der Epithelien und der Eiweißabbau im Entzündungsherd und aus dem eingespritzten Serum.

Demgemäß wechselt das Verhalten der h. Tr. sehr. Ich bespreche zunächst zusammen die 3 malignen Nephrosklerosen und die beiden sekundären Schrumpfnieren. Diesen Fällen ist gemeinsam, daß bei ihnen einerseits im Körper nur geringe Zerfallsvorgänge, wie Stauungsfolgen und terminale Bronchopneumonien, vorlagen, andererseits die örtlichen Störungen, verglichen mit den Infarkten und künstlichen Nekrosen, hinsichtlich ihrer Ausdehnung und vor allem hinsichtlich der Schnelligkeit des Verlaufes gering zu nennen waren. Dementsprechend waren die Tropfenbefunde in allen diesen Fällen verhältnismäßig spärlich, bei der einen malignen Nephrosklerose fehlten Tropfen ganz. Die vorhandenen Tropfen waren in den Nieren ungleich verteilt; betroffen waren gewundene und gestreckte Hauptstückteile, bei einer sekundären Schrumpfniere auch sehr erheblich die Kapselepithelien, die Hauptstückanfänge dagegen waren meist frei; nur bei einer malignen Nephrosklerose enthielten sie Tropfen, aber auch bei dieser weniger als die tieferen Kanälchenteile. Das Verhalten ist also in dieser Beziehung dem der beiden Stauungsniere in der ersten Gruppe ähnlich, und das Verbindende dürfte wohl die allen gemeinsame Kreislaufstörung sein. In den betroffenen Kanälchen und Zellen waren die Tropfen in der einzelnen Niere bald mehr regelmäßig verteilt und geordnet, bald unregelmäßig und ungeordnet. Wenn sie in den Zellen geordnet waren, lagen sie in den gewundenen Hauptstückteilen entweder an der Lichtungsseite oder in einer mittleren Zellzone, ebenso manchmal in den gestreckten Teilen, dort zuweilen aber auch ganz ausgesprochen basal. Während hierbei Zeichen der Zellschädigung nicht nachzuweisen waren, bestanden sie an den Stellen mit regellos angehäuften Tropfen in der früher geschilderten Weise in Gestalt von Zellabrundung und -abstoßung und von Kernschwund.

Bei den 4 frischeren Glomerulonephritiden, die ich untersucht habe, fand ich jedesmal h. Tr., wenn auch nie in großer Menge. Von den eben beschriebenen Fällen unterschieden sie sich dadurch, daß der ungeordnete Typ der Tropfenbildung überwog und daß in einem akuten Fall auch die Hauptstückanfänge mehr beteiligt waren, Sonst lagen die Verhältnisse ähnlich.

Von den 4 Amyloidosen, die sämtlich recht viele h. Tr. in mehr oder weniger ungleichmäßiger Verteilung aufwiesen, möchte ich nur einen

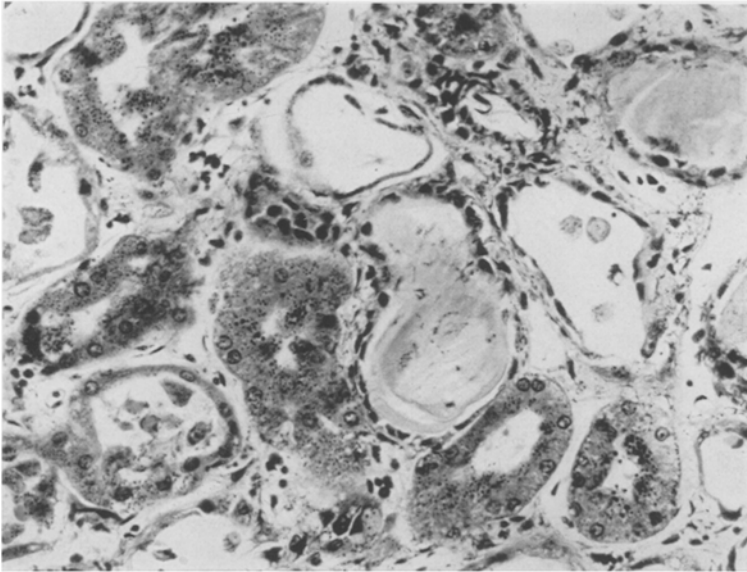


Abb. 4. Geordnete Tropfen bei Amyloidnephrose. *Heidenhain-Färbung.*

Fall, eine Amyloidnephrose bei einem 21jährigen Mädchen mit Lungenschwindsucht, kurz besprechen, da er zeigt, daß selbst die allerhochgradigste Anhäufung von Tropfen nicht mit sichtbaren Zellschädigungen einherzugehen braucht. Es waren hier an vielen Stellen gewundene und gestreckte Hauptstückteile in großartiger Weise auf das Dichteste mit großen h. Tr. erfüllt. Dabei waren die Tropfen oft, wie sich besonders an manchen Längsschnitten gestreckter Abschnitte gut erkennen ließ, in allen Zellen gleichmäßig mit nach der Lichtung etwas zunehmender Größe angeordnet, die Begrenzung der Zellen gegen die Lichtung war scharf, die Kerne erhalten und von dem gewöhnlichen Aussehen. Bei geringerem Tropfengehalt wären die Bilder denen der ersten Gruppe recht ähnlich (Abb. 4). An anderen Orten war freilich das Verhalten anders: ungleichmäßige Verteilung in benachbarten Zellen, mehrfach Zellabschilferung und Kernschwund, viele Tropfen nach *Gram* und

Heidenhain nicht färbbar, kurz, der bei Schädigung gewöhnliche Befund (Abb. 5). Ganz im Vordergrund standen derartige Veränderungen bei der nekrotisierenden Diphtherienephrose, die ebenfalls sehr starken Tropfengehalt aufwies; dabei war besonders auffallend, wie in ganzen Gebieten mit absterbenden Zellen die Tropfen weder nach *Gram* noch nach *Heidenhain* zu färben waren.

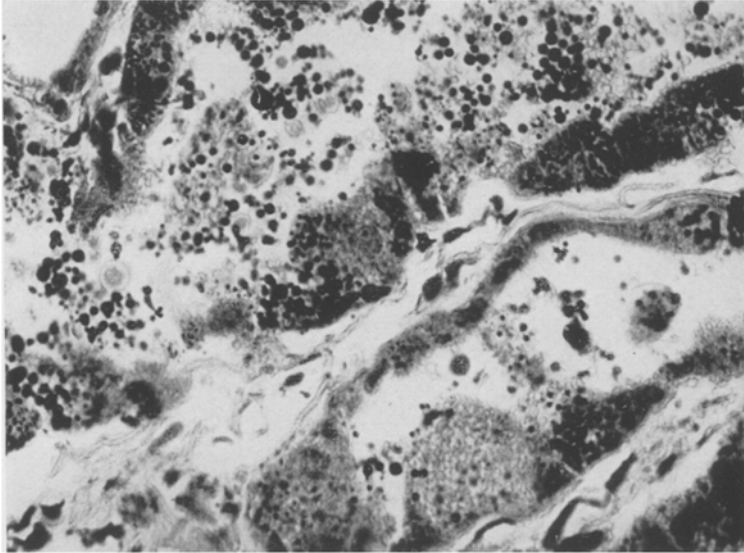


Abb. 5. Tropfiger Zerfall bei Amyloidnephrose. *Heidenhain*-Färbung. Viele Tropfen ungefärbt.

Zusammenfassende Besprechung.

Bevor ich auf das Auftreten der h. Tr. eingehe, möchte ich einige Bemerkungen darüber machen, was man aus ihren Eigenschaften über ihr Wesen entnehmen kann. Ihr allgemeines Verhalten deutet darauf hin, daß es sich um besonders zähe, „visköse“, Eiweißgebilde handelt: Sie sind recht unempfindlich gegen Leichenveränderungen — nicht dagegen, wie ich oben erwähnte, gegen im Leben entstehende Nekrose! —, lassen sich in Nieren, deren Kanälchen keine Kernfärbung mehr geben, manchmal noch gut darstellen; sie vertragen die verschiedenen Fixierverfahren gleich gut und neigen gar nicht zu Schrumpfungen, Quellungen oder anderen künstlichen Veränderungen bei der Einbettung und Färbung.

Darüber hinaus wird aber vielfach der positive Ausfall der Gramfärbung als Zeichen besonderer chemischer Eigenschaften gewertet. So lehnt z. B. *Loeschcke* die chemische Gleichheit der h. Tr. mit seinen hyalinen Antigen-Antikörperpräzipitaten ab, weil diese keine Fibrin-

reaktion gäben. Die färberischen Eigentümlichkeiten der h. Tr. sind aber nicht mit Sicherheit auf chemische Unterschiede zu beziehen, sondern lassen sich aus lediglich physiko-chemischer Besonderheit im Sinne jener größeren Zähigkeit und dementsprechend geringeren Extrahierbarkeit erklären. Denn die verschiedenen zur Darstellung der h. Tr. verwandten Verfahren haben grundsätzlich gemeinsam, daß ein zunächst alle Gewebsbestandteile durchdringender Farbstoff — meistens ein basischer — mit einem Differenzierungsmittel in abstufbarer Weise herausgelöst wird. Dieses durchtränkt dabei die verschiedenen Gewebsbestandteile je nach deren Strukturichte verschieden schnell und bringt den Farbstoff nach und nach zur Lösung. Es genügt also anzunehmen, daß die bei diesen Verfahren gefärbt bleibenden Gewebsteile weniger schnell durchsetzt werden als die anderen, und man kann darum ebensowenig aus verschiedener Färbbarkeit auf chemische Verschiedenheit schließen wie aus gleichem färberischen Verhalten auf gleiche chemische Zusammensetzung. Dieser Schluß wird ja heute wohl schon allgemein abgelehnt, während vor 30 Jahren selbst *Ernst* (1) ihn (in seiner Abhandlung „Über das Vorkommen von Fibrin in Nierenzyklindern“) vertreten zu dürfen glaubte.

Über eine chemische Eigenart der h. T. läßt sich also nichts aussagen, wohl dagegen kann eine besondere Viscosität als gesichert gelten. Daraus ergibt sich nun gleich ein wesentlicher Einwand gegen die Auffassung, das Auftreten der h. Tr. sei das Bild der Eiweißausscheidung; eine Meinung, der übrigens auch *Volhard* zuneigt. Denn es ist nicht einzusehen, wie derart zähe Gebilde bei ihrer etwaigen Ausstoßung eine andere Rolle denn als Sedimentbildner spielen sollen; und die allgemeine Ansicht leitet ja auch hyaline Zylinder von ihnen ab. Dabei ist recht auffällig, wie selten man selbst bei starkem Tropfengehalt der Zellen in die Lichtung übergetretene Tropfen zu sehen bekommt, es sei denn als Inhalt abgestoßener Zellteile oder ganzer Zellen. Mit der Ausscheidungstheorie ist ferner die Tatsache schlecht zu vereinbaren, daß die Tropfen in den tieferen Hauptstückteilen gelegentlich in der Zellmitte oder am Zellgrunde angeordnet sind; ich komme darauf noch einmal zurück. In den Tropfen wäre also gerade nicht das Bild der Ausscheidung zu erblicken, sondern im Gegenteil der Ausdruck einer Störung der Ausscheidung, einer — sicherlich meist rückgängig zu machenden — „Verhaltung“ von Eiweiß in der Zelle auf Grund von Gelbildung.

Daß nun eine Beziehung zwischen dem Auftreten dieser Eiweißtropfen und Eiweißabbauvorgängen besteht, eine Beziehung, die für den nierenfernen Eiweißzerfall eine statistische, für den Gewebsabbau in der Niere selbst eine topographische ist, das kann nicht geleugnet werden. Aber die Tropfen sind nicht das einfache Bild der Ausscheidung von Fremdeiweiß, sondern sie verdanken ihre Entstehung einem verwickelteren Gefüge von Bedingungen. Unter diesen scheint die Herabsetzung der Grenzflächenspannung eine Hauptrolle zu spielen. Bei

Gewebszerfall beruht sie im wesentlichen auf den niederen Eiweißabbau-stoffen, auf deren Auftreten hauptsächlich *Abderhalden* hingewiesen hat. Ihrem Vorhandensein im Serum entspricht die Erhöhung des Reststickstoffes nach Operationen (*Bürger* und *Grauhan*). Mit der Herabsetzung der Oberflächenspannung geht eine Erhöhung der Viscosität des Serums einher; *Spiro* bezeichnet diese geradezu als gesetzmäßigen Ausdruck erhöhten Gewebszerfalls im Organismus. Bei Nephrosen scheint hauptsächlich der hohe Lipoidspiegel die Herabsetzung der Oberflächenspannung zu bewirken. Das Auftreten von viskösen Eiweißtropfen in den Konzentrationsarbeit leistenden Zellen wird durch diese Umstände sicher begünstigt. *Rußniak* und *Nemeth* haben außerdem an der überlebenden Hundeniere nachgewiesen, daß den capillaraktiven Stoffen auch ein bedeutender Einfluß auf die Höhe der Eiweißausscheidung zuzuschreiben ist: Schon in größten Verdünnungen steigern solche Stoffe in umkehrbarer Weise die Eiweißdurchlässigkeit erheblich. Daß schließlich die Erniedrigung der Grenzflächenspannung im Harn Voraussetzung für die Zylinderbildung ist, die ja in engen Beziehungen zu den h. Tr. steht, darauf hat *Posner* hingewiesen, und *Lichtwitz* hat dem beigestimmt. Diese Umstellungen in den Grenzflächenverhältnissen geben aber auch eine Erklärung dafür, daß in einer nicht geringen Zahl von Fällen neben den h. Tr. oder statt ihrer unter den gleichen allgemeinen Bedingungen des Gewebszerfalles die wabige Umwandlung des Plasmas zu beobachten ist. Ist es doch bekannt, wie sehr es von Begleitumständen abhängt, welche von zwei Phasen als Tropfen und welche als Schaum auftritt und wie etwa durch ganz geringfügige Veränderungen im Elektrolytgehalt das Verhältnis von Tropfen- und Schaumbildner vollkommen umgekehrt werden kann (vgl. *Höber*, *Degkwitz*). Auch die in der freien Lichtung liegenden gramlabilen Tropfen, die ein Gegenstück zu dem von *Ernst* (2) beschriebenen Schaumstrukturen darstellen, wären in diesem Zusammenhang einzufügen; die h. Tr. in Epithelien unterscheiden sich von ihnen vor allem durch die schneller eintretende, an dem positiven Ausfall der Gramfärbung kenntliche Verdichtung, die offenbar unter dem Einfluß der Zelltätigkeit beschleunigt wird. Für diese Bedeutung der Zelleistung spricht auch, daß — wie mehrfach erwähnt wurde — bei Überfüllung der Zellen mit Tropfen und besonders bei gleichzeitiger Zellschädigung ein Teil der in den Zellen gelegenen Tropfen die kennzeichnenden färbereichen Eigentümlichkeiten nicht erhält, anscheinend weil Dauer und Stärke der Zelleinwirkung unter diesen Umständen nicht genügt. Daß es sich hierbei nicht um einen nachträglichen Verlust der Färbbarkeit handelt, wie bei den Nekrosen geschildert, geht oft daraus hervor, daß diese nicht färbbaren Tropfen in regellosem Gemisch mit anderen gut gefärbten in derselben Zelle anzutreffen sind.

Nach dieser Besprechung der allgemeinen Voraussetzungen der Tropfenbildung gehe ich zur Erörterung der Befunde über. Zunächst

die erste Gruppe, deren wesentliches Kennzeichen die Anwesenheit regelmäßig in der Lichtungsseite der Zellen am Hauptstückanfang angeordneter Tropfen ohne Zeichen von Zellschädigung ist; ihnen ist als wohl wesensgleich der seltenere Befund geordneter Tropfen in den tieferen Hauptstückteilen anzureihen. In welcher Weise ein derartiger Befund aufgefaßt werden kann, dafür gibt einen wertvollen Hinweis der Vergleich mit einem Vorgang, der auf den ersten Blick scheinbar nicht viel mit den h. Tr. zu tun hat, das ist die Speicherung kolloidaler Farbstoffe in den Nierenepithelien, wie sie besonders von *v. Moellendorff* mit Trypanblau an der Maus untersucht worden ist. Die dabei auftretenden Farbstoffkörnchen zeigen in ihrer gleichmäßigen Verteilung in der Niere, in der Bevorzugung gerade der allerobersten Kanälchenteile und der Lichtungsseite der Zellen ganz augenfällige Übereinstimmungen mit dem Verhalten der h. Tr. bei nierenfernem Gewebszerfall. *V. Moellendorff* wendet sich nun mit guten Gründen gegen die Ansicht, daß diese Körnchenbildung zum Zwecke der Sekretion erfolge. Das Auftreten der Granula entspreche nicht einem Sekretionsbild, sondern einer während der Durchströmung der Zellen zustande gekommenen Speicherung, und es sei „eigentlich nur die Aufnahme des Farbstoffes vom Lumen her eine Erklärung für seine gesetzmäßige Anordnung zu geben imstande“. Ich bringe dies Beispiel vor allem deshalb, weil es zeigt, wie solche Gebilde selbst dann nicht als Zeichen tropfiger Sekretion betrachtet zu werden brauchen, wenn sowohl ihr zeitlicher und örtlicher als auch ihr stofflicher Zusammenhang mit Ausscheidungsvorgängen ganz unbestreitbar ist — was man von den h. Tr. nicht gerade behaupten kann.

Auch für diese wäre zu erwägen, ob sie nicht vom vorbeiströmenden Harn her entstehen, also gewissermaßen durch Aufsaugung. Doch deute ich diese Frage nur an, da sie dermalen ebensowenig zu entscheiden ist, wie die entsprechenden Probleme der Nierenleistung. Die verschiedene Anordnung der Tropfen in den Zellen, ob mehr nach der Lichtung oder mehr nach dem Zellgrunde hin, beziehe ich nicht auf verschiedene Entstehungsweise, weil jenes vor allem in den oberen Hauptstückteilen, dieses nur in den gestreckten Abschnitten vorkommt und beide sich strukturell, besonders im Verhalten der Stäbchen, erheblich unterscheiden.

Auf jeden Fall hat der Befund einer irgendwie gearteten regelmäßigen Anordnung der Tropfen beträchtliche Bedeutung insofern, als er den Schluß zuläßt, daß diese Zellen noch eine gerichtete Funktion haben, mithin ihren Ausscheidungsaufgaben noch nachkommen können. Das Gewebsbild gibt also bei diesen geordneten Tropfen keinen Anhalt dafür, daß die tropfenhaltigen Zellen in ihrer Leistung beeinträchtigt seien. Nach Ablehnung der Auffassung der Tropfen als Bild der Ausscheidung bleibt als wahrscheinlichste Deutung, sie als Anpassungsspeicherung bei abnormen Eiweißgehalt der Umgebung anzusehen, in ähnlicher Weise

wie dies etwa für die gleichmäßige basale Fettspeicherung bei lipämischen Zuständen zu gelten hat.

Diese Analogie mit der Verfettung läßt sich mit Vorteil noch weiter bei der Beurteilung der h. Tr. mit Zellschädigung verwenden. Ich habe diese Art Tropfenbildung schon bei der Darstellung der Befunde in einen Gegensatz zu der eben besprochenen gebracht. *Terbrüggen* macht diesen Unterschied nicht, er sieht in den Zeichen von Schädigung an tropfenhaltigen Zellen einen mehr zufälligen Befund und meint, es könnten ebenso wie andere Zellen auch einmal tropfenhaltige zugrunde gehen. Mir scheint dagegen eine solche Abgrenzung von grundsätzlicher Bedeutung zu sein. Zunächst einmal läßt sich zeigen, daß h. Tr. weit häufiger in geschädigten Zellen zu beobachten sind als dem Zufall entsprechen würde, daß also ein wirkliches Zusammentreffen von h. Tr. und Zeichen von Zellschädigung besteht. Wenn man etwa in dem oben geschilderten Fall von Amyloidnephrose festzustellen sucht, wie viele von den Zellen mit Schädigungszeichen gleichzeitig h. Tr. enthalten, so findet man den Quotienten = 1; d. h. also, da wo Zeichen der Zellschädigung wahrzunehmen sind, handelt es sich immer um tropfenhaltige Zellen, und zwar, wie hinzuzufügen ist, um besonders stark mit Tropfen überfüllte Zellen. In anderen Fällen liegen die Verhältnisse nicht so augenfällig. Dabei ist aber zu bedenken, daß einerseits die Neigung zu Tropfenbildung meist überhaupt viel geringer ist als bei Amyloidnephrose, andererseits der Zelluntergang, etwa in Infarkten und Nekrosen, oft zu schnell erfolgt, als daß noch Tropfen gebildet werden können. Wenn man das berücksichtigt, so muß man auch sonst feststellen, daß die h. Tr. besonders häufig in Zellen mit Zeichen der Schädigung auftreten. Wie diese Tatsache aufzufassen sei, das zeigt vielleicht am besten jener Befund in einer Infarktniere, in der an umschriebener Stelle eine vollständige hyalin-tropfige Auflösung eines ganzen Hauptstückknäuels bestand. In dieser Niere führt der gleichmäßige geringe Tropfengehalt der Hauptstückanfänge im infarktfernen Gebiet das Verhalten des gesunden Nierengewebes gegenüber dem allgemeinen Fremdeiweißangebot vor Augen und die vereinzelte Tropfenansammlung in infarktnahen Kanälchen das Verhalten geschädigter Zellen bei wahrscheinlich erhöhtem Angebot. Der hochgradige Tropfengehalt eines zusammenhängenden größeren Gebietes ist aber kaum anders deutbar, als daß hier das allgemeine Eiweißangebot von den Zellen wohl noch aufgenommen, aber infolge ihrer Schädigung durch die Kreislaufstörung nicht mehr verarbeitet werden konnte — entsprechend der Auffassung der degenerativen Verfettung. In ganz ähnlicher Weise wären die Befunde von h. Tr. am Rande der Infarkte und Nekrosen zu werten; daß dabei neben dem aus geschädigten Capillaren austretendem Eiweiß auch Eiweißzerfallsstoffe, die aus dem Nekrosegebiet herausickern, den Stoff zur Tropfenbildung abgeben, möchte ich ebenso wie *Terbrüggen* für wahrscheinlich

halten. Sofern dabei gering oder gar nicht geschädigte Zellen Tropfen bilden, werden die Befunde denen der ersten Gruppe ähneln; die Regel ist das aber nicht.

Man könnte also ebenso wie bei der Verfettung zwischen einer vorwiegend infiltrativen und einer vorwiegend degenerativen Form der h. Tr. unterscheiden, und auch die Kennzeichen der beiden Formen wären ähnliche wie bei der Verfettung. Für infiltrative Tropfenbildung spräche annähernd gleichmäßige Verteilung in Organ, Nephron und Zelle — bei erkrankten Nieren wäre jenes nicht zu verlangen, da mit der ungleichmäßigen Verteilung der Restfunktionen eine gleichsinnig ungleiche Tropfenbildung Hand in Hand gehen wird —, in der Einzelzelle ferner die regelmäßige Ausrichtung der Tropfen nach einem Zellpol hin oder, bei mit Tropfen stärker erfüllten Zellen, eine gewisse Ordnung nach der Tropfengröße, schließlich das regelmäßige Fehlen von Kernveränderungen.

Die degenerative Form wäre bezeichnet durch ungleichmäßiges Auftreten in den Kanälchen und Zellgruppen und vor allem durch regellose Anhäufung in der Einzelzelle, oft im Verein mit Zellabstoßung und Kernschwund, oft aber auch ohne Zeichen des Absterbens. In diesem Falle weist aber die wirre Anfüllung der Zellen mit Tropfen, im Gegensatz zu der ich möchte sagen streng geregelten Anordnung bei der infiltrativen Form, darauf hin, daß die betreffende Zelle nicht mehr an den planmäßigen blutharnwärts oder umgekehrt gerichteten Verschiebungen teilnimmt, daß also eine erhebliche Leistungsminderung der Zelle vorliegt. In diesem und keinem anderen Sinne soll der Ausdruck degenerativ hier nur verstanden werden. Daß eine derartig veränderte Zelle dem Unter gange nähersteht als eine normale und daß dementsprechend alle Stufen bis zur Nekrose bei der degenerativen Tropfenbildung häufig zu beobachten sind, ist selbstverständlich. Aber die Bezeichnung dieser Art Tropfen als degenerativ soll keineswegs die Möglichkeit der Erholung und Wiederherstellung ausschließen. Die Frage, ob die Anwesenheit der Tropfen selbst eine wesentliche Zellschädigung mit sich bringen könnte, möchte ich auf Grund meiner Befunde verneinen, weil die Zellen mit h. Tr. ganz vollgestopft sein können, ohne daß in deren Anordnung oder sonst irgendwelche Anzeichen auf ein Darniederliegen der Zellfunktion hindeuten. Das Auftreten der degenerativen Form der h. Tr. wäre also in der Regel nicht als Ursache, sondern als Folge der Zellschädigung anzusehen. Ich komme also dazu, hier statt der Eiweißausscheidung die Eiweißverhaltung infolge einer Zellschädigung in den Vordergrund zu stellen, wie das *Fahr* in seinen diesbezüglichen Ausführungen schon betont hat. Ich glaube, daß dieser Verhaltens-, dieser Speichervorgang mit den vorstehenden Untersuchungen und Überlegungen sich besser als seither begründen läßt.

Zusammenfassung.

Die einseitige Auffassung der h. Tr. als Bild der Eiweißausscheidung wird abgelehnt. Sie werden vielmehr allgemeiner als Ausdruck einer Eiweißspeicherung oder Eiweißumsetzung unter besonderen Bedingungen angesehen. Von diesen sind die wesentlichsten im Körper oder in der Niere selbst gelegene Gewebszerfallsvorgänge und ihre Folgen. Die Tropfen können in Zellen ohne Zeichen der Schädigung vorkommen, neigen aber dazu, in sichtlich geschädigten Zellen aufzutreten. Dem entsprechend läßt sich histologisch eine infiltrative und eine degenerative Form der h. Tr. unterscheiden.

Schrifttum.

Abderhalden: Abwehrfermente. Berlin: Julius Springer 1911. — *Bürger u. Grauhahn*: Z. exper. Path. u. Ther. **27** (1922), **35** (1923), **42** (1924). — *Degkwitz*: Lipoid-antagonismen. Erg. Physiol. **32** (1931). — *Ernst*: (1) Beitr. path. Anat. **12** (1893). (2) Virchows Arch. **254** (1925). — *Fahr*: Henke-Lubarsch Bd. 6/1 (1925). — *Groß*: Beitr. path. Anat. **51** (1911). — *Höber*: Physikalische Chemie. 6. Aufl. S. 117f. — *Lichtwitz*: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 4, S. 513. 1929. — *Loeschcke*: Beitr. path. Anat. **77** (1927). — *v. Moellendorff*: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 4, S. 183f. 1929. — *Posner*: Z. Urol. **15** (1921). — *Pfister*: Beitr. path. Anat. **7**, Suppl. (1905). — *Rußniak u. Nemeth*: Z. exper. Med. **70** (1930). — *Spiro*: Arch. exper. Pathol. **100** (1923). — *Terbrüggen*: Beitr. path. Anat. **86** (1931). — *Volhard*: Handbuch der inneren Medizin, Bd. 6, S. 1084, 1085. Berlin: Julius Springer 1931. — *Wieszeniewski*: Beitr. path. Anat. **53** (1912).
