

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Deutschen Karls-Universität
in Prag [Vorstand: Prof. Dr. H. Hamperl].)

Intercapilläre Glomerulussklerose bei Diabetes mellitus.

Von
Walter H. Günther.

Mit 2 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 10. Januar 1941.)

Die intercapilläre Glomerulussklerose scheint im deutschen Schrifttum wenig bekannt zu sein. Wir nehmen dies zum Anlaß, um das anscheinend seltene, aber histologisch gut gekennzeichnete Bild der fortgeschrittenen intercapillären Glomerulussklerose an Hand eines gelegentlich beobachteten Falles zu beschreiben.

Nach *Kimmelstiel* und *Wilson* entwickelt sich diese besondere Art der sklerotischen Veränderungen im Glomerulus häufig — wenn nicht ausschließlich — bei Diabetes mellitus. (Bei mehr als 8 veröffentlichten Fällen war Diabetes mellitus vorhanden und bei 2 weiteren Fällen konnte derselbe nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.) Sie stellten den Begriff der intercapillären Glomerulussklerose auf und konnten deren histologisches Erscheinungsbild gut von den Spätveränderungen der intracapillären Glomerulonephritis (*Fahr*) und der extracapillären Glomerulonephritis trennen.

Die *intercapilläre* Glomerulussklerose lokalisiert sich als rein degenerativer Prozeß im intercapillären Bindegewebe, meist im Zentrum des Glomerulus oder in den Zentren einzelner Schlingen. Sie führt zur Verbreiterung des intercapillären Zwischengewebes und verengt dadurch das Capillarlumen. Die Capillarwände sind an ihrer gegen das Kapsellumen zugewendeten Seite scharf zu sehen.

Die *intracapilläre* Glomerulonephritis (*Fahr*) ist in ihrem Frühstadium durch das vermehrte Auftreten von Leukocyten in den Capillaren und durch die verdickte Schlingenwand leicht von der intercapillären Glomerulussklerose zu trennen. Schwierigkeiten treten erst im subchronischen Stadium auf, da sich dann manchmal eine ähnlich lokalisierte Hyalinisierung findet, wie die oben erwähnte. „Allmählich verkleben die geschwollenen Schlingen miteinander, hyalinisieren . . ., so daß im Inneren der Glomeruli kleinere oder größere hyaline Bildungen auftreten“ (*Fahr*). Diese hyalinen Bildungen sind meist landkartenartig. Ein gutes Unterscheidungsmerkmal gegenüber der intercapillären Glomerulussklerose ist nach *Kimmelstiel* und *Wilson* in diesem Stadium die Aufsplitterung, Verbreiterung und dadurch bedingte Unklarheit des Grundhäutchens der

Capillaren. Meist sind alle Capillaren eines Glomerulus an dieser Veränderung beteiligt.

Bei der *extracapillären* Glomerulonephritis kommen zur Leukocytenvermehrung, wie sie bei der vorhergenannten Form auftritt, noch desquamierende Prozesse im Epithel der Glomeruli, deren Auswirkung auch noch im subchronischen und chronischen Stadium als „Halbmonde“ zu finden sind. Die Abtrennung dieser Veränderung von der intercapillären Glomerulussklerose wird also keine besonderen Schwierigkeiten bereiten. Daß Kombinationen und fließende Übergänge zwischen den genannten Prozessen vorkommen können, ist selbstverständlich nicht auszuschließen.

Eigener Fall: 63 Jahre alte Frau, angeblich bis zum 48. Jahr nie krank; von diesem Lebensjahr an müde und ständig durstig. Der Arzt stellte Diabetes mellitus fest; ständiges Hautjucken, innerhalb der letzten 15 Jahre 20 kg Gewichtsverlust. In letzter Zeit Atembeschwerden und Herzklopfen. Zustand: 13. 6. 39. Blasse Frau, Herzgrenzen normal, über der Aorta leises systolisches Geräusch. Pulsfrequenz 100, RR 200/124 mm Hg, Patellarsehnenreflex und Achillessehnenreflex beiderseits abgeschwächt. Harn: Zucker 4,2%, Aceton stark positiv, Acetessigsäure positiv, Eiweiß stark positiv, Indican positiv. Bei Diät und therapeutischen Maßnahmen sinkt der Blutzucker innerhalb eines Monats von 385 mg-% auf 150 mg-%. 15. 12. 39. Schwere Gallensteinkoliken. Kohlehydrattoleranz sehr gering, reichlich Zucker im Harn, 2,1 g, manche Tage bis 20 g. Die Eiweißausscheidung manchmal 86 g bei 52 g Eiweißzufuhr. Nichtbeachtung der Diätvorschriften. 22. 12. 39. Atemnot, Schwächegefühl, Durst, Gehbeschwerden und Verstopfung. Gallenblasengegend druckempfindlich, ebenso die großen Nervenstämme der unteren Extremitäten. Harn: Eiweiß nach *Eßbach* 5,5⁹/₁₀₀, Zucker 26 g täglich, Aceton negativ, Urobilin negativ, reichlich Leukocyten, Coli, Epithelien und hyaline Zylinder. Blutzucker 338 mg-%. In der nächsten Zeit steigt der Blutzucker wieder bis 395 mg-%. Aceton im Harn. Inkontinenz, Kreislaufschwäche, Atemnot, Ödem der unteren Extremitäten. Anasarka der Bauchdecken und besonders der linken Lenden- und Hüftgelenksgegend. Trotz Strophanthinbehandlung kein Schwinden des Ödems. 13. 10. 40. Tod an Kreislaufschwäche.

Klinische Diagnose: Diabetes mellitus, Cholelithiasis.

Pathologisch-anatomische Diagnose (Prot.-Nr. 925/40): Arteriosklerose der Nieren. Hypertrophie und Dilatation der linken Herzkammer. Geringe Coronarsklerose und geringe Lipidsklerose der Bauchaorta. Stauung und Verfettung der Leber. Etwas erweichte hyperplastische Milzschwellung. Tuberkulöse Pleuritis links mit 800 ccm Exsudat. Kompressionsatelektase der linken Lunge. Lungenödem. Anämie des Gehirns. Hydrocephalus internus. Struma colloidales nodosa. Chronische Cholecystitis mit Solitärstein. Narben an der Portio. Breitbasiger Polyp am inneren Muttermund. Endometritis cystica. Schleimhautpolyp im Cecum. Nieren: Makroskopisch weicht der Befund von der einer gewöhnlichen Granularatrophie nicht ab, zu vermerken wäre höchstens eine ausgeprägte Gelbfärbung der Höcker. Auf der Schnittfläche das Nierengewebe blaßgelblich.

Histologisch: Ausgeprägte Sklerose der Arteriolen mit starker Hyalinisierung, besonders der Vasa afferentia. Stellenweise sieht man, daß sich diese Hyalinisierung in den Glomerulus in Form hyaliner Balken zwischen den Capillaren fortsetzt, meist bis in die Peripherie des Glomerulus. Nicht alle Glomeruli zeigen jedoch dieses Bild: Manchmal ist die Wand des Vas afferens bis zur Einmündung in den Glomerulus mächtig verdickt, das Hilusgebiet weist aber nur eine geringgradige

hyaline Verbreiterung des intercapillären Bindegewebes auf. Die Peripherie solcher Glomeruli zeigt dagegen öfters wieder stärkere Hyalinablagerung. Das Hyalin findet sich im intercapillären Bindegewebe, das den auf- und absteigenden Ast je einer Schlinge mehr oder minder weit auseinander hält. Die Schlingen umschließen von ihrem Ursprung bis zu ihrer Spitze eine schmalere oder breitere birnförmige hyaline Masse. Oft sieht man mehrere Schlingen nebeneinander liegen, deren Bindegewebe zwischen auf- und absteigendem Ast der Schlingencapillare hyalinisiert ist. Die hyalinen Massen dieser Schlingen erinnern gewissermaßen an Trommelschlägel (Abb. 1). An der Peripherie mancher Glomeruli trifft man auf runde, wie Querschnitte von Kugeln anmutende, homogene Gebilde. Färberisch erweisen sich auch

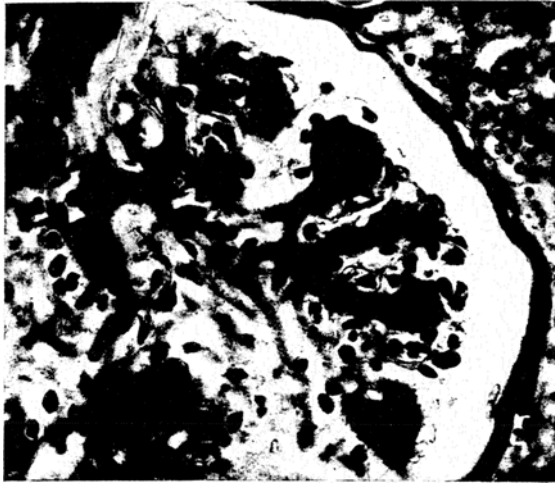


Abb. 1. Intercapilläre Hyalinablagerung mehrerer nebeneinander liegender Capillarschlingen im Glomerulus. Silberimprägnation nach Foot.

diese Gebilde als Hyalin. (Hämatoxylin-Eosin: rosa, Masson: blau, van Gieson: rot, Silberimprägnation nach Foot: braun bis schwarz, keine Metachromasie mit Gentianaviolett, Sudan: diffuse Rotfärbung und rote Tröpfchen.) Man findet sie manchmal in der Einzahl, meist jedoch in der Mehrzahl im Glomerulus (Abb. 2). Die kleineren besitzen noch nicht die drehrunde Gestalt wie die größeren und zeigen im Hyalin eingebettet Zellkerne, die Anzeichen des Kernunterganges erkennen lassen. Die runden hyalinen Gebilde werden immer von einer Capillare umschlungen. Die Capillaren zeigen ein deutliches Lumen, meist mit roten Blutkörperchen. Die gegen das Zentrum des Glomerulus gerichtete Seite der Capillarwand ist stets mit der hyalinen Masse verbacken, während die gegen das Kapsellumen gerichtete Seite der Wand scharf, einfach, nicht verbreitert und nicht aufgesplittert ist. Die gut ausgebildeten größeren Kugeln, welche oft die Hälfte des Glomerulusdurchmessers einnehmen, haben meist ein kernfreies Zentrum, jedoch an ihrer Peripherie 2 oder auch 3 konzentrische Schichten platter Kerne. Manchmal ist das kugelförmig abgelagerte Hyalin an der Peripherie der Kugel zwiebelschalenartig geschichtet. Bei großen Kugeln haben die Capillaren ein sehr enges Lumen oder sind zusammengedrückt. Vereinzelt sahen wir den runden Gebilden strotzend mit Blut gefüllte, aneurysmatisch erweiterte Capillaren aufsitzen. Das äußere Blatt der Bowmanschen Kapsel ist durch hyaline Massen verdickt, die unter den

Kapselepithelzellen liegen. Stellenweise reichen die hyalinen Kugeln bis an das äußere Kapselblatt. An solchen Stellen ist dieses beträchtlich verdickt, wie aufgequollen. manchmal findet man beide, hyalin verbreitertes äußeres Kapselblatt und hyaline Kugel zu einer Masse verschmolzen. Zwischen normalen oder wenig veränderten Glomeruli trifft man auch vollkommen verödete. Das interstitielle Bindegewebe ist vermehrt und mit zahlreichen kleinsten Fetttropfen bestäubt. Herdförmige Rundzelleninfiltrate aus Plasmazellen und Lymphocyten bestehend, zusammen mit verödeten Glomeruli und Resten zugrunde gegangener Kanälchen sind besonders in der Rinde nicht selten. Anliegend solchen Gebieten findet man stets stark hypertrophische Kanälchen, meist Tubuli contorti, deren Epithelien



Abb. 2. Zwei intercapillär entstandene hyaline Kugeln im Glomerulus als Produkt der intercapillären Glomerulussklerose. Hyalinablagerung unter dem Epithel des äußeren Kapselblattes. Hämatox.-Eosin.

verfettet sind. Die Epithelien der ab- und aufsteigenden Schleifenschenkel und der Ausführungsgänge sind mit Fetttropfen angefüllt.

In unserem Falle von intercapillärer Glomerulussklerose finden wir neben den von *Fahr* angegebenen Möglichkeiten der Ausbreitung der hyalinisierenden Glomerulusveränderungen, nämlich Übergreifen des Hyalinisierungsprozesses von den Vasa afferentia auf den Glomerulus oder Ausgehen der Glomerulusverödung von der Kapsel, noch eine weitere, zwischen auf- und absteigendem Ast einer Capillarschlinge beginnende Form. Die dritte von *Fahr* erwähnte Möglichkeit, daß Capillarschlingen kollabieren, veröden und hyalinisieren, konnten wir stets in den Glomeruli mit weit fortgeschrittener intercapillärer Glomerulussklerose beobachten, nur wird anscheinend dabei die Capillare von den hyalinen Massen zusammengedrückt, während *Fahr* für die dritte von ihm erwähnte Möglichkeit einen Kollaps infolge Ischämie annimmt. Daß es sich bei der intercapillären Glomerulussklerose um eine selbständige Form der Hyalini-

sierung handelt, ist durch Ausschließen der von *Fahr* erwähnten Möglichkeiten leicht zu erkennen. Es besteht weder ein gesetzmäßiger Zusammenhang der hyalinen Massen über das Hilusgebiet zum Vas afferens, noch zum äußeren Kapselblatt, noch sind die Capillaren primär kollabiert.

Betrachtet man die verschiedenen beschriebenen Zustandsbilder und ordnet sie nach der Menge des abgelagerten Hyalins, so kommt man zu folgender Vorstellung von der *Entstehung der intercapillären Glomerulussklerose*. Das Hyalin wird im bindegewebigen Gerüst der einzelnen Capillarschlingen abgelagert. Nach *v. Möllendorff* findet sich Bindegewebe zwischen auf- und absteigendem Schenkel je einer Capillarschlinge, das die beiden Schenkel miteinander verbindet. Nicht genau zu entscheiden ist, ob das Hyalin sich nur in diesem Bindegewebe niederschlägt oder ob gleichzeitig auch die Zellen des Innenblattes der *Bowmanschen* Kapsel mit einbezogen werden. Öfter hat man den Eindruck, als ob dies geschehe. Sicher ist nur, daß Zellkerne ganz dicht von hyalinen Massen umschlossen werden. Bei den Frühstadien der intercapillären Glomerulussklerose glauben wir, in den hyalinen Massen auch einige Male Zellgrenzen gesehen zu haben.

Nimmt die Veränderung ihren Fortgang, so sterben scheinbar die im Inneren des hyalinen Gebildes liegenden, wahrscheinlich dem Bindegewebe angehörenden Zellkerne ab, die mehr am Rand gelegen werden zusammengedrückt. Nimmt die Hyalinabscheidung größere Ausmaße an, so wird auch der Druck in einem von einer Capillarschlinge umschlossenen Gebiet größer. Der Widerstand, den die Capillaren diesem Druck entgegensetzen, scheint an allen Seiten gleich zu sein und diese weichen deshalb an allen Seiten gleichmäßig aus. Dadurch kommt es zu einer gleichmäßigen, konzentrischen Hyalinablagerung in dem von der Capillarschlinge eingeschlossenen Gebiet. Das Ausweitungsvermögen der Capillarschlingen ist aber begrenzt und kann nur bis zu einem bestimmten Zustand gesteigert werden, nämlich sobald die Capillarschlingen das größtmögliche Gebiet umfassen. Dieses hat die Form eines Kreises. Weiter kann die Ausweitung nur noch auf Kosten der Capillarlichtung vor sich gehen, d. h. diese wird zusammengedrückt. Daß der Druck ständig zunimmt, sieht man auch an den immer platter werdenden Kernen, die in konzentrischen Schichten die hyalinen Kugeln umgeben. Man hat den Eindruck, als ob dies die Kerne des inneren Kapselblattes und die Endothelzellkerne der Capillaren wären. *Fahr* beschreibt Kernvermehrungen am Rande hyalinisierter Glomeruluspartien und setzt diese in Analogie zu der Infiltration am Rande eines Infarktes. Wir sind nicht der Ansicht, daß es sich in unserem Falle um eine solche Kernvermehrung handelt. Die Kernvermehrung ist nur eine scheinbare. Die Kerne, die früher gleichmäßig im Gebiete zwischen auf- und absteigendem Schlingenschenkel verteilt waren, sind nun gegen die Capillare gepreßt und zusammengeschoben. Schließlich scheinen auch diese Kerne abzusterben und übrig

bleiben rein hyaline Kugeln, deren Gestalt auch noch später in vollkommen hyalin umgewandelten Glomeruli zu erkennen ist. Geht die Hyalinablagerung aus irgendwelchen Gründen nicht gleichmäßig an allen Stellen in dem von einer Capillare umschlossenen Gebiete vor sich, so kann es vorkommen, daß der absteigende Ast einer Schlinge früher zusammengeedrückt wird als der aufsteigende. Der Blutabfluß ist somit verhindert. Es wird zu einer Blutstauung in dieser Schlinge kommen, die als Folge eine aneurysmatische Erweiterung derselben nach sich zieht. Dadurch kommt ein Bild zustande, das auch *Hückel* beschrieben hat: Blutkappen, die hyalinen Kugeln aufsitzen. *Hückel* betrachtet diese Aneurysmenbildung als das Primäre, als Folge einer Schädigung eines Schlingenabschnittes. Nach seiner Meinung werden Eiweißmassen aus dem Blute in das Capillargrundhäutchen eingepreßt, und zwar nur an der gegen das Zentrum des Glomerulus gerichteten Seite des Aneurysmas, da hier ein gewisser Widerstand herrscht. An der gegen das Kapsellumen gerichteten Seite werden die Eiweißmassen zwanglos hindurchgepreßt. *Hückel* glaubt, daß nun durch anschließende Verödung und Hyalinisierung des Aneurysmas die kugeligen, hyalinen Gebilde entstehen.

Wir sind eher der Ansicht, daß die *Aneurysmenbildung* etwas *Sekundäres* ist und wie schon oben geschildert zustande kommt. Daß *Hückel* ein Bild eines Schlingenaneurysmas zeigt, noch ohne benachbarte hyaline Niederschlagsbildung, spricht nicht unbedingt gegen die von uns angenommene Entstehungsweise. Solche Bilder könnten durch die Schnittführung zustande kommen, da die kleinen Aneurysmen oft etwas seitlich an den hyalinen Kugeln, nicht immer genau dem Hilus des Glomerulus gegenüber, zu finden sind. Wir sind daher der Meinung, daß der von *Hückel* beschriebene Fall sich ohne weiteres in die Gruppe der intercapillären Glomerulussklerosen einordnen läßt. Jedenfalls sehen wir die Bildung der hyalinen Kugeln als eines der auffälligsten Merkmale der intercapillären Glomerulussklerose an.

Daß es eine *primäre Entstehung von Schlingenaneurysmen* durch toxische Schädigung der Capillarwand gibt, unterliegt wohl keinem Zweifel, da solche Aneurysmen auf experimentellem Wege durch Injektion verschiedener Toxine (Diphtherietoxin, Schlangengift u. a.) erzeugt werden konnten. *F. Roth* beobachtete Schlingenaneurysmen ohne besonders auffällige Hyalinabscheidung im Glomerulus. Nach seiner Meinung kommen solche Gefäßveränderungen durch das Zusammenwirken mehrerer Komponenten, wie Toxinwirkung, Antigen-Antikörperreaktion, Kreislaufverhältnisse und physikalische Momente zustande. In diesem Falle scheint die Aneurysmenbildung eine grundsätzlich andere zu sein, als bei der intercapillären Glomerulussklerose.

Klinisch weist unser Fall dieselben Merkmale auf, wie die von *Hückel* sowie von *Kimmelstiel* und *Wilson* beschriebenen Fälle: Ein langdauernder

Diabetes mellitus, Albuminurie, ferner sind Zeichen kardialer Dekompensation vorhanden. Ödeme waren ebenfalls nachweisbar, jedoch ließ sich nicht mit Sicherheit feststellen, ob diese als rein kardial zu betrachten wären oder auf den nephrotischen Einschlag zurückgingen. Histologisch läßt sich jedenfalls ein nephrotischer Einschlag in der starken Verfettung sämtlicher Epithelien der Harnkanälchen erkennen.

Zusammenfassung.

Ein Fall intercapillärer Glomerulussklerose (*Kimmelstiel und Wilson*) wird mitgeteilt. Die klinischen Merkmale: Hypertonus, langdauernder Diabetes mellitus und Albuminurie waren vorhanden, desgleichen Ödeme. Als kennzeichnend für diese Art von Glomerulussklerose wird die Bildung hyaliner Kugeln in den Schlingen angesehen.

Schrifttum.

Fahr: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie von *F. Henke* und *Lubarsch*, Bd. 6/1, S. 156. 1925. — *Hückel*: Verh. dtsch. path. Ges. 31, 392 (1929). — *Kimmelstiel und Wilson*: Amer. J. Path. 12, 83 (1936). — *Möllendorff, v.*: Z. Zellforsch. 11, 46 (1930). — *Roth, F.*: Frankf. Z. Path. 53, 532 (1939).
