

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Rostock
[Direktor: Prof. Dr. *W. Fischer*].)

Über Nephrosen mit besonderer Berücksichtigung des nephrotischen Einschlags.¹

Von

Privatdozent Dr. **Wilhelm Ehrlich**.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 1. Juli 1932.)

Wir haben es vor allem *Volhard* und *Fahr* zu verdanken, daß der Begriff der *Bright'schen* Krankheit, der noch vor wenigen Jahrzehnten der Inbegriff aller Verworrenheit war, in eine Reihe klarer Einzelbegriffe aufgelöst werden konnte. Die unter diesem Begriff zusammengefaßten Krankheiten sind heute klinisch wie anatomisch wohl bekannt. Sie sind teils entzündlicher und teils degenerativer Natur, und sie spielen sich teils hauptsächlich an den Glomeruli, teils an den Kanälchen und teils an den Schlagadern ab. Was sie alle eint, ist ihr beiderseitiges Auftreten, ihre hämatogene Bedingtheit und ihre Entstehungsweise, die eng mit der Ausscheidungsverrichtung der Nieren zusammenhängt (*Fahr*).

Wenn wir aber tiefer in diese Krankheiten einzudringen versuchen, so stehen wir vor lauter ungelösten Rätseln. Hier stehen der Forschung noch weite Gebiete offen, die wohl nur zum kleinsten Teil vom Kliniker oder Pathologen allein erforscht werden können. Wie auf keinem anderen Gebiet ist gerade hier engste Zusammenarbeit von klinischer und anatomischer Betrachtungsweise nötig, und zwar nicht nur in der kasuistischen Analyse, sondern auch im Versuch.

Die Lösung aller dieser Fragen ist auch deshalb so besonders schwierig, weil die genannten Krankheiten so häufig miteinander vermischt auftreten. So bekommt man wohl kaum jemals eine Nephritis zu Gesicht, die nicht wenigstens anatomisch durch nephrotische und in späteren Stadien auch durch nephrosklerotische Veränderungen verwickelt ist. Diese Tatsache zeigt uns aber aufs neue, daß die *Bright'sche* Krankheit ein innerlich einheitlicher Vorgang ist. Auch lehrt sie uns, daß wir die Nephrosen, mit denen wir uns hier beschäftigen wollen, nur im Rahmen des *Bright'schen* Krankheitsbegriffes behandeln dürfen.

¹ Ausgeführt mit geldlicher Unterstützung der *Ella Sachs Plotz Foundation*.

I.

Wenn man die Nephrosen definieren will, kann man sich von zweierlei Gesichtspunkten leiten lassen. Man kann unter Nephrosen eine entstehungsgeschichtlich einheitliche Krankheitsgruppe verstehen; oder aber man nennt nur solche Krankheiten Nephrosen, welche klinisch durch einheitliche Erscheinungen gekennzeichnet sind. Natürlich läßt sich für beide Gesichtspunkte manches anführen. Auch sind wir zweifellos der klinisch-symptomatischen Betrachtungsweise ebenso zu Dank verpflichtet wie dem entstehungsgeschichtlichen Prinzip. Wenn wir aber zu einer einheitlichen Auffassung kommen wollen, können wir es wohl nur auf Grund der Pathogenese. Denn letztes Ziel der Krankheitsforschung ist die ursächliche und nicht die symptomatische Behandlung.

Wir wollen deshalb unter Nephrosen, ähnlich wie die meisten Untersucher, *alle degenerativen Erkrankungen der Nieren* verstehen, *soweit sie unter den Begriff der Brightschen Krankheit fallen und offenbar durch Ausscheidung körperfremder Gifte oder ungewöhnlicher Stoffwechselprodukte hervorgerufen werden*. Die Nephrosklerosen gehören nach dieser Begriffsbestimmung nicht hierher; denn man kann sie unmöglich auf eine Ausscheidung von Giften oder Stoffwechselschlacken durch die Niere zurückführen.

In der Frage der Einteilung der Nephrosen ist bisher überhaupt noch keine Einigung erzielt worden. Vielmehr hat jeder Untersucher seine eigene Einteilung. *Volhard* unterscheidet z. B. zwischen primären und sekundären Nephrosen, je nachdem sie durch Durchblutungsstörungen bedingt seien oder nicht. Auf Grund seiner Anschauung sind die degenerative Verfettung und hyalin-tropfige Entartung bei der Diphtherie von denen bei der Glomerulonephritis grundverschieden und es finden sich auch bei der Lipoidnephrose und bei dem sogenannten nephrotischen Einschlag die gleichen prinzipiellen Unterschiede. Dabei stimmt, wie auch von *Volhard* zugegeben, das klinische und anatomische Bild in beiden Fällen völlig überein. Mir scheint schon aus dieser Gegenüberstellung hervorzugehen, daß die Einteilung *Volhards* keine glückliche ist.

Fahr teilt die Nephrosen in einfache und bestimmt charakterisierte Nephrosen ein und versteht unter den letzteren solche, bei denen „sich im pathologischen Bilde ganz besondere Erscheinungen aufdrängen, die sie aus der Fülle der einfachen Nephrosen ganz bestimmt herausheben“. Diese Besonderheiten seien weitgehend extrarenal bedingt. *Fahr* stellt damit die Lipoidnephrose, die Amyloidnephrose und die sogenannten Speicherungsnephrosen auf eine gleiche Stufe, obgleich es sich bei allen dreien um grundsätzlich verschiedene Vorgänge handelt.

Ich glaube, daß die genannten Einteilungen etwas Unbefriedigendes haben. Wie wir im folgenden sehen werden, lassen sich gegen beide Bedenken erheben. Ich möchte deshalb vorschlagen, die Unterscheidung zwischen Tubulo- und Glomerulonephrosen (*Fahr*) weiter in den Vorder-

grund zu stellen. Denn es ist, wie später genauer erörtert werden soll, nicht nur anatomisch, sondern auch klinisch von entscheidender Bedeutung, ob sich die Entartungsvorgänge hauptsächlich an den Kanälchen oder an den Glomeruli abspielen.

A. Die *Tubulonephrosen* können einmal die akuten Folgen direkter Giftwirkung auf die Nieren sein, oder mit anderen Worten *primäre Reaktionen* der Nierenepithelien auf aus dem Blut stammende Gifte. Dazu gehören das Pneumokokkengift, das Diphtherietoxin und das Sublimat. In anderen Fällen treten die Tubulonephrosen erst *sekundär* im Gefolge einer meist länger dauernden Ausscheidung von Stoffwechselprodukten auf, die in der Hauptsache nur durch abnorme Anhäufung in den Nierenepithelien zur Entartung führen. Dazu gehören Fette, Hämoglobin, Galle u. a. Wir können demnach zwei grundsätzlich verschiedene Gruppen von Tubulonephrosen unterscheiden, die wir im folgenden als primäre und sekundäre Tubulonephrosen bezeichnen wollen.

1. Die *primären Tubulonephrosen* entsprechen den einfachen Nephrosen *Fahrs* oder den akuten Nephrosen *Volhards* (nicht aber den primären Nephrosen *Volhards* [s. o.]). Je nach Stärke der Giftwirkung werden drei Grade unterschieden. Bei schwachen Giften, wie beim Pneumokokkengift, reagieren die Nieren mit einer trüben Schwellung, oder, wie *Fahr* sagt, mit einer albuminösen Degeneration. Während nun *Fahr* überzeugt ist, daß es sich hierbei wirklich um einen Entartungsvorgang handelt, vertritt *Aschoff* die Anschauung, daß die trübe Schwellung ein progressiver Vorgang ist und zur Entzündung gehört. Ohne mich auf diesen Streit weiter einzulassen, möchte ich hier nur soviel sagen, daß sich diese beiden Ansichten ja keineswegs gegenseitig ausschließen. Es gibt zweifellos Fälle, — ich erinnere nur an die trübe Schwellung zu Beginn der kompensatorischen Hypertrophie bei einseitiger Nierenausschneidung — bei denen die trübe Schwellung nur Ausdruck vermehrter Leistung der Epithelien ist (s. auch *Groll*). Auf der anderen Seite gibt es aber auch eine trübe Schwellung, die zum mindesten Ausdruck einer Nephrose ist. Diese geht wohl stets mit Albuminurie einher und ist wohl auch immer mit einer gewissen Leistungsstörung der Nieren verbunden. Außerdem hat sie die Neigung, in schwerere Entartungsformen überzugehen. Ich möchte diese trübe Schwellung ganz im Sinne *Volhards* auf eine primäre Schädigung der Nierengefäße zurückführen und annehmen, daß es z. B. im Falle des Pneumokokkengiftes dieses Gift selbst ist, welches die Nierengefäße schädigt. Die Folge der Gefäßschädigung ist eine abnorme Durchlässigkeit für Eiweiß, d. h. Albuminurie, und weiter eine Schädigung der Epithelien im Sinne einer trüben Schwellung, sei es, daß das Eiweiß durch die Epithelien hindurchtritt und hierbei in ihnen abgelagert wird, oder sei es, daß dieselbe Schädlichkeit, welche die Gefäße trifft, auch auf die Epithelien schädigend einwirkt. Sollte es sich herausstellen, daß es sich dabei sowohl um eine primäre Schädigung

gung der Epithelien als auch um eine Eiweißspeicherung handeln kann, dann müßten wir bei dieser trüben Schwellung auch eine primäre und sekundäre Nephrose unterscheiden, oder nach der Namengebung *Fahrs* eine einfache und eine Speicherungsnephrose.

Im Gegensatz zur trüben Schwellung werden die hyalin-tropfige Entartung und degenerative Verfettung ganz allgemein als Nephrose anerkannt. Bei ihnen handelt es sich zweifellos um eine direkte Schädigung der Nierenepithelien, wie z. B. durch das Diphtherietoxin. Klinisch werden neben der Albuminurie gelegentlich auch Ödeme beobachtet; doch sind diese wahrscheinlich nicht durch die Nieren, sondern durch das Herz bedingt (*Fahr*).

Der letzte und schwerste Grad der primären Tubulonephrosen ist schließlich die Nekrose der Nierenepithelien, die wir am häufigsten bei Sublimatvergiftung zu Gesicht bekommen. Sie ist mit stärksten Blutumlauferstörungen verbunden, nämlich mit ausgedehnten Stasen und Blutungen. Klinisch finden sich entweder Oligurie mit hochgradiger Albuminurie oder sogar Anurie mit Stickstoffretention und Blutdruck-erhöhung.

Das wichtigste Zeichen des sogenannten nephrotischen Symptomenkomplexes, nämlich das Ödem, wird somit bei den primären Tubulonephrosen durchweg vermißt, und zwar, wenn wir den Gedankengängen *Volhards* folgen, wahrscheinlich nur deshalb, weil diese Nephrosen akut verlaufen und die Zeit nicht ausreicht, um die Bedingungen zu schaffen, welche zur Entstehung dieser Erscheinung notwendig sind. Denn nach *Volhard* ist das nephrotische Ödem die physikalische Folge einer Albuminabnahme des Blutes, die dadurch zustande kommt, daß der Körper durch die Albuminurie große Mengen von Albumin verliert. Und dazu ist natürlich eine gewisse Zeit nötig.

2. Bei der Besprechung der *sekundären Tubulonephrosen* kann ich mich kurz fassen. Sie treten, wie ich schon sagte, bei länger dauernder Ausscheidung von Stoffen auf, die an und für sich unschädlich sind. Wir beobachten sie bei Lipämie, wie z. B. bei Diabetes, Phosphorvergiftung und Basedow, ferner bei Hämoglobinämie, Cholämie usw. Eine geringfügige Speicherung dieser Stoffe bedeutet noch keine Nephrose, sondern wir dürfen erst dann von Nephrose sprechen, wenn es dadurch zu einer Funktionsstörung der gesamten Nieren oder einzelner Abschnitte gekommen ist. Wann diese Grenze erreicht ist, können wir heute noch nicht sagen. Es scheint mir jedenfalls sicher zu sein, daß diese Grenze nicht dort liegt, wo sie heute von den meisten Forschern vermutet wird. Ich bin vielmehr überzeugt, daß *Aschoff* Recht hat, wenn er annimmt, daß jede nennenswerte Speicherung mit einer veränderten Leistung einhergehen muß. Wenn wir sie nicht nachweisen können, so darf man daraus nicht schließen, daß die Nieren normal funktionieren, sondern nur, daß unsere Methoden nicht fein genug sind, um die Leistungs-

störung nachzuweisen. Ich glaube, daß uns auch hier verfeinerte Belastungsproben, wie die Harnstoffausscheidungsprobe *van Slykes*, weiterhelfen werden.

B. Den Tubulonephrosen habe ich eingangs die *Glomerulonephrosen* gegenübergestellt. *Fahr* hat ganz recht, wenn er diesen Nephrosen eine besondere Stellung zumißt. Im Gegensatz zu *Fahr* kann ich aber nur die Amyloidnephrose zu den Glomerulonephrosen rechnen, da bei der Lipoidnephrose die Glomerulusveränderungen weit in den Hintergrund treten. Zwar finden sich auch bei der Amyloidnephrose meist schwere degenerative Veränderungen an den Kanälchen, doch treten diese erst *im Gefolge* der Amyloidose auf, wie besonders deutlich aus der *Fahr*schen Stadieneinteilung hervorgeht. Zu Beginn der Amyloidnephrose können Eiweißharn und Tubulusveränderungen völlig fehlen (*Fahr*) oder man findet nur eine trübe Schwellung und eine geringe Albuminurie. Später beobachtet man wechselnde Grade von Kanälchenentartung mit oder ohne erhebliche Lipoidverfettung und mit oder ohne den nephrotischen Symptomenkomplex.

Ich will hiermit nicht gesagt haben, daß die Entartung der Epithelien durch die Glomerulusverödung bedingt ist. Dagegen spricht schon der Befund, daß eine geringe Amyloidose der Glomeruli mit einer erheblichen Epithelentartung einhergehen kann und umgekehrt (s. u.). Ich möchte vielmehr hiermit zum Ausdruck bringen, daß die Amyloidose das primäre ist, und daß die *hyalin-tropfige Entartung und die degenerative Verfettung hierbei keine andere Rolle spielen wie bei der Glomerulonephritis*. Die Epithelentartung spielt bei der Amyloidnephrose, ebenso wie bei der Glomerulonephritis, nur eine verwickelte Rolle. *Für die Amyloidnephrose ist nur die fortschreitende Glomerulusverödung entscheidend*. Infolge der Amyloidentartung veröden die Glomeruli mehr und mehr, um schließlich unterzugehen; damit einher geht eine Atrophie der zugehörigen Kanälchen mit schließlichem Untergang und Narbenbildung. Je nachdem beim weiteren Fortschritt der Erkrankung die Glomeruli mehr gleichmäßig oder mehr herdförmig veröden, ergeben sich gleichmäßig granuliert oder ungleichmäßig vernarbte Schrumpfnieren. Klinisch kommt es schließlich zur Urämie.

Ich möchte ausdrücklich betonen, daß es sich hierbei um eine *fortschreitende Nierenschrumpfung infolge Glomerulusverödung* handelt, und daß wir keinen Grund haben, hier auch eine nennenswerte tubuläre Schrumpfung anzunehmen. Einwandfreie tubuläre Schrumpfnieren sind, abgesehen von den Nephrohydrosen, bisher nur im Tierversuch beobachtet worden, und zwar unter Bedingungen, wie sie beim Menschen nicht vorkommen (*Suzuki*). Daß die *primären Tubulonephrosen* nicht zu Schrumpfnieren führen, ist Folge ihres akuten Verlaufs. Es kommt entweder zur *Restitutio ad integrum*, oder wenn Nierenabschnitte der Nekrose anheimgefallen waren und nicht wieder regeneriert werden

konnten, zur stationären Narbenbildung. Bei den *sekundären Tubulonephrosen* kommt es überhaupt nicht zu einem nennenswerten Kanälchenuntergang. Aber auch bei der sehr chronisch verlaufenden *Lipoidnephrose* ist noch keine sichere Schrumpfniere beobachtet worden. Die von *Volhard* und *Fahr* mitgeteilten Fälle können nicht als einwandfrei gelten, da *Aschoff* bei ihnen „Veränderungen gefunden hat, die auf ältere entzündliche Prozesse an den Glomeruli hinweisen“. Nach der letzten Darstellung von *Volhard* sind überhaupt nur die von *Thannhauser* und *Krauß* bei einem Fall von *Bence-Jonesscher* Proteinurie beschriebenen Nieren als sichere nephrotische Schrumpfnieren anzusprechen. *Aschoff*, der diese Nieren durch *Bohnenkamp* nachuntersuchen ließ, kam jedoch zu dem Schluß, daß es sich dabei nicht um nephrotische, sondern um *nephrohydrotische* Schrumpfnieren gehandelt hat. Wie an anderer Stelle an Hand eines Falles ausführlich berichtet worden ist (1932), ist die Nierenschrumpfung bei *Bence-Jonesscher* Proteinurie zwar als eine tubuläre Schrumpfung aufzufassen, und zwar als Folge einer Kanälchenverstopfung mit Eiweißzylindern, von einer nephrotischen Schrumpfung kann dabei aber keine Rede sein. Die Epithelien sind dabei, wenn überhaupt, nur sehr geringfügig verändert. Der einzige regelmäßige Befund an den Epithelien scheint eine trübe Schwellung zu sein, die man unmöglich für eine Nierenschrumpfung und Niereninsuffizienz verantwortlich machen kann.

Während somit der Beweis noch aussteht, daß die Lipoidnephrose zur fortschreitenden Nierenschrumpfung kommen kann, habe ich andererseits einen Fall beschreiben können (1930), bei dem die Krankheit fast zwei Jahrzehnte gedauert hatte, ohne daß die Nieren geschrumpft waren. Zwar waren manche Nephronen untergegangen, das Gewicht der Nieren betrug aber noch je 300 g. Daß es bei der echten Lipoidnephrose nicht zu Schrumpfnieren kommt, glaube ich darauf zurückführen zu müssen, daß diese Nephrose *ungemein chronisch verläuft*. Wohl gehen mit der Zeit manche Nephronen zugrunde, doch ist dem übrigen Nierengewebe Zeit und Gelegenheit gegeben, *sich ausgleichend zu vergrößern*, wofür sich in den Schnitten solcher Nieren zahlreiche Anhaltspunkte finden (*Ehrlich*). Die Folge der kompensatorischen Hypertrophie ist ein Erhaltenbleiben oder sogar eine Zunahme der Nierengröße.

Über die sogenannte Syphilisnephrose, die ja meist der genuinen Lipoidnephrose gleichgestellt wird, kann ich in diesem Zusammenhang nichts aussagen, da mir bisher kein einschlägiger Fall vorgelegen hat. Ich möchte nur darauf hinweisen, daß die Nierenveränderungen bei Syphilis sehr verschiedener Natur sind, und daß z. B. die von *Munk* als nephrotische Schrumpfnieren beschriebenen Fälle alle Veränderungen an den Glomeruluskapseln und an den Gefäßen aufwiesen, die daran denken lassen, daß hier keine reinen Lipoidnephrosen vorgelegen haben.

Nach dem Gesagten ist es somit berechtigt, der Amyloidnephrose eine Sonderstellung einzuräumen und sie als Glomerulonephrose von den Tubulonephrosen abzutrennen. Sie nimmt nicht nur entstehungs-

geschichtlich eine Sonderstellung ein, sondern auch in ihrem Verlauf, da sie die einzige Nephrose ist, die zu einer fortschreitenden Nierenschrumpfung führt. Ob man die Amyloidnephrose zu den primären oder sekundären Nephrosen rechnen muß, soll hier nicht erörtert werden.

II.

Was für eine Nephrose ist nun die *Lipoidnephrose*? Ist sie eine primäre oder sekundäre Tubulonephrose? Oder ist sie gar eine gemischte Nephrose, bei der primär degenerative und infiltrative Vorgänge Hand in Hand gehen? Um diese Frage beantworten zu können, gehen wir am besten so vor, daß wir zunächst den sogenannten nephrotischen Einschlag besprechen und seine Beziehungen zur Lipoidnephrose zu ergründen versuchen. Sollte es sich nämlich erweisen, daß hierbei, wie *Fahr* annimmt, grundsätzlich der gleiche Vorgang vorliegt, so dürften wir sehr viel leichter zum Ziel kommen, da der nephrotische Einschlag im Gegensatz zur Lipoidnephrose verhältnismäßig häufig zur Beobachtung kommt.

Man spricht bekanntlich von nephrotischem Einschlag, wenn eine Glomerulonephritis mit hochgradiger Albuminurie und Ödembereitschaft einhergeht, oder mit anderen Worten, wenn sich zu den Nephritiserscheinungen der nephrotische Symptomenkomplex dazugesellt. Die Nierenepithelien sind dabei herdförmig verfettet und hyalin-tropfig entartet und enthalten außerdem, wie *Fahr* immer wieder betont hat, zahlreiche doppelbrechende Lipoidtropfen. Bei der Amyloidentartung der Nieren spricht man hingegen nicht von nephrotischem Einschlag, obgleich es auch hier, genau so wie bei der Glomerulonephritis, Fälle mit und ohne Ödembereitschaft und mit und ohne erhebliche Lipoidverfettung gibt (*Fahr*). Da man nun die Epithelentartung, wie ich schon ausführte, in beiden Fällen als eine Verwicklung der Glomeruluserkrankung auffassen muß, und auch die anatomischen Veränderungen und klinischen Anzeichen, soweit sie mit dem Epithel in Beziehung gebracht werden können, in beiden Fällen völlig miteinander übereinstimmen, haben wir keinen Grund, hier von verschiedenen Vorgängen zu reden, sondern müssen vielmehr beide einheitlich bewerten und auch mit einem einheitlichen Namen belegen. Da man nun nicht gut von Amyloidnephrose mit nephrotischem Einschlag sprechen kann, und da es ferner ganz unzulässig ist, nur die Fälle mit Ödembereitschaft als Nephrosen zu bezeichnen — denn die primären und sekundären Tubulonephrosen lassen, wie gesagt, dieses Zeichen vermissen —, möchte ich vorschlagen, an Stelle von „nephrotischem Einschlag“ von „Ödembereitschaft“ zu sprechen, oder, wenn man den „Einschlag“ beibehalten will, wenigstens „lipoidnephrotischer Einschlag“ zu sagen. Denn diese Fälle unterscheiden sich besonders durch die stärkere Lipoidverfettung der Nieren und, wie neuere Untersuchungen gezeigt haben, durch eine wohl auch

stets vorhandene Hypercholesterinämie. Wenn auch die Bedeutung dieser allgemeinen Lipoidüberschwemmung noch nicht erforscht ist, so scheint doch sicher zu sein, daß hier Zusammenhänge bestehen.

Bevor wir nun zu entscheiden versuchen, ob es sich bei der Lipoidnephrose und bei dem nephrotischen Einschlag nur um eine Ähnlichkeit handelt, oder ob hier grundsätzlich der gleiche Vorgang vorliegt, will ich zunächst einige einschlägige Fälle von Glomerulonephritis und Amyloidnephrose mitteilen, die in letzter Zeit in unserem Institut zur Beobachtung kamen.

Fall 1. Sekt.-Nr. 50/32, männlich, etwa 2 Jahre alt, 20 Stunden p. m. seziert. Plötzlich mit Fieber erkrankt, nachdem er 14 Tage vorher mit Scharlachkranken in einem Zimmer geschlafen hatte. Nach 4 Tagen Klinikaufenthalt Tod an Kreislaufschwäche. Urin: Eiweiß ++ (Esbach $3\frac{1}{100}$), Leukocyten, Epithelien, Zylinder. Zuletzt auch Ödeme an den unteren Gliedern.

Anatomische Diagnose. *Akute Glomerulonephritis, Hypertrophie und Dilatation des Herzens, Stauungsorgane, beiderseitiger Hydrothorax, Herdpneumonien in allen Lungenlappen.*

Gewicht der Nieren zusammen 140 g. Glatte Oberfläche mit einzelnen Blutpunkten. Ziemlich feste Konsistenz. Rinde von graugelblicher Farbe.

Alle Glomeruli erkrankt, füllen die Kapsel fast völlig aus, kernreich und blutleer. Schlingen schlecht voneinander abgrenzbar, stellenweise nekrotisch und stark mit Blut gefüllt. Gelegentlich kleine Halbmonde und Blutungen in den Kapselräumen. In den nekrotischen Schlingen und in den Halbmonden erhebliche Fettablagerungen. — Kanälchen vielfach erweitert, gelegentlich mit Sudan rot gefärbte Zylinder enthaltend. Epithelien der Hauptstücke trübe und geschwollen und an vielen Stellen herdförmig verfettet oder hyalin-tropfig entartet. Die verfetteten Epithelien enthalten meist auch einige doppeltbrechende Lipide. Viele Epithelien frei in Kanälchenlichtung. — Keine Narben. Keine Veränderungen an den Schlagadern.

Fall 2. Sekt.-Nr. 33/32, männlich, 25 Jahre alt, 5 Stunden p. m. seziert. Seit etwa 5 Jahren wegen Nierenleiden in Behandlung. In letzter Zeit Verschlimmerung. Im Harn zuletzt Eiweiß, Leukocyten, Epithelien, Zylinder. Keine Ödeme, keine Reststickstoffserhöhung. Blutdruck zuletzt 270 mm/Hg.

Anatomische Diagnose. *Chronische Glomerulonephritis, hochgradige linksseitige Herzhypertrophie, hochgradiges Lungenödem, frische Herdpneumonien, multiple Schleimhautblutungen.*

Gewicht der Nieren rechts 170, links 215 g. Oberfläche teils glatt, teils fein gekörnt mit zahlreichen feinen Blutungen. Rinde von gelblich-weißlicher Farbe.

Alle Glomeruli schwer verändert, sehr ungleich groß, in allen Stadien des Untergangs. Die besser erhaltenen Glomeruli kernreich und blutleer; ihre Schlingen meist verklumpt und mehr oder weniger ausgedehnt mit dem parietalen Kapselblatt verwachsen; manche Schlingen auch nekrotisch. An vielen Stellen große Halbmonde. Andere Glomeruli sind völlig hyalinisiert und oft von einer starken Elasticaschicht umgeben. In den nekrotischen Schlingen und in den Halbmonden reichlich Fett. Auch die verödeten Glomeruli meist fetthaltig. — Kanälchen bieten ein sehr buntes Bild; sind teils erweitert und teils atrophisch und in allen Stadien des Untergangs. Epithelien der erweiterten Kanälchen stark verfettet; einige auch hyalin-tropfig entartet. Die Verfettung sehr ausgedehnt, aber noch deutlich herdförmig. In den verfetteten Epithelien fast überall doppeltbrechende Lipide. In den Lichtungen abgestoßene Epithelien, Leukocyten und mit Sudan rot gefärbte Zylinder; einige Zylinder auch verkalkt. Im Zwischengewebe an vielen

Stellen mit Fett gefüllte Histiocyten. Pseudoxanthomzellen fehlen. — In der Rinde ausgedehnte Narben mit Rundzellinfiltraten; Schlagadernwände vielfach verdickt, Innenhaut der größeren reich an elastischen Fasern. Die Arteriolen meist verdickt und stark verfettet.

Fall 3. Sekt.-Nr. 89/32, weiblich, $2\frac{1}{2}$ Monate alt, 33 Stunden p. m. sezirt. Normale Schwangerschaft und Geburt. Einen Tag vor dem Tode mit beiderseitiger Mittelohrentzündung und Pneumokokkenmeningitis in die Klinik eingeliefert. Harn: Eiweiß ++, Leukocyten, Epithelien.

Anatomische Diagnose Eitrige Cerebrospinalmeningitis, beiderseitige seröseitrige Otitis media, Amyloidose (?) der Milz, Amyloidnephrose (?).

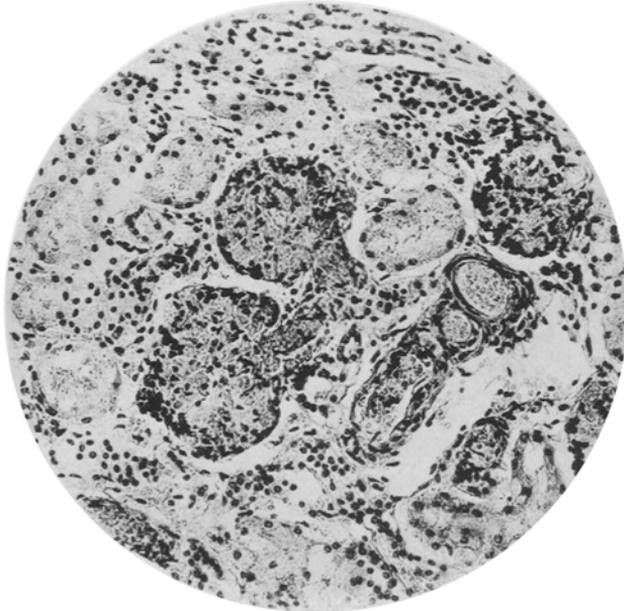


Abb. 1. Fall 3, von Gieson-Elastica. 180fache Vergrößerung. Erhebliche Amyloidose (?) der Glomeruli und Vasa afferentia bei einem $2\frac{1}{2}$ Monate alten Kinde.

Gesicht der Nieren rechts 25, links 32 g. Glatte Oberfläche, blaßgraurötlich gefleckt. Feste Konsistenz. Rinde von grauroter Farbe.

Glomeruli und Vasa afferentia alle schwer verändert. Die Schlingen völlig miteinander verklumpt, füllen die Kapselräume vollständig aus. Unter den Kapseln reichlich Kerne. In sämtlichen Schlingen und in der Wand der Vasa afferentia dicke mit van Gieson gelb gefärbte Massen, die weder die Jod-, noch die Methylviolettreaktion geben, sich in allen übrigen Punkten aber wie Amyloid verhalten (Abb. 1). Ungefähr die Hälfte aller Glomeruli blutleer. — Kanälchen sehr verschieden weit. Ihre Epithelien zum Teil geschwollen und trübe. *Nirgends Fettablagerungen oder hyalin-tropfige Entartung.* In den Kanälchen spärlich Zylinder. — Keine Narben, keine Veränderungen an den größeren Schlagadern.

Fall 4. Sekt.-Nr. 73/32, männlich, 46 Jahre alt, $2\frac{1}{2}$ Stunden p. m. sezirt. Vor $\frac{3}{4}$ Jahren offene Lungentuberkulose festgestellt. Im letzten $\frac{1}{4}$ Jahr zunehmender Verfall. Tod an Kreislaufschwäche. Im Harn zuletzt Eiweiß ++ (Esbach $12\frac{0}{00}$), vereinzelt weiße und rote Blutzellen, reichlich hyaline Zylinder.

Anatomische Diagnose. Beiderseitige Lungentuberkulose, ältere Kavernen im rechten Oberlappen mit frischer Blutung, schwielige Schrumpfung des rechten Unterlappens, frische lymphogene und intracanalikuläre Aussaat in beiden Lungen, verkäsende gelatinöse Herdpneumonien im linken Unterlappen, zahlreiche kleine tuberkulöse Geschwüre im Ileum, allgemeine Amyloidose, Amyloidnephrose.

Gewicht der Nieren rechts 185, links 180 g. Leicht unebene Oberfläche mit zahlreichen feinen narbigen Einziehungen. Sehr feste Konsistenz. Rinde von graurötlicher Farbe.

Glomeruli alle von gewöhnlicher Größe. In den Vasa afferentia und in einigen Glomerulusschlingen reichlich Amyloid abgelagert. Methylviolettreaktion positiv. Sonst kein ungewöhnlicher Befund. — Kanälchen teilweise erweitert. Epithelien der Hauptstücke vielfach geschwollen und trübe; herdweise ziemlich erheblich hyalin-tropfig entartet. Stellenweise auch geringe basale Verfettung. Keine doppeltbrechenden Lipide. In den Lichtungen stellenweise Zylinder und abgestoßene Epithelien. — In der Rinde einige strichförmige Narben. Die größeren Schlagadern mit mäßig elastisch-hyperplastischer Intima.

Fall 5. Sekt.-Nr. 15/32, männlich, 25 Jahre alt, 23 Stunden p. m. seziert, seit mehreren Monaten krank, nur die beiden letzten Tage vor seinem Tode in klinischer Behandlung. Im Harn Eiweiß ++. Sonst nichts vermerkt.

Anatomische Diagnose. Beiderseitige chronische Lungentuberkulose mit ausgedehntem kavernösem Zerfall beider Oberlappen, Kavernen auch im rechten Mittellappen, zahlreiche frischere und ältere Aspirationsherde in beiden Oberlappen, im Mittellappen und spärlichere auch in beiden Unterlappen, Spontanpneumothorax links infolge Durchbruchs einer Kaverne, frische tuberkulöse Geschwüre im Ileum und Dickdarm, allgemeine Amyloidose, Amyloidnephrose, keine Ödeme.

Gewicht der Nieren rechts 185, links 175 g. Glatte Oberfläche. Steife gummiartige Konsistenz. Rinde von gelblichroter Farbe.

Glomeruli von gewöhnlicher Größe, enthalten alle fast mehrere amyloide Schlingen; Arteriolen sehr reichlich Amyloid. Methylviolettreaktion positiv. In den Glomeruli überall einzelne mit Fett beladene Zellen. — Kanälchen vielfach erweitert. Epithelien der Hauptstücke oft erheblich geschwollen und trübe; stark verfettet und gelegentlich hyalin-tropfig entartet. Die Verfettung sehr ausgedehnt, aber noch deutlich herdförmig. In den verfetteten Epithelien meist auch doppeltbrechende Lipide. In den Lichtungen Zylinder und zahlreiche abgestoßene und verfettete Epithelien. Im Zwischengewebe reichlich mit Fett beladene Histocyten. Keine Pseudoxanthomzellen. — Keine Narben, keine Veränderungen an den größeren Schlagadern.

Fall 6. Sekt.-Nr. 20/32, weiblich, 39 Jahre alt, 15 Stunden p. m. seziert. Vor 17 Jahren Spondylitis. Seit einem Jahr häufig Schwellungen der Gliedmaßen und Kopfschmerzen. Die letzten 14 Tage in klinischer Behandlung. Ödeme. Tod in Bewußtlosigkeit unter krampfartigen Zuständen. Im Harn Eiweiß ++, zahlreiche Epithelien, einige weiße und rote Blutzellen. Blutdruck 100/50 mm/Hg. Reststickstoff 110 mg%.

Anatomische Diagnose: Gibbus, tuberkulöse Spondylitis mit offener Fistel, Miliartuberkulose der Lungen, tuberkulöse Geschwüre in Dünn- und Dickdarm, allgemeine Amyloidose, Amyloid Schrumpfnieren.

Gewicht der Nieren rechts 140, links 160 g. Unregelmäßig gestaltete Oberfläche. Neben breiten graurötlichen Einziehungen mit granulierter Oberfläche breite erhabene Teile mit glatter, blaßgelblicher Oberfläche. Steife, gummiartige Konsistenz. Rinde von teils blaßgelblicher, teils graurötlicher Farbe mit opaken Streifen und Stippchen.

Das Gewebebild sehr mannigfaltig. Den erhabenen Rindenabschnitten entsprechen Bezirke mit stark erweiterten Kanälchen und der gewöhnlichen Zahl

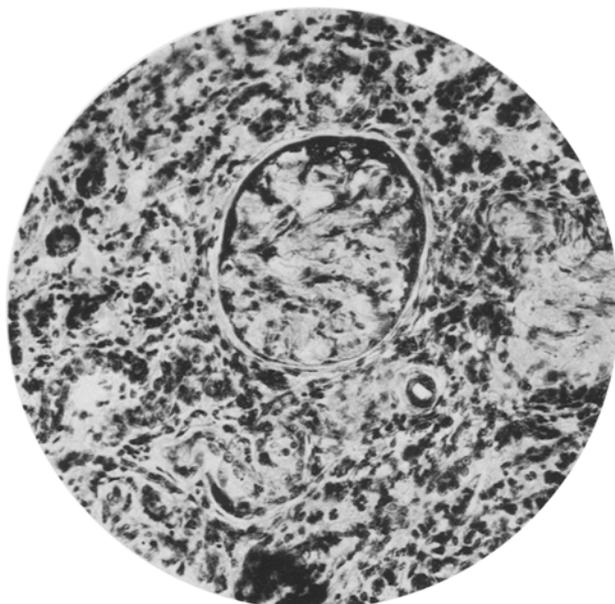


Abb. 2. Fall 6, Hämatoxylin-Sudan, 160fache Vergrößerung. Hochgradige Amyloidose eines Glomerulus mit sichelförmiger Fettablagerung im Kapselraum. Das Fett ist zum Teil doppeltbrechend.

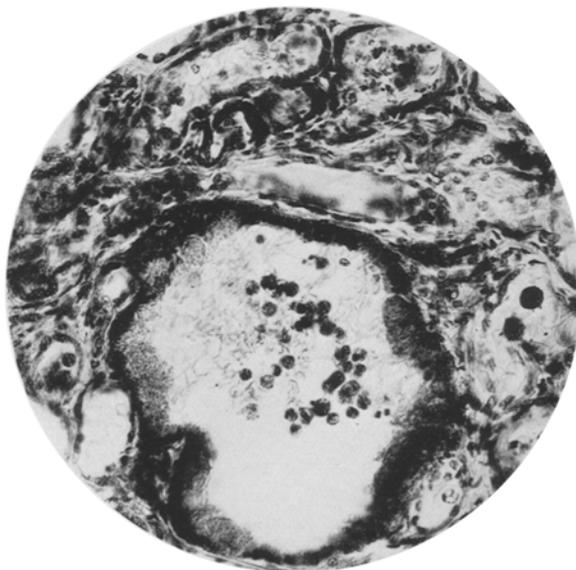


Abb. 3. Fall 6, Hämatoxylin-Sudan, 160fache Vergrößerung. Stark erweiterte gewundene Kanälchen mit vorwiegend basaler Verfettung. Das Fett ist größtenteils doppeltbrechend. In den Lumina teils lipoidverfettete Leukocyten und Epithelien.

Glomeruli; in den eingesunkenen Abschnitten atrophische und untergegangene Kanälchen und zahlreiche dichtgelagerte Glomeruli. Glomeruli alle hochgradig verändert, sind diffus mit Amyloid beladen. In den erhabenen Rindenteilen ihr Bau meist noch deutlich erhalten, wenn auch die Schlingen vielfach miteinander verklumpt, ihre Lichtungen noch reichlich mit roten Blutzellen gefüllt. In den Kapselräumen dieser Glomeruli stellenweise sichelförmige Fettablagerungen (Abb. 2). In den eingesunkenen Rindenabschnitten die Glomeruli in zusammenhängende Amyloidschollen umgewandelt. Gelegentlich in ihnen noch ein weit offenes Gefäß, so daß man den Eindruck gewinnt, daß selbst diese Glomeruli noch

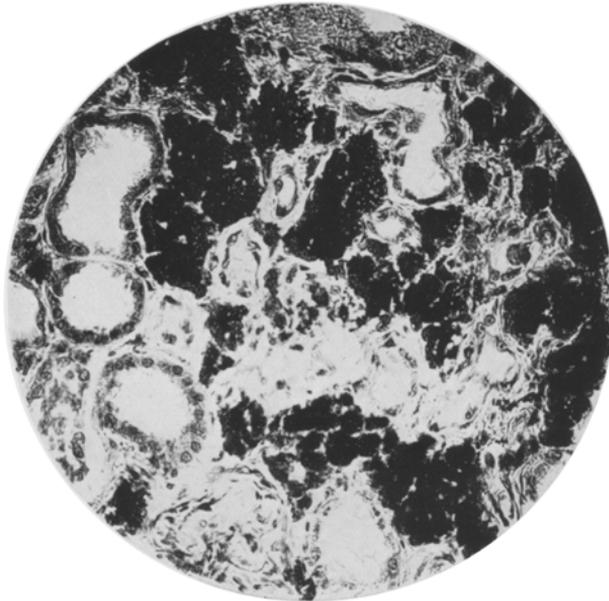


Abb. 4. Fall 6, Hämatoxylin-Sudan, 130fache Vergrößerung. Hochgradige interstitielle Lipoidverfettung. Die lipoidhaltigen Zellen sind wie Epithelien gelagert. Auch die Tubulusepithelien sind größtenteils lipoidhaltig.

für Blut durchgängig sind. Auch in der Wand der Arteriolen überall Amyloid, doch hier an Massigkeit zurücktretend. Methylviolettreaktion positiv. — Auch die Kanälchen von sehr wechselndem Verhalten. Die Epithelien der Hauptstücke zum Teil stark abgeflacht, an anderen Stellen vergrößert und hyalin-tropfig entartet. Einige Kanälchen auch nekrotisch. Überall in den Kanälchen herdförmige Fettablagerungen. Das Fett ganz unregelmäßig in den Epithelien verteilt, liegt teils basal und teils diffus angeordnet und sowohl in geschwollenen als auch in abgeflachten und hyalin-tropfig entarteten Epithelien. *Überall reichlich doppeltbrechende Lipide.* In den Kanälchen zahlreiche homogene Zylinder und abgestoßene und verfettete Zellen (Abb. 3). — Zwischengewebe besonders in den eingesunkenen Rindenabschnitten erheblich verbreitert und *massenhaft mit doppeltbrechenden Lipoiden beladene Zellen* enthaltend. Diese Zellen teils spindelig wie Histiocyten gebaut, teils vom Bau der Pseudoxanthomzellen. Diese vielfach noch wie Epithelien gelagert (Abb. 4) und stellenweise sogar von einer ringförmigen Bindegewebsschicht umgeben. Alle Übergänge von untergehenden Kanälchen zu Pseudoxanthomzellen. — Die größeren Arterien mit mäßig elastisch-hyperplastischer Intima.

Fassen wir unsere Befunde noch einmal kurz zusammen, so können wir feststellen, daß 5 unserer 6 Fälle von Glomerulonephritis und Amyloidnephrose mit einer mehr oder weniger schweren degenerativen Verfettung und hyalin-tropfigen Entartung kompliziert waren; und zwar waren diese Veränderungen im allgemeinen um so ausgedehnter, je schwerer die Glomeruli erkrankt waren. Und doch ließ sich keine gesetzmäßige Abhängigkeit der Kanälchenentartung von der Glomeruluserkrankung feststellen. Im Fall 3 z. B. war überhaupt keine sichere Epithelentartung nachweisbar, obgleich die Glomeruli und Arteriolen eine hochgradige Amyloidose zeigten und etwa die Hälfte der Glomeruli blutleer waren. Im Fall 5 andererseits fand sich eine hochgradige Epithelentartung trotz nur sehr geringer Amyloidose. Daraus geht hervor, daß die degenerative Verfettung und hyalin-tropfige Entartung auch bei der Amyloidnephrose unmöglich von der Erkrankung oder Durchblutung der Glomeruli abhängen kann, und daß auch hierbei Ernährungsstörungen höchstens eine untergeordnete Rolle spielen. Ich glaube deshalb annehmen zu müssen, daß die Tubulusdegeneration bei der Amyloidnephrose ebenso wie bei der Glomerulonephritis auf direkte toxische Einflüsse zurückgeführt werden muß (*Fahr*) und daher als eine die Glomeruluserkrankung komplizierende primäre Nephrose vom 2. Intensitätsgrad aufzufassen ist.

Was nun die Lipoidverfettung betrifft, so können wir bestätigen, daß man bei der Glomerulonephritis und Amyloidnephrose alle Übergänge von der einfachen Verfettung zur Lipoidverfettung findet. Die Lipoidablagerung war bei unseren Fällen um so ausgedehnter, je schwerer die einfache Verfettung war (s. die Fälle in Reihenfolge 3, 4, 1, 5, 2, 6). Im Fall 6 war die Lipoidverfettung sogar so hochgradig, daß man fast von einer diffusen Lipoidverfettung reden konnte. Nur in diesem letzten Fall war auch klinisch der lipoidnephrotische Symptomenkomplex beobachtet worden. Ich glaube deshalb, daß *Fahr* recht hat, wenn er annimmt, daß sich der lipoidnephrotische Einschlag aus einer primären Nephrose entwickelt und somit gewissermaßen eine der Ausgangsmöglichkeiten des 2. Grades darstellt. Ob es sich hierbei aber um einen zwangsläufigen Ablauf handelt, in dem Sinne, daß jeder 2. Grad bei genügend langer Dauer zu einem lipoidnephrotischen Einschlag werden muß, müssen wir dahingestellt sein lassen. Die klinischen Beobachtungen, daß es gewissermaßen 2 Typen von Nephritiden und Amyloidnephrosen gibt, von denen die einen von Anfang an durch Neigung zur Wassersucht charakterisiert sind und die anderen während ihres ganzen Verlaufs keine nennenswerten Ödeme zu haben brauchen, sprechen mehr dafür, daß es sich beim lipoidnephrotischen Einschlag nicht um eine reine Nephrose vom 2. Grad handelt, sondern daß noch etwas Besonderes dazu kommen muß. Dafür spricht auch der Befund, daß diese Fälle wohl stets mit einer Cholesterinämie einhergehen und anatomisch neben der herdförmigen degenerativen Verfettung meist auch eine stärkere,

mehr oder weniger diffuse Lipoidverfettung aufweisen. Zwar waren die doppeltbrechenden Fette, welche wir in Fall 1, 5 und 2 beobachtet haben, zweifellos nur deswegen zur Ablagerung gekommen, weil die Epithelien degenerativ verfettet waren. Bei den Fällen mit dem lipoidnephrotischen Symptomenkomplex, wie bei unserem Fall 6, dürfen wir aber außerdem — auf Grund der Cholesterinämie und der stärkeren Lipoidverfettung — auch eine infiltrative Lipoidverfettung annehmen, d. h. eine Cholesterinspeicherung infolge Cholesterinämie ganz entsprechend der Fettspeicherung infolge Lipämie wie bei Diabetes. Wir dürfen uns deshalb jenen Forschern anschließen, welche in dem lipoidnephrotischen Einschlag eine gemischte Nephrose sehen, d. h. eine *Verbindung einer primären und sekundären Tubulonephrose*.

Was nun die *Lipoidnephrose* betrifft, so liegt bei der großen Übereinstimmung ihres klinischen und anatomischen Befundes mit dem des lipoidnephrotischen Einschlags nichts näher als anzunehmen, daß wir auch hier eine gemischte Nephrose vor uns haben. Daß es sich hierbei nicht einfach um eine sekundäre Nephrose infolge Cholesterinämie handelt, wie besonders *Löwenthal* angenommen hat, geht schon daraus hervor, daß es bei Cholesterinämie allein überhaupt nicht zur Lipoidnephrose kommt. Ich erinnere nur an den Diabetes oder an die akute gelbe Leberatrophie, bei der es sogar zu einer diffusen Cholesterinverfettung der Nieren kommen kann, ohne daß sich die klinischen oder anatomischen Zeichen einer Lipoidnephrose entwickeln (*M. B. Schmidt*). Die Frage, ob die Lipoidnephrose eine Erkrankung eigener Art ist oder ob sie aus einer akuten Nephrose vom 2. Grad oder gar aus einer sehr mild verlaufenden Glomerulonephritis hervorgeht, wie manche Forscher glauben, können wir heute noch nicht sicher entscheiden. Die gegen eine entzündliche Entstehung sprechenden Befunde sind von *Fahr* ausführlich erörtert worden. Gegen die Entstehung aus einer akuten Nephrose spricht besonders die Tatsache, daß selbst von einem so erfahrenen Kliniker wie *Volhard* niemals Übergänge von einer akuten Nephrose zur Lipoidnephrose gesehen worden sind. Wie dem auch sein mag, wir dürfen jedenfalls schließen, daß wir es hier mit primären Entartungsvorgängen einerseits und infiltrativen Speichervorgängen andererseits zu tun haben. Wir müssen deshalb auch der Lipoidnephrose wie dem lipoidnephrotischen Einschlag eine Sonderstellung unter den Tubulonephrosen einräumen und sie den primären und sekundären Tubulonephrosen als *gemischte Tubulonephrosen* an die Seite stellen.

Zusammenfassung.

Auf Grund der bisherigen Erfahrungen und eigener Untersuchungen erscheint es zweckmäßig, folgende Einteilung der Nephrosen vorzunehmen:

A. *Tubulonephrosen*.

1. Primäre Tubulonephrosen: a) Trübe Schwellung (1. Grad), b) hyalintropfige Entartung und degenerative Verfettung (2. Grad), c) Nekrose (3. Grad).

2. Sekundäre Tubulonephrosen: a) Nephrose durch Fettinfiltration, b) Nephrose durch Hämoglobininfiltration, c) Nephrose durch Galleninfiltration usw.

3. Gemischte Tubulonephrosen (primär plus sekundär) (Lipoidnephrose).

B. *Glomerulonephrosen* mit oder ohne lipoidnephrotischen Einschlag (Amyloidnephrose).

Schrifttum.

Aschoff, L.: Kritisches zur Lehre von der Nephritis und den Nephropathien. Med. Klin. **9**, 18 (1913). — Über den Begriff der „Nephrosen“ und „Sklerosen“. Dtsch. med. Wschr. **43**, 1345 (1917). — Über Nierenerkrankungen mit *Brightsem* Symptomenkomplex. Med. Klin. **23**, 1477 (1927). — *Bohnenkamp, H.*: Zur Frage der Nephrosen. Virchows Arch. **236**, 380 (1922). — *Ehrlich, W.*: Lipoid nephrosis of unusual duration. Arch. int. Med. **45**, 749 (1930). — Die Nierenerkrankung bei *Bence-Jonesscher* Proteinurie. Z. klin. Med. **121**, 396 (1932). — *Fahr, Th.*: Über Nephrosen. Dtsch. Arch. klin. Med. **125**, 66 (1918). — Beiträge zur Frage der Nephrose. Virchows Arch. **239**, 32 (1922). — Pathologische Anatomie des Morbus Brightii. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie (*Henke-Lubarsch*). Bd. 6, 1. T. Berlin 1925. — *Groll, H.*: Untersuchungen zur Frage der trüben Schwellung. Krkh.forsch. **5**, 126 (1927). — *Loewenthal, K.*: Zur Frage der Lipoidnephrose. Virchows Arch. **261**, 109 (1926). — Weitere Beiträge zur Frage der Lipoidnephrose. Beitr. path. Anat. **79**, 497 (1928). — *Munk, F.*: Zur Pathogenese der nephrotischen Schrumpfnieren. Virchows Arch. **226**, 81 (1919). — Pathologie und Klinik der Nierenerkrankungen. Berlin-Wien 1925. — *Schmidt, M. B.*: Über Stoffwechselfvorgänge bei akuter gelber Leberatrophie. Beitr. path. Anat. **69**, 222 (1921). — *Suzuki, T.*: Zur Morphologie der Nierensekretion. Jena 1912. — *Thannhauser, S.* u. *E. Krauß*: Über eine degenerative Erkrankung der Harnkanälchen (Nephrose) bei *Bence-Jonesscher* Albuminurie mit Nierenschwund (kleine, glatte, weiße Niere). Dtsch. Arch. klin. Med. **133**, 183 (1920). — *Van Slyke, D. D.* u. Mitarbeiter: Observations on the courses of different types of *Bright's* disease, and on the resultant changes in renal anatomy. Medicine **9**, 257 (1930). — *Volhard, F.*: Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. Handbuch der inneren Medizin (*Mohr und Stachelin*), Bd. 6. Berlin 1931. — *Volhard, F.* u. *Th. Fahr*: Die *Bright'sche* Nierenerkrankung. Berlin 1914.
