

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München  
(Direktor: Prof. Dr. W. BÜNGELER)

## **Elektronenmikroskopische Nierenbefunde nach experimenteller Unterbindung des Jejunum**

### **Ein Beitrag zur Morphogenese der akuten Nephrose**

Von

**HANS JOACHIM LÖBLICH und CHARLOTTE SCHÖRCHER**

Mit 3 Textabbildungen

*(Eingegangen am 13. April 1960)*

Die akute Nephrose beruht in ihrer Frühphase lediglich auf einer Störung der Rückresorption, also einer Dysfunktion des tubulären Nephronabschnittes, und führt im allgemeinen erst sekundär zu einer irreversiblen Zellschädigung. Sie ist uns als Komplikation zahlreicher Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologie geläufig und kann nach den Erfahrungen am Sektionsmaterial häufig die unmittelbare Todesursache bilden. Die bisher vorliegenden Untersuchungen über die Ultrastruktur der Niere bei akuter Nephrose lassen noch zahlreiche pathogenetische Fragen offen.

Wir haben bei unseren elektronenmikroskopischen Untersuchungen besonders die bei der akuten Nephrose auftretenden Veränderungen an der Nierenstrombahn geprüft und uns die Aufgabe gestellt, weitere Aufschlüsse über die funktionellen Zusammenhänge zwischen den Zellen des Nephron und der terminalen Strombahn zu gewinnen.

### **Methode**

Wie in früheren experimentellen Untersuchungen (LÖBLICH u. KNEZEVIC) haben wir die akute Nephrose durch Unterbindung des Jejunum erzeugt. Diese Versuchsanordnung führt schon nach 24—48 Std Versuchsdauer zu einer akuten Nierenschädigung, die mit der hypochlorämischen Form der akuten Nephrose des Menschen bei Affektionen des Magen-Darmtraktes verglichen werden kann.

Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden auf das Glomerulum und den Tubulus contortus I und II, einschließlich der entsprechenden Strombahnabschnitte, ausgedehnt.

Unterbindung des unteren Jejunum in Äthernarkose bei 12 männlichen weißen Mäusen. Schon wenige Stunden nach dem Eingriff Auftreibung des Leibes und struppiges Fell. Tötung der Tiere durch Dekapitation nach 24 bzw. 48 Std Versuchsdauer. Als Kontrolle dienten normale Nieren von 4 Stalltieren.

Makroskopischer Befund: Nach 24 Std oberhalb der Unterbindung Ileus mit starker Darmatonie, hyperämische Nieren mit leichter Trübung der Rinde. Nach 48 Std frische fibrinöse Peritonitis und trübe Schwellung der Nieren mit verbreiteter lehmfarbener Rinde.

Mikroskopisch der typische Befund einer Eiweiß-Lipoidnephrose mit hyalinen und Pseudokalkzylindern in der Lichtung der Tubuli und eine mäßige Stauungshyperämie, besonders nach 24 Std.

Fixation für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen in üblicher Weise in 1%iger  $\text{OsO}_4$ -Lösung ( $\text{pH}$  7,4), anschließend Wässern in Tyrodelösung und Entwässerung in der aufsteigenden Alkoholreihe. Zur besseren Kontrastierung nach dem 70%igen Alkohol Einschalten eines Gemisches aus Alkohol und Phosphorwolframsäure-Uranylacetat (Methode

WOLFARTH-BOTTERMANN). Einbettung in Butyl-Methylmethacrylat im Verhältnis 8:2 bei Zugabe von 2% Katalysator, Polymerisation bei 47° 24 Std. Beobachtungen, Platten- und Filmaufnahmen mit dem Elektronenmikroskop Philips 75 kV (neue Bauart).

### Versuchsergebnisse

Die Ultrastruktur der normalen Niere ist uns durch zahlreiche Untersuchungen hinreichend bekannt, so daß wir auf die Darstellung des elektronenmikroskopischen Befundes unserer Kontrollversuche verzichten können. Sie stimmen mit

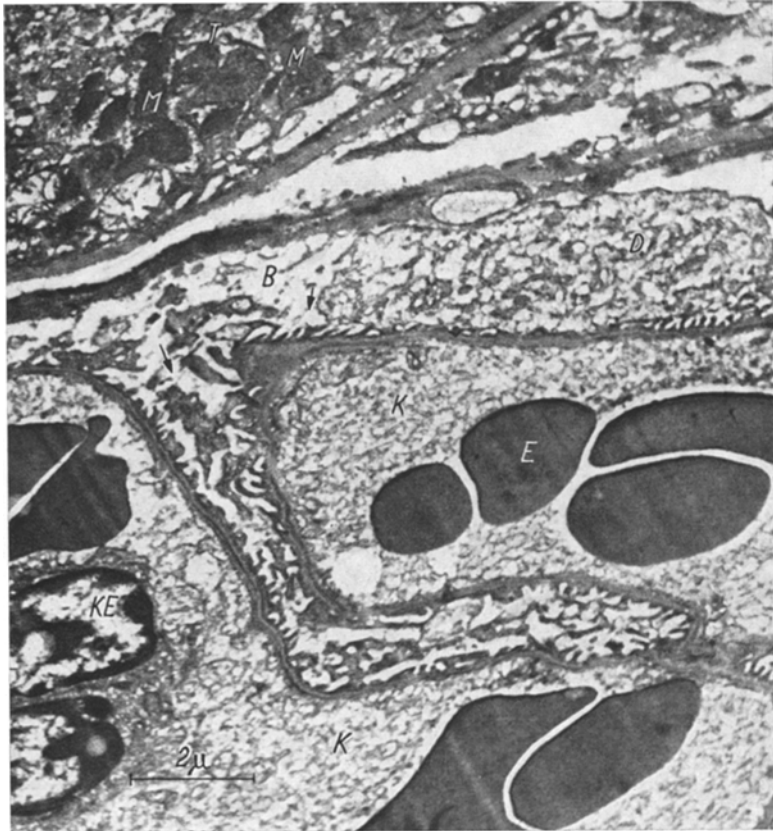


Abb. 1. 24 Std Jejunumunterbindung. Schwellung des Endothels der Deckzellen des Glomerulum, Verbreiterung der Mittelschicht der Basalmembran, Vergrößerung der Podocyten, apikales Cytoplasmaödem, osmophile Substanz in den Mitochondrien einer benachbarten Tubuluszelle. Vergrößerung 8000. *E* Erythrocyt, *D* Glomerulumdeckzelle, *B* Bowmanscher Kapselraum, *T* Epithelzelle des Tubulus contortus I, *M* Mitochondrien, *K* Capillarlichtung, *KE* Capillarendothel, *P* Podocyten

den Untersuchungsergebnissen der bisherigen Arbeiten überein und zeigen deutliche Unterschiede gegenüber den Befunden nach Jejunumunterbindung.

**Befund nach 24stündiger Jejunumunterbindung. 1. Glomerulum.** Erweiterung der Capillarlichtung, Ausfüllung mit granulärem Plasma und zahlreichen Erythrocyten. Starke Vergrößerung der Endothelzellen, besonders ihrer Kerne. Auflockerung des Karyoplasmas, teilweise taillenförmige Einschnürung der Kernoberfläche (Amitosen?). Vacuolen des Cytoplasmas, Auflockerung des ER und geringe Vergrößerung der Mitochondrien bei erhaltener Innenstruktur. Cytoplasmaausläufer aufgelockert, bläschenförmige Auftreibung der Endothelfortsätze. Deutliche Dickenzunahme der Basalmembran mit breiter osmophiler

Mittelschicht und nur streckenweise erhaltener Dreischichtung. Keine erkennbaren Basalmembranlücken. Vergrößerung der Deckzellfortsätze in Form plumper Verdichtung, bläschenförmiger Auftreibung oder fingerförmiger Ausziehung. An der Oberfläche oder in der Lichtung unterschiedliche Mengen osmiophiler Substanz. Verklebungen einzelner Deckzellfortsätze. Vergrößerung der Deckzellen mit Kernschwellung und Vacuolenbildung des Cytoplasmas. Lockeres ER, zahlreiche, nicht vergrößerte Mitochondrien mit erhaltenen Cristae. Bowmanscher Kapselraum schmal, in der Lichtung vereinzelt Zelltrümmer (Abb. 1).

2. *Epithelien des Tubulus contortus I.* Starke Auflockerung des Cytoplasmas mit unterschiedlicher Weitstellung der Membranen des ER (Zisternenbildung). Besonders in den

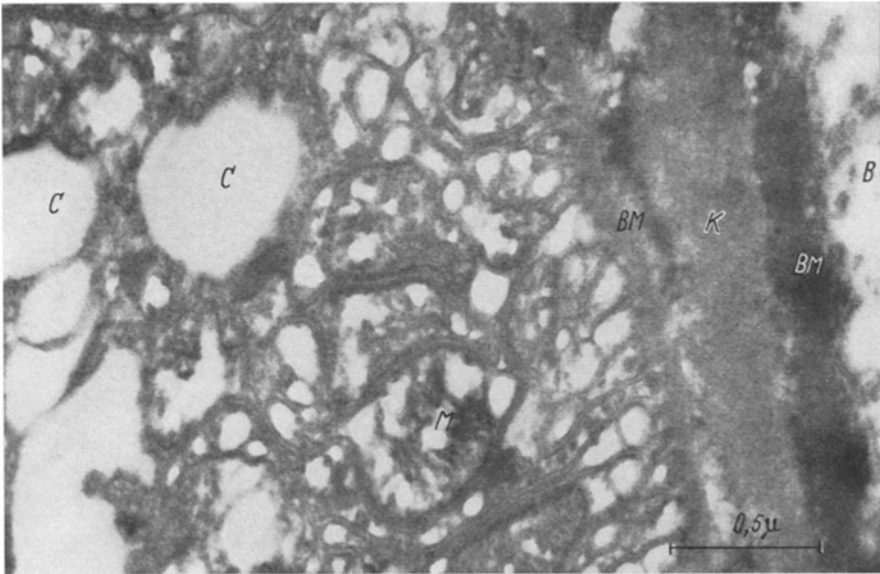


Abb. 2. 24 Std. Jejunumunterbindung. Basaler Cytoplasmaabschnitt (Tub. cont. I). Erhaltene Mitochondrienstruktur, schmale Tubuli. Verbreiterung der Basalmembran. Vergrößerung 40000. B Bowmanscher Kapselraum (angeschnitten), BM Basalmembran, K angeschnittene Capillare, M Mitochondrion, C Zisterne

apikalen Cytoplasmaabschnitten Ödem mit Auseinanderdrängung der Membranen und Verbreiterung der Bürstensäume. An der Außenseite des ER locker verteilte RNS-Granula. Vergrößerung der Mitochondrien, schattenhafte, als Doppelmembranen erkennbare Cristae in der elektronendichten Matrix, fleckförmige Verdichtungen, osmiophile Granula und kleine Vacuolen im Mitochondrienkörper.

Im Vergleich zu den Kontrollversuchen keine meßbare Erweiterung des extracellulären, zwischen den Basalfalten gelegenen Raumes. Im Zellkern Verdichtung der Nucleolarsubstanz unter der inneren Kernmembran. Golgiapparat unauffällig (Abb. 2).

Dreischichtung der Basalmembran mit leichter Verbreiterung und Homogenisierung der osmiophilen Mittelschicht, Einlagerung weniger kleiner osmiophiler Granula. Capillarlichtung erweitert, Capillarendothelien geschwollen und in das Lumen vorspringend. Aufgelockertes ER und wenig Granula im Cytoplasma. Vergrößerte Mitochondrien mit verdichteter und erhaltener Innenstruktur. Endothelfortsätze vergrößert mit kleinen Vacuolen an der freien Oberfläche. Erweiterte Capillarlichtung mit Erythrocyten, Leucocyten und feinkörnigem Plasma.

3. *Epithelien des Tubulus contortus II.* Diffuses Cytoplasmaödem mit starker Auflockerung des ER oder Verlust der Cytoplasmastruktur. Im Cytoplasma wenige kleine, verdichtete Mitochondrien mit erhaltener Innenstruktur. Kerne unauffällig. Erweiterung des extracellulären Raumes zwischen Zell- und Basalmembran. Capillarbefund den Veränderungen an den Capillaren der Tubuli contorti I entsprechend.

**Zusammenfassung.** Nach 24stündiger Jejunumunterbindung sind am Glomerulum eine Verbreiterung der Mittelschicht der Basalmembran und Vergrößerung der Deckzellfortsätze mit Einlagerung osmiophiler Substanz nachweisbar. Die Epithelien der Tubuli contorti I zeigen ein apikales Cytoplasmaödem, vergrößerte und teilweise osmiophile Tropfen enthaltende Mitochondrien. In den Epithelien der Tubuli contorti II überwiegen ein diffuses Cytoplasmaödem und kleine verdichtete Mitochondrien.

Die Mittelschicht der Basalmembranen ist verbreitert, die Capillarendothelien sind vergrößert und haben große Cytoplasma vacuolen. Die Befunde in der Capillarlichtung könnten einem prästatistischen Zustand entsprechen.

**Befund nach 48-stündiger Jejunumunterbindung.** 1. *Glomerulum.* Stark erweiterte Glomerulumcapillaren mit zahlreichen abgeplatteten Erythrocytensäulen (Geldrollenform) und fädigem oder körnigem Plasma. Abgeflachte Endothelzellen, zwischen den feinen Endothelfortsätzen weite Endothelporen. Kleincystische Umwandlung des Cytoplasmas, geschwollene Mitochondrien mit Stummelbildung der Cristae. Unter der inneren Kernmembran der Endothelzellen verklumptes Karyoplasma. Basalmembran dreischichtig, mit deutlicher Verbreiterung der Mittelschicht. Bizarre Gliederung und Verklumpung der Podocyten. Hochgradige Einengung des Bowmanschen Kapselraumes. In der Lichtung körnige oder homogene osmiophile Substanz. Osmiophiles Material gleicher Beschaffenheit im Cytoplasma der Deckzellen. Kleincystische Erweiterung des ER und Verklumpung des Karyoplasmas.

2. *Epithelien des Tubulus contortus I.* Weitgehende Sprengung der Cytoplasmastruktur durch ein diffuses Ödem. Besonders in den mittleren Abschnitten Fragmentation des ER und Verlust der Paladegranula. Ödematöser Kern mit verklumptem Karyoplasma. Starke Vergrößerung der basalen Mitochondrien mit erhaltenen Cristae, vereinzelt osmiophilen Tropfen und fleckförmig verteilten aufgehellten Zonen im Mitochondrienkörper. Starke Erweiterung der extracellulären Anteile der basalen Tubulusabschnitte. Anfüllung mit körnig-fädigem Material, daneben elektronenoptisch leere Bezirke mit aufgelockerten Faserstrukturen. Stark verbreiterte, weitgehend homogene Basalmembran mit nur noch stellenweise nachweisbarer Dreischichtung. Im ödematösen Cytoplasma der Endothelzellen osmiophile Tropfen und Vacuolen unterschiedlicher Größe. Große Mitochondrien mit Fragmentation der Cristae und elektronenoptisch leerer Lichtung. Flache Cytoplasmafortsätze und stark erweitertes, mit Blutkörperchen und körnigem Plasma gefülltes Capillarlumen (Abb. 3).

3. *Epithelien des Tubulus contortus II.* Hochgradiges diffuses Cytoplasmaödem mit Weitstellung oder Verlust der Membranen des ER. Unterschiedlich dichte, strukturlöse und vergrößerte Mitochondrien. In den apikalen Teilen des Cytoplasmas zahlreiche Vacuolen. Flaches Capillarendothel, in der Capillarlichtung körniger Inhalt und einzelne Erythrocyten.

**Zusammenfassung.** Nach 48stündiger Jejunumunterbindung sind am Glomerulum nachweisbar: starke Erweiterung der Glomerulumcapillaren mit den morphologischen Zeichen der Stase, abgeplattete, großporige Endothelien mit Cytoplasmaödem und Auflockerung des ER, Verbreiterung der Basalmembran, insbesondere der osmiophilen Mittelschicht, bizarr geformte, verklumpte und stark osmiophile Podocyten, stark verengte Bowmansche Kapselräume mit homogener osmiophiler Substanz in den Deckzellen und der Lichtung der Kapselräume.

Die Epithelien der Tubuli contorti I zeigen ein starkes Ödem mit Auflösung der Cytoplasmastruktur, besonders in den basalen Abschnitten, vergrößerte, mit Lipoidtropfen gefüllte Mitochondrien unterschiedlicher elektronenoptischer Dichte. In den Epithelien der Tubuli contorti II ein diffuses Cytoplasmaödem mit Vacuolenbildung und Schwellung der Mitochondrien.

Die extracellulären basalen Tubulusabschnitte sind stark erweitert, die Endothelien der Capillaren ödematös, mit Ausziehung der Endothelfortsätze, in der Lichtung der Capillaren körniges Plasma und Blutkörperchen.

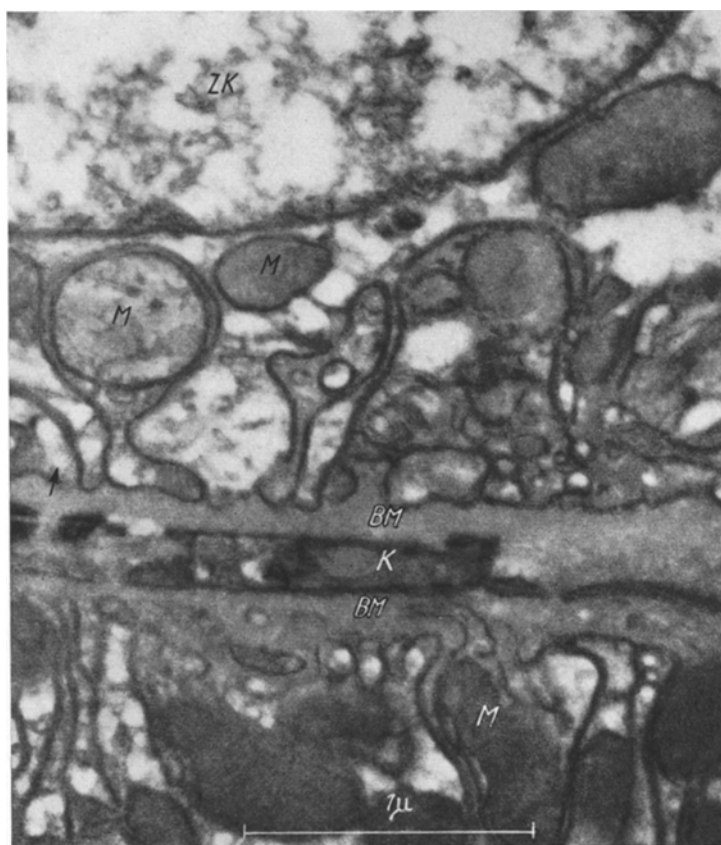


Abb. 3. 48 Std Jejunumunterbindung. Basaler Cytoplasmaabschnitt (Tub. cont. I), basales Ödem, Erweiterung des extracellulären Raumes. Verbreiterung der Basalmembran. Vergrößerung 36 000. *BM* Basalmembran, *M* Mitochondrion, *K* angeschnittene Capillarlichtung, ↗ extracellulärer Tubulusabschnitt, *ZK* Zellkern

### Besprechung

Die während der akuten Nephrose auftretenden und im einzelnen noch nicht bekannten Filtrations- und Resorptionsstörungen im Nephron spielen für ihre Pathogenese eine entscheidende Rolle. Wir sind bei unseren Untersuchungen der Frage nachgegangen, ob im Gegensatz zu den negativen lichtmikroskopischen Befunden am Glomerulum elektronenmikroskopisch schon in der Frühphase der akuten Nephrose Veränderungen am Glomerulum und den Tubuli nachgewiesen werden können, die weitere Schlüsse auf ihre Pathogenese gestatten.

#### *Die Morphogenese der Filtrationsstörung*

Bei der akuten Nephrose werden im Glomerulum toxische Eiweißstoffe und Lipide aus dem Blut durch die Capillarwand filtriert, für die die Capillare unter physiologischen Bedingungen undurchlässig ist. Da die pathologischen Eiweißstoffe gewöhnlich aus großen Molekülen mit einem hohen Molekulargewicht bestehen, liegt die Annahme elektronenmikroskopisch nachweisbarer Veränderungen der Capillarwand nahe.

HALL (1957) ist dieser Frage nachgegangen und hat wegen des Fehlens von Poren in der Basalmembran ihre Filterwirkung bestritten. SPIRO (1959) hat den allerdings noch umstrittenen Nachweis von Poren geführt. Die von ihm beobachteten Defekte in der Basalmembran der Glomerulumcapillaren sollen seiner Ansicht nach Ursache der Proteinurie sein. Da nach klinischen Erfahrungen und zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen die akute Nephrose überstanden und zur Restitutio ad integrum führen kann, halten wir die von SPIRO beschriebenen Poren für den Ausdruck eines besonderen Funktionszustandes und nicht einer beginnenden Degeneration der Basalmembran.

Andere Untersucher (RHODIN, ROUILLER u. MODJKABAI, HARKIN u. RECENT, ELLIS) haben unter ähnlichen experimentellen Bedingungen lediglich Veränderungen am Glomerulumendo- und -epithel sowie eine Verbreiterung der Basalmembran gefunden.

Vor kurzem hat SITTE über elektronenmikroskopische Veränderungen am Glomerulum weißer Ratten nach Injektion von Rinderserum berichtet und die von SPIRO erhobenen Befunde bestätigen können. Auch die Arbeiten von MILLER u. BOHLE über die Masugi-Nephritis gehören in diese Gruppe, zumal das Prinzip ihrer Experimente in einer Sensibilisierung gegen Fremdeiweiß besteht. Aus dem Ergebnis ihrer Untersuchungen geht hervor, daß die experimentelle Masugi-Nephritis mit morphologischen Veränderungen an der Basalmembran einhergeht. Das legt den Gedanken nahe, die bisher in der Initialphase der akuten Nephrose am Glomerulum sichtbaren Veränderungen als eine temporäre Membranschädigung aufzufassen, die im Verlaufe verschiedener Erkrankungen (Intoxikationen, Peritonitis usw.) durch Bildung toxischer Eiweißsubstanzen entstehen kann.

Nach den Ergebnissen der wenigen bisher vorliegenden Untersuchungen über die Ultrastruktur der akuten Nephrose sind wir geneigt, die Ursachen für die Störung des physiologischen Funktionsablaufes in einer Strukturänderung der Basalmembran des Glomerulum zu suchen.

Bei der von uns gewählten Versuchsanordnung kommt es, entsprechend unseren Erfahrungen über die bei der Peritonitis und dem Ileus zu beobachtende akute Nephrose des Menschen, neben der Bildung toxischer Eiweißsubstanzen zu einer Störung des Mineralstoffwechsels in Form einer hypochlorämischen Nephrose und als Folge davon zu einer Störung des Elektrolytgleichgewichtes der Fette. Außerdem spielt die Änderung des hydrostatischen Druckes im Nephron als weiterer pathogenetischer Faktor eine wesentliche Rolle.

Nach dem Ergebnis unserer Untersuchungen können im Verlauf der akuten Nephrose 2 Phasen unterschieden werden. Die erste Phase, die dem Initial- oder Frühstadium entspricht, ist durch Veränderungen an den Capillaren und den Basalmembranen des Glomerulum charakterisiert. Sie bestehen in Vacuolenbildung und Schwellung der Endothelzellen, Erweiterung der Endothelporen, Verbreiterung der Basalmembran, Verschmälerung des Bowmanschen Kapselraumes und in Schwellung seiner Deckzellen. Weitere bemerkenswerte Befunde bestehen in Ablagerung osmiophiler Substanz in den Capillarendothelien und den Podocyten und in Verklebungen zwischen den Deckzellfortsätzen.

Diese Befunde bestätigen die nach dem Ergebnis lichtmikroskopischer Untersuchungen vertretene Ansicht (RANDERATH, HALL, STAEMMLER u.a.), daß die akute Nephrose durch die Filtration pathologischer Stoffwechselprodukte entsteht. Die damit einhergehende Erhöhung des hydrostatischen Druckes in den Capillaren des Glomerulum bewirkt ein Ödem der Capillarendothelien und der Basalmembran und schafft dadurch die Voraussetzung für den Durchtritt toxischer Stoffwechselprodukte durch die Capillarwand. Ob es sich dabei lediglich um den Ausdruck einer funktionellen Schädigung oder um eine beginnende irreversible Zellschädigung handelt, ist aus dem elektronenmikroskopischen

Befund nicht zu ersehen. Entsprechend den klinischen Erfahrungen sind die Veränderungen wahrscheinlich rückbildungsfähig. Durch die in den Capillarendothelien, der Basalmembran und den Deckzellen des Bowmanschen Kapselraumes vorhandene osmiophile Substanz ist die Durchlässigkeit der cellulären Anteile des Glomerulum morphologisch beweisbar.

Beim Vergleich der elektronenmikroskopischen Befunde am Glomerulum nach 24 und 48 Std Versuchsdauer bestehen keine grundsätzlichen, sondern nur graduelle Unterschiede. Die im Verlauf der Versuchsdauer auftretende Zunahme des Ödems der Endothelien kann zu einer Verengung der Capillarlichtung führen. Diese Beobachtung hat auch SITTE bei seinen Experimenten mit Injektion von Fremdeiweiß gemacht. Ebenso kann man häufig eine Abschnürung der vergrößerten Deckzellfortsätze beobachten, ein Vorgang, dem wahrscheinlich der gleiche Wirkungsmechanismus zugrunde liegt, den LÖBLICH und LANDSCHÜTZ bei ihren Untersuchungen an Ascitestumorzellen nach Behandlung mit heterologen Antisera erörtert haben. Die nach 48 Std gelegentlich zu beobachtende Verengung der Capillarlichtung beruht, entsprechend der Untersuchungen von ILLIG, nicht auf einem Spasmus, sondern auf einem Ödem der Endothelien und ist demnach hauptsächlich Folge biophysikalischer Vorgänge. Die starke Zunahme der Verbreiterung, Homogenisierung und die knopfförmigen Auftreibungen der Basalmembran nach 48 Std Versuchsdauer sind von SITTE nach Gaben von Fremdeiweiß ebenfalls beobachtet worden. Die Zisternenbildung im Cytoplasma der Endothelien und der Deckzellfortsätze und die Schwellung der Mitochondrien mit Fragmentation der Cristae können entsprechend der Untersuchungen von BÜCHNER u. Mitarb. am Chondriom der Leber- und Herzmuskelzelle als Folge eines akuten Sauerstoffmangels gedeutet werden. Die Größenzunahme der Kerne der Endothelien und der Deckzellen bestätigen die von NOLTENIUS kariometrisch erhobenen Befunde bei der Masugi-Nephritis des Kaninchens. Somit decken sich die nach Jejunumunterbindung auftretenden Veränderungen am Glomerulum weitgehend mit den von RANDERATH, BOHLE, BERGSTRAND u. BUCHT, MILLER u. BOHLE, SPIRO, SITTE unter verschiedenen Versuchsanordnungen erzielten elektronenmikroskopischen Ergebnisse. Die von SPIRO beschriebenen Lücken in der Basalmembran haben wir nicht nachweisen können.

Über die biophysikalischen und biochemischen Ursachen der Ultrafiltration besteht noch keine einheitliche Auffassung, ebensowenig über die Bedeutung der Kreislaufstörung im Glomerulum für das Zustandekommen der pathologischen Ultrafiltration. Nach den bisher vorliegenden morphologischen Befunden kann lediglich vermutet werden, daß dabei eine Strukturänderung der Basalmembran eine wesentliche Rolle spielt. Ausgehend von der Haftpunkttheorie FREY-WISSLINGS hat SITTE die Theorie aufgestellt, daß die Permeabilitätssteigerung der Basalmembran infolge Quellung ihrer filamentösen Elemente zunimmt. Er erklärt die zunehmende Filterwirkung der Basalmembran mit einer Vergrößerung der Abstände zwischen den einzelnen Haftpunkten und hält die Schwellung der Endothelien und Deckzellen für einen sekundären Vorgang. SPIRO beschreibt dagegen die Filterung als Durchtritt von Eiweißmolekülen durch Basalmembranlücken. Beiden Vorstellungen ist gemeinsam, daß sie die Filtration als einen biophysikalischen und biochemischen Vorgang erklären.

Unsere Beobachtungen sprechen dafür, daß die Filtration auf einem komplexen Wirkungsmechanismus beruht, an dem zahlreiche, morphologisch nur teilweise nachweisbare Faktoren beteiligt sind. Unserer Auffassung nach kommt vor allem der toxischen Wirkung der Stoffwechselprodukte und der dadurch bedingten akuten Kreislaufstörung im Glomerulum entscheidende Bedeutung für die Filtrationsstörung zu. Die engen topographischen Beziehungen zwischen dem Endothel, der Basalmembran und den Deckzellen sprechen dafür, daß diese 3 Bestandteile des Filters nicht nur morphologisch, sondern auch funktionell eine Einheit bilden. Wir können daher SITTE in seiner Auffassung von der sekundären Bedeutung der Zellveränderungen nicht folgen. Die Voraussetzung für eine pathologische Ultrafiltration wird wahrscheinlich erst durch die Schädigung der Zellmembran der Endothelzelle geschaffen. Entsprechende elektronenmikroskopische Veränderungen an Ascitestumorzellen (LÖBLICH u. LANDSCHÜTZ) machen diese Deutung sehr wahrscheinlich. Daß es sich dabei um einen Vorgang handelt, der kontinuierlich vom Capillarlumen gegen den Bowmanschen Kapselraum fortschreitet, ist daraus zu ersehen, daß die morphologischen Veränderungen der Deckzellen nach 48 Std wesentlich stärker ausgeprägt sind als nach 24 Std Versuchsdauer.

### *Die Morphogenese der pathologischen Rückresorption*

Die elektronenmikroskopische Struktur des Tubulus contortus und seine Beziehungen zum Gefäßsystem sind bisher hauptsächlich unter normalen Bedingungen untersucht worden (SIADAT-POUR, RHODIN, SJÖSTRAND, HALL u. a.). Die wesentlichen morphologischen Merkmale dieses Nephronabschnittes bestehen in der Ausbildung extracellulärer Räume zwischen der Basalmembran und der Zellbasis und in der gesetzmäßigen Anordnung der Mitochondrien in den Fächern der Tubuluszellen. RUSKA, MOORE, WEINSTOCK und SJÖSTRAND haben bereits darauf hingewiesen, daß der besonderen Architektur der basalen Zellabschnitte und der extracellulären Räume in der Nachbarschaft der Capillaren wesentliche Bedeutung für die Nierenfunktion zukommt. Die Aufgabe dieser Räume besteht wahrscheinlich in der Regulierung des osmotischen und hydrostatischen Druckes zur Aufrechterhaltung der physiologischen Rückresorption. Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Schädigung der Tubuli durch Injektion hypertotonischer Saccharoselösung haben ROUILLER u. MODJKABAI und YOLAC durchgeführt. Sie haben in den apikalen Cytoplasmaabschnitten der Tubuluszellen Vacuolenbildung beobachtet, die ROUILLER u. MODJKABAI als Vacuolen aus konfluierenden  $\beta$ -Cytomembranen gedeutet haben, während YOLAC ihre Entstehung durch vermehrtes Wasserangebot bei erniedrigtem Natriumgehalt infolge Erhöhung des osmotischen Druckes im Tubulus erklärt. Diese mit anderen Versuchsanordnungen gewonnenen Ergebnisse zeigen ähnliche Befunde wie unsere Untersuchungen und lassen Parallelen im Wirkungsmechanismus vermuten.

Wir haben 24 Std nach Jejunumunterbindung hauptsächlich in den apikalen Teilen der Tubuluszelle ein Cytoplasmaödem festgestellt, das eine starke Erweiterung oder Auflösung des ER bewirkt hat. Die Mitochondrien der basalen Abschnitte sind nach 24 Std Versuchsdauer vergrößert und enthalten zwischen den unversehrten Cristae osmiophile Substanz, teilweise in Tropfenform. Der extracelluläre Raum zeigt während dieses Versuchsabschnittes noch keine Veränderungen.

Nach dem morphologischen Befund entspricht das apikale, mit Bildung von Vacuolen einhergehende Ödem einem Zustand, den BECKER u. NEUBERT nach dem Ergebnis ihrer lichtmikroskopischen Untersuchungen als geordnete Einwässerung bezeichnen. Dieser Vorgang ist wahrscheinlich noch kein irreversibler Prozeß,



sondern morphologischer Ausdruck einer gesteigerten Rückresorption, die wahrscheinlich neben der Resorption von Eiweiß auf einem vermehrten Eindringen von Wasser in die Tubuluszelle beruht. Demnach würde das apikale Ödem einer energetischen Insuffizienz der Epithelzelle des Tubus contortus I entsprechen, die bei Wiederherstellung physiologischer Verhältnisse rückbildungsfähig ist. YOLAC hält nach dem Ergebnis seiner Versuche mit Injektion hypertonischer Sacharoselösung die Erniedrigung des Natriumspiegels für die wesentliche Bedingung einer vermehrten Rückresorption von Wasser. Daß die vermehrte Wasserrückresorption bei der Entstehung des apikalen Cytoplasmaödems eine wesentliche Rolle spielt, wird durch die klinisch bei akuter Nephrose schon früh zu beobachtende Oligurie oder Anurie erwiesen. Für die vermehrte Wasserrückresorption bilden wahrscheinlich die Erhöhung des hydrostatischen Druckes im Tubulus und eine Schädigung der Membranen der Bürstensäume die wesentlichen Voraussetzungen.

Die osmiophile Substanz im Mitochondrienkörper während des apikalen Ödems läßt den Schluß auf ihre Funktionstüchtigkeit während der Initialphase der akuten Nephrose zu. Sie sind wahrscheinlich noch dazu in der Lage, gespeicherte Substanz in die Capillarlichtung auszusecheiden. Ihre Energie zur Überwindung des Capillardruckes gewinnen sie wahrscheinlich aus ihrem oxydativen Stoffwechsel. Nach 48 Std Versuchsdauer stehen die Veränderungen der Capillaren und der basalen Tubuluszellabschnitte im Vordergrund. Die Capillarlichtung ist erweitert, die Endothelien sind geschwollen, und die Basalmembran ist besonders im Bereich ihrer osmiophilen Mittelschicht stark verbreitert. Die Befunde entsprechen den Veränderungen an den Glomerulumcapillaren nach 24 bzw. 48 Std Versuchsdauer. Der extracelluläre Anteil der basalen Cytoplasmaabschnitte der Tubuluszellen ist weit und enthält osmiophile Tropfen, die ebenfalls in den stark vergrößerten Mitochondrien vorkommen. Die Fragmentation ihrer Cristae spricht für eine fortgeschrittene Schädigung ihres oxydativen Stoffwechsels. Im Cytoplasma findet sich ein ausgesprochenes basales Cytoplasmaödem mit zahlreichen Vacuolen unterschiedlicher Größe und deutlicher Zisternenbildung.

Die morphologische Strukturänderung legt den Gedanken nahe, daß nach 48stündiger Versuchsdauer eine Druckumkehr im Nephron eingetreten ist. Die Veränderungen in den basalen Zellbezirken sind vermutlich durch eine Steigerung des Capillardruckes entstanden. Durch die Erhöhung des Capillardruckes kann die resorptive Tätigkeit der Tubuluszelle aufgehoben werden und schließlich eine Ausscheidung von Bestandteilen des Blutplasmas in die Tubuluszelle stattfinden. Diese Auffassung würde der Vorstellung STAEMMLERS über die Rolle der Kreislaufstörung bei der akuten Nephrose entsprechen und könnte einen weiteren Beitrag für die Morphogenese der vasculären Form der Nephrose liefern. Ob die Erhöhung des Capillardruckes gleichzeitig mit dem Versagen der Glomerulumfunktion einhergeht, können wir nach dem Ergebnis unserer Untersuchungen nicht entscheiden. Die Zunahme der Eiweißausscheidung im Verlauf einer akuten Nephrose kann unserer Auffassung nach durchaus eine ihrer Teilursachen in der Erschöpfung der Tubuluszelle infolge der Druckumkehr haben.

Neben der Kreislaufstörung sind wahrscheinlich noch weitere Faktoren für die morphologische Strukturänderung und die funktionelle Schädigung des Nephron verantwortlich, z.B. eine Störung des Ionenaustausches, Änderung des osmo-

tischen Druckes, der Verteilung der Elektrolyte und eine Schädigung des oxydativen Stoffwechsels der Tubuluszellen, insbesondere der Mitochondrien. Die Klärung dieser Fragen ist jedoch Aufgabe biophysikalischer und biochemischer Untersuchungen. Aus dem elektronenmikroskopischen Befund können wir lediglich den Schluß ziehen, daß die feststellbaren morphologischen Veränderungen das Substrat einer Störung des Zellstoffwechsels im weiteren Sinne darstellen, an der die Schädigung der Nierenstrombahn wesentlichen Anteil hat.

Die morphologischen Veränderungen der Epithelien des Tubulus contortus II in Form eines uncharakteristischen Cytoplasmaödems beweisen die spezifische funktionelle Leistung der Zellen des Tubulus contortus I, soweit sie die Rückresorption von Eiweiß und Lipoiden betrifft.

### Schlußbetrachtungen

In Übereinstimmung zu anderen elektronenmikroskopischen Untersuchungen über verschiedene Formen experimenteller akuter Nephrosen (ELLIS, HARKIN, RECAN, ROULLER u. MODJKABAT) sind wir zu der Überzeugung gelangt, daß die bei verschiedenen Grundkrankheiten auftretenden akuten Nephrosen zunächst nur auf einer funktionellen Nierenschädigung beruhen, der erst sekundär eine irreversible Schädigung des Nierenparenchyms folgen kann. Sie beginnt mit einer vermehrten Durchlässigkeit der Capillaren des Glomerulum für toxische Stoffwechselprodukte (Eiweiße), die in der Frühphase im Tubulus noch vermehrt resorbiert werden können. Durch die vermehrte Rückresorption wird eine Blockierung der Mitochondrien der basalen Cytoplasmaabschnitte bewirkt und die Rückresorption — zumindest zeitlich — unterbrochen. Dieses Stadium ist lichtmikroskopisch an der Trübung der Tubuluszelle zu erkennen, während die Glomerula noch keine Veränderungen zu zeigen brauchen.

Die als Folge der toxischen Nierenschädigung auftretende Kreislaufstörung bewirkt im Nephron eine Erhöhung des Capillardruckes. Dadurch wird das Druckgefälle von der Tubuluslichtung zur Capillare aufgehoben und in ein Druckgefälle von der Capillare zur Tubuslichtung umgekehrt. Dieser von uns als „Druckumkehr“ bezeichnete Zustand, dem der morphologische Befund des Stadiums der akuten Nephrose nach 48stündiger Versuchsdauer entspricht, bildet wahrscheinlich eine Teilursache für die Entstehung einer unter Umständen irreversiblen Zellschädigung. Der hämodynamische Faktor spielt also, entsprechend der Anschauung VOLHARDS über die Bedeutung der vasculären Komponente bei der chronischen Nephritis, schon im akuten Stadium der Nierenschädigung eine maßgebliche Rolle. Die Folgen der Kreislaufstörung bestehen in einer weiteren Verschlechterung der Sauerstoffversorgung der Zelle, in einer Blockierung der Rückresorption aus der Tubuluslichtung und unter Umständen in der Begünstigung einer Filtration von der Tubuluscapillare durch die Tubuluszelle. Unsere Vorstellung über die Morphogenese des gestörten Funktionsmechanismus im Nephron gewinnt durch die klinische Symptomatologie der akuten Nephrose an Wahrscheinlichkeit.

### Zusammenfassung

Zum Nachweis der elektronenmikroskopischen Veränderungen in der Frühphase der akuten Nephrose wurde bei 12 weißen Mäusen durch Unterbindung des Jejunum eine akute Nephrose erzeugt. 24 Std nach Versuchsbeginn sind die

Capillaren des Glomerulum stark erweitert, die Endothelien und Glomerulumdeckzellen geschwollen, die Mittelschicht der Basalmembran und die Deckzellfortsätze stark verbreitert. Die Epithelien der Tubuli contorti I zeigen ein apikales Cytoplasmaödem und vergrößerte Mitochondrien mit vermehrter Speicherung osmiophiler Substanz. Nach 48 Std Versuchsdauer haben die Veränderungen im Glomerulum eine quantitative Zunahme erfahren, in den Epithelien des Tubulus contortus I sind ein basales Cytoplasmaödem, Schwellung der Mitochondrien mit erhaltenen Cristae, Erweiterung des extracellulären Raumes, Verbreiterung der Basalmembran und starkes Ödem der Capillarendothelien nachweisbar.

Die elektronenmikroskopischen Befunde werden mit der Struktur der normalen Mäuseniere verglichen. Bei der Diskussion der Befunde wird die Druckumkehr infolge einer akuten Kreislaufstörung im Nephron als wesentlicher Teilkfaktor für die Pathogenese der akuten Nephrose herausgestellt.

### Summary

In order to demonstrate the electron-microscopical changes in the early stages of acute nephrosis the jejunum of 12 white mice was ligated. Twenty-four hours after the ligation the glomerular capillaries were found to be widely dilated, the endothelial and epithelial cells swollen, the middle zone of the basement membrane and the microvilli of the epithelial cells greatly widened. The epithelial cells of the proximal convoluted tubules revealed apical edema of their cytoplasm and enlarged mitochondria with an increased storage of osmiophilic substance. At 48 hours the changes in the glomeruli had increased quantitatively. In the epithelial cells of the proximal convoluted tubules a basal edema of the cytoplasm could be demonstrated, as well as a swelling of the mitochondria (with preserved cristae), a widening of the extracellular spaces, broadening of the basement membrane, and an intense edema of the endothelial cells. The structure of normal kidneys of mice were used as controls. The most important factor in the pathogenesis of the acute nephrosis seemed to be the change in pressure resulting from the acute circulatory disturbances in the nephron.

### Literatur

- BECKER, V., u. D. NEUBERT: Über die Entstehung der hydropisch-vakuolären Zellentartung. *Beitr. path. Anat.* **120**, 319—355 (1959).
- BERGSTRAND, A., and H. BUCHT: Electron microscopic investigations on the glomerular lesions in Diabetes mellitus (Glomerulosklerosis). *Lab. Invest.* **6**, 293—300 (1957).
- BÜCHNER, F., E. MÖLBERT u. B. THALE: Das submikroskopische Bild der Herzmuskelzelle nach toxischer Hemmung der Aerobiose. *Beitr. path. Anat.* **121**, 145—169 (1959).
- ELLIS, J.: Glomerular lesions and the nephrotic syndrome in rabbits given saccharatet iron oxide intravenously. *J. exp. Med.* **1**, 127—144 (1956).
- FREY-WISSLING, A.: *Submicroscopic morphology of protoplasm*, 2nd English edit. Elsevier Publ. Comp. 1953.
- HALL, C. V.: Studies of normal glomerular structure by electron microscope. *Proc. V. Amer. Conf. on the Nephrotic Syndrome 1953*, p. 1. New York: Nat. Nephrosis Foundation 1954.
- HARKIN, J. C., and L. REICANT: The earliest lesion in Aminonucleoside nephrosis. An electron microscopy study. *Amer. J. Path.* **34**, 3, 559.
- ILLIG, L., u. H. CONRATHS: *Mikroskopische Lebendaufnahmen vom Kapillarbett des Tieres und des Menschen*. Ingelheim: C. H. Boeringer 1959.
- LÖBLICH, H. J., u. M. KNEZEVIC: Elektronenoptische Untersuchungen nach akuter Schädigung des Hypophysen-Zwischenhirnsystems. *Beitr. path. Anat.* **122**, 1—30 (1960).

- LÖBLICH, H. J., u. CHR. LANDSCHÜTZ: Vergleichende elektronenoptische Untersuchungen am Ehrlich- und Sa I-Ascitestumor. *Z. Krebsforsch.* **63**, 269—283 (1960).
- LÖBLICH, H. J., u. CHR. LANDSCHÜTZ: Elektronenoptische Untersuchungen an Ascitestumorzellen nach Einwirkung heterologer Antiseren. *Z. Krebsforsch.* **63**, 335—344 (1960).
- MILLER, F., u. A. BOHLE: Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Glomerulum bei der Masugi-Nephritis der Ratte. *Virchows Arch. path. Anat.* **330**, 483—397 (1957).
- NOLTENIUS, H.: Die Endothel- und Deckzellen der Glomeruli bei Masuginephritis. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 43. Tagg 1959.
- POLICARD, A., A. COLLET et S. PREGERMAIN: Sur quelques points de la cytopathologie des nephrites toxiques étudié du microscope electronique. *Presse méd.* **65**, 1658—1688 (1957).
- RHODIN, J.: Electron microscopy of the kidney. *Amer. J. Med.* **24**, 661—675 (1958).
- ROUILLER, CH., et A. MODJKABAI: La nephrose expérimentale du lapin. Comparaison entre la microscopie optique et electronique. *Anat. Path.* **3**, 223—256 (1958).
- RUSKA, H.: Die gegenwärtige Entwicklung der morphologischen Grundlagen in Zytologie und Zytopathologie. *Zbl. Bakt., I, Abt.* **166**, 546 (1956).
- RUSKA, H., H. MOORE and J. WEINSTOCK: The base of the proximal convoluted tubule cells of rat kidney. *J. biophys. biochem. Cytol.* **3**, 249—254 (1957).
- SCHIEBLER, TH. H.: Cytochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen an granulären Fraktionen der Neurohypophyse des Rindes. *Z. Zellforsch.* **36**, 563—576 (1952).
- SIADAT-POUR, A.: Die Ultrastruktur des Blut-Harnweges in verschiedenen Abschnitten des Nephrons bei der Maus. *Beitr. path. Anat.* **120** 382—398 (1959).
- SITTE, H.: Veränderungen am Glomerulum der Rattenniere nach Fremdeiweißgaben und hypothetische Erklärung der glomerulären Ultrafiltration. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 43. Tagg 1959.
- SJÖSTRAND, F. S.: Die funktionelle Bedeutung des Ultrafeinbaues von Gewebezellen. *Klin. Wschr.* **5**, 237—250 (1957).
- SPIRO, D.: The structural basis of proteinuria in man. *Amer. J. Path.* **35**, 1 (1959).
- STAEMMLER, M.: In KAUFMANN Lehrb. path. Anat., Bd. II/1, S. 405—600. 1957.
- STAEMMLER, M., B. KARHOFF, M. HERINK u. J. LINDBERG: Die akuten Nephrosen. *Virchows Arch. path. Anat.* **330**, 296—315 (1957).
- YOLAC, A. B.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Morphologie der Hauptepithelien der Mäuseniere nach Injektion von hypertoner Saccharoselösung. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 43. Tagg 1959.

Priv.-Doz. Dr. H. J. LÖBLICH, Pathologisches Institut  
München 15, Thalkirchner Straße 36