

(Aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie Düsseldorf  
[Direktor: Prof. Dr. P. Huebschmann].)

## Lipoideiweißkristalle im interstitiellen Gewebe der Niere.

Von

Dr. Otto Fresen.

Assistent am Institut.

Mit 9 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 12. September 1941.)

Die Frage nach der Ätiologie und der Pathogenese der Veränderungen in der menschlichen Niere bei dem Krankheitsbilde, das wir im Anschluß an *Fr. v. Müller*, *Volhard* und *Fahr* als Nephrose bezeichnen, ist auch noch heute akut; umso mehr, als ihre jüngste experimentelle Bearbeitung immer mehr wichtige Punkte dafür aufzeigen konnte, daß die bislang vornehmlich von *Fahr* inaugurierte Auffassung von der Nephrose als einer „primär degenerativen Erkrankung“ einer anderen weichen muß, welche die Veränderungen des gesamten Nephrons als Folge einer Permeabilitätsstörung der Glomeruli erklärt. In Deutschland war es vor allem *Randerath*, der darauf hinwies, daß die pathologischen Bilder der Harnkanälchenepithelien nur verstanden werden können unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Funktion des Glomerulus als dem krankhaften Ausscheidungsort der in den Kanälchenepithelien auftretenden ortsfremden Körper. Die Ansicht, daß den nephrotischen Veränderungen eine primäre Degeneration eignet (*Fahr*), oder aber diese der Ausdruck einer Sekretion der Harnkanälchenepithelien (*Terbrüggen*) sind, muß nun zugunsten ihrer resorbierenden Eigenschaften fallengelassen werden. Der bisherigen Einteilung der Nephrosen konnte an sich schon keine übereinstimmende Auffassung des Krankheitsgeschehens zugrunde liegen, da entsprechend der Definition zwischen den einfachen Formen, die die Veränderungen im Bereiche des Eiweißstoffwechsels im Sinne der trüben Schwellung (albuminöser Degeneration), der hyalintropfigen Entmischung und der Fettspeicherung im „regressiven Sinne“ umfassen, und den bestimmt charakterisierten Nephrosen unterschieden werden mußte, wobei es für die letzteren ohne Zweifel war, daß die Veränderungen nicht allein von der Niere her zu erklären waren. Die pathologischen Erscheinungen in den Nieren bilden hier eben nur Teilbilder eines im Gesamtkörper sich abspielenden Krankheitsgeschehens. *Fahr* nimmt daher für die Pathogenese der Lipoid- und Amyloidnephrose einen primär degenerativen und einen infiltrativen Vorgang an. Für den infiltrativen macht er eine Stoffwechselstörung verantwortlich, in der er auch für die

Ätiologie der Speicherungsnephrosen, aber hier in rein quantitativer Hinsicht als „relatives Nierengift“, die Hauptursache erblickt. Für die Speicherungsnephrosen war es also klar, daß die in den Harnkanälchen auftretenden Stoffe von außen auf dem Blutwege an die Niere herangebracht sein mußten (z. B. lipämische Nephrose bei Diabetes mellitus). Nicht so verständlich blieb die Genese der einfachen und auch der bestimmt charakterisierten Nephrosen. Die rein morphologischen Befunde stellten sich den mannigfältigen Theorien der Harnbereitung und —-ausscheidung in den Weg, die den einzelnen Abschnitten des Nephrons bestimmte Funktionen zusprachen. Wir wollen im Verlaufe der Betrachtung über die Entstehung der krankhaften Veränderungen, die wir bei einer Glomerulonephritis zu beobachten Gelegenheit hatten, darauf zurückkommen und die Frage stellen, inwieweit die Auffassung von der glomerulären Filtration und tubulären Rückresorption die Pathogenese klärt. Die Befunde, welche schon vor 2 Jahren erhoben wurden, konnten erst jetzt zur abschließenden Bearbeitung gebracht werden.

Am 12. 4. 39 kam am Institut die Leiche einer 48 Jahre alten Frau zur Obduktion (S-Nr. 431/39), die nach klinischer Diagnose in einem Coma uraemicum gestorben war. Die pathologisch-anatomischen Befunde bestätigten die Annahme der Klinik. Neben Schrumpfnieren (Gesamtgewicht 160 g bei einem Sollgewicht von 240,48 g) mit den charakteristischen Zeichen einer Urämie — urämischer Magen-Darmkatarix, fibrinöse Pleuritis beiderseits — bestanden starke Hypertrophie des gesamten Herzens (610 g), insbesondere der linken Kammerwand (22 mm), schwere Atherosklerose der Aorta und der Coronararterien, Herzmuskelschwülen, Atherosklerose der Gehirnarterien mit multiplen kleinen, pigmentierten Erweichungs-herden in den linken Stammganglien, chronische katarrhalische Tracheobronchitis, umfangreiche konfluierende lobulär-pneumonische Herde im rechten Unterlappen. Lungenemphysem, Lungenödem. Emboli in den kleinen Lungenarterienästen, älterer Infarkt im rechten Lungenunterlappen, trübe Schwellung und geringe Verfettung der Leber und Verwachsung der rechten Adnexe.

Die Nieren boten makroskopisch das Bild der feingranulierten Schrumpfniere. Zur Verarbeitung kam formalinfixiertes uneingelegtes und in Paraffin, Gelatine und Zelloidin eingebettetes Material.

*Mikroskopisch* (Hämatoxilin-*v. Gieson*, Hämatoxilin-Eosin, Elastica-*v. Gieson*) besteht zunächst eine Arteriolsklerose geringeren Grades mit kleinen Narben und segmentiert angeordneten völlig hyalinisierten und auch gänzlich vernarbteten Glomeruli, die kaum noch als solche erkennbar sind. Aber auch die restlichen den weitaus größten Teil ausmachenden Glomeruli sind nicht unverändert. Sie sind zum Teil stark verquollen, zuweilen auch nur einzelne Windungen davon ergriffen. Andere wieder sind geschrumpft, kernarm und von einer deutlich verdickten Kapsel umgeben, an die sich nach außen in narbiger Umwandlung befindliches Nierengewebe anschließt. Schlingen- und Kapseldeckzellen befinden sich in Ablösung. Sie sind vergrößert. Nicht selten haben sich zusammenhängende Schlingendeckzellen von den Capillarschlingen gelöst. Sie liegen frei im Kapselraum und auch als kubisch erscheinende Zellreihen

den parietalen Kapselzellen auf. Es lässt sich nicht mit Sicherheit sagen, ob nicht auch an einzelnen Stellen zu kubischen Zellen arbeitshypertrophierte Kapseldeckzellen vorliegen.

Ganz vereinzelte Halbmondbildungen sind vorhanden. Die *Oxydase*-Reaktion fiel negativ aus. Eine *Gram*-Färbung gab keinen Anhalt für die Anwesenheit von Krankheitserregern. *Amyloid* konnte ausgeschlossen werden. Entsprechend den vernarbenen und im Untergang befindlichen Glomeruli sind auch die zugehörigen Kanälchen weitgehend nekrotisch. Die Epithelien der nicht nekrotischen Harnkanälchen sind bei erhaltener Kernfärbbarkeit durchweg trübe geschwollen. Hyaline Tropfen sind an

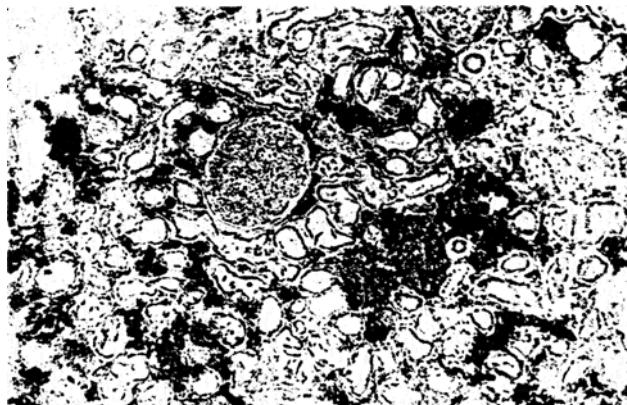


Abb. 1. Sudan-Hämalaun. 80× vergr.

den Hauptstücken deutlich zu erkennen. Eine besondere Lage dieser Tropfen, etwa in dem Sinne einer vorzüglichen Beteiligung der lumenwärts gelegenen Zellabschnitte, lässt sich nicht erkennen. Im Lumen der intakten stellenweise erweiterten Harnkanälchen finden sich ausge dehnteste Zylinderbildungen, die eine auffällig fädige Struktur besitzen (Fibrinfärbung negativ).

Somit dürfte eine langsam in Schüben verlaufende vorzüglich intracapilläre Glomerulonephritis bei einer Arteriolosklerose geringeren Grades vorliegen.

Ganz besonderes Interesse aber erwecken die eindrucksvollen Bilder der *Fettfärbungen* (Sudan und Ciaccio, Abb. 1)<sup>1</sup>.

Zahlreiche Schlingen- und Kapseldeckzellen erweisen sich vor allem mit einfach- aber auch doppeltbrechenden feinen bis mittelgroßen Fett tropfen mehr oder weniger stark angefüllt. Diese Verfettung ist in ein-

<sup>1</sup> Die Mikroaufnahmen wurden mit der Leica in Verbindung mit dem Ein stellaufnäts Mikas angefertigt.

zellen Kapseln so stark, daß die fetterfüllten parietalen und aufgelagerten abgestoßenen visceralen Deckzellen die Form kapselständiger Polster

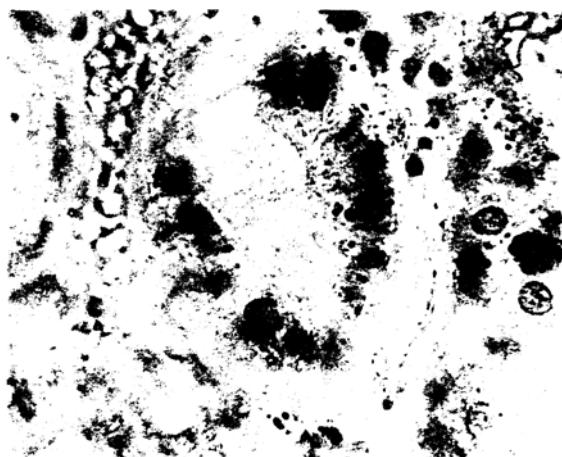


Abb. 2. Sudan-Hämalaun.  $1000 \times$  vergr. (Immersion).

annehmen. Die Haupt- und Überleitungsstücke sind mittel- bis großtropfig neutral- und auch lipoidverfettet. Die Tropfen finden sich nicht nur basal gelagert, sondern auch in den sog. apicalen Anteilen der Zelle, also lumenwärts (Abb. 2).

Hierüber hinaus nun weist das Interstitium, besonders des Rindenanteiles, in großartigster Weise vor allem doppeltbrechende Fettstoffe auf (Abb. 3).

Sie liegen den erhaltenen Tubuli, nicht denen der Sammelröhren, eng benachbart, umschließen die nicht hyalinisierten oder vernarbten Glomeruli in besonders auffälliger Weise und sind auch subkapsulär anzutreffen. Bei genauerer Untersuchung schon mit schwächeren Vergrößerungen läßt sich erkennen, daß diese doppeltbrechenden Lipoide in Krystallen vorliegen, die teils mehr spitze oder rhombische, teils auch unregelmäßige eckige Formen haben (Abb. 4).

Irgendwelche reaktiven Erscheinungen des umgebenden Gewebes auf diese zunächst den Eindruck von Fremdkörpern erweckenden Lipoid-



Abb. 3. Doppeltbrechung der Lipoide im Polarisationsbild.

krystalle sind nicht vorhanden. Auch in den peri- und paravaskulären Gebieten sind diese doppelbrechenden fettähnlichen Körper sichtbar.

Die histologischen Bilder erinnern in der Topographie der Neutralfette und Lipoide an solche der Lipoidnephrose. Doch scheidet diese aus unseren differentialdiagnostischen Erwägungen aus, wie aus den oben erläuterten histopathologischen Befunden erhält.

Interstitielle Lipoide treten abgesehen von der Lipoid- und Amyloidnephrose besonders bei chronischen Nephritiden und Schrumpfnieren



Abb. 4. Interstitielle Krystallablagerungen. Sudan-Hämalaun, 1000 $\times$  vergr. (Immersion).

auf. Sie fallen fast ausschließlich in Form doppeltbrechender Tropfen und selten von Sphärokristallen (Maltheserkreuzen) aus. Auch diese waren bei der Polarisation in unserem Falle vorhanden, treten aber im Verhältnis zu der großen Anzahl von Krystallen zurück.

Lipoidkrystalle sind früher schon von *Löhlein* (chronische interstitielle Nephritis 34 Jahre, ♀ bei Endocarditis) und 1935 von *Wolf K.* (chronische Glomerulonephritis, 21 Jahre, ♀, bei Polyarthritis) beschrieben worden. Auch *Schlessing* hatte bei einem 33 Jahre alten, an Uramie gestorbenen Manne doppelbrechende Konkremente in der Niere gesehen. Neben einem Eiweißgerüst waren sie aus Oxalsäure,  $\text{CO}_2$  und Phosphor aufgebaut und somit anderer Natur wie die hier beschriebenen. Eine von *Rössle* auf der Tagung der Deutschen pathologischen Gesellschaft 1938 mitgeteilte Beobachtung darf in diesem Rahmen nicht unerwähnt bleiben. Er fand bei einem 4 Jahre alten jüdischen Mädchen mit schwerer Nephrose kryallline Ablagerungen in allen Organen des retikulo-endothelialen Systems in engstem Sinne. In der Niere lagen diese Bildungen in nekrotischen subkapsulären Bezirken und im Bereich untergegangener Kanälchen neben eosinophilen Schollen. Fett- und Eiweißreaktion verliefen völlig negativ, womit der Charakter dieser Ablagerungen ungeklärt blieb, zumal sie in Glycerin und Formalin leicht, nicht dagegen in fettlösenden Mitteln verschwanden<sup>1</sup>. Kryalline Zylinderbildungen innerhalb

<sup>1</sup> Dieser Befund ist wohl als identisch mit denen anzusehen, die von *Lignac* [Arch. klin. Med. 145, 139 (1924)], *Beumer* und *Wepler* (Klin. Wschr. 1937 I, 8)

der Harnkanälchen, welche nach *Löhlein* (Myelom), *Rehsteiner* (sekundäre Schrumpfniere), *Koch* (Nephrolystrophe aufluetischer Basis), *Fischer* (Nephrolithiasis) und *Apitz* (Plasmocytom) ausschließlich Eiweißnatur besitzen, finden in unserem Falle gleichfalls keine Parallelen. Auch xanthomatose Bildungen und Verfettungen im Bereich der entzündlicher Vorgänge (z. B. Pyelonephritis) gehören nicht hierher.

Wir sind nun dem *Charakter der Lipoidkrystalle* nachgegangen. Die nachstehende Aufstellung gibt am übersichtlichsten ihren Aufbau wieder:

	H <sub>2</sub> O	NaOH	HCl	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	HNO <sub>3</sub>	Alkohol	Aceton	Petroläther	Chloroform	Xylool	Pepsin-Salzsäure
Löslichkeit der Krystalle in Nativschnitten	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	+	++	+++	++-	+++	Nach 60 Min. bei 37° Ø
						Biuret	Xanthoprotein	Millon	PbS		
Reaktion der Krystalle auf Eiweiß						+	+	+	+	Ø	

*Cholesterin*: Golodetz nicht an allen Stellen (+); Schultz (+).

*Cholesterinester*: Doppelbrechung; nach Erwärmung und schnellem Abkühlen Übergang in Maltheserkreuze; Sudan gelblichrot.

*Fettsäuren*: Benda-Fischler (+).

*Lipoide (Phosphatide)*: Ciaccio +; Lorrain-Smith-Dietrich +; Spielmeyer +; Einschlußfärbung (*Feyrter*) karmoisinrote Metachromasie; Nilblausulfat leichte Tingierung.-Kossa Ø.

Wir sehen daraus, daß in den krystallinen interstitiellen Ablagerungen neben dem *Lipoidfaktor* auch ein *Eiweißanteil* deutlich vorhanden ist. Eine ähnliche Mitteilung lag bislang nur von *Randerath* vor, der sie bei einem 53 Jahre alten weiblichen Individuum mit universeller Amyloidose und entsprechender Amyloidnephrose sah. Auch wir konnten in jüngster Zeit einen derartigen Fall sezieren. Er wird an anderer Stelle seine Bearbeitung finden.

Jeder der 4 angewandten Eiweißnachweise hat zwar eine gewisse Gruppenspezifität: Xanthoprotein = aromatische Kerne, Biuret = Peptidbindung, Millon = Oxyphenylgruppen, Schwefelblei = Cystingruppen; doch sind unsere histologisch-chemischen Methoden noch nicht differenziert genug um eine ausreichende qualitative Analyse durchführen zu können. Von Pepsin-Salzsäure bei 37° werden die Krystalle nicht

und *Roulet* [Ann. Paediatrici 156, 284 (1941)] gleichfalls ausschließlich bei Kindern erhoben werden konnten. In diesen Fällen war es bei Störungen im Abbau der S-haltigen Aminosäuren (Cystein, Methionin) zu diffusen Ablagerungen von Cystinkrystallen vor allem in Niere, Leber und Milz gekommen. Neben vorwiegend nephrotischen Veränderungen bestand eine interstitielle Nephritis als Ursache des gleichzeitig vorhandenen Zwergwuchses (Rachitis). Vielleicht gehört auch die schon von *Rössle* zitierte Beobachtung von *Benoit* [Beitr. path. Anat. 94, 611 (1935)] in den Kreis dieser Veränderungen.

angegriffen. Wir möchten diese Tatsache auf den Schutz durch den Lipoideanteil zurückführen.

Der Lipoidefaktor an sich besteht nun seinerseits wieder aus verschiedenen Komponenten: Cholesterinester, wenig Fettsäuren und reichlich Phosphatiden, die nach *Lorrain-Smith-Dietrich* und besonders auffällig bei der Markscheidenfärbung nach *Spielmeyer* in allen Krystallkonglomeraten einwandfrei in Erscheinung treten. Auch zeigen sie (vgl. *Kawamura*) Doppelbrechung und eine blaue Tingierung mit Nilblausulfat neben schöner karmoisinroter Metachromasie bei der Einschlußfärbung von *Feyrter*. Dieser Gehalt an Phosphatiden ist insofern bemerkenswert, als schon *Löhlein* auf Grund der Krystallisationsform in seinem Falle auf einen Stoff schloß, der nach den Untersuchungen von *Fr. v. Müller* und *Ad. Schmitt* (zit. nach *Löhlein*) in gleicher Form im Sputum ausfällt und als Protagon differenziert werden konnte. Neuere physiologisch-chemische Untersuchungen (*Rosenheim* und *Tebb*) ergaben, daß das Protagon einen verwickelt zusammengesetzten N- und P-haltigen Körper darstellt, in dem neben bekannten Phosphatiden, wie Lecithin, auch Glykoside in Form der Cerebroside vorkommen. Dieser bemerkenswerte Befund von phosphatidhaltigen Lipoiden wirft ein bezeichnendes Schlaglicht auf den sicherlich nicht zu unterschätzenden Anteil der Niere am intermediären Fettstoffwechsel. So konnte *Siegmund* eine chronische Schrumpfniere auf glomerulonephritischer Grundlage mit sekundärer tubulärer und interstitieller Lipoidehypertrophie bei einem 7 Jahre alten Jungen beobachten, in deren Verlaufe es zu einer hochgradigen diffusen Phosphatidspeicherung in den Reticulumzellen der Milzpulpa bei nur geringfügiger Cholesterinesterverfettung der *Kupfferschen* Sternzellen und der übrigen Anteile des Speichersystems gekommen war. Mit Recht betont er, daß bei diesem Krankheitsgeschehen, das bis dahin nur bei diabetischer Lipämie bekannt war, eine Störung im Phosphorylierungsprozeß und somit eine fermentative Fehlleistung bestehen müsse. Welche Vorgänge in unserem Falle zu der auffälligen interstitiellen Verfettung geführt haben, wollen wir im Anschluß an die Frage nach der eigentlichen *topographischen Lage der Lipoideiweißkristalle* im Niereninterstitium abhandeln.

In den mit stark fettlösenden Mitteln behandelten Schnitten unseres Materials treten nun überall an den Stellen, wo bei Fettfärbungen die Lipoideiweißkristalle zur Darstellung kamen, unterschiedlich große wabige, auch mehr in Reihen angeordnete Lücken auf, in denen nur noch der Eiweißbestandteil als eine homogene, sich mit Eosin zart anfärrende Substanz erkennbar bleibt (Abb. 5).

Diese Maschen treten besonders deutlich intertubulär längs der Harnkanälchen, periglomerulär und auch in den subkapsulären Bezirken auf. In *v. Gieson*- und *Bielschowsky*-Schnitten werden sie außen von feinsten Fasern umgeben. Nach innen springen deutlich erkennbar Vakuolen

enthaltende Zellen hervor, deren dunkler Kern oft exzentrisch liegt oder aber auch sich endothelartig der Maschenwand anpaßt.

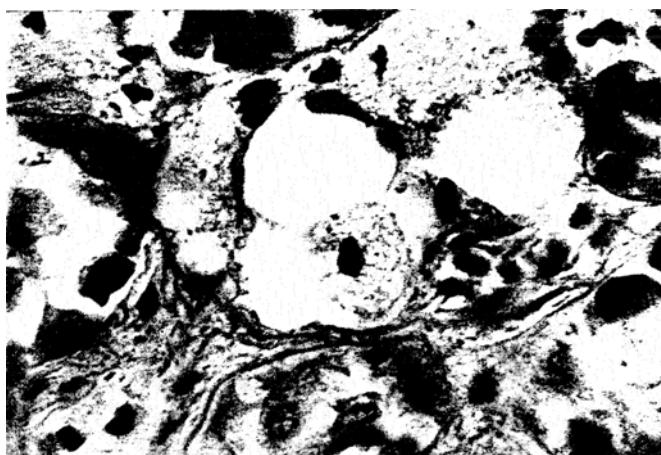


Abb. 5. Hämatoxylin-Eosin. 80  $\times$  vergr; bei A zarte homogene Eiweißmassen im interstitiellen Maschenwerk.

Das gesamte Maschenwerk erweckt durchaus den Eindruck eines vorgebildeten, von phagocytierenden Endothelien auskleideten, nicht

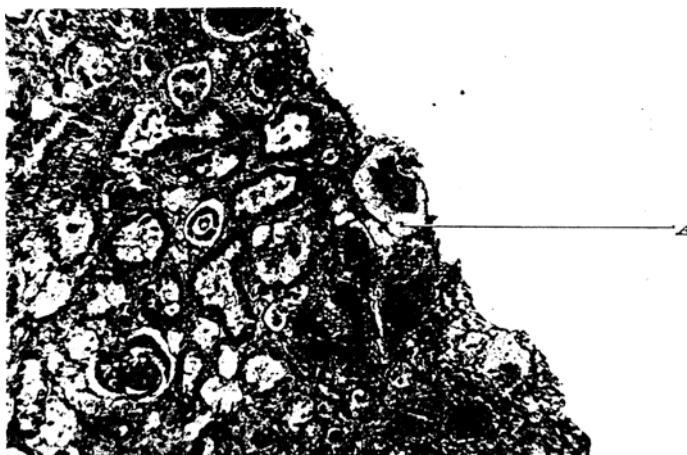


Abb. 6. Hämatoxylin-Eosin. 1000  $\times$  vergr. (Inumersion).

blutführenden Kanälchensystems. In der Mitte solcher Lücken trifft man auf große schaumzellenähnliche Zellen (Abb. 6).

*Löhlein* vermutete bei seiner Beobachtung in diesem Spaltsystem die Lymphekapillaren und kleineren Lympgefäß. *Kaufmann* und *Fahr*

schlossen sich dieser Auffassung für die interstitiellen Fettstoffe bei der Lipoidnephrose an. Die Schwierigkeit einer genauen Differenzierung

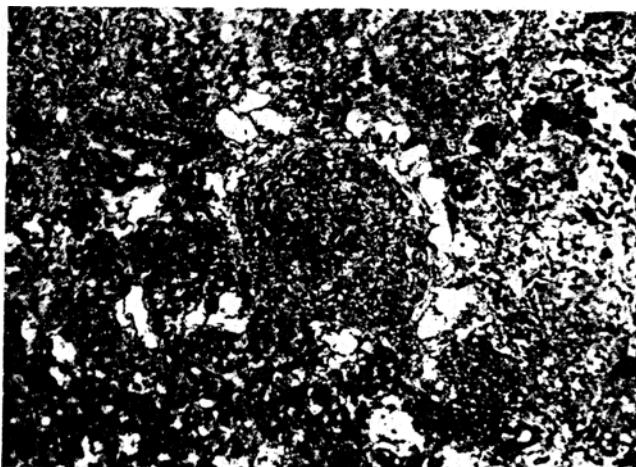


Abb. 7. Periglomeruläre Lymphcapillaren (Hämatoxylin-e. *Gieson*, 150 : vergr.).

dieses scheinbaren Capillarsystems erhält daraus, daß es auch mit der Silberimprägnation nach *Bielschowsky* nicht immer gelingt, die Grundsubstanz der äußerst dünnen Wand zur Darstellung zu bringen. Am

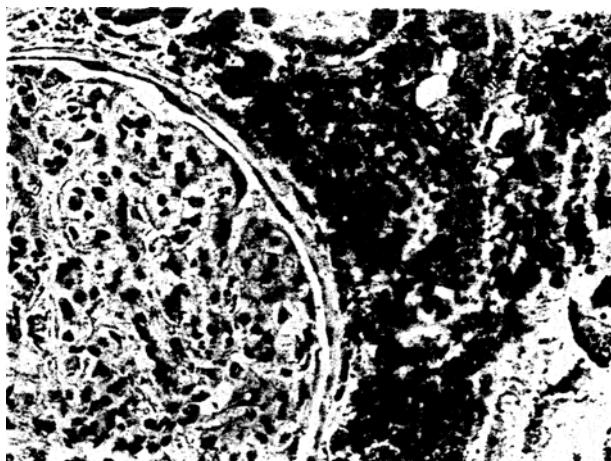


Abb. 8. Periglomeruläre Lymphcapillaren (Sudan-Hämalaun, 400 : vergr.).

deutlichsten trat diese noch in sehr dünnen *v. Gieson*-Schnitten hervor. Wir konnten in unserem Falle die besonders ausgeprägten periglomerulären Spalten in *v. Gieson*- und *Bielschowsky*-Schnitten genauer untersuchen (Abb. 7 und 8).

Auch hier finden sich immer wieder endothelartige Auskleidungen, die uns veranlaßten, in dem Maschenwerk die Lymphcapillaren zu sehen. Von dem periglomerulären Blutcapillarnetz sind sie ohne Schwierigkeit zu unterscheiden. In den intertubulären Rindenabschnitten liegen die Lymphcapillaren den Harnkanälchenepithelien dicht an, getrennt nur durch die dünne Basalmembran. Im Vergleich zu der Topographie der Blutcapillaren sehen wir, wie auch sonst im Körper so auch hier *in der Niere den parallelen Verlauf von Blut- und Lymphgefäßsystem*. Wir möchten auf diese eindeutigen Befunde insofern hinweisen, als wir über den Verlauf und Bau des Lymphgefäßapparates in der menschlichen Niere noch nicht ausreichend unterrichtet sind, und auch in der eingehenden Schilderung des mikroskopischen Aufbaues der Niere von *v. Möllendorff* im Handbuch der mikroskopischen Anatomie entsprechende histomorphologische Unterlagen fehlen. Auch *Kumita* konnte auf Grund seiner Injektionsversuche nur einen schematischen Aufbau des Lymphgefäßapparates geben. Gleichgerichtete Untersuchungen von *Stahr* führten zu keinem Ergebnis. *Fuchs* und *Popper* setzten bei ihren vom Nierenbecken aus vorgenommenen Injektionen zur Darstellung der Gewebsspalten das Vorhandensein von interstitiellen Lymphcapillaren voraus, die von ihnen histologisch nicht zur Darstellung gebracht wurden. Unsere Ansicht, in diesem Capillarnetz den Lymphgefäßapparat anzunehmen, wird gestützt durch die kürzlich veröffentlichten Untersuchungen von *Kaiserling* am Lymphgefäßapparat der Kaninchenniere, der besonders den zarten und kernarmen Wandbau der Lymphcapillaren betont, die normalerweise garnicht in Erscheinung treten. In den narbigen Bezirken untergegangener Glomeruli fehlen derartige Capillaren, ein Zeichen dafür, daß auch das Lymphcapillarnetz in die narbige Umwandlung einbezogen wurde. Hier fehlen auch die Lipoidablagerungen.

Wenn man die Frage stellt, ob das Vorkommen von Fetten und Lipoiden der Ausdruck eines normalen Stoffwechselgeschehens in der Niere oder bereits eines abwegigen aber noch nicht unbedingt krankhaften darstellt, und von welchem Grade an man von letzterem sprechen darf, erscheint die objektive Beantwortung zur Zeit noch nicht gegeben. Entsprechende Versuche von *E. K. Wolff* an Mäusen zeigten nämlich bei zweckentsprechender Fütterung ein äußerst rasches Auftreten und Verschwinden von Fettsubstanzen in den Harnkanälchenepithelien. Abgesehen von den verschiedenen Theorien der Harnbereitung und -ausscheidung muß die Niere in ihrer Hauptfunktion als Ausscheidungsorgan am Ende des intermediären Stoffwechsels in einem gewissen Grade die Stoffwechsellsage des Organismus widerspiegeln. Während *Löhlein* der Meinung ist, daß basal angeordnete Fetttröpfchen in den Tubuli contorti I<sup>o</sup> (alter Nomenklatur) eine regelmäßige und daher nicht als krankhafte zu bewertende Erscheinung darstellen, kam *Lubarsch* auf Grund seiner fortlaufenden Untersuchungen zu der Auffassung, daß in der Niere, insbe-

sondere also in den Kanälchenepithelien, eines gesunden Individuums kein Fett histomorphologisch auftritt. Die Frage bedarf noch einer eingehenden vergleichenden Untersuchung. Unter den verschiedensten pathologischen Bedingungen ist das Auftreten von Neutralfetten und Lipoiden in den Epithelien der Harnkanälchen, insbesondere ihrer proximalen Abschnitte den Haupt- und Überleitungsstücken, nicht selten zu beobachten. Der interstitiellen Verfettungen im Verlaufe chronischer Nephritiden und Nephrosen wurde schon oben Erwähnung getan.

Mit der Frage nach dem *Vorgang der Fettablagerung* berühren wir ein Teilproblem der Nephrose. Es kann in diesem Rahmen nicht unsere Aufgabe sein auf die Gesamtfragestellung einzugehen. Erst kürzlich hat *Randerath* zusammenfassend über die jüngsten Ergebnisse der Forschung und seine Untersuchungen hierzu berichtet. Solange die glomerulären Farbstoffausscheidungsversuche (*v. Möllendorff* u. a.) nicht als wesentliche Erkenntnisse angesehen wurden, sah die Forschung in der Lokalisation des Auftretens dieser Stoffe auch gleichzeitig den Ort ihrer Ausscheidung. Die „primär degenerativen Veränderungen der Niere“ erfuhren somit ihre Erklärung in der Annahme einer physikalisch-molekularen Dekonstitution oder auch einer fettigen Dekomposition, wobei es zu letzterer aus intracellulären Ursachen kommen sollte. Der ganze Vorgang wurde für regressiv gehalten und damit unter den Begriff der Degeneration gestellt. Den gleichen Schwierigkeiten einer funktionellen Beurteilung der schon morphologisch sich abgrenzenden Abschnitte des Nephrons sah sich die Physiologie gegenüber. Die Schwierigkeit, zu einer allgemein befriedigenden Auffassung zu kommen, die sowohl den physiologischen als auch den pathologischen Belangen gerecht werden konnte, wurde nicht dadurch behoben, daß man den einzelnen Bauabschnitten der Kanälchen mehr oder weniger willkürlich sezernierende Eigenschaften zuschrieb. Nachdem *Cl. Bernard* die Eliminierung von feinmolekularem Ovalbumin festgestellt hatte, und *Nußbaum* eine solche auf tubulärem Wege experimentell ausschließen konnte, brachten die eingehenden Studien von *Detering*, *Höber*, *v. Möllendorff* und die subtile Glomeruluspunktionsmethode von *Wearn* und *Richards* weitere Unterlagen für die glomerulären Filtrations- und tubulären Rückresorptionsvorgänge der physiologischen Harnbestandteile, denen *Cushny* dann die Begriffe der Schwellen- und nicht Schwellensubstanzen zuordnete. Die Untersuchungen zu diesem Problem von *Randerath* an der menschlichen und Salamanderniere, die wegen der offenen und der höheren Wirbeltieren entsprechenden geschlossenen Nephrone ein besonders geeignetes Studienobjekt ist, führten zu der Annahme, daß die Ausscheidung pathologischer Stoffe und Stoffwechselprodukte, wie Eiweiß, Polypeptide, *Bence-Jonescher* Eiweißkörper, Hämoglobin, Zucker u. a., durch die Glomeruli erfolgt, und diese dann in den Tubuliepithelien rückresorbiert werden derart, daß die Molekülgröße in distaler Richtung hin zunimmt,

so daß die feinmolekularen Stoffe schon in den direkt auf den Glomerulus folgenden Kanälchenabschnitt aufgenommen werden. Aus der hyalintropfigen Entmischung, dem Kardinalsymptom der primären Degenerationsformen, wurde die „hyalintropfige Eiweißspeicherung“, womit der Ort der Ausscheidung endgültig in die Glomeruli verlegt wurde. Damit dürfte auch die bisherige gesonderte Betrachtung der „degenerativen Verfettung bei den einfachen Nephrosen aus intracellulären Ursachen“ als weiterer Ausdruck der primären Degeneration ihre Berechtigung verlieren<sup>1</sup>.

Unter diesem Gesichtspunkt sind auch die Versuche von *Gérard* und *Cordier* an der Salamanderniere und von *Lambert* an Ratten zu bewerten, die gleichfalls die glomeruläre Filtration und tubuläre Rückresorption von Fetten und Cholesterin zeigen konnten, wenn der Glomerulus durch gleichzeitige Ausscheidung von Eiweiß auch für diese Stoffe durchgängig gemacht wurde; denn Moleküle in einer Größenordnung von über 68000 können ohne weiteres durch die Glomeruli nicht hindurchtreten. Wir verstehen jetzt das histomorphologische Auftreten von Fettstoffen in den Harnkanälchenepithelien im Verlaufe der chronischen Glomerulonephritis und Amyloidose und der als Ausdruck einer primären Durchtrittsänderung ganz allgemein an den Glomeruluscapillaren sich abspielenden, nicht immer histologisch faßbaren Prozessen (z. B. lipämischen Nephrose bei Diabetes mellitus).

Wenn wir diese experimentell gesicherten Befunde nun auf unsere Beobachtung anwenden, so sollen die Ursachen der Lipämie und Cholesterinämie unberücksichtigt bleiben, weil diese rein histomorphologisch nicht faßbar sind. Die durch ausgedehnte Zylinderbildungen kenntliche schwere Albuminurie findet ihren Grund in der bestehenden langsam in Schüben verlaufenden Glomerulonephritis, in deren Verlauf es auch zu einer Eliminierung und tubulären Resorption von einfach- und doppelbrechenden Lipoiden kam. In einzelnen Lumina finden sich diffus mit Sudan leicht anfärbbende homogene Massen (Abb. 9), in fein disperter Lösung befindliche Fett-Eiweißstoffe. Die tubuläre Rückresorption kann, obwohl vorläufig noch keine gesicherten histomorphologischen Befunde hierfür vorliegen, doch wahrscheinlich dazu dienen, dem Körper wichtige durch krankhaft gesteigerte Glomerulusdurchlässigkeit gewissermaßen passiv zur Ausscheidung gekommene Stoffe wieder zuzuführen. Für diese Auffassung lassen sich zahlreiche Parallelen im physio- und pathologischen Geschehen heranziehen. Auch die topographischen Verhältnisse scheinen uns dafür zu sprechen, wenn wir die Blutcapillaren und auch, wie wir oben gesehen haben, die Lymphbahnen den Kanälchenepithelien

<sup>1</sup> Die Untersuchungen von *Helmke* über den Zellkollaps geben der Filtrations-Rückresorptions-Theorie gleichfalls eine Stütze, indem die Kern-Plasma-Veränderungen im Vergleich zu anderen Drüsen keinen Anhalt für eine Sekretion aus den Harnkanälchenepithelien bieten.

unmittelbar benachbart sehen, zumal sich gerade in den funktionierenden Tubuli anliegenden Abschnitten dieser Lymphcapillaren gleichfalls cholesterin- und phosphatidhaltige Lipoide finden (vgl. Abb. 4). Bezuglich des Verhaltens tubular vom Lumen her gespeicherter Neutralfette und Lipoide sind an unserem Institut von *Havemann* auf Veranlassung von *Randerath* Untersuchungen an Salamandernieren vorgenommen worden. Es erscheint uns möglich durch weitere Versuche in dieser Richtung auch an höheren Wirbeltieren, z. B. Kaninchen, bei denen wir über die Topographie des Lymphgefäßsystems wohl unterrichtet sind,

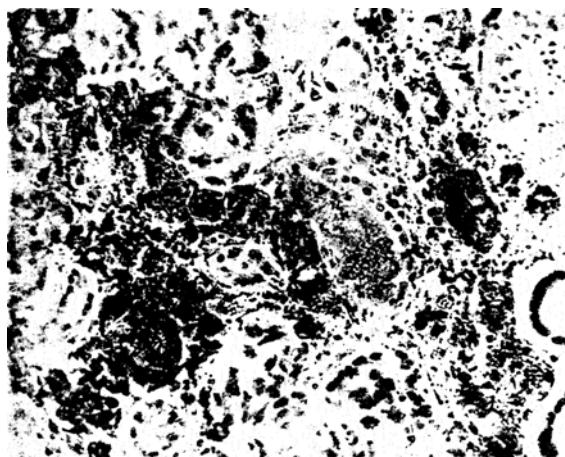


Abb. 9. Lipoideiweißzylinder (Sudan-Hämalaun, 400 x vergr.).

unsere Kenntnisse vom Verlauf der Resorption, Verarbeitung und Weitertransport der Fettstoffe vielleicht erweitern zu können. Dabei soll nicht vorausgesetzt sein, daß die Neutralfette und Lipoide als solche die Harnkanälchenepithelien einfach passieren. Untersuchungen von physiologischer Seite (*Schönheimer* und *Rittenberg*, *Krainich*) lassen die Annahme berechtigt erscheinen, daß sowohl die Neutralfette als die Phosphatide auch in der Niere fermentativ zerlegt und wieder aufgebaut werden.

Das gehäufte Auftreten der Lipoideiweißkrystalle in den periglomerulären Lymphbahnen bedarf noch einer besonderen Erwähnung. Wir sind davon ausgegangen, daß die einfach- und doppelbrechenden Fettkörper durch die Glomeruli ausgeschieden und von den Tubuliepithelien zum Teil rückresorbiert werden und haben dann angenommen, daß die Neutralfette und Lipoide in die intertubulären Lymphbahnen weitergeleitet werden. Für einen Teil dieser periglomerulären krystallinen Anlagerungen hat diese Erklärung wohl ihre Berechtigung. Aber auch wenn wir annehmen, daß die in den Kapseldeckzellen gespeicherten Fettstoffe durch die Kapselmembran in das periglomeruläre Gewebe abgegeben werden

könnten, — ein Vorgang der uns hier bei unserem speziellen Fall mit meist beträchtlich verdickten Kapselmembranen sehr hypothetisch erscheint — läßt die starke Anfüllung der periglomerulären Lymphcapillaren mit den Lipoideiweißkristallen, die stellenweise die der intertubulären übertrifft, und auch um solche Glomeruli zu finden ist, die dem histomorphologischen Befunde nach kaum als ausreichend funktionierend angesehen werden können, noch an eine andere Möglichkeit denken, die aber am toten Material nicht sicher beweisbar ist. Nach dem anatomischen Bau der menschlichen Niere läuft das dem Organ zugeführte Blut prinzipiell zunächst durch die Glomeruli. In den Fällen aber, in den der Glomerulus zeitlich nicht eröffnet ist oder im Verlaufe krankhafter Prozesse ganz oder teilweise undurchgängig wird, wie in vorliegender Beobachtung, muß das Blut Ausweichbahnen benutzen. Als solche gelten die aus den präglomerulären Capillaren abzweigenden *Ludwigschen Äste*, die das interstitielle Nierengewebe mit arteriellem Blut versorgen. Von diesen und den direkten Rindenästen aus den *Art. lobulares* (*Dehoff*) werden auch die interstitiellen periglomerulären Capillarnetze versorgt. Diese Capillaren stehen nun mit dem interstitiellen Rindengewebe in dauerndem Stoffaustausch. Gerade die Ablagerung der Fettstoffe auch um Glomeruli, die nicht mehr funktionstüchtig erscheinen, hat uns zu der Vermutung geführt, daß in diesen Fällen eines gestörten Glomerulusdurchflusses die periglomerulären Blutcapillarnetze gleichfalls diese Stoffe zur Ausscheidung bringen können. Sie erhalten ja das gleiche Blut wie die Glomeruli und unterliegen somit denselben Bedingungen, nicht aber die intertubulären Capillaren, die im absoluten Abhängigkeitsverhältnis den Glomeruli nachgeschaltet sind. Die Abhängigkeit der intertubulären Capillaren vom unbehinderten Glomerulusdurchfluß, wie sie sich besonders eindrucksvoll im Verlaufe der Nierenschrumpfungen bei Glomerulusverödungen zeigt, erhellt noch aus einer anderen rein physiologischen Tatsache. Von *Möllendorff*<sup>1</sup> sah bei Injektionen in die arterielle Seite zuweilen das periglomeruläre Blutcapillarnetz und gefüllte *Venae lobulares* bei leeren Markstrahlcapillaren. Diese Besonderheit findet nur dann eine ungezwungene Erklärung, wenn man annimmt, daß bei glomerulärem Verschluß eine Anastomose mit den Venen unter Umgehung der intertubulären Blutwege besteht. Solche arteriovenösen Verbindungen sind dann auch von *Spanner* in der Rinde an Injektionspräparaten aufgezeigt worden. Dem rein histologischen Nachweis sind sie bisher noch entgangen, was in Analogie zu den Lymphcapillaren nur auf ihre äußerst feine Struktur schließen läßt. Der besonders feine Bau dieser interstitiellen morphologisch vor den Glomerulus geschalteten Blutcapillaren scheint uns die anatomische Unterlage dafür zu sein, daß sie bei glomerulären Durchblutungsstörungen funktionell im Sinne einer direkten

<sup>1</sup> *Möllendorff*, v.: Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. V/1, S. 121.

interstitiellen Ausscheidung tätig werden können. Das stetige Angebot der Lipoideiweißmassen und die verminderte Nierendurchblutung mit konsekutiver Schädigung ihrer inneren Funktion, hier besonders der lipoidspaltenden Fermente, und herabgesetztem Lymphfluß werden die Auskristallisation in den Lymphbahnen begünstigt haben. Daß diese Lipoideiweißkrystalle bereits während des Lebens ausgefallen sind, und ihre Bildung nicht, wie *Löhlein* vermutete, auf die fixierende Wirkung des Formalins zurückzuführen ist, werden wir bei Bearbeitung der oben erwähnten gleichartigen Beobachtung dartun.

#### Zusammenfassung.

In den Nieren einer unter urämischen Symptomen bei einer in Schüben verlaufenden diffusen, vorzüglich intracapillären Glomerulonephritis mit mäßiger Arteriolosclerose verstorbenen 48 Jahre alten Frau fanden sich bei starkem nephrotischem Einschlag einfach- und doppelbrechende Fettstoffe in den Kapseldeckzellen, den proximalen Abschnitten der Tubuli und besonders eindrucksvoll im Interstitium vor allem der Rinde. Die interstitiellen, ausschließlich doppelbrechenden, krystallinen Ablagerungen bestehen neben einem histomorphologisch und analytisch deutlich nachweisbaren Eiweißanteil aus cholesterin- und reichlich phosphatihaltigen Lipoiden. Der Vorgang der Ablagerung dieser Lipoid-weißkrystalle wurde im Sinne der glomerulären Filtration und tubulären Rückresorption gedeutet. Für einen Teil der periglomerulären Lipoideiweißmassen wird bei glomerulärem Verschluß die Möglichkeit einer direkten Ausscheidung in das Interstitium aus vor dem Glomerulus liegenden Capillaren erwogen. Die herabgesetzte Blutversorgung der Niere mit folgender Schädigung ihrer fermentativen Wirkungen und vermindertem Lymphfluß hat bei anhaltendem Angebot der Lipoid-weißmassen zu ihrer Auskristallisation geführt. Die Lipoideiweißkrystalle befinden sich nach Untersuchungen an entfetteten Schnitten in einem die Glomeruli und Tubuli umgebenden Maschenwerk, das in der menschlichen Niere erstmalig als ein vorgebildetes, endothelausgekleidetes, sehr fein strukturiertes, nicht blutführendes Capillarsystem beobachtet werden konnte, und als Lymphgefäßsystem angesehen wird. Auf Grund der topographischen Beziehungen zwischen den Tubuli unmittelbar anliegenden Lymphcapillaren und den Harnkanälchenepithelien wird die Frage erörtert, ob nicht in Analogie zu ähnlichen physio- und pathologischen Vorgängen durch die tubuläre Rückresorption dem Körper wichtige durch pathologisch gesteigerte Permeabilitätsstörung der Glomeruluscapillaren mehr passiv zur Ausscheidung gekommene Stoffe, hier besonders die Lipoide, auf dem Lymphwege dem intermediären Stoffwechsel wieder zugeführt werden können.

## Schrifttum.

- Apitz*: Virchows Arch. **306**, 631 (1940). — *Cushny*: The secretion of urine. London 1917. — *Dehoff*: Virchows Arch. **228**, 134 (1920). — *Detering*: Pflügers Arch. **214**, 757 (1926). — *Fahr*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, VI/1. — *Fischer*: Zbl. Path. **31**, 183 (1920). — *Fuchs u. Popper*: Virchows Arch. **299**, 203 (1937). — *Gérard et Cordier*: Arch. internat. Méd. expér. 8, 225 (1933). — *Havemann*: Z. exper. Med. **108**, 635 (1941). — *Helmke*: Virchows Arch. **304**, 255 (1939). — *Höber*: Klin. Wschr. **1928 I**, 673. — *Kaiserling, H.*: Virchows Arch. **306**, 322 (1940). — *Kaufmann*: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 1922. — *Kawamura*: Die Cholesterinverfettung. Jena 1911. — *Koch, M.*: Zbl. Path. **31**, 183 (1920). — *Krainick*: Klin. Wschr. **1940 I**, 803. — *Kumita*: Arch. f. Anat. **1909**, 49, 99. — *Lambert*: Beitr. path. Anat. **98**, 103 (1936). — *Löhlein*: Virchows Arch. **180**, 1 (1905). — Verh. dtsch. path. Ges. **1904**, 33. — Beitr. path. Anat. **69**, 295 (1921). — *Lubarsch*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, VI/1. — *Möllen-dorff, v.*: Handbuch der mikroskopischen Anatomie, VII/1. — *Nußbaum*: Pflügers Arch. **17** (1887). — *Randerath*: Z. klin. Med. **127**, 527 (1934). — Dtsch. med. Wschr. **1935 I**, 911. — Beitr. path. Anat. **95**, 403 (1935). — Erg. Path. **32**, 91 (1937). — Klin. Wschr. **1941 I**, 281, 305. — *Rehsteiner*: Zbl. Path. **33**, 449 (1933). — *Rössle*: Verh. dtsch. path. Ges. **1938**, 133. — *Rosenheim u. Tebb*: J. of Path. **36**, 1 (1907). — *Schleußing*: Z. urol. Chir. **38**, 341 (1933). — *Schoenheimer u. Rittenberg*: Physiol. Rev. **20**, 218 (1940). — *Siegmund*: Zbl. Path. **70**, 328 (1938). — *Spanner*: Anat. Anz. **85**, Erg.-Bd. (1937/38). — *Stahr*: Arch. f. Anat. **1900**, 41. — *Terbrüggen*: Beitr. path. Anat. **86**, 235 (1931). — *Wearn and Richards*: Amer. J. Physiol. **59**, 490 (1922). — *Wolff, E. K.*: Virchows Arch. **252**, 297 (1924). — *Wolff, K.*: Zbl. Path. **64**, 70 (1935).