

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Heidelberg
(Direktor: Prof. Dr. E. RANDERATH).

**Zur Frage
der intercapillären (diabetischen) Glomerulosklerose*.**

Von

E. RANDERATH.

Mit 18 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 13. September 1952.*)

Das pathologisch-anatomische Bild der Nieren beim Diabetes mellitus (D.m.) hat sich seit der Einführung des Insulins in die Therapie der Zuckerharnruhr gewandelt. Gehörten bis dahin die Befunde der „lipämischen“ und der „glykämischen“ Nephrose (TH. FAHR), sowie das Bild der „Hypertrophie der Epithelien der BOWMANSchen Kapseln“ (TH. FAHR) zu den mehr oder weniger konstanten Befunden des D.m., so änderten sich diese Bilder in der Folge der Einführung der Hormontherapie. Die „lipämische Nephrose“, d. h. die Ablagerung von Neutralfettropfen in der Regel in der infranucleären Zone der Epithelien der Tubuli contorti I mit der oft schon makroskopisch eindrucksvollen buttergelben Farbe der Nierenrinde war bei dem mit Insulin behandelten D.m. nicht mehr nachweisbar. Wichtiger noch war, daß in diesen Fällen auch die Speicherung von Glykogen im Bereiche der Glomerula und der Harnkanälchenepithelien (TH. FAHR, v. GIERKE) mit der Bildung der ARMANNI-EBSTEINSchen Zellen nicht mehr beobachtet werden konnte. Die „glykämische Nephrose“ im Sinne TH. FAHRS wurde schon bald nach der Auffindung des Insulins durch BANTING und BEST (1922) und der Einführung desselben in die Therapie des D.m. so selten, daß es Schwierigkeiten machte, entsprechendes Material für den Unterricht zu gewinnen.

Um so wichtiger erschien es, daß 1936 von KIMMELSTIEL und WILSON in einem gewissen Prozentsatze der Fälle Veränderungen der Nieren beschrieben wurden, die offensichtlich in einer patho- und histogenetischen Abhängigkeit von der Zuckerharnruhr standen und die als solche in diesen Fällen die Diagnose des D.m. noch auf dem Sektionstische zu stellen gestatteten. KIMMELSTIEL und WILSON teilten 8 derartige Beobachtungen mit, unter denen nur in 1 Falle die Diagnose eines D.m. während des Lebens nicht gestellt worden war. Die auffälligsten Veränderungen betrafen die Glomerula, denen KIMMELSTIEL und WILSON

* Herrn Prof. Dr. ALEXANDER SCHMINCKE zum 75. Geburtstage am 18. September 1952.

demgemäß ihr Hauptaugenmerk zuwandten. Sie bezeichneten die von ihnen beobachteten Nierenveränderungen beim D.m. als „*intercapilläre Glomerulosklerose*“.

Es ist in der Folgezeit eine größere Anzahl von analogen Beobachtungen zum Teil in klinischen, zum Teil in pathologisch-anatomischen Arbeiten mitgeteilt und fast immer der Zusammenhang dieser Nierenveränderungen mit dem D.m. bestätigt worden (MURAKAMI 1939, DEROW, ALTSCHÜLER und SCHLESINGER 1939, HÜCKEL 1939, NEWBURGER und PETERS 1939, ALLEN 1941, SIEGAL und ALLEN 1941, HERBUT 1941, GÜNTHER 1941, PORTER und WALKER 1941, KLEIN und AREND 1941, TH. FAHR 1942, SPÜHLER und ZOLLINGER 1943, HORST 1947, GREIF und MOBO 1951, EMMRICH 1949, McMANUS 1950, PIETSCHMANN 1950, EMMRICH und PÖTZSCH 1951, McMANUS, DAVIS und BISHOP 1951, ALLEN 1951). Nur in wenigen Fällen ist der Zusammenhang zwischen D.m. und intercapillärer Glomerulosklerose (i. c. Glskl.) nicht nachweisbar gewesen, so in 7 von insgesamt 30 Fällen von „Glomerulosklerose“, die TH. FAHR aus seiner Sammlung nachuntersuchte. Das erklärt sich zwangsläufig dadurch, daß nicht jede „Glomerulosklerose“ im Sinne von TH. FAHR sich im Ablaufe eines D.m. entwickeln muß und infolgedessen auch nicht jede „Glomerulosklerose“ das typische Bild der i. c. Glskl. im Sinne von KIMMELSTIEL und WILSON aufweist. In den klassischen Fällen der von KIMMELSTIEL und WILSON beschriebenen i. c. Glskl. ist jedoch der mikroskopische Befund, insbesondere der Glomerula, so charakteristisch, daß SPÜHLER und ZOLLINGER in ihrer ausführlichen Arbeit, die sich auf die Untersuchung von 19 eigenen Fällen stützt, vorschlagen, von einer „diabetischen Glomerulosklerose“ (d. Glskl.) zu sprechen, weil ihre Beobachtungen „auf eine Spezifität des Diabetes beim Zustandekommen der Veränderungen“ hinwiesen. Dieser Vorschlag entsprang allerdings nicht nur dem beobachteten Zusammentreffen zwischen D.m. und d. Glskl., sondern auch der Feststellung, daß eine sichere Lokalisation der typischen sklerotischen Veränderungen der Glomerula im intercapillären Raum der Nierenkörperchen und ihre Genese aus dem Mesoangium nicht möglich sei (SPÜHLER und ZOLLINGER 1943). Die gleiche Feststellung hatte vorher schon ALLEN (1941) getroffen, der darauf hinwies, daß eine genügend sichere Abgrenzung zwischen Capillarmembran und Mesoangium der Glomerula von ihm nicht hätte vorgenommen werden können und daß es offen bleiben müsse, ob die Bezeichnung i. c. Glskl. die Histogenese und Morphologie der Befunde richtig charakterisiere.

Die Bedeutung der Spezifität der i. c. Glskl. als d. Glskl. schien jedoch bis zu einem gewissen Grade erschüttert, als KOLLER und ZOLLINGER (1945) in einer Arbeit über die Klinik und pathologische Ana-

tomie der Nieren bei der Gicht glomerulosklerotische Veränderungen beschrieben, die sie selbst mit der d. Glaskl. verglichen und ihr an die Seite stellten. Seither wird gelegentlich zu Unrecht die These von der Identität der „diabetischen Glomerulosklerose“ (SPÜHLER und ZOLLINGER) und der „gichtischen Glomerulosklerose“ (KOLLER und ZOLLINGER) vertreten. Diese Meinung ist jedoch von KOLLER und ZOLLINGER selbst nicht ausgesprochen worden. Sie haben lediglich von einer „weitgehenden Ähnlichkeit“ der histologischen Veränderungen bei der gichtischen Glomerulosklerose (g. Glaskl.) und der d. Glaskl. gesprochen. Abgesehen von anderen für die g. Glaskl. charakteristischen Veränderungen, insbesondere abgesehen von den Uratablagerungen im Nierengewebe, fehlen bei der g. Glaskl. gerade die typischen glomerulären Veränderungen der d. Glaskl. mit der Bildung hyaliner Kugeln, Kappen, Keulen oder Kolben. Auf andere aus der Beschreibung von KOLLER und ZOLLINGER hervorgehende Unterschiede zwischen der g. Glaskl. einerseits und der d. Glaskl. andererseits soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden, insbesondere deshalb, weil wir selbst leider über Fälle von g. Glaskl. nicht verfügen. Es erscheint uns aber bemerkenswert, daß KOLLER und ZOLLINGER nichts über das Vorhandensein einer lipoiden Verfettung der Nieren bei der g. Glaskl. erwähnen, ein Befund, der neben den glomerulären Hyalinisierungen in der d. Glaskl. besonders eindrucksvoll zu sein pflegt. Darauf wird zurückzukommen sein. Es sei an dieser Stelle lediglich gesagt, daß nach der Darstellung von KOLLER und ZOLLINGER die d. Glaskl. und die g. Glaskl. zwei morphologisch voneinander abgrenzbare „Glomerulosklerosen“ darstellen. Die Aufstellung des Begriffes der g. Glaskl. ändert infolgedessen auch nichts an der zu diskutierenden Frage der Spezifität des anatomischen Bildes der d. Glaskl.

Schwieriger liegt jedoch die Frage der Abgrenzung des morphologischen Befundes der d. Glaskl. einerseits von denjenigen Veränderungen, die ÜHLINGER (1952) an Hand von 4 Fällen bei Viscosearbeitern als „Schwefelkohlenstoff-Glomerulosklerose“ (CS_2 -Glaskl.) andererseits beschrieben hat. In diesen Fällen liegt in der Tat nach Beschreibung und Abbildungen an den Nierenkörperchen ein Bild vor, das wegen der glomerulären hyalinen Kugel- und Kappenbildungen nicht ohne weiteres von der d. Glaskl. zu trennen ist. Es wird jedoch leider über die feineren färberischen Eigenschaften der Hyalinbildungen, auch über den Fett- bzw. Lipoidgehalt nichts ausgesagt. Bedauerlicherweise sind auch die Mitteilungen über das Verhalten des tubulären Parenchymis und des Interstitiums in den 4 Fällen von CS_2 -Glaskl. nur kurz. Angeführt werden als charakteristisch der „regelmäßige sektorweise Wechsel kollabierter Kanälchen mit mittelweiten und weiten, oft adenomartig gewucherten“ Kanälchen, das Vorhandensein hyaliner, die Kanälchen

„blockierender“ Zylinder, eine eosinophile Körnelung mancher Epithelien, die auch oft so weit abgeflacht sein könnten, daß eine Differenzierung der einzelnen Kanälchenabschnitte nicht mehr möglich sei. Die Basalmembranen der Tubuli contorti II und der HENLESchen Schleifen werden als hyalinverdickt, das Zwischengewebe als verbreitert und lympho-plasmacellulär infiltriert beschrieben. Über den Fett- bzw. Lipoidgehalt der Harnkanälchenepithelien, des Interstitiums und der Basalmembranen wird nichts ausgesagt. Es werden lediglich „Intimafettsicheln“ an den geschlängelten Vasa afferentia erwähnt.

ÜHLINGER spricht von einer völligen Übereinstimmung des anatomischen Befundes der von ihm beschriebenen CS_2 -Glskl. mit der d. Glskl. Die chronische Schwefelkohlenstoffvergiftung könne „eine typische Glomerulosklerose WILSON-KIMMELSTIEL verursachen“. Das klinische Bild entspreche einer „hypertensiven Glomerulonephritis“. Die Entwicklung des morphologischen Bildes der CS_2 -Glskl. wird als „Folge einer Permeabilitätsschädigung der Basalmembran der Glomerulus schlingen beim Übertritt des Schwefelkohlenstoffes in den Harn“ aufgefaßt. ÜHLINGER erwähnt als einzigen Unterschied des morphologischen Bildes gegenüber der d. Glskl., daß bei der CS_2 -Glskl. die „spezifisch diabetischen Befunde der Glykogenrückresorption in den Übergangsstücken und der basalen Verfettung der Hauptstücke annähernd vollständig“ fehlten. Das ist nicht ganz verständlich, weil bei einem „annähernd vollständigen“ Fehlen die Nieren der beschriebenen 4 Fälle von CS_2 -Glskl. doch geringe Mengen von Glykogen enthalten haben müßten. Davon wird jedoch bei der Schilderung der mikroskopischen Befunde ebensowenig etwas erwähnt, wie von einem Fettgehalt der Tubulusepithelien.

Die Auffassung von ÜHLINGER bezüglich des Glykogen- und Fettgehaltes der Nieren bei der d. Glskl. ist jedoch nicht richtig. Das Fehlen einer typischen glykämischen und lipämischen Nephrose mit Glykogenablagerung nach Zuckerresorption aus dem Inhalte der Tubuluslumina und mit einer gleichmäßigen und diffusen basalen Verfettung der Hauptstücke durch Neutralfette ist kein differentialdiagnostisches Merkmal, das eine Unterscheidung von CS_2 -Glskl. und d. Glskl. gestatten könnte. Es ist uns vielmehr seit langer Zeit aufgefallen, daß die Nieren bei der d. Glskl. geradezu durch das Fehlen von morphologisch nachweisbarem Glykogen in den Übergangsabschnitten und den HENLESchen Schleifen und durch das Fehlen einer typischen diffusen, basalen Speicherung von Neutralfetten in den Hauptstückepithelien ausgezeichnet sind. Das gilt sowohl für diejenigen Fälle von d. Glskl., die mit, als auch diejenigen Fälle, die nicht mit Insulin behandelt worden waren. Das Fehlen einer lipämischen und glykämischen Nephrose ist somit für die d. Glskl. geradezu charakteristisch und unterscheidet die Nieren von

denjenigen Fällen von D.m., in denen das Syndrom von KIMMELSTIEL und WILSON nicht vorgelegen hat. Wir haben darüber hinaus in dem uns zugängigen Schrifttum über die d. Glskl. nirgendwo die Angabe gefunden, daß von anderen Autoren in den Nieren bei der d. Glskl. Glykogen hätte nachgewiesen werden können.

In diesem Zusammenhange ist es von Interesse, daß es uns bei dem Vergleiche der klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde unserer Fälle von d. Glskl. aufgefallen ist, daß mit der Entwicklung dieser Komplikation des D.m. auch ohne Insulintherapie der Harn nicht selten völlig zuckerfrei wird und auch der Blutzucker auf vollkommen normale Werte absinken kann. Das Freiwerden des Harnes von Zucker ist dabei eine sehr viel häufigere und konstantere Beobachtung als das Absinken des Blutzuckers. Es kann jedenfalls der Blutzucker in manchen Fällen schwerer d. Glskl. noch exzessiv hohe Werte — bis über 500 mg-% von uns beobachtet — aufweisen, wenn der Harn sich als völlig zuckerfrei erweist. Gelangen die Patienten in diesem Stadium der Erkrankung mit schwerer d. Glskl. in klinische Behandlung, so wird insbesondere dann, wenn eine Blutzuckerbestimmung nicht vorgenommen wurde oder normale Werte ergab, die richtige Diagnose einer d. Glskl. oft nicht gestellt. Der dann vorhandene klinische Symptomenkomplex mit Hypertonie, Proteinurie, Hypalbuminämie, Hypercholesterinämie, Cholesterinurie und Ödemen führt nicht selten zur klinischen Diagnose einer diffusen, chronischen, pseudonephrotischen Glomerulonephritis, um so mehr, als in solchen Fällen, worauf auch von anderen Autoren hingewiesen wird, eine Mikrohämaturie vorhanden sein kann. Neben der klinischen Diagnose einer chronischen diffusen Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag erlebten wir in solchen Fällen gelegentlich auch die klinische Diagnose einer malignen Nephrosklerose. Erst die Obduktion deckt dann das Bild der d. Glskl. auf und in der Regel kann durch ergänzte Anamnese das Vorhandengewesensein eines D.m. noch nachträglich gesichert werden.

Die Tatsache des Absinkens des Harn- und in manchen Fällen auch des Blutzuckers und des Fehlens einer typischen glykämischen und lipämischen Nephrose bei der d. Glskl. ist offensichtlich wenig bekannt. Im Schrifttum haben in Übereinstimmung mit unseren Beobachtungen McMANUS, DAVIS und BISHOP (1951) auf das Vorkommen einer klinischen „Heilung“ des D.m. während der Entwicklung einer d. Glskl. hingewiesen. McMANUS und Mitarbeiter schließen aus insgesamt 12 derartigen Beobachtungen, daß „die i.c. Glskl. als eine Änderung des pathologischen Kohlenhydratstoffwechsels betrachtet“ werden müsse. In ihren Obduktionsfällen von d. Glskl. sei „immer“ eine „diabetische Vorgeschichte“ aufgedeckt worden, wenn „zur Zeit des Todes

kein Diabetes mehr bestand". Eine Senkung des Blut- und Harnzuckers haben auch MARTIN und ALPHONSE sowie PIETSCHMANN gefunden. AUROI hat von gleichen Beobachtungen ausgehend die Forderung ausgesprochen, in allen Fällen eines nephrotisch-hypertonischen Symptomenkomplexes bei negativem Harnzucker den Blutzucker zu kontrollieren.

Diese Angabe von McMANUS deckt sich mit unseren Erfahrungen. Wir werden jedoch zu zeigen versuchen, daß die Entwicklung der d. Glskl. nicht nur eine Änderung des pathologischen Kohlenhydratstoffwechsels bedeutet, sondern daß aus den morphologischen Befunden geschlossen werden muß, daß sich die d. Glskl. auf der Basis einer Umstellung auch des pathologischen Fett- und Eiweißstoffwechsels entwickelt, daß also der Entwicklung der d. Glskl. ein sehr komplexer Mechanismus einer Abwandlung des diabetischen Stoffwechsels zugrunde liegen muß. Es ist das Ziel dieser Arbeit, diese Auffassung zu begründen.

Aus dem Gesagten ergibt sich jedoch darüber hinaus, daß es morphologisch offenbar nicht ohne weiteres möglich ist, die d. Glskl. von der von ÜHLINGER beschriebenen CS_2 -Glskl. zu trennen und daß eine Unterscheidungsmöglichkeit unter Umständen auch klinisch nicht besteht, nämlich dann, wenn in der Vorgeschichte der D.m. nicht bekannt war und zur Zeit der Untersuchung infolge der vorhandenen d. Glskl. normale Blut- und Harnzuckerwerte vorlagen.

Unsere Untersuchungen stützen sich auf 30 Fälle von d. Glskl., die wir seit dem Winter 1945/46 gesammelt haben. Das Material entstammt infolgedessen zum Teil dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie in Düsseldorf, zum Teil dem Pathologischen Institut der Universität Göttingen, zum Teil handelt es sich um Beobachtungen aus dem Heidelberger Institut.

Vier Fälle einschließlich der Krankengeschichten verdanke ich der Freundlichkeit des Herrn Prof. Dr. NISSEN (Stadt- und Kreiskrankenhaus Minden i. Westf.). Ein Fall wurde mir freundlicherweise von dem Direktor des Pathologischen Institutes in Dortmund, Prof. Dr. BOEMKE, überlassen. Alle Fälle sind in chronologischer Reihenfolge in Tabelle 1 aufgeführt. Die Schwere der d. Glskl. wird in der Tabelle mit I (leicht), II (mittelschwer) und III (schwer) gekennzeichnet. Zu einer Mitteilung unserer Befunde glauben wir um so mehr berechtigt zu sein, als wir bei der systematischen Untersuchung dieses Materials Befunde erheben konnten, die zum Teil im bisherigen Schrifttum nicht erwähnt sind, zum Teil von den Angaben anderer Autoren in der einen oder anderen Hinsicht etwas abweichen.

Aus der Tabelle 1 geht hervor, daß von den Patienten der histologisch gesicherten 30 Fälle d. Glskl. 18 weiblichen und 12 männlichen Geschlechtes waren. Ein Überwiegen des weiblichen Geschlechtes fanden auch HERBUT, NEWBURGER und PETERS, AUROI, GOODOF, HORN und SMETANA.

Das Alter der Patienten schwankte zwischen 30 und 82 Jahren (Fälle 26 und 5). In 5 Fällen lag das Alter zur Zeit des Todes unter 45 Jahren (Fälle 8, 22, 26, 27, 28). Merkwürdiger-, wahrscheinlich zufälligerweise, betrafen diese 5 Fälle d. Glskl. unter 45 Jahren nur Patienten männlichen Geschlechtes. Die jüngsten im Schrifttum mitgeteilten Fälle waren 16

(LAIPPLY, DUTRA und ELTZNER), 17 und 19 (GOODOF) Jahre alt. In diesen 3 Fällen handelte es sich ebenfalls um Kranke weiblichen Geschlechtes.

Angaben über die Dauer des D.m. besitzen wir nur in 17 Fällen, wobei in 1 Falle (Fall 7) die unbestimmte Aussage „seit mehreren Jahren“ vorliegt, während im Falle 30 vermerkt ist, daß der Diabetes seit 5 Jahren „bekannt gewesen“ sei. In den übrigen Fällen schwankt die Dauer der Erkrankung an D.m. zwischen 10 und 32 Jahren. Im ganzen bestätigen somit unsere Fälle die Angabe anderer Autoren, daß sich die d. Glskl. nach jahrelangem

manifestem D.m. entwickele und dann einen prognostisch ungünstigen Verlauf nehme. SPÜHLER und ZOLLINGER geben für die d. Glskl. eine Durchschnittsdauer von 2—4 Jahren an. Das stimmt für die schweren Fälle im wesentlichen mit unseren Beobachtungen überein. Es gibt aber sicher leichte Fälle von d. Glskl. mit einer wesentlich längeren Verlaufsduer, Fälle, in denen die d. Glskl. auch nicht zur Todesursache wird. NISSEN ist auf Grund seiner klinischen Beobachtungen der Meinung, daß das Auftreten des KIMMELSTIEL-WILSONSchen Syndroms von der „Dauer und Schwere des Diabetes“, nicht jedoch vom Lebensalter der Kranken, abhängig sei. Das Syndrom trete etwa 10—13 Jahre nach Beginn des D.m. auf.

Tabelle 1.

Lfd. Nr.	Sektions-Nr.	Alter-Jahre	Ge- schlecht	Beginn des Diabetes vor Jahren	Schwere der Glomerulosklerose
1	52/46	50	♀	?	II
2	979/46	62	♀	12	III
3	1045/46	65	♀	20	I-II
4	1067/46	62	♂	?	I
5	1084/46	82	♂	32	I
6	1091/46	78	♂	?	I-II
7	1108/46	56	♂	mehreren	I
8	1122/46	32	♂	?	I
9	1141/46	66	♂	?	I
10	Dortmund	59	♂	?	III
11	1/47	76	♂	16	I-II
12	32/47	62	♂	?	I
13	56/47	56	♂	?	III
14	147/47	70	♂	14	II-III
15	197/47	71	♂	20	I
16	222/47	72	♂	?	I
17	249/47	65	♂	?	I
18	256/47	61	♂	12	I
19	272/47	78	♂	?	I
20	297/47	65	♂	24	II
21	Minden 1	54	♂	19	II-III
22	63/48	43	♀	?	III
23	126/48	54	♀	?	III
24	197/48	59	♀	10	III
25	397/48	66	♂	18	I
26	Minden 2	30	♂	16	III
27	53/50	41	♂	10	III
28	Minden 3	42	♂	19	III
29	Minden 4	65	♀	14	I
30	602/52	57	♀	5	III

Die beiden Fälle 7 und 30 unserer Beobachtungsreihe können nicht gegen diese Annahme von NISSEN angeführt werden, nach der in der Regel ein etwa 10jähriger Verlauf der Zuckerharnruhr der Entwicklung der d. Glaskl. vorausgehe, weil aus den Krankengeschichten nicht sicher hervorgeht, daß bei diesen beiden Patienten der Diabetes nicht schon länger bestanden haben könnte. Wir können aber aus unserem Material mit einiger Sicherheit die Schlußfolgerung ziehen, daß nach einem besonders langen Verlaufe des D.m. eine sich entwickelnde d. Glaskl. sich nicht durch eine besondere Schwere der letzteren auszeichnen müsse. Bei unserem ältesten Patienten (Fall 5) war histologisch eine ausgesprochen leichte d. Glaskl. vorhanden, obwohl bei der zur Zeit des Todes 82jährigen Patientin der D.m. seit 32 Jahren bekannt war. Die Behauptung von GOODOF und ZINS, daß eine Parallelität zwischen der Dauer des D.m. und der Schwere einer sich entwickelnden d. Glaskl. bestünde, können wir somit nicht bestätigen.

Es erscheint uns jedoch wichtig, darauf hinzuweisen, daß von den insgesamt 30 Fällen unseres Untersuchungsgutes 25 Fälle (*Fall 1—25 mit d. Glaskl. in dem Zeitraum zwischen Kriegsende und Währungsreform am 1. 7. 48 verstorben waren*). Zu diesen Fällen muß der zwar erst im Jahre 1950 verstorbene Fall 26 hinzugerechnet werden, weil nach der Krankengeschichte dieser Patient mit Sicherheit schon im Jahre 1947 an einer d. Glaskl. gelitten hat. Die weitaus größte Mehrzahl unserer Fälle wurde somit in der Zeit der großen Schwierigkeiten der Ernährung, aber auch in der Zeit des gleichzeitig bestehenden Insulinmangels in Deutschland beobachtet. Es sind somit nach dem Termine der Währungsreform mit der sich anschließenden schnellen Besserung der Ernährungslage insgesamt nur mehr 4 weitere Fälle von d. Glaskl. von uns beobachtet worden, obwohl in allen Todesfällen mit der klinischen Angabe eines D.m. eine histologische Untersuchung der Nieren vorgenommen wurde. Wir weisen auf die große Häufung der Fälle d. Glaskl. bis zum 1. 7. 48 in unserem Obduktionsmaterial besonders hin. Da das Insulin nach der übereinstimmenden Angabe aller klinischen Untersucher für die Pathogenese der d. Glaskl. keine Rolle spielt, dürfte dieses auffällige Verhalten der Häufung unserer Fälle vom Winter 1945/46 bis zum 1. 7. 48 mit großer Wahrscheinlichkeit auf die besonderen Schwierigkeiten einer geeigneten Ernährung der Diabetiker und damit mit der ungewöhnlichen Stoffwechselbelastung durch die unzweckmäßige Ernährung in diesem Zeitraum im Zusammenhang stehen.

Die mikroskopischen Befunde sollen uns im folgenden in soweit beschäftigen, als unsere Fälle von den bisherigen Untersuchungen abweichende Befunde darbieten oder wir in unserem verhältnismäßig umfangreichen Material Veränderungen feststellen konnten, die bisher nicht beschrieben wurden.

Zur Technik der histologischen Untersuchungen sei bemerkt, daß alle Fälle mit folgenden Färbemethoden durchuntersucht wurden: Hämatoxylin-Eosin, Hämatoxylin-Elastica-van Gieson, Azan, Trichrom nach Goldner, Silberimprägnationen nach Perdrau bzw. nach Gomori, Fibrinfärbung nach Weigert, Sudan III, Ciacceio, Smith-Dietrich, McManus und Hotchkiss. Alle sudanophile Substanzen enthaltenden Präparate wurden polarisationsoptisch untersucht. In den mit dem Schweregrad III bezeichneten Fällen wurden die Fett- bzw. Lipoidsubstanzen aus Gefrierschnitten mit Alkohol, Äther oder Aceton extrahiert. Die so behandelten Schnitte wurden zum Teil ungefärbt, zum Teil nach Färbung mit Hämatoxylin-

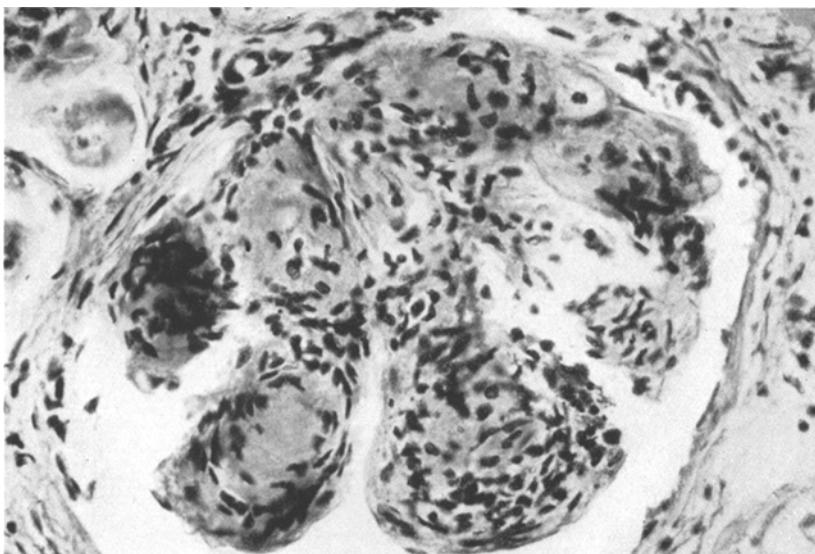


Abb. 1. Fall 26. 30 Jahre, männlich. Sudanophobe, van Gieson-rote hyaline Kugel- und Keulenbildungen.

Eosin, nach Anstellung der WEIGERTSchen Fibrinreaktion und Trichromfärbungen, einschließlich der Verwendung des Polarisationsmikroskopes, durchmusterter.

Bei der Darstellung unserer Befunde beabsichtigen wir nicht eine ausführliche Wiederholung derjenigen Veränderungen, die aus früheren Arbeiten über die d. Glskl. bereits bekannt sind und sich von unseren Bildern nicht unterscheiden. Diese Befunde sollen lediglich der Vollständigkeit halber soweit als nötig kurz erwähnt werden. Im übrigen sollen unsere Befunde in der Reihenfolge Glomerula, Harnkanälchenepithelien, Interstitium und extraglomeruläre Gefäße geschildert werden.

Die *Glomerula* zeigen natürlich in allen Fällen in erster Linie und je nach der Schwere des Falles in wechselndem Umfange die für die d. Glskl. typischen kugel-, kappen- oder keulenförmigen Hyalinisierungen (Abb. 1). In den *leichten* oder beginnenden Fällen finden wir mit großer Regelmäßigkeit einige wenige *Kugelbildungen*, die zu meist entfernt von dem Gefäßpol in der Peripherie der Nierenkörperchen

lokalisiert sind. Sie sind keineswegs in allen Glomerula vorhanden, sondern in diesen leichten Fällen nicht selten erst nach längerem Suchen in einigen wenigen Nierenkörperchen auffindbar. Auffälligerweise pflegen aber in diesen leichten Fällen unseres Materials kappen- oder keulenförmige Hyalinisierungen fast immer zu fehlen. In den *schweren* Fällen sind oft hyaline Kugeln, Keulen oder Kappen in den verschiedenen Glomerula oder auch in einzelnen Nierenkörperchen nebeneinander sichtbar. In diesen Fällen sind nicht selten praktisch alle Glomerula

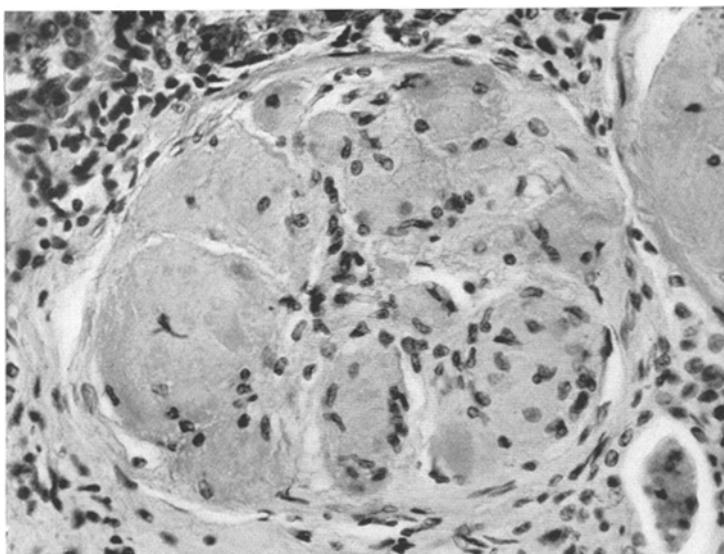


Abb. 2. Fall 2. 62 Jahre, weiblich. Vorgesetzte zusammenfließende sudanophile, van Gieson-gelbe hyaline Kugelbildungen in diabetischer glomerulosklerotischer Schrumpfniere.

beider Nieren an dem charakteristischen Hyalinisierungsprozeß beteiligt. Sie können zu einer fast vollständigen (Abb. 2) und schließlich zu einer vollkommenen Hyalinisierung der Glomerula führen. Auf diese Weise entstehen auf dem Boden der d. Glskl. Schrumpfniere, in denen manchmal kaum mehr wenige erhaltene Nierenkörperchen nachweisbar sind. Man ist nicht selten überrascht, in makroskopisch nicht verkleinerten, sondern eher vergrößerten, wenn auch an der Oberfläche ganz fein granulierten Nieren, histologisch das Bild einer schweren und weit vorgesetzten, diabetischen glomerulosklerotischen Schrumpfniere vorzufinden. Ein typisches Beispiel einer solchen makroskopisch „vergrößerten Schrumpfniere“ bietet unser Fall 30, in dem die Nieren trotz weitgehenden Parenchymchwundes noch ein Gewicht von je 280 g aufwiesen.

Bezüglich der *Histogenese* der Kugel-, Kappen- oder Keulenbildungen vermögen wir uns nicht mit Sicherheit der Auffassung von KIMMELSTIEL und WILSON anzuschließen, nach der die Hyalinisierungen intercapillär gelegen sein müßten. Manche Befunde, so die Lagerung des kugelförmigen Hyalins in der Peripherie der Capillarknäuel, d. h. somit entfernt von dem mesoangiumreichen Gefäßpol in den leichten Fällen, scheinen uns gegen eine solche Auffassung zu sprechen. Es ist uns darüber hinaus, ebenso wie SPÜHLER und ZOLLINGER und ebenso wie ALLEN, nicht möglich gewesen, die Hyalinisierungen von der Grundmembran der Capillaren optisch mit Sicherheit abzugrenzen. Das gelingt auch nicht mit Hilfe von Silberimprägnationen oder durch Darstellung des intercapillären Spaltraumes der Glomerula der menschlichen Niere nach dem Vorbilde von McMANUS, LUPTON und GRAHAM. Andererseits haben wir ganz analoge Bilder einer beginnenden oder schon fortgeschrittenen Hyalinose der Capillarschlingen gesehen, wie sie von ALLEN bei der d. Glskl. 1951 abgebildet wurden. Wir müssen auch die Frage offen lassen, ob die kugeligen oder kappenförmigen Hyalinablagerungen den „intermembranösen Raum“ zwischen dem Capillargrundhäutchen und der Membrana propria der Glomerulumcapillaren im Sinne von McMANUS, LUPTON und GRAHAM einnehmen.

Die hyalinen *Kugeln* färben sich nach van Gieson vorwiegend rot. In Übereinstimmung mit SPÜHLER und ZOLLINGER finden wir jedoch auch nach van Gieson ausgesprochen gelb gefärbte Kugeln, die sich im Gegensatz zu den van Gieson-roten Kugeln als sudanophil erweisen. Diese sudanophilen Kugelbildungen sind sehr viel seltener auffindbar als die Sudan-negativen, van Gieson-roten Kugeln. Wir können aber nicht zustimmen, daß „der Farbumschlag von van Gieson-rotem zu van Gieson-gelbem Hyalin simultan der Fetteinlagerung“ der Kugeln eintrete. Wir sind vielmehr der Überzeugung, daß die Mehrzahl der fett- bzw. lipoidhaltigen, van Gieson-gelben hyalinen Bildungen, die sich zugleich mit Trichrom rot färben, die frischeren Hyalinisierungen darstellen, während mit zunehmender Alterung das Hyalin seinen morphologisch darstellbaren Fettgehalt verliert. Diese, unseres Erachtens somit älteren Kugeln, die keine mit Sudan sichtbar zu machen den Fettsubstanzen mehr enthalten, färben sich zugleich nach van Gieson rot, mit Trichrom grün und mit Azan blau. Es können somit färberisch zwei sich verschieden verhaltende Kugelbildungen voneinander getrennt werden, nämlich 1. sudanophobe, van Gieson-rote, Trichrom-grüne und Azan-blaue und 2. wesentlich seltener vorkommende sudanophile, van Gieson-gelbe, Trichrom-rote und Azan-gelbe Kugeln. Beide stellen keine prinzipiell verschiedenen kugelförmigen Hyalinbildungen, sondern lediglich verschiedene Altersstadien derselben dar. Es soll jedoch nicht behauptet werden, daß *alle* sudanophilen und van Gieson-gelben

Kugeln frische Hyalinisierungen darstellen müssen. Mit zunehmender Schrumpfung der Glomerula nehmen die Kugelbildungen nach van Gieson häufig wieder eine ausgesprochen gelbe Farbe an. Darauf sowie auf die Bedeutung des Fett- bzw. Lipoidgehaltes des Hyalines der Glomerula hat auch M. B. SCHMIDT schon in seiner Arbeit über den Transport von Fettsubstanzen durch das Blutplasma 1944 hingewiesen. Es ist auch nicht so, daß alle primär sudanophilen, van Gieson-gelben Hyalinbildungen sich mit zunehmender Alterung in sudanophobes, van Gieson-rotes Hyalin umwandeln müssen. Die gelbe Färbbarkeit des sudanophilen Hyalins kann vielmehr während der ganzen Dauer des Krankheitsprozesses bestehen bleiben.

Die Kappenbildungen enthalten in unseren Fällen in der Regel sehr viel mehr sudanophile Substanzen als die Kugelbildungen. Sie färben sich infolgedessen auch nach van Gieson in der Regel gelb, mit Trichrom rot und mit Azan gelb. Die Fettsubstanzen in diesen Kappen verhalten sich optisch nicht einheitlich. Zum Teil nimmt das van Gieson-gelbe Hyalin bei Sudanfärbungen eine fast homogene, orange rote Farbe an, zum Teil findet man in den fetthaltigen Hyalinisierungen die Fettsubstanzen in der Form wechselnd großer Tropfen abgelagert. Nur seltener finden wir demgegenüber Sudan-negative und van Gieson-rote hyaline Kappen, die sich dann entsprechend nach Goldner grün und mit Azan blau färben. Auch bei den Kappenbildungen handelt es sich dabei nicht um zwei prinzipiell verschiedene Hyalinbildungen, sondern um verschiedene Entwicklungsstadien des gleichen Hyalinisierungsprozesses. Wir sind darüber hinaus der Meinung, daß die Frage des wechselnden Fettgehaltes und der wechselnden Färbbarkeit nach van Gieson und mit den übrigen genannten Farbstoffen in den einzelnen Fällen von der Beschaffenheit derjenigen humoralen kolloidalen Stoffe abhängig ist, die bei der Entstehung des Hyalins mitwirken. Wir werden auf diesen Punkt später zurückkommen müssen.

Es ist uns aufgefallen, daß die hyalinen Kugel- oder Kappenbildungen nicht selten mehr oder weniger reichliche faserige, balkige oder auch mehr klunigige Eiweißeinlagerungen enthalten, die sich bei der WEIGERT-schen Fibrinfärbung intensiv blau färben. Dieser fibrinpositive Eiweißgehalt ist in den Kappenbildungen eher nachweisbar als in den hyalinen Kugeln. Das Hyalin der Glomerula bei der d. Glskl. kann somit, neben den schon erwähnten Fettsubstanzen, offenbar auch hochmolekulare Eiweißstoffe enthalten: Bei der Polysaccharidfärbung nach McMANUS und HOTCHKISS nehmen die Hyalinbildungen so gut wie immer eine leuchtend rote Färbung an. Aus dem Gesagten geht hervor, daß man zumindest in bestimmten Entwicklungsstadien mit histochemischen Methoden in den hyalinen Kugeln oder Kappen sowohl Kohlenhydrate,

die wohl den Mucopolysacchariden des Hyalins entsprechen, als auch Fettsubstanzen, als auch fibrinpositive Eiweißstoffe nachweisen kann.

Diese Feststellung führt zu der Auffassung, daß die verschiedenen Hyalinbildungen der Nierenkörperchen bei der d. Glaskl. durch einen Übertritt kolloidaler Substanzen aus dem Blutplasma in das glomeruläre Gewebe am Orte der Hyalinentstehung verursacht werden. Es liegt somit unseres Erachtens ein humorale-gewebliches Geschehen der Hyalinbildung zugrunde, als dessen Voraussetzung wir mit SPÜHLER und ZOLLINGER eine „Membranschädigung“ ansehen. Es ist verständlich, daß bei diesem Geschehen die verschiedene kolloidale Zusammensetzung der aus dem Blutplasma stammenden und in das Gewebe übertretenden Stoffe die optischen und färberischen Verschiedenheiten des Hyalins bestimmen muß. *Da diese auf der Basis der Membranschädigung die Hyalinbildung bestimmenden plasmatischen Substanzen den Nierenkörperchen mit dem Blute zugeführt werden müssen, ergibt sich, daß nicht nur die Entstehung der d. Glaskl., sondern auch das Tempo der Entwicklung derselben in weitem Maße von humoralen, im Blutplasma gelegenen, extra-renalen Faktoren abhängig sein muß.* Auf dieses, nach unserer Meinung entscheidende, pathogenetische Prinzip wird noch einmal zurückzukommen sein. An dieser Stelle soll jedoch erwähnt werden, daß besonders reichliche, überwiegend kappenförmige Hyalinbildungen mit fibrinpositivem Eiweiß- und sudanpositivem Fettgehalt sich besonders in den schweren und schnell verlaufenden Fällen mit Ausgang in Urämie nachweisen lassen. Gerade diese Fälle sind es auch, die klinisch zu eindrucksvollen Symptomen mit Hypertonie, Ödemen, Hypalbuminämie, Proteinurie, Hypercholesterinämie und Retinitis diabetica führen. Infolgedessen wird in der Regel in diesen Fällen die Diagnose der d. Glaskl. auch intra vitam gestellt, wenn das Vorliegen eines D.m. bekannt war und an die d. Glaskl. gedacht wird. Diejenigen Fälle jedoch, in denen morphologisch lediglich etliche klassische Kugelbildungen vorliegen, sind in unserem Materiale zugleich diejenigen, in denen die d. Glaskl. einen langsamem Verlauf und eine dementsprechend gute Prognose hatte. In diesen Fällen pflegt die d. Glaskl. nicht die Todesursache zu sein. Der Tod tritt in diesen Fällen vielmehr entweder in einem diabetischen Koma oder an den Folgen irgendeiner unmittelbaren oder mittelbaren Komplikation des D.m. ein. In unserem Material handelt es sich dabei um diejenigen Beobachtungen, die ihrem Schweregrad entsprechend in der Tabelle 1 mit I gekennzeichnet sind. In keinem dieser Fälle war die d. Glaskl. intra vitam diagnostiziert worden, obwohl in allen diesen leichten Fällen unseres Beobachtungsgutes das Vorhandensein eines D.m. klinisch bekannt war. In keinem dieser Fälle bestand in Übereinstimmung mit dem Gesagten ein der d. Glaskl. entsprechender

nephrotisch-nephrosklerotischer Symptomenkomplex. Daraus ergibt sich, daß die an den Nierenkörperchen faßbaren typischen Veränderungen der d. Glskl. vor dem Auftreten klinischer Symptome sichtbar sind. Es ist bemerkenswert, daß unter den insgesamt 12 schweren bzw. mittelschweren bis schweren Fällen (Fall 2, 10, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 28 und 30) 4mal nicht nur die Diagnose einer d. Glskl. intra vitam nicht gestellt war, sondern daß in diesen 4 Fällen (Fall 10, 13, 22 und 23) auch das Vorhandengewesensein eines D. m. zu Lebzeiten nicht erkannt worden war.

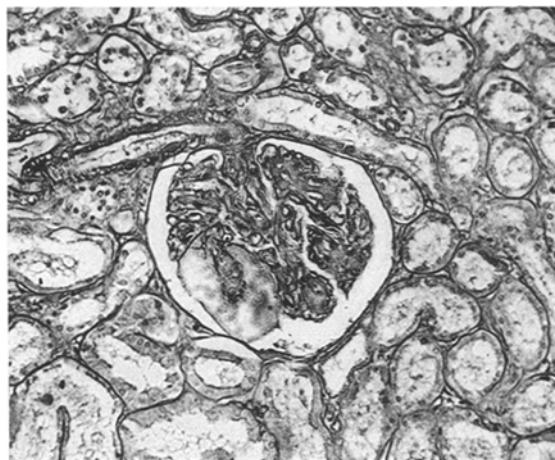


Abb. 3. Fall 10. 59 Jahre weiblich. Capilläres Aneurysma in einem Glomerulum. Neben dem Aneurysma eine kleine hyaline Kugel und eine keulenförmige Hyalinisierung.

Die Patienten dieser Fälle kamen vielmehr mit der klinischen Diagnose einer chronischen, pseudonephrotischen, diffusen Glomerulonephritis bzw. einer sekundären Schrumpfniere oder unter der Annahme einer malignen Nephrosklerose zur Obduktion.

Wenden wir uns zunächst den morphologischen Befunden der Glomerula wieder zu, so möchten wir auf die von HÜCKEL zuerst im Rahmen der d. Glskl. beschriebenen Capillarektasien (Abb. 3) nicht weiter eingehen. Wir stimmen auch hinsichtlich der Deutung der Genese dieser capillären Aneurysmen mit HÜCKEL vollkommen überein.

Wesentlicher erscheinen uns jedoch einige weitere Befunde, die, soweit wir sehen, im Schrifttum im Zusammenhang mit der d. Glskl. nicht beschrieben sind, die uns aber für die Deutung der Histogenese der d. Glskl. beachtenswert erscheinen. Abgesehen von den in den hyalinen Bildungen manchmal nachweisbaren fibrinpositiven Eiweißablagerungen haben wir in den schwereren Fällen nicht selten fibrinpositive Coacervate innerhalb der Glomerula (Abb. 4) gefunden. Sie können sowohl in solchen Nierenkörperchen enthalten sein, die typische

Kugeln oder Kappen aufweisen, als auch in solchen, in denen hyaline Bildungen nicht sichtbar sind. In unserem Material liegen diese fibrinpositiven, hyalinen Tropfen fast immer in den Deckzellen der Capillarschlingen, d. h. in dem visceralen Blatte des „Glomerulothel“ (RÄNDERATH) oder des „glomerulären Mesothel“ (PATRASSI, ZOLLINGER), bzw. der „Epicyten“ (CLARA, BARGMANN). Sehr viel seltener sind Coacervate in unseren Fällen im Protoplasma der die BOWMANSCHEN Kapseln auskleidenden Deckzellen vorhanden. Soweit eine genügend sichere

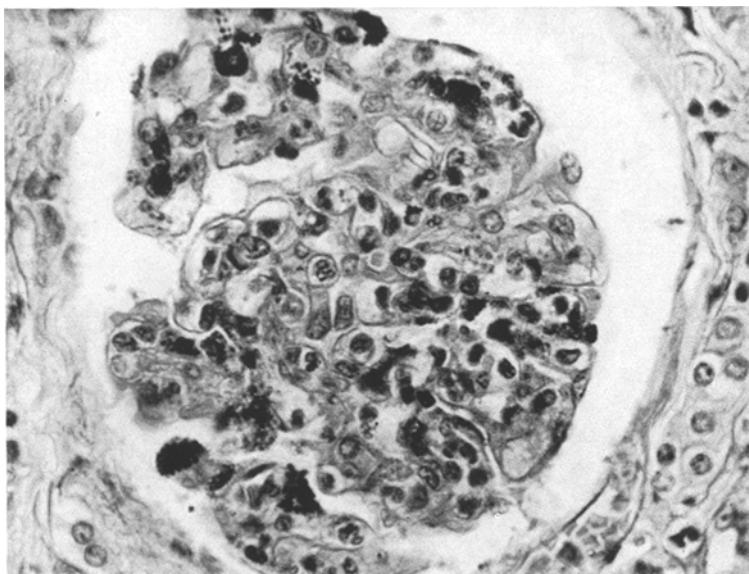


Abb. 4. Fall 23. 54 Jahre, weiblich. Zahlreiche fibrinpositive Coacervate in den Deckzellen der Capillarschlingen eines Glomerulum.

Differenzierung der Zellen der Capillarschlingen der Nierenkörperchen möglich ist, haben wir den Eindruck, daß die Endothelien keine hyalinen Tropfen enthalten. Daß wir diese innerhalb der Glomerula vorkommenden Coacervate als tropfig gespeichertes Eiweiß und nicht als Zeichen einer glomerulären „Eiweißsekretion“ ansehen, sei unter Hinweis auf unsere früheren Untersuchungen zur Frage der Coacervatbildung in den Nieren ohne erneute Diskussion erwähnt. Die hyalinen Tropfen stellen keine für die d. Glskl. charakteristischen Bildungen dar, da sie sich auch bei anderen chronischen Nierenkrankheiten mit Albuminurie vorfinden können. Bei der d. Glskl. haben wir hyaline Eiweißtropfen auch frei im Raum der BOWMANSCHEN Kapseln, wenn auch wesentlich seltener als intracellulär, gesehen. Bei diesen frei im Raum der BOWMANSCHEN Kapseln liegenden Coacervaten handelt es sich zum

größten Teil wahrscheinlich um solche, die intracellulär entstanden und infolge der tropfigen Eiweißspeicherung durch Zellschädigung und Zerfall frei geworden sind. Die Möglichkeit einer Entstehung derartiger Coacervate im Glomerulumfiltrat, außerhalb von Zellen, soll damit jedoch nicht geleugnet werden.

Die Frage, ob die beschriebenen Coacervate als Merkmale eines „entzündlichen“ Prozesses der Nierenkörperchen bei der d. Glskl. gedeutet werden sollen oder müssen, soll an dieser Stelle ebensowenig diskutiert werden, wie die Frage der entzündlichen oder nicht entzündlichen Natur der vorher beschriebenen fibrinpositiven Eiweißbestandteile der hyalinen Bildungen der Glomerula. Sicher müssen die Coacervate als Zeichen einer gestörten Capillarpermeabilität der Glomerula aufgefaßt werden und sind es auch an solchen Nierenkörperchen, die keine sonstigen morphologischen Veränderungen, auch keine typischen Hyalinisierungen erkennen lassen (Abb. 6). Die Coacervate sind somit Befunde, die die bei der d. Glskl. vorhandene Membranschädigung, die ZOLLINGER und unabhängig von ihm auch M. B. SCHMIDT beschrieben haben, morphologisch unterbauen.

Die Membranschädigung führt im Glomerulum jedoch nicht nur zu den hyalinen Kugeln oder Kappen und zu den soeben erwähnten Coacervatbildungen, sondern sie hat darüber hinaus einen in vielen Fällen morphologisch faßbaren Eiweißgehalt des Glomerulumfiltrates zur Folge. In mittelschweren und schweren Fällen ergeben Sudanfärbungen, daß das Glomerulumfiltrat sowohl in solchen Nierenkörperchen, die hyaline Kugeln oder Kappen enthalten, als auch in solchen, die frei davon sind, wechselnd große, manchmal erhebliche Mengen von Fettsubstanzen enthalten kann. In der Regel sind gleichzeitig größere Mengen sudanophiler Substanzen sowohl in den Capillarmembranen, als auch in den Zellen der Nierenkörperchen nachweisbar (Abb. 5 und 6). Das intracellulär gelagerte Fett zeigt dabei stets eine mehr oder weniger feine oder grobe Tropfenform. Die frei im Lumen der BOWMANSchen Kapseln gelegenen sudanophilen Substanzen sind optisch entweder homogen, oder es finden sich auch darin wechselnd große Fetttropfen. Im Polarisationsmikroskop sind sowohl die intra-, als auch die extracellulären Fettsubstanzen teilweise einfach, teilweise doppeltbrechend.

Nach den morphologischen Befunden kann kein Zweifel daran bestehen, daß es sich bei diesen sudanophilen Stoffen sowohl innerhalb der Zellen, als auch in den Capillarmembranen der Nierenkörperchen, als auch im Glomerulumfiltrat um Neutralfette und Lipoide — wahrscheinlich Cholesterinester — handelt, die infolge einer hochgradigen Störung der Capillarpermeabilität zunächst an Plasmaeiweißkörper gebunden in das Gewebe und in den provisorischen Glomerulumharn gelangt sind. Daß die Lipoidsubstanzen aus Cholesterinestern bestehen,

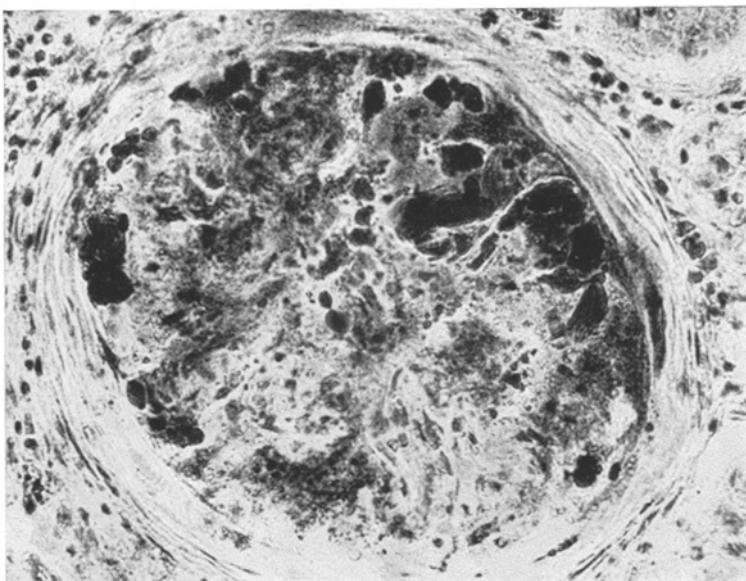


Abb. 5. Fall 26. 30 Jahre, männlich. Schwere diabetische Glomerulosklerose. Hochgradige intracelluläre, intramembranöse und im freien Raum der BÖWMANSchen Kapsel lokalisierte, teilweise auskristallisierte isotrope und vorwiegend anisotrope Verfettung eines Glomerulum. Sudanfärbung.

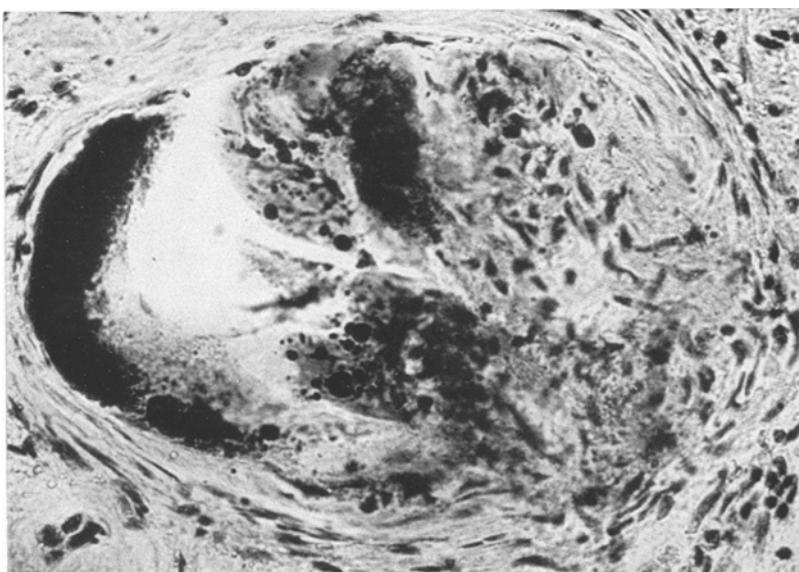


Abb. 6. Fall 26. Hochgradige fein- und grobtropfige intracelluläre und intramembranöse Lipideiweißerguß im freien Raum der BÖWMANSchen Kapsel. Sudanfärbung.

geht daraus hervor, daß die Lipoide nach ihrer Lösung von den Eiweiß-transportvehikeln unter Bildung von rhombischen Tafeln auskristallisieren können. Wenn man die Lipoide im Gefrierschnitt extrahiert, so bleibt ein histologisch nachweisbares proteinhaltiges Glomerulumfiltrat übrig. Im Gegensatz zu W. FREY und CAELTI, die die Möglichkeit einer Proteinlipoidfiltration der Nierenkörperchen leugnen, können wir nicht daran zweifeln, daß auch bei der d. Glskl. die Erhöhung der glomerulären Capillarpermieabilität so erhebliche Grade annehmen

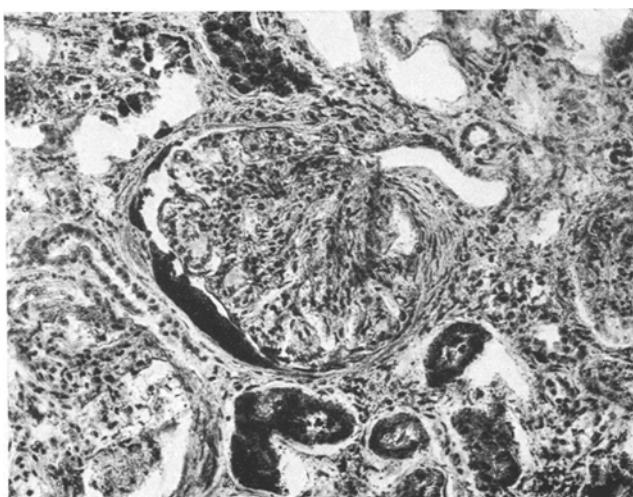


Abb. 7. Fall 30. 57 Jahre, weiblich. Proteinlipoiderguß zwischen Capillarschlingen und BOWMANScher Kapsel eines Glomerulum. Isotrope und anisotrope Verfettung der Tubulusepithelien des zugehörigen Nephron. Sudanfärbung.

kann, daß an Globuline gebundene Cholesterinester auf diesem Wege aus dem Blute eleminiert werden. Für die chronische pseudonephrotische Glomerulonephritis, die sog. Lipoidnephrose und die Amyloidnephrose haben wir den gleichen Mechanismus einer glomerulären Proteinlipoidfiltration schon früher morphologisch gezeigt. Die Modellversuche von CAELTI sind unseres Erachtens nicht geeignet, diese morphologischen Befunde und ihre Deutung zu erschüttern. Bei der d. Glskl. sind solche Bilder einer Proteinlipoidausscheidung ein besonders eindrucksvolles anatomisches Substrat der Beteiligung der Nierenkörperchen an der „Membranschädigung“.

An dieser Stelle sei im Zusammenhang mit den morphologischen Befunden der d. Glskl. noch einmal auf die Beziehungen zwischen einer glomerulären Proteinlipoidausscheidung einerseits und einer lipoiden Verfettung der Tubulusepithelien andererseits hingewiesen. In Übereinstimmung mit experimentellen Untersuchungen (HAVEMANN, GÉRARD

und CORDIER) findet sich immer dann, wenn in dem geschilderten Sinne das Glomerulumfiltrat lipoidhaltig ist, eine lipoide Verfettung der Epithelien der Tubuli contorti in dem zugehörigen Nephron (Abb. 7). Die in Abb. 5 und 6 dargestellten Befunde einer hochgradigen Verfettung der Nierenkörperchen, sowie der hohe Fett- bzw. Lipoidgehalt des Glomerulumfiltrates, einschließlich der Zusammenhänge zwischen diesen Befunden und der Verfettung der Harnkanälchenepithelien, sowie schließlich das Vorhandensein einer Hypercholesterinämie in solchen Fällen sprechen unseres Erachtens eindeutig dafür, daß extra-renale Faktoren für die Entstehung einer Lipoidverfettung der Nieren bei der d. Glskl. verantwortlich zu machen sind. Wir können auf Grund dieser Befunde nicht daran zweifeln, daß die Störung der Capillar-permeabilität bei der d. Glskl. solche Grade erreichen kann, daß hochmolekulare Proteinlipoidkomplexe permeieren können. Es soll damit natürlich nicht behauptet werden, daß der Lipidgehalt des Blutplasmas als solcher ursächlich für die Entstehung oder den Grad der Permeabilitätsstörung verantwortlich gemacht werden muß.

Die dargestellten Befunde der Zusammenhänge zwischen glomerulärer Proteinfiltration einerseits und entsprechender Verfettung der Tubulusepithelien andererseits stellen keine für die d. Glskl. charakteristischen Veränderungen dar. Sie sind bei dieser Erkrankung in schweren Fällen jedoch in besonders eindrucksvoller Weise sichtbar. Im übrigen handelt es sich dabei um einen morphologischen Befund, auf den wir auch bei anderen chronischen Nierenkrankungen mit einem lipoid-nephrotischen Symptomenkomplex schon früher hingewiesen haben. Auch bei der d. Glskl. stellt die immer mehr oder weniger herdförmige Ablagerung der einfach oder doppeltbrechenden Fettsubstanzen in den Tubulusepithelien somit keinen Vorgang einer primären „fettigen oder lipoiden Degeneration“, sondern zunächst den Ausdruck einer Speicherung dieser Fettsubstanzen dar, bei dem die Proteinlipoidkomplexe glomerulär filtriert werden und die Fettstoffe nach ihrer Rückresorption im Sinne von BENNHOLD von ihren Transportvehikeln abgehängt und in den Tubulusepithelien gespeichert werden. Mit BENNHOLD sind wir dabei der Meinung, daß die Abhängigkeit der Fette von den Eiweißstoffen nach ihrer Rückresorption intracellulär, d. h. in den Tubulus-epithelien, erfolgt.

Im Zusammenhang mit den an den Nierenkörperchen bei der d. Glskl. vorkommenden Veränderungen muß an dieser Stelle auf einen weiteren, offenbar noch nicht beschriebenen Befund hingewiesen werden. Man findet nicht selten in mehr oder weniger vorgeschritten hyalinisierten Glomerula, in denen hyaline Kugeln oder Kappen (Abb. 8) noch deutlich sichtbar sein können, die Capillarschlingen der Nierenkörperchen umgeben von einem mehr oder weniger breiten, fast zellfreien,

optisch bei der van Gieson Färbung mehr oder weniger hyalinen, roten Ring, der sich sowohl von den fast immer gelb gefärbten Capillarschlingen einerseits, als auch von der BOWMANSchen Kapsel deutlich abgrenzen läßt (Abb. 8). Diese nach van Gieson rot gefärbten hyalinen Ringe verhalten sich bei der Sudanfärbung negativ. Bei Silberimprägnationen (Abb. 9 und 10) lösen sich diese im van Gieson-Präparat hyalinen roten Ringe in ein dichtes Netzwerk grober, balkiger Silberfasern

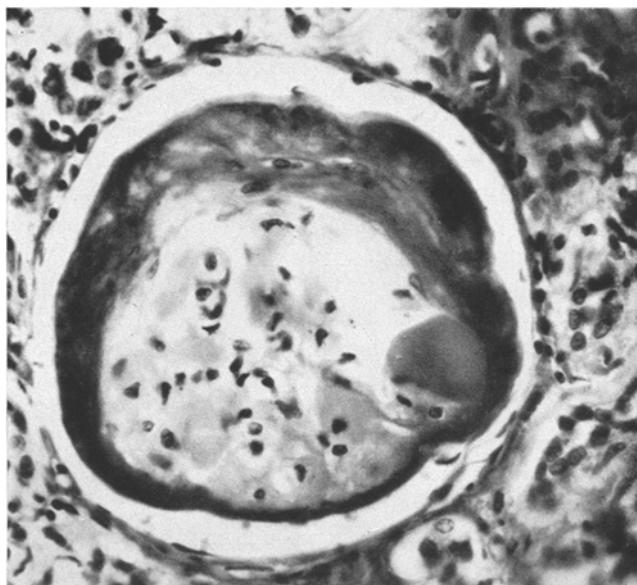


Abb. 8. Fall 28. 42 Jahre, männlich. Vorgeschrifte van Gieson-gelbe, sudanophile Hyalinsierung der Capillarschlingen. Im Bilde rechts noch eine hyaline Kugel. Sichel-förmige van Gieson-rote, sudanophobe Hyalinablagerung an der Oberfläche der Capillarschlingen zwischen letzteren und BOWMANScher Kapsel.

auf, die am Gefäßpol des Nierenkörperchens mit der Membrana propria der Capillarschlingen zusammenhängen. Stellenweise finden sich bei der Silberimprägnation hier und da Zusammenhänge zwischen den die Glomerulumcapillaren einschließenden argentophilen Fasern und den Silberfasern der BOWMANSchen Kapseln. Man hat trotzdem nicht den Eindruck, daß die diese hyalinen Ringe bildenden groben Silberfasern von der Membrana propria der BOWMANSchen Kapseln ihren Ausgang nehmen, sondern, daß die zellarme, van Gieson-rote Hyalinbildung eine von dem Gefäßpol aus entstehende kollagene Imprägnation eines eiweißreichen Glomerulumfiltrates darstellt. Wir haben die beschriebene, zwischen die Capillarschlingen und die BOWMANSche Kapsel eingelagerte, sich im Silberpräparat in grobe Silberfasern auflösende, van Gieson-rote Hyalinbildung in unserem Falle 24 an fast allen in der

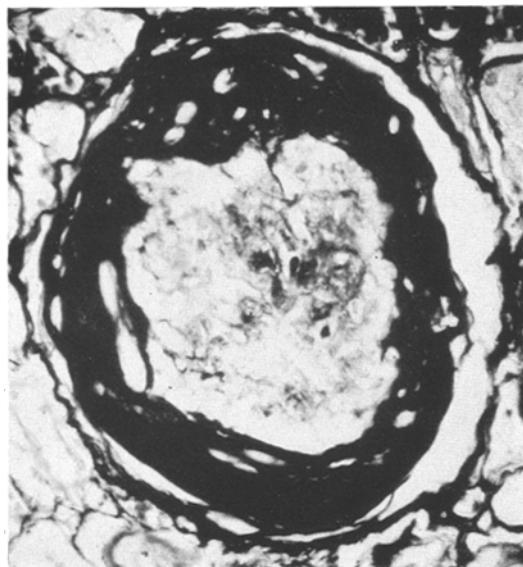


Abb. 9. Fall 24. 59 Jahre, weiblich. Diabetische glomerulosklerotische Schrumpfniere. Fast völlig zellfreie Hyalinisierung der Capillarschlingen eines Glomerulum mit einem breiten Ring grober Silberfasern, die zum Teil mit den Capillarschlingen, zum Teil mit der BOWMANSchen Kapsel zusammenhängen zwischen Capillaren und BOWMANScher Kapsel. Silberimprägnation nach GOMORI.



Abb. 10. Fall 24. Sichelförmige, van Gieson-rote Hyalinauflagerung zwischen Capillarschlingen und BOWMANScher Kapsel. Auflösung des van Gieson-roten Hyalins in grobe, an dem Gefäßpol mit der Membrana propria zusammenhängende Silberfasern. Silberimprägnation nach GOMORI.

Hyalinisierung begriffenen Nierenkörperchen gefunden. Sie stellen trotzdem keinen für die d. Glskl. typischen Befund bei der Entwicklung einer diabetischen glomerulosklerotischen Schrumpfniere dar, insofern, als solche Befunde keineswegs mit einiger Regelmäßigkeit bei der Hyalinisierung der Nierenkörperchen in Fällen von d. Glskl. nachweisbar sind. Die Hyalinisierung erfolgt vielmehr in der Regel unter den gleichen Bildern, wie sie auch bei der Entwicklung anderer Schrumpfnieren seit HERXHEIMER, TSCHISTOWITSCH und TH. FAHR bekannt sind. Dabei sieht man oft, wie das auch von SPÜHLER und ZOLLINGER beschrieben ist, eine van Gieson-rote Hyalinisierung der BOWMANSchen Kapsel, während die fortschreitende Hyalinisierung und Verödung der Capillarschlingen lange Zeit eine ausgesprochen van Gieson-gelbe Färbung aufweist, die erst allmählich verschwindet, wenn das Hyalin der BOWMANSchen Kapsel mit dem Schlingenhyalin verschmolzen ist.

Die Veränderungen am *Epithel der Harnkanälchen* wechseln je nach der Schwere des Falles stark. In den *leichten* Fällen, d. h. in solchen Fällen, in denen nur einzelne hyaline Kugeln in einzelnen Nierenkörperchen nachweisbar sind, sind die Epithelien der Tubuli contorti I in der Regel völlig unverändert. Sie zeigen manchmal eine trübe Schwellung. Gelegentlich findet man in ihnen hier und da etliche hyaline Tropfen, die aber niemals in solchen Fällen in allen Nephronen vorhanden zu sein pflegen. Gelegentlich ist in den Schaltstücken eine geringe, aus Neutralfetten bestehende basale Verfettung nachweisbar. In den *schweren* Fällen finden sich demgegenüber sowohl in den proximalen als auch in den distalen Strecken der Tubuli contorti I reichlichere Mengen typischer hyaliner Tropfen. Die Tropfen sind verschieden groß, in der Mehrzahl in der supranucleären Zone des Protoplasmas, nahe dem Tubuluslumen, abgelagert. Sie sind ausnahmslos bei der Fibrinfärbung blau gefärbt. In Fällen mit sehr reichlicher Tropfenbildung kommt es sekundär zu einem Zerfall der Tubulusepithelien. Die hyalinen Tropfen gelangen dann frei in das Lumen der Kanälchen und fließen dort zu zylinderförmigen Bildungen zusammen, deren Entstehung aus konglomerierten Coacervaten man noch deutlich erkennen kann (Abb. 11).

In der Marksubstanz findet man in solchen Fällen mit großer Regelmäßigkeit dichte, eiweißreiche Cylinder. Die letzteren stellen nicht selten stabförmige Gebilde dar, die infolge ihrer Gerinnungshärte an einer oder mehreren Stellen frakturiert sein können (Abb. 12). Die Färbbarkeit dieser homogenen, eiweißreichen Cylinder ist nicht einheitlich. Sie sind zum Teil fett- bzw. lipoidhaltig. Bei der WEIGERTSchen Fibrinfärbung färben sie sich in der Regel gleichmäßig blau. Bei Azanfärbungen weisen diese Cylinder, ähnlich wie die Cylinderbildungen in der Plasmocytomniere, ein verschiedenes Verhalten auf, indem sie sich

zum Teil rot, zum Teil blau anfärben. Nicht selten bestehen einzelne Cylinder aus verhältnismäßig scharf voneinander abgesetzten azanblauen und azanroten Anteilen. Dieses unterschiedliche färberische Verhalten ist schon von SPÜHLER und ZOLLINGER bei der Trichromifärbung gefunden worden.

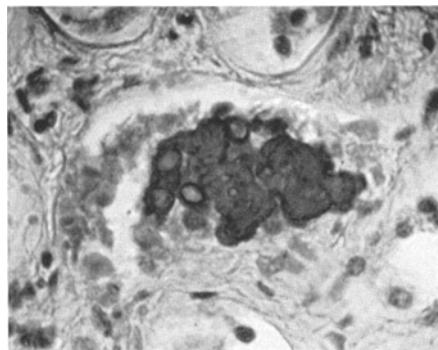


Abb. 11. Fall 22. Intracaniculäre konglomerierende fibrinpositive Coacervate. Beginnende Cylinderbildung aus hyalinen Tropfen.

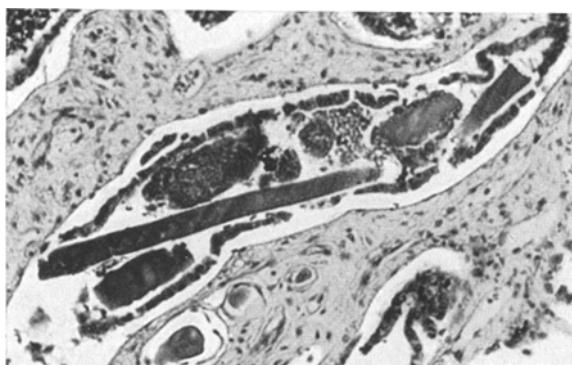


Abb. 12. Fall 23. 54 Jahre, weiblich. Intracanaliculäre fibrinpositive Globuliten und stabförmige, mehrfach frakturierte hyaline Cylinder in Markkanälchen bei diabetischer Glomerulosklerose.

Man findet nicht selten an derartigen Cylinderbildungen eigentümliche Proliferationsvorgänge der Kanälchenepithelien mit Bildung von großen, mehrkernigen Riesenzellen oder mit Bildung von epithelialen Syncytien (Abb. 13).

Die beschriebenen intracanalicular konglomerierenden Coacervate, die eiweißreichen, offenbar sehr festen und brüchigen Cylinder, sowie die riesenzelligen oder syncytialen Reaktionen an solchen Cylinderbildungen finden sich in unserem Material wiederum nur in den ihrem Schweregrad nach als II—III bzw. III bezeichneten Fällen. Die

Entstehung und das morphologische Verhalten dieser Cylinder stimmen morphologisch weitgehend mit den Befunden überein, die man in der Plasmocytomniere (APITZ, RÄNDERATH, BRASS) und auch in der Amyloidniere (RÄNDERATH) beobachten kann. Auch bei der d. Glskl. können die Reaktionen der Kanälchenepithelien an den Cylindern zu Resorptions- bzw. Abbauvorgängen an diesen besonderen Cylinderbildungen führen. Fasse ich das zusammen, so finden sich bei der d. Glskl. intracelluläre und intracanaliculäre Coacervat- und Cylinder-

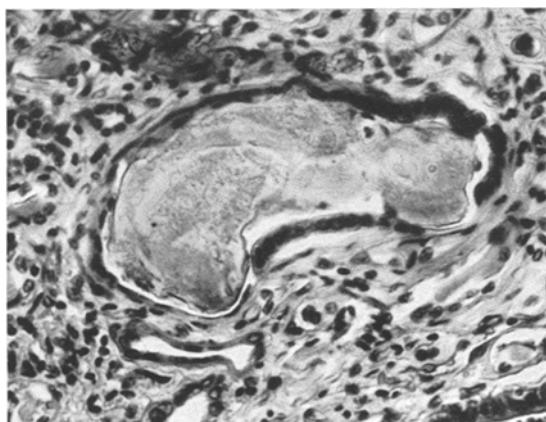


Abb. 13. Fall 2. 62 Jahre, weiblich. Teilweise azanblaue, teilweise azanrote Paraproteincylinder mit syncytialer epithelialer Riesenzellbildung am Rande.

bildungen, die völlig mit den Befunden an den sog. Paraproteincylindern (RÄNDERATH) übereinstimmen.

Im Zusammenhang mit den tropfenförmigen Eiweißfällungen müssen wir auf weitere in den Nieren bei der d. Glskl. bisher nicht beschriebene Coacervate hinweisen, die sich manchmal in sehr großen Mengen mit verschiedener Tropfengröße sowohl in der Rinden-, als auch besonders in der Marksubstanz im Interstitium vorfinden. Sie haben, ebenso wie die in den Tubulusepithelien lokalisierten Coacervate, eine große Affinität zu Anilin-Methylviolett und lassen sich infolgedessen besonders leicht durch die WEIGERTSche Fibrinfärbung darstellen. Auch diese interstitiellen Coacervate finden sich in unserem Material nur in den schweren Fällen d. Glskl. Sie liegen dann (Abb. 14) so gut wie ausschließlich im Lumen der intertubulären Capillaren. Seltener haben wir sie in der Lichtung größerer Nierengefäße gefunden. Diese intravasalen Coacervate sind im Schrifttum der d. Glskl. bisher nicht beschrieben worden. Ihr Vorkommen war nur in der Plasmocytomniere (BRASS, RÄNDERATH) und in der Amyloidniere (RÄNDERATH) bekannt. BRASS hat im Zusammenhang mit der Plasmocytomniere diese intra-

vasalen Coacervate zuerst als morphologisches Substrat einer „Paraproteinämie“ gedeutet. Auf die Wertung dieser intravasalen hyalinen Tropfen im Zusammenhange mit der d. Glskl. wird noch zurückzukommen sein.

Eine besondere Besprechung erfordert die *Verfettung* der Harnkanälchenepithelien bei der d. Glskl. Beim einfachen, nicht insulin-behandelten D.m. stellt das morphologische Substrat der „lipämischen“ Nephrose eine diffuse Ablagerung von etwas wechselnd großen

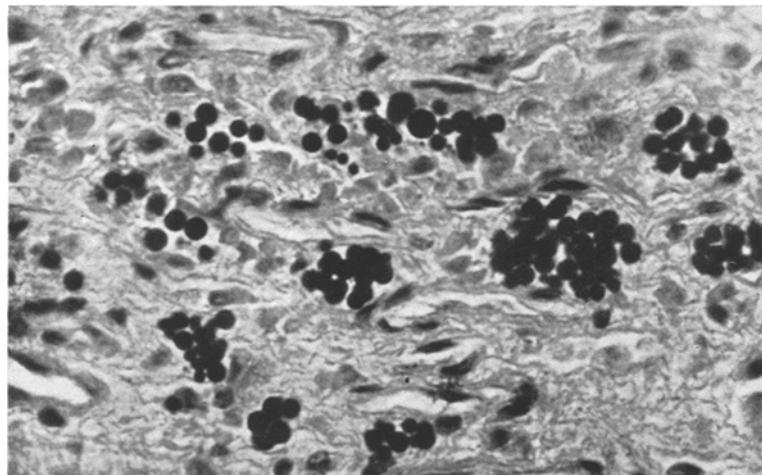


Abb. 14. Fall 26. 30 Jahre, männlich. Massenhaft fibrinpositive Coacervate im Zwischengewebe der Marksubstanz.

Neutralfetttropfen in der infranucleären Zone der Tubuli contorti dar. Alle Nephrone werden davon ziemlich gleichförmig betroffen. Dieses sehr charakteristische Bild der lipämischen Nephrose fehlt in unseren Fällen d. Glskl., im Gegensatz zu der Annahme von ÜHLINGER, völlig. Wir müssen dabei bemerken, daß das Bild einer lipämischen Nephrose in den dieser Arbeit zugrunde liegenden 30 Fällen von d. Glskl. unabhängig von dem Schweregrad niemals nachweisbar gewesen ist. Bei der d. Glskl. finden wir demgegenüber eine stets mehr oder weniger fleckförmige Fettablagerung in den Tubuli contorti. Die Fetttropfen sind dabei auch sehr viel unregelmäßig über das Protoplasma der Epithelzellen verstreut. Sie reichen nicht selten von den Zellkuppen bis zur Zellbasis. Neben hochgradig verfetteten Tubuli finden sich immer auch solche Nephren, in denen die Tubulusepithelien vollkommen fettfrei gefunden werden. Diese Verfettung der Tubuli bei der d. Glskl. ist aber darüber hinaus dadurch charakteristisch, daß die intraepithelialen Fettsubstanzen regelmäßig mehr oder weniger reichliche, bei der Polarisation *doppelbrechende Fette* enthalten (Abb. 15). Nicht selten

kristallisieren diese doppeltbrechenden Fette innerhalb der Tubulusepithelien zu kleinen, meist tafelförmigen Gebilden aus. Das Auftreten doppeltbrechender Fette ist für die Nierenveränderungen bei der d. Glaskl. im Gegensatz zu der Nierenverfettung beim einfachen D.m. charakteristisch, insofern, als wir in unserem Vergleichsmaterial von Fällen von D.m. ohne d. Glaskl. niemals eine Ablagerung doppeltbrechender Fettsubstanzen in den Tubulusepithelien beobachten konnten. Es muß jedoch betont werden, daß diese lipoide Verfettung der Nieren bei der d. Glaskl. nur in den mittelschweren und den schweren Fällen

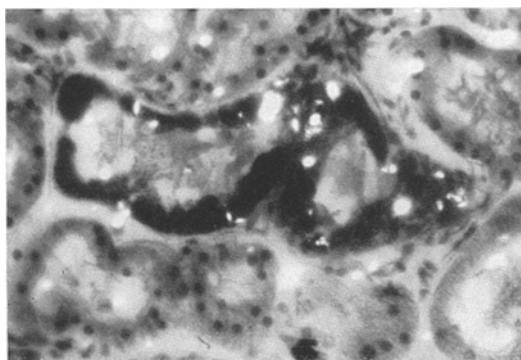


Abb. 15. Fall 24. 59 Jahre, weiblich. Hochgradige isotrope und anisotrope Verfettung der Tubuli contorti I mit doppeltbrechenden Lipoidkristallen in den Harnkanälchenepithelien. Sudanfärbung.

zur Beobachtung gelangt. Über die Hodogenese dieser lipoiden Verfettung der Harnkanälchenepithelien bei der d. Glaskl. haben wir uns im Zusammenhang mit der Besprechung der Verfettungsvorgänge an den Glomerula schon ausgesprochen.

Abgesehen von den teils isotropen, teils anisotropen Fettspeicherungen in den gewundenen Rindenkanälchen finden sich an den Harnkanälchen weitere, vorwiegend die Marksubstanz der Nieren betreffende auffällige Befunde. Neben einer Hyalinisierung und mehr oder weniger erheblichen Quellung und Verbreiterung der Membrana propria, die, worauf ZOLLINGER schon hinwies, sich bei der WEIGERTSchen Fibrinfärbung nicht selten blau färbt, finden sich auch hochgradige mehr oder weniger homogene Fetteinlagerungen in die Membrana propria der Markkanälchen (Abb. 16). An diesen Stellen sind in der Regel auch die Epithelzellen der Markkanälchen verfettet. Meist finden sich gleichzeitig im Lumen dieser Kanälchenabschnitte mehr oder weniger lockere oder auch feste zylinderartige Gerinnungen, die sich als sudanophil erweisen. In bemerkenswerter Weise sind an solchen Stellen die Epithelzellen der Markkanälchen oft von ihrer Basalmembran abgehoben. Es findet sich dann zwischen den Epithelzellen und der Tunica propria

ein schon von M. B. SCHMIDT beschriebener „eiweißhaltiger“ sudanophiler „Erguß“, in dem die Fettsubstanzen häufig reichliche Mengen

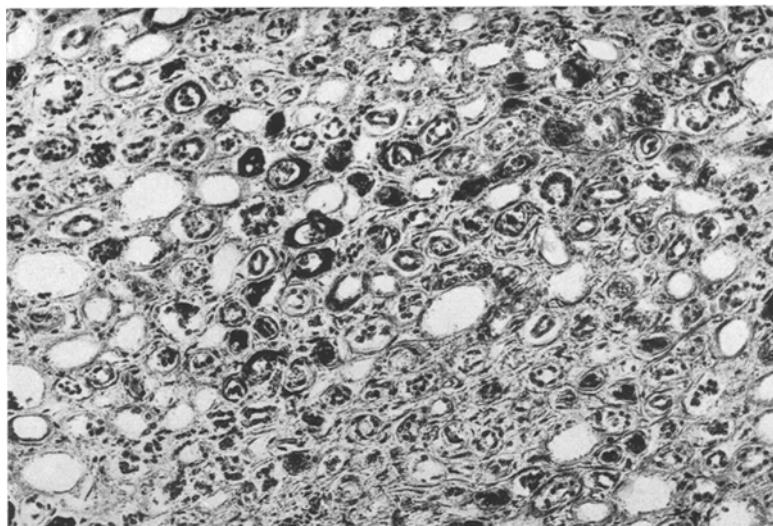


Abb. 16. Fall 30. 57 Jahre, weiblich. Proteinlipoiddurchtränkung der Membrana propria, teils isotrope, teils anisotrope Verfettung der Markkanälchenepithelien, Proteinlipoidergüsse zwischen abgehobenen Kanälchenepithelien und Tunica propria. Sudanfärbung. Übersicht.

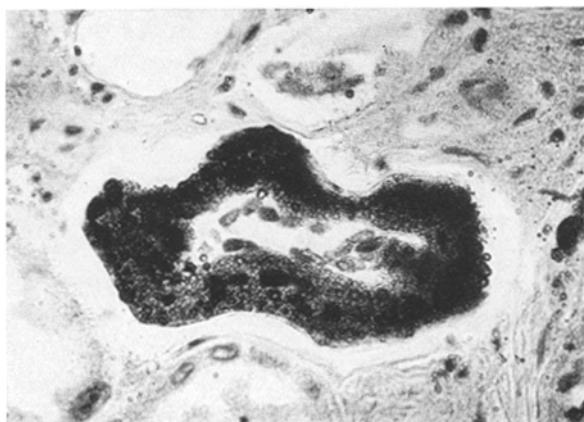


Abb. 17. Fall 28. 42 Jahre, männlich. Hochgradiger Proteinlipoiderguß zwischen abgehobenen nekrobiotischen Kanälchenepithelien und intakter Basalmembran. Stellenweise Auskristallisation der Lipoide innerhalb des Ergusses. Sudanfärbung.

doppeltbrechender Fette enthalten (Abb. 17). M. B. SCHMIDT hat schon darauf hingewiesen, daß die Trias stark fetthaltiger, von den Epithelien abgehobener Tunicae propriae, die „Imbibition des Epithels“ und

„der Erguß ins Lumen“ an solchen Stellen so auffällig wäre, daß an der genetischen Zusammengehörigkeit kein Zweifel bestehen könne. Mit SPÜHLER und ZOLLINGER fassen auch wir diese Veränderungen der Markkanälchen als Ausdruck der „Membranschädigung“ bei der d. Glskl. auf. Wir müssen allerdings sagen, daß analoge Veränderungen an den Markkanälchen auch bei anderen chronischen, mit einem lipoidnephrotischen Symptomenkomplex einhergehenden Nierenkrankheiten vorhanden sein können. Es ist aber zuzugeben, daß die soeben erwähnten Veränderungen der Markkanälchen und ihrer Tunicae propriae bei keiner anderen Nierenkrankheit in so eindrucksvoller Weise zu finden sind, wie sie in Fällen schwerer d. Glskl. so gut wie regelmäßig vorkommen. Mit M. B. SCHMIDT sind wir der Meinung, daß „der fett- und eiweißhaltige Erguß vom Lumen der Kanälchen nach außen sich ausgebreitet hat“. Das geht unseres Erachtens auch daraus hervor, daß man gelegentlich hochgradige lipoidhaltige Ergüsse zwischen den abgehobenen Epithelien der Markkanälchen einerseits und der Membrana propria andererseits beobachten kann, ohne daß letztere und das übrige intercanalikuläre Zwischengewebe eine lipoide Durchtränkung aufwiesen (Abb. 17). Es ist verständlich, daß die von der Membrana propria abgehobenen Epithelien dieser Kanälchen allmählich nekrotisch werden. Die lipoidhaltigen Ergüsse zwischen den abgehobenen Epithelzellen und der zugehörigen Membrana propria der Markkanälchen enthalten nicht selten neben Neutralfett- und Lipoidtropfen auch im Polarisationsmikroskop doppelt brechende sudanophile Kristalle.

Bezüglich der *Veränderungen des Interstitiums* der Nieren bei der d. Glskl. haben wir den bereits bekannten Befunden nichts wesentliches hinzuzufügen. Es liegt auf der Hand, daß auch die interstitiellen Veränderungen je nach dem Schweregrade des einzelnen Krankheitsfalles verschieden sind. Wir finden in den schweren Fällen mehr oder weniger herdförmig lokalisierte, wiederum aus Neutralfetten und Lipoiden bestehende Verfettungen interstitieller histiocytärer Zellelemente sowohl in der Rinden- als auch der Marksubstanz. In der Regel sind diese Bezirke interstitieller Verfettung in den Bereichen der Fettablagerung im Nierenparenchym lokalisiert. Die interstitielle Verfettung ist jedoch auch in den schweren Fällen nicht regelmäßig nachweisbar. Sie kann in manchen Fällen vollkommen fehlen. Darüberhinaus finden wir in den mittelschweren und schweren Krankheitsfällen ein mehr oder weniger auffälliges interstitielles Ödem mit einer Auflockerung des ganzen Zwischengewebes der Rinden- und der Marksubstanz. Die beschriebenen glomerulären und tubulären Veränderungen werden somit ergänzt durch den Befund einer serösen interstitiellen Entzündung, die unseres Erachtens für die Bindegewebsneubildung im Rahmen der Entwicklung glomerulosklerotischer Schrumpfniere eine wichtige

Rolle spielt. Es liegt nahe, den glomerulären Eiweißverlust mit der dadurch bedingten Senkung des onkotischen Druckes in den postglomerulären Gefäßen für die Entstehung dieses interstitiellen Ödems verantwortlich zu machen. In manchen Fällen d. Glskl. finden sich ferner sowohl in der Rinden- als auch in der Marksubstanz herdförmige, umfangreichere, lympho-, makrophagocytäre und plasmacelluläre entzündliche Zellinfiltrate. Diese interstitiellen Infiltrate stellen zum Teil eine Reaktion des Zwischengewebes auf den fortschreitenden Parenchymchwund dar. Wir sind jedoch geneigt, die Zellinfiltrate mit APITZ zum Teil auch als Folgezustand des interstitiellen Ödems anzusprechen. Im ganzen ist jedoch zu sagen, daß das interstitielle Gewebe der Nieren bei der d. Glskl. keine Befunde aufweist, die für diese Nierenerkrankung irgendwie spezifisch wären.

Auf die Veränderungen an den *Blutgefäßen* gehe ich im Rahmen dieser Arbeit nicht im einzelnen ein, da wir den bekannten Befunden der Arterio- und Arteriolosklerose nichts Neues hinzuzufügen haben. Ich möchte wohl bemerken, daß wir in Übereinstimmung mit ALLEN in den schweren Fällen von d. Glskl. verhältnismäßig häufig eine Arteriolosklerose nicht nur im Bereich der Vasa afferentia, sondern in eindrucks voller Weise auch im Bereich der Vasa efferentia gesehen haben. Das ist eine Beobachtung, die wir bisher weder bei der benignen oder malignen Nephrosklerose, noch bei der chronischen diffusen Glomerulonephritis mit Ausgang in sekundäre Schrumpfniere gemacht haben und die infolgedessen für die d. Glskl. bis zu einem gewissen Grade charakteristisch zu sein scheint. Bezüglich der morphologischen Veränderungen arterio- und arteriolosklerotischer Natur stimmen unsere Befunde in weitem Maße mit denjenigen früherer Untersucher, insbesondere mit denjenigen von SCHÜRMANN und McMAHON, bezüglich der speziellen Verhältnisse der d. Glskl. mit SPÜHLER und ZOLLINGER überein. Die arterio-arteriolosklerotischen Gefäßveränderungen sind bei der d. Glskl. in den schwereren Fällen oft besonders hochgradig, wobei wir uns des Eindruckes einer relativ schnellen Entstehung nicht erwehren können. Daß wir diese Gefäßwandveränderungen als Folge einer Dysorie im Sinne von SCHÜRMANN und McMAHON oder, was das gleiche sagt, als Folge einer Membranschädigung (SPÜHLER und ZOLLINGER) auffassen, bedarf keiner weiteren Begründung. Damit ist zugleich gesagt, daß wir das Eindringen der morphologisch nachweisbaren Einweiß- und Lipoidsubstanzen in die Gefäßwände mit W. W. MEYER als einen Diffusionsvorgang vom Blute in das Gefäßwandgewebe hinein deuten. Es ist damit ferner gesagt, daß die Durchtränkung der Intima mit Eiweißstoffen und Fetten nicht zeitlich nacheinander, sondern gleichzeitig erfolgt und die insudierten Proteinlipoidgemische sich erst im Gewebe der Gefäßwand voneinander trennen. Das verschiedene

morphologische Bild der arterio-arteriolosklerotischen Veränderungen der Nierengefäße ist dabei einerseits von dem Eiweißreichtum und andererseits von dem Lipoidgehalt des Insudates, d. h. von der kolloidalen Struktur der insudierenden Flüssigkeit sowie ferner von dem Alter des örtlichen Prozesses abhängig. Die vom Standpunkte der allgemeinen Pathologie aus interessante Frage, wieweit diese Gefäßwandveränderungen entzündlichen Prozessen an die Seite zu stellen sind (vgl. W. W. MEYER), soll im Rahmen dieser Arbeit nicht erörtert werden. Es sei

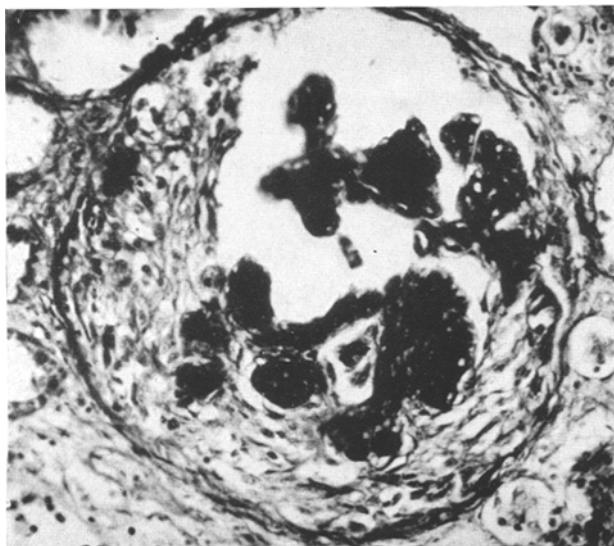


Abb. 18. Fall 22. 43 Jahre, männlich. Große epitheliale Halbmondbildung (sog. Kapselhalbmond) bei sudanophoben, van Giesonroten hyalinen Kugelbildungen im gleichen Glomerulum.

hier lediglich gesagt, daß die Veränderungen der d. Glskl. als solche primär keine entzündliche Nierenkrankheit darstellen. Ich möchte jedoch im Gegensatz zu einigen anderen Autoren sagen, daß die mikroskopischen Veränderungen an den extraglomerulären Gefäßen in manchen Fällen durchaus einen „entzündlichen Charakter“ haben und Befunde beobachtet werden können, die den Gefäßveränderungen bei der malignen Nephrosklerose entsprechen. Daß die nephrosklerotische Komponente der d. Glskl. Übergänge zu den Bildern einer malignen Nephrosklerose aufweisen *kann*, geht daraus hervor, daß wir in einem Falle schwerer d. Glskl. (Fall 22) neben den typischen hyalinen Kugel- und Kappenbildungen auch ausgesprochene *epitheliale Halbmondbildungen* an den Glomerula beobachtet haben (Abb. 18). Wir weisen darauf hin, weil wir analoge Befunde in dem bisherigen Schrifttum über die d. Glskl. nicht vermerkt gefunden haben. Die Tatsache, daß in unseren Fällen

die nephrosklerotische Komponente der d. Glaskl. von Fall zu Fall wechselnd morphologisch entweder dem Bilde der benignen oder der malignen Nephrosklerose entsprechen kann, erklärt wahrscheinlich die im bisherigen Schrifttum darüber vorhandenen divergierenden Meinungen. Während KIMMELSTIEL und WILSON die Gefäßveränderungen zur benignen Nephrosklerose rechneten, haben NEWBURGER und PETERS von einer malignen Nephrosklerose gesprochen. SPÜHLER und ZOLLINGER vermerken, daß der rote benigne Hochdruck des D.m. mit Beginn der d. Glaskl. in einen weißen malignen Hochdruck umschlage.

SPÜHLER und ZOLLINGER haben an Hand der von ihnen untersuchten 19 Fälle 3 verschiedene, von dem Lebensalter der Patienten abhängige klinische Verlaufstypen der d. Glaskl. aufgestellt, die sich im Endzustand pathologisch-anatomisch jedoch nicht voneinander unterscheiden. Bei jugendlichen Individuen beginne die Erkrankung als „reine Lipoidnephrose“ mit zunehmender Albuminurie, Hypalbuminämie, Hypercholesterinämie und Ödemen. In diesen Fällen fehle im Beginne die Blutdruckerhöhung. Erst im Laufe der Zeit entwickelten sich zu dem nephrotischen Symptomenkomplex die Symptome einer Nephrosklerose. Demgegenüber traten im mittleren Lebensalter die nephrotischen und nephrosklerotischen Nierensymptome fast gleichzeitig auf. Die Patienten der hohen Lebensalter wiesen zum Unterschied von den beiden jüngeren Altersklassen zunächst das Bild einer Nephrosklerose auf. Erst allmählich komme es dann zu einer Albuminurie, die in solchen Fällen das erste Symptom einer beginnenden d. Glaskl. darstellen könne, ohne daß andere Zeichen einer Nephrose vorlägen. Wir können das von uns beobachtete Untersuchungsgut in dieser Hinsicht nicht, wie SPÜHLER und ZOLLINGER, klassifizieren.

Fasse ich das über die morphologischen Befunde bei der d. Glaskl. Gesagte zusammen, so muß zunächst noch einmal unterstrichen werden, daß das mikroskopische Bild der Nieren sich grundsätzlich von den Befunden der Nieren beim nicht durch den KIMMELSTIEL-WILSONSchen Symptomenkomplex komplizierten D.m. unterscheidet. In keinem der von uns untersuchten 30 Fälle d. Glaskl. haben wir das Bild einer typischen lipämischen Nephrose und in keinem dieser Fälle eine Glykogenspeicherung in den Nieren im Sinne der glykämischen Nephrose (TH. FAHR) gefunden. Wir finden vielmehr in den Nieren einerseits eine benigne oder auch maligne Nephrosklerose, die jedoch durch die Beteiligung der Glomerula mit der Bildung kugeliger oder kappenförmiger Hyalinisierungen charakterisiert ist. Darüber hinaus weisen die Nieren eine glomeruläre und tubuläre Nephrose auf, die ihrerseits durch die gewebliche Ablagerung von strukturierten Eiweißkörpern und von doppeltbrechenden Fettsubstanzen ihr Gepräge erhält. Es erhebt sich somit die Frage nach der Pathogenese und der Histogenese der d. Glaskl.

Auf Grund unserer Untersuchungen möchten wir dazu wie folgt Stellung nehmen:

KIMMELSTIEL und WILSON haben für die Entstehung der d. Glaskl. neben dem Vorhandensein eines D.m. der Arterio- bzw. Arteriolosklerose eine entscheidende Rolle zugesprochen. Sie haben die tubulären Veränderungen als „degenerative“ aufgefaßt und ihre Entstehung auf die „verstärkte Nierengefäßsklerose“ zurückgeführt. Sie haben somit die arterio-arteriolosklerotischen Gefäßveränderungen und die typischen Hyalinablagerungen in den Nierenkörperchen für die Entstehung der Tubulusveränderungen verantwortlich gemacht. Dieser Auffassung können wir nicht zustimmen, denn es ergibt sich aus unserem Materiale, daß die Schweren der arterio-arteriolosklerotischen Befunde, einschließlich der „intercapillären Glomerulosklerose“ der Intensität der glomerulotubulären nephrotischen Veränderungen parallel geht. Auch SPÜHLER und ZOLLINGER haben die Auffassung von KIMMELSTIEL und WILSON abgelehnt. Sie haben die morphologischen Befunde der Glomerula und der Gefäße sowie diejenigen der Tubuli getrennt beurteilt, beide jedoch auf ein und dieselbe Ursache zurückgeführt. Die nephrotischen Veränderungen der d. Glaskl. wurden als toxisch bedingter degenerativer Prozeß im Sinne TH. FAHRS aufgefaßt. Die d. Glaskl. bezeichnen SPÜHLER und ZOLLINGER als eine „Glomerulosklerose mit nephrotischem Ein- schlag“. Dieser Auffassung kann man zustimmen, wenn man die Besonderheiten der Morphologie der vasculären und glomerulären sklerotischen Veränderungen einerseits und der glomerulären und tubulären nephrotischen Veränderungen anderseits betont.

SPÜHLER und ZOLLINGER fassen die Gesamtheit der vasculären und parenchymatösen Nierenveränderungen bei der d. Glaskl. als Folge einer „Membranschädigung“ auf. Sie knüpfen dabei an WIECHMANN (1926) an, der in seiner „Permeabilitätstheorie des Diabetes“ schon darauf hingewiesen habe, daß der Diabetiker in ausgesprochener Weise zu Membranstörungen neige. Wir haben im Rahmen der Mitteilung unserer Befunde schon gesagt, daß wir das Vorhandensein einer „Membranschädigung“ für die Histogenese der d. Glaskl. ebenfalls für entscheidend ansehen und stimmen auch zu, daß die gesamten Veränderungen der Basalmembranen mit der diabetischen Stoffwechselstörung zusammenhängen müssen. Wieweit dabei der diabetischen Acidose eine entscheidende Rolle zugesprochen werden kann oder muß, können wir aus unserem Material nicht entscheiden.

SPÜHLER und ZOLLINGER betrachten somit die neophrotischen Veränderungen nicht als Folge der vasculären und glomerulären Nephrosklerose und lehnen die dahingehende Auffassung, die im Anschluß an KIMMELSTIEL und WILSON auch von HORN und SMETANA, NEWBURGER und PETERS, PORTER und WALKER, BELL, GAULD, STALKER und LYALL

vertreten worden war, ab. Auch LAIPPL, DUTRA und EITZEN (1944) haben der Nephrosklerose keine pathogenetische Bedeutung für die Entwicklung der Nephrose zugesprochen, weil einerseits bei den meist älteren Patienten an sich schon eine mehr oder weniger starke Arterio- und Arteriolosklerose bestehen würde und weil andererseits auch bei Diabetikern ohne Arteriolosklerose die typischen Hyalinisierungen der Glomerula sichtbar sein könnten. Wir müssen dieser Argumentation beipflichten, insbesondere weil wir in den Fällen des Schweregrades I die typischen Hyalinablagerungen gesehen haben, ohne daß eine Arteriolosklerose auch nur im Beginne hätte vorhanden gewesen sein müssen. Mit SPÜHLER und ZOLLINGER müssen wir somit sagen, daß die typischen Hyalinisierungen der Glomerula, aber auch die nephrotischen Veränderungen nicht als Folge einer bestehenden Arteriolosklerose aufgefaßt werden können. Zu gleichen Ergebnissen ist mit Bezug auf die Beziehungen zwischen Arteriolosklerose und Glomerulosklerose auch ZINS gekommen.

Es ist aber umgekehrt ebensowenig möglich, die Nephrose als Komponente der d. Glaskl. ursächlich für die Arterio- und Glomerulosklerose verantwortlich zu machen. In diesem Zusammenhange ist es von Interesse, festzustellen, daß SPÜHLER und ZOLLINGER in den Fällen jugendlicher Diabetiker mit Glomerulosklerose, in denen die Symptome der Nephrosklerose sich erst nach einem länger dauernden nephrotischen Symptomenkomplex einstellten, morphologisch die gleichen Befunde feststellen, wie in denjenigen Krankheitsfällen, die das mittlere und höhere Lebensalter betrafen.

Auf Grund unserer Untersuchungen sehen wir *die gesamten vasculären, glomerulären und tubulären Veränderungen gemeinsam als die Folge der dysorischen Membranschädigung an*. Es ist freilich unseres Erachtens nicht möglich, die Entstehung des morphologischen Bildes der d. Glaskl. aus dieser Membranschädigung *alleine* befriedigend zu erklären, denn es gibt zweifellos in der Niere Membranschädigungen, die nicht zur Entstehung eines der d. Glaskl. analogen morphologischen Bildes Anlaß geben.

Aus diesem Grunde erscheint es uns auch nicht befriedigend, die Patho- und Histogenese der d. Glaskl. dadurch aufzuklären zu wollen, daß man nach dem für die Entstehung der Membranstörung verantwortlich zu machenden ursächlichen Faktor sucht. SPÜHLER und ZOLLINGER haben die Entwicklung der Dysorie auf chronische Infekte zurückgeführt. Auch wir haben in unseren Fällen auf dem Obduktionstische außerhalb der Nieren lokalisierte spezifische oder unspezifische Infekte nicht selten gefunden. Ich führe als solche aus unserem Material auf: Lungentuberkulosen, lobuläre oder lobäre Pneumonien, carifizierende Pneumonien, Lungenabscesse, chronische katarrhalische Tracheobronchitiden, chronische Urocystitis, chronische eitrige Otitis media mit

fortgeleiteter eitriger Leptomeningitis usw. Irgendwelche Infekte konnten anamnestisch-klinisch oder autoptisch in 22 Fällen unseres Materials vermerkt werden. Darunter befanden sich nur 2 Fälle chronischer Tuberkulose (Fall 1 und 16). Relativ häufig (in 6 Fällen) bestand eine chronische narbig-schrumpfende Cholecystitis bei Cholelithiasis. In 8 Fällen war es weder anamnestisch noch autoptisch möglich, Anhaltspunkte für durchgemachte Infekte zu finden. Unter diesen 8 Fällen befinden sich nicht weniger als 4 Fälle schwerer, 2 Fälle mittelschwerer und 2 Fälle leichter d. Glskl. Wir können aus unserem Material nicht den Eindruck gewinnen, daß die entweder klinisch anamnestisch oder durch die Obduktion aufgedeckten Infekte in der Lage wären, die Entstehung der Membranschädigung als Ursache der d. Glskl. befriedigend zu erklären. Ganz abgesehen davon, daß es einer alten Erfahrung entspricht, daß Diabetiker zu akuten und chronischen Infekten disponiert sind, können wir aus unserem Obduktionsmaterial leicht genügend Fälle von D.m. ohne d. Glskl., aber mit völlig gleichartigen Infekten beibringen. Es kann ferner keinem Zweifel unterliegen, daß, abgesehen von chronischen Cholecystitiden und chronischen katarrhalischen Entzündungen der großen Luftwege in der Mehrzahl der Fälle, die autoptisch nachgewiesenen Infekte jüngeren Datums gewesen sein müssen, als die d. Glskl. Es scheint uns deshalb notwendig, die Frage nach der Ursache der Membranschädigung offenzulassen.

Der entscheidende Faktor für die Entstehung der d. Glskl. scheint uns darin zu bestehen, daß die Stoffwechselstörung des D.m. sich mit der Entwicklung einer d. Glskl. grundsätzlich ändert. Diese Änderung wirkt sich auch auf die Zusammensetzung des Blutplasmas aus. Während beim einfachen D.m. Lipämie und Glykämie die Merkmale darstellen, auf deren Boden sich der anatomische Befund der lipämischen und glykämischen Nephrose entwickeln, entstehen bei der d. Glskl. Änderungen in der Zusammensetzung des Blutplasmas, die nach den vorliegenden klinischen Untersuchungen übereinstimmend in die Richtung der für den nephrotischen Symptomenkomplex typischen Befunde hineingehören. In erster Linie handelt es sich um eine Verminderung der Albumine im Blute, die mit einer mehr oder weniger starken Hypercholesterinämie verknüpft ist. AUROI hat eine Hypercholesterinämie mit Werten bis zu 800 mg-% beobachtet. Dabei kann der Blutzucker hoch bleiben oder bis zur Norm abfallen. Mit der Entwicklung der Hypoalbuminämie und Hypercholesterinämie entsteht der nephrotische Symptomenkomplex der d. Glskl. mit Albuminurie und mit Ödemen, die jedoch in manchen Fällen schwerer d. Glskl. auch fehlen können.

WUHRMANN und WUNDERLY führen auch in der neuen Auflage ihrer Monographie über die Bluteiweißkörper des Menschen keine Fälle von d. Glskl. an. Sie erwähnen wohl, daß „in unkomplizierten Fällen“

von D.m. die Bluteiweißverhältnisse normal seien. Bei den häufigen Komplikationen „vor allem *renaler Natur*“, träten demgegenüber rasch Erhöhungen der Blutkörperchensenkungsreaktion und Verschiebungen des Weltmann-Bandes auf. Es wird jedoch leider nicht gesagt, welche renalen Komplikationen dabei vorgelegen haben. Elektrophoresediagramme von Fällen d. Glskl. werden nicht mitgeteilt. Die Erhöhung der Blutkörperchensenkungsreaktion, die von SPÜHLER und ZOLLINGER als Hinweis für die Bedeutung des Infektes in der Entstehungsgeschichte der Membranschädigung aufgefaßt wurde, findet sich auch in unserem Material der schwereren Fälle d. Glskl., aber auch in denjenigen Fällen, in denen Infekte nicht nachweisbar gewesen sind. In der Zusammenstellung der klinischen Kardinalsymptome von 23 Fällen autoptisch bestätigter d. Glskl. hat KREUZBERG eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit regelmäßig nachgewiesen, während Infekte irgendwelcher Art nur in rund 60% der Fälle nachweisbar waren. Auch in der Monographie der quantitativen Elektrophorese in der Medizin (ANTWEILLER, EBERBECK, SCHULER, LEINBROCK und STÜRMER) werden Fälle von d. Glskl. nicht erwähnt. LEWIS, SCHNEIDER und McGULLAGH fanden unter 30 Kranken mit verschiedenen Schweregraden und Komplikationen beim D.m. 2 Fälle mit Acidose sowie einen hohen Globulingerhalt, bei niedrigem Albuminspiegel. Ein Kranker mit gleichzeitig bestehender Furunkulose zeigte hohe Werte für α_2 -Globuline. Bei Kranken mit Retinitis diabetica fanden sie trotz guter Einstellung des Diabetes die Albumine erniedrigt und die β -Globuline deutlich erhöht. Leider ist mir die Originalarbeit dieser Autoren ebensowenig zugängig gewesen, wie diejenige von SEIBERT, SEIBERT, ATNO und CAMPBELL, die unter 6 Fällen von Diabetes ohne nähere klinische Angaben 5mal eine deutliche Vermehrung der β -Globuline erwähnen.

Wir haben auf Grund unserer morphologischen Befunde 1949 in einer Diskussionsbemerkung zu NISSEN die Ansicht ausgesprochen, daß das Plasmaeiweiß der Patienten mit d. Glskl. durch das Auftreten einer Veränderung im Bereich der die Lipoide transportierenden Globuline (BENNHOLD) charakterisiert sein müsse. Inzwischen hat HÄRTER an unsere Vermutung anknüpfend in 3 Fällen elektrophoretische Untersuchungen der Plasma- und Harneiweißkörper angestellt. Er fand den Gesamteiweißgehalt des Blutserums in allen 3 Fällen im Bereich der Norm. Die Albumine waren vermindert, die α -Globuline normal, die β -Globuline mit Werten von 1,65—1,80 g-% deutlich erhöht. Auffälligerweise fanden sich im Harn der gleichen Patienten neben Albuminen nur die im Blutplasma mit normalen Werten vorhandenen γ -Globuline, während α - und β -Globuline vollkommen fehlten. HÄRTER sieht in diesen Untersuchungen, in denen zum ersten Male Elektrophoresediagramme von Blut- und Harneiweißkörpern bei Fällen von

d. Glskl. mitgeteilt werden, eine „eindeutige Bestätigung“ der von uns auf Grund des morphologischen Bildes der Nieren d. Glskl. vermuteten Serumeiweißveränderungen. Auch von KREUZBERG wird an Hand von 10 Fällen d. Glskl. eine Verschiebung der Plasmaeiweißkörper auf Kosten der Albumine zugunsten der Globuline vermerkt. In einem Elektrophoresediagramm wird bei einem Gesamteiweißgehalt von 5,8 g-% eine Vermehrung der α - (α_1 5,3%, α_2 37,0%) Globuline, sowie eine β -Globulinvermehrung (20,3%) bei einem γ -Globulinwert von 19,0% und einem Albuminwert von 18,4% dargestellt. Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß die schon früher bekannte Hypercholesterinämie bei der d. Glskl. sich im Bereiche der Globulin-Lipoidkomplexe abspielt und die Hypercholesterinämie an eine Globulinämie geknüpft ist.

Die Tatsache, daß bei derartigen Verschiebungen der Plasmaeiweißkörper in Fällen von Nephrosen gerade die im Blute vermehrten Fraktionen im Harnen völlig fehlen können, ist auch von anderen Autoren inzwischen beobachtet worden. FISCHER, STEINMANN, CARPENTER und MENTEN haben in Untersuchungen über die qualitativen und quantitativen Veränderungen der Plasmaproteine bei Lipoidnephrose darauf hingewiesen. Bei verschiedenen nephrotischen Nierenkrankheiten kommt SANDKÜHLER zu gleichen Resultaten. Es drängt sich dabei die Frage auf, warum gerade die im Blute vermehrten Globulinfraktionen bei der Proteinurie nicht in den Blasenharn überreten. Ob das darauf beruhen kann, daß die in diesen Fällen im Plasma vermehrten Fraktionen nicht nur eine quantitative Zunahme normaler Serumeiweißkörper bedeuten, sondern ob dabei zugleich qualitative Veränderungen vorliegen, bedarf ebenso der Untersuchung, wie die Frage, ob dieses auffällige unterschiedliche Verhalten der Plasmaeiweißkörper einerseits, des Harnemeiweißes andererseits durch die „exzessive tubuläre Rückresorption“ (W. FREY) bei den Nephrosen erklärt werden kann.

Die festgestellte Verschiebung der Serumeiweißwerte stellt jedoch keine für die d. Glskl. pathognomonische Veränderung dar, da gleichartige Störungen auch bei anderen chronischen Nierenkrankheiten mit einem lipoidnephrotischen Syndrom vorkommen. *Ihr Vorhandensein erklärt somit die Histogenese der für die d. Glskl. charakteristischen Nierenveränderungen allein ebensowenig, wie die Entstehung der letzteren aus den anatomischen Befunden der Membranschädigung allein verstanden werden kann.* Beide sind vielmehr Ausdruck der für die d. Glskl. typischen und charakteristischen Stoffwechsellsituation. Das anatomische Bild sehen wir somit als eine Folge dieser besonderen Stoffwechselsituation an. Wir sind somit nicht der Auffassung von GREIF und MORO, die die Bedeutung der prärenalen Stoffwechselstörung für die Entwicklung der d. Glskl. leugnen. Wir glauben vielmehr auf Grund der neueren, ins-

besondere der elektrophoretischen klinischen Untersuchungen und auf Grund des Vergleiches der letzteren mit den histologischen Veränderungen annehmen zu müssen, daß zwischen der *Umstellung der diabetischen Stoffwechsellage, die für die d. Glskl. charakteristisch ist und der Histogenese der letzteren ein direkter und ursächlicher Zusammenhang bestehen muß*. *Die d. Glskl. sehen wir somit als eine Folge dieser Umstellung des diabetischen Stoffwechselgeschehens an*. Damit soll gesagt sein, daß wir sowohl die nephrosklerotischen Veränderungen, einschließlich der typischen Hyalinbildungen, als auch die lipoidnephrotischen Befunde als von diesem Stoffwechselgeschehen abhängig erachten. *Die Membranschädigung ist nicht die Ursache, sondern eine Bedingung bzw. eine notwendige Voraussetzung für die Entwicklung des anatomischen Bildes in den Nieren*.

Die Frage, worauf diese Umstellung des Stoffwechselgeschehens zurückzuführen ist, oder anders ausgedrückt, die Frage nach der Ursache der Entstehung der d. Glskl. ist damit *nicht geklärt*. Das gleiche gilt, worauf wir bereits hingewiesen haben, für das Problem der Entstehung der Membranstörung. Es kann nicht behauptet werden, daß die Veränderungen der Serumweißkörper und der Serumfette alleine die Entstehung der Membranschädigung befriedigend erklären könnten, denn es gibt zweifellos gleichgerichtete Verschiebungen im Serumweißbild, die ohne Vorhandensein eines D.m. nicht zum Bilde der d. Glskl. führen. Daß die Entwicklung der Membranschädigung andererseits in irgendeiner Weise mit der Abwandlung im Stoffwechsel der Zuckerrarnruhr zusammenhängen muß, soll damit nicht bestritten werden. Daß die Annahme, die Membranschädigung sei eine Folge akzidenteller Infekte oder Folge einer Acidose, nicht genügen kann, wurde bereits betont. Es sei an dieser Stelle ergänzt, daß auch PIETSCHMANN unter 10 eigenen Fällen nur in 3 Fällen eine Tuberkulose, in 1 Falle eine Furunkulose nachweisen konnte, während 6 Fälle d. Glskl. ohne Infekte verlaufen waren. EMMRICH und PÖTZSCH betonen geradezu, daß in den Fällen von d. Glskl. Infekte „weit seltener“ auftreten, als sie beim D.m. sonst beobachtet werden. Bezuglich der pathogenetischen Bedeutung der Acidose unterstreicht HORST die Beobachtung eigener Fälle, die nie eine Acidose gehabt haben.

Fasse ich das zusammen, so ist zu sagen, daß weder die Membranschädigung als solche, noch die humoralen Veränderungen des Plasma-weißbildes für sich alleine genügen, die Entwicklung des klinischen und pathologisch-anatomischen Bildes der d. Glskl. ausreichend zu erklären. Beide müssen vielmehr im Ablaufe des D.m. zusammentreffen, damit klinisch und morphologisch das Bild der d. Glskl. zustande kommt.

Mit dem Gesagten ist betont, daß weder die Nephrosklerose, einschließlich der spezifischen Glomerulosklerose, als die Ursache der

glomerulären und tubulären Lipoidnephrose, noch umgekehrt die letztere ursächlich für die Entwicklung der vasculären und glomerulären sklerotischen Veränderungen verantwortlich gemacht werden kann. Weder der nephrosklerotische noch der nephrotische Befund im anatomischen Bilde geht dem anderen bei der Entwicklung der d. Glskl. zeitlich voraus. Diese Schlußfolgerung müssen wir auch dann ziehen, wenn wir im eigenen Material unter den leichten Fällen solche Beobachtungen gemacht haben, in denen, abgesehen von einigen wenigen hyalinen Kugeln in einzelnen Nierenkörperchen, die Nieren im übrigen morphologisch vollkommen intakt waren. Die beiden Teilkomplexe der „diabetischen Glomerulosklerose mit nephrotischem Einschlag“ entwickeln sich nach unserer Auffassung vielmehr gleichzeitig auf dem Boden der präzisierten Umstellung der diabetischen Stoffwechsellage einerseits und der Membranschädigung andererseits. *Diese Auffassung besagt, daß die Histogenese der d. Glskl. von einem humoralen Geschehen abhängig ist.* Solange der Mechanismus der Entstehung dieser humoralen Vorgänge nicht aufgeklärt ist, soll damit natürlich nicht behauptet werden, daß das Problem der Entstehung der d. Glskl. ein ausschließlich humorales sei. Es soll vielmehr lediglich der Meinung Ausdruck verliehen werden, daß in dem gesamten Krankheitsgeschehen dieser humorale Faktor eine wichtige Rolle spielt. Die damit vertretene Auffassung erklärt jedoch, daß sowohl die an den Gefäßen, einschließlich der Glomerula, sich entwickelnden nephrosklerotischen, als auch diejenigen Veränderungen, die anatomisch dem Bilde einer glomerulären und tubulären Nephrose entsprechen, insofern eine Übereinstimmung aufweisen, als beide Teilkomplexe in ihren anatomischen Befunden auf eine Störung im Proteinlipoidstoffwechsel hinweisen. Bezüglich der Entstehung der hyalinen Kugeln und Kappen als Ausdruck eines humoral-geweblichen Geschehens befinden wir uns im übrigen in Übereinstimmung mit der Auffassung von McMANUS, der die Meinung vertritt, daß das in den Glomerula abgeschiedene Hyalin nicht durch Aufsplitterung der Basalmembran, sondern durch Ablagerung eines aus dem Blute stammenden und „im Blute präformierten“ Stoffes gebildet wird.

Im Rahmen dieser Feststellungen ist es notwendig, die Frage der Natur der nephrotischen Komponente der d. Glskl. abschließend zu erörtern. Die klinische Symptomatik der d. Glskl. einschließlich der von uns beschriebenen Befunde weisen unseres Erachtens auf eine tiefgreifende Umstellung im diabetischen Stoffwechsel, insbesondere im Eiweiß- und Lipoidstoffwechsel hin. Als gestaltlichen Ausdruck dieses Geschehens sehen wir in den Nieren der d. Glskl. folgende Befunde an: Die Lipoideiweißdurchtränkung der gesamten Basalmembranen, sowohl der Glomerula als auch der Harnkanälchen, die Bildung intraglomeru-

lärer, intratubulärer und intracanaliculärer, sowie ferner intravasaler interstitieller Coacervate, die Lipoideiweißergüsse zwischen Harnkanälchenepithelien und Tunicae propriae, sowie ferner die Bildung sog. Paraproteinzyylinder mit epithelialen Resorptionsriesenzellen. Man könnte die nephrotische Komponente der d. Glskl. daher als „dysproteinämische“ Nephrose bezeichnen. Wir müssen jedoch sagen, daß diese Nomenklatur uns deshalb nicht befriedigend erscheint, weil eine „Dysproteinämie“ nicht genügt, die Entstehung eines nephrotischen Symptomenkomplexes zu erklären. Mit WUHRMANN verstehen wir unter Dysproteinämie eine „Störung im funktionellen Verhalten der Plasmaeiweißkörper“. Eine Dysproteinämie in diesem Sinne ist, wie wir heute wissen, bei zahlreichen Erkrankungen vorhanden, ohne daß es zur Entwicklung einer Nephrose kommt. Auch einfache quantitative Verschiebungen normaler Serum eiweißkörper bedeuten im funktionellen Verhalten, z. B. mit Hinblick auf die Transportfunktion der Plasmaeiweißkörper, eine Dysproteinämie. Abgesehen davon, daß eine solche nicht zur Feststellung einer Nephrose Anlaß gibt, ist es auch nicht erwiesen, daß die Dysproteinämie im Sinne der Definition von WUHRMANN zu einer Störung der Capillarpermeabilität führen müsse, wie LETTERER im Zusammenhange mit der Erörterung sog. dysproteinämischer Nephrosen annimmt. Ich möchte dem hinzufügen, daß wir jetzt sicher wissen, daß die bei zahlreichen Erkrankungen auftretenden Dysproteinämien durchaus reversible, d. h. also heilbare Störungen im Plasmaeiweißspektrum darstellen. Das ist, wie wir ebensosicher wissen, bei den in der Regel nicht heilbaren chronischen Nephrosen — und das gilt auch für den „nephrotischen Einschlag“ der d. Glskl. — nicht der Fall. Das ist der Grund, warum wir annehmen müssen, daß die bei den chronischen Nephrosen vorhandenen Eiweißstoffwechselstörungen tiefergreifender Natur sein müssen, als das mit den modernen Untersuchungsmethoden der Plasmaeiweißkörper bis heute festzustellen möglich ist. Das ist zugleich aber auch der Grund, warum wir das *Bedürfnis empfinden, diejenigen Erkrankungen mit Störungen im Plasmaeiweißspektrum, die klinisch und anatomisch mit einer Nephrose verknüpft sind und die morphologisch ein charakteristisches Substrat aufweisen* (RANDERATH), auch durch die Nomenklatur besonders zu kennzeichnen. Wir haben aus diesem Grunde (1948), anknüpfend an APITZ, vorgeschlagen, in diesen Fällen von „paraproteinämischen Nephrosen“ zu sprechen und haben die gestaltlichen Veränderungen der Nieren bei diesen Nephrosen herausgestellt. Auch dann, wenn das Wesen der von APITZ als fehlsynthetisierte, blutfremde Eiweißkörper definierten Paraproteine bis heute nicht aufgeklärt ist, erscheint es uns berechtigt, aus der Vielzahl der vor kommenden Dysproteinämien eine Gruppe als Paraproteinämien herauszuheben, die pathologisch-anatomisch regelmäßig mit der Entwicklung

einer wohlcharakterisierten Nephrose verknüpft ist. Mit Hinblick auf die vielfältigen Beziehungen zwischen Blutplasmazusammensetzung einerseits und Nierenerkrankungen andererseits sei auf das früher Gesagte (1948) verwiesen. Im Zusammenhange mit der d. Glskl. müssen wir darauf hinweisen, daß unsere Untersuchungen in den Nieren bei der d. Glskl. bezüglich des nephrotischen Einschlages alle morphologischen Veränderungen aufgedeckt haben, die uns zu der Aufstellung des Begriffes der paraproteinämischen Nephrosen geführt haben. *Damit erscheint die d. Glskl. gestaltlich als eine vasculäre und glomeruläre Nephrosklerose mit paraproteinämischer Nephrose.*

Literatur.

- ALLEN, A. C.: Arch. of Path. **32**, 33 (1941). — The Kidney. New York: Grune & Stratton 1951. — APITZ, K.: Virchows Arch. **300**, 113 (1937); **306**, 631 (1940). — Klin. Wschr. **1940 II**, 1025, 1058. — Verh. Dtsch. Pathologen, Breslau 1944. Stuttgart: Piscator-Verlag 1949. — ANTWEILER, EBERBECK, SCHULER, LEINBROCK u. STÜRMER: Die quantitative Elektrophorese in der Medizin. Berlin: Springer 1952. — AUROI, M.: Schweiz. med. Wschr. **1948**, 989. — BARGMANN, W.: Z. Zellforsch. **14**, 73 (1931); **18**, 166 (1933). — Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Stuttgart: Georg Thieme 1951. — BELL, E. T.: Amer. J. Path. **18**, 744 (1942). — BENNHOLD, H.: In BENNHOLD-KYLIN-RUSZNYAK: Die Eiweißkörper des Blutplasmas. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1938. — Dtsch. med. Wschr. **1947 II**, 401. — BENNHOLD, H., u. SEYBOLD: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. (56. Tagg) **1951**. — Z. exper. Med. **118**, 407 (1952). — BRASS, K.: Frankf. Z. Path. **57**, 367, 481 (1943); **58**, 56, 387 (1944). — CAVELTI, R.: Helvet. med. Acta **16**, 51 (1949). — Experientia (Basel) **4**, 487, 489 (1948). — CLARA, M.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **40**, 147 (1936). — DEROW, ALTSCHÜLER and SCHLESINGER: New England J. Med. **221**, 1012 (1939). — EMMRICH, R.: Dtsch. Arch. klin. Med. **196**, 116 (1949). EMMRICH, R., u. E. PÖTZSCH: Dtsch. Z. Verdgs.- usw. Krkh. **11**, 123 (1951). — FAHR, TH.: In HENKE-LUBARSCHS Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. VI/1, 1925; Bd. VI/2, 1934. — Virchows Arch. **309**, 16 (1942). — FISCHER, STEINMANN, CARPENTER and MENTEN: J. Labor. a. Clin. Med. **37**, 894 (1951). — FREY, W.: Die hämatogenen Nierenkrankheiten. In Handbuch der inn. Med., 4. Aufl., Bd. 8. Berlin: Springer 1951. — GAULD, STALKER and LYALL: Brit. Med. J. **1948**, 194. — GIERKE, v., E.: Verh. dtsch. Ges. Path. **1925**, 200. — GOODOF, J. J.: Ann. Int. Med. **22**, 373 (1945). — GREIF u. MORO: Dtsch. med. Wschr. **1951 I**, 133. — GÜNTHER, F.: Diss. Heidelberg 1952. — GÜNTHER, W. H.: Virchows Arch. **307**, 380 (1941). — HÄRTER, G. K.: Diss. Heidelberg 1952. — HAVEMANN, R.: Z. exper. Med. **108**, 635 (1941). — HERBUT, P. A.: Arch. of Path. **31**, 501 (1941). — HERXHEIMER, G.: Zbl. Path. **36**, 561 (1925). — Dtsch. med. Wschr. **1916 II**, 869, 906, 940, 969. — Krankheitslehre der Gegenwart. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1927. — HORN and SMETANA: Amer. J. Path. **18**, 93 (1942). — HORST, W.: Dtsch. med. Wschr. **1947 I**, 225. — HÜCKEL, R.: Verh. dtsch. path. Ges. (31. Tagg) **1938**. — KIMMELSTIEL and WILSON: Amer. J. Path. **12**, 83 (1936). — KLEIN, F., u. A. AREND: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1941**. — KOLLER, F., u. H. U. ZOLLINGER: Schweiz. med. Wschr. **1945**, 97. — KREUZBERG, M.: Diss. Düsseldorf 1952. — LAIPPLY, DUTRA and EITZEN: Arch. Int. Med. **74**, 354 (1944). — LETTERER, E.: Medizinische **1952**, 16. — LEWIS, SCHNEIDER and MCGULLAGH: J. Clin. Endocrin. **4**, 535 (1944). — MARTIN u. ALPHONSE: Zit. nach F. GÜNTHER I. c. — McMANUS: Amer. J. Path. **24**, 1259. — Proc. Amer.

Diab. Assoc. **9**, 301 (1950). — McMANUS, DAVIS and BISHOP: Amer. J. Path. **27**, 752 (1951). — McMANUS, LUPTON and GRAHAM: Anat. Rec. **110**, 57 (1951). — MEYER, W. W.: Virchows Arch. **314**, 1 (1947). — Klin. Wschr. **1952**, 244. — MURAKAMI, R.: Trans jap. path. Soc. **26**, 657 (1936). — NEWBURGER and PETERS: Arch. Int. Med. **64**, 1252 (1939). — NISSEN, K.: Med. Klin. **1950**, 21. — PATRASSI: Krankheitsforsch. **9**, 340 (1932). — PIETSCHMANN, H.: Neue med. Welt **1950**, 16. — PORTER and WALKER: J. Amer. Med. Sci. **116**, 459 (1941). — RANDERATH, E.: Beitr. path. Anat. **85**, 85 (1930); **95**, 403 (1935). — Z. Zellforsch. **15** (1932). — Erg. Path. **32**, 91 (1937). — Klin. Wschr. **1941 I**, 281, 305. — In E. BECHER, Nierenkrankheiten, Bd. 2. Jena: Gustav Fischer 1947. — Virchows Arch. **314**, 388 (1947). — Dtsch. Arch. klin. Med. **193**, 119 (1947). — Regensburger Jb. ärztl. Fortbildg **1** (1949). — Dtsch. med. Wschr. **1949**, 1214. — Verh. dtsch. Ges. Path. (32. Tagg) **1950**. — SANDKÜHLER u. F. HUGENTOBLER: Z. klin. Med. **148**, 603 (1951). — SANDKÜHLER, St.: Dtsch. med. Wschr. **1951**, 462. — SCHMIDT, M. B.: Virchows Arch. **313**, 159 (1944). — SCHÜRMANN u. McMAHON: Virchows Arch. **291**, 47 (1933). — SEIBERT, SEIBERT, ATNO and CAMPBELL: J. Clin. Invest. **26**, 90 (1947). — SIEGAL and ALLEN: Amer. J. Med. Sci. **201**, 516 (1941). — SPÜHLER u. ZOLLINGER: Dtsch. Arch. klin. Med. **190**, 321 (1943). — TSCHISTOWITSCH: Virchows Arch. **171**, 243 (1903). — ÜHLINGER, E.: Schweiz. Z. Path. u. Bakter. **15**, 217 (1952). — WIECHMANN: Dtsch. Arch. klin. Med. **150**, 186 (1926). — WUHRMANN u. WUNDERLY: Die Bluteiweißkörper des Menschen, 2. Aufl. Basel: Benno Schwabe & Co. 1952. — ZINS, E. J.: Amer. J. Med. Sci. **181**, 408 (1949).

Prof. Dr. E. RANDERATH, Heidelberg,
Pathologisches Institut der Universität.