

Aus dem Pathologischen Institut der Karl-Marx-Universität Leipzig
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. G. HOLLE)

Ergebnisse histochemischer Untersuchungen am sog. Harnsäureinfarkt der Nieren*

Von

WOLFGANG R. HERRMANN

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 1. März 1963)

Der sog. Harnsäureinfarkt (HI) der Nieren wird heute als temporäre intratubuläre Harnsäureretention oder auch als intrarenale Mikrourolithiasis (LETTERRER) bei symptomatischer Hyperuricurie (RANDERATH u. BOHLE) aufgefaßt. Die dabei makroskopisch sichtbare fächerförmige goldgelbe Streifung der Nierenmarkkegel entspricht einer Anfüllung der Sammelröhren und Ductus papillares mit Harnsäurekristallzylindern. Innerhalb der einzelnen Zylinder werden die Kristalle von einer acidophilen hyalinen Substanz umgeben, die besonders nach Herauslösen der Harnsäure aus dem Schnitt (z.B. bei Formalinfixation) deutlich wird. Darüber hinaus lassen sich beim Umkristallisieren der Harnsäurezylinde neben typischen Wetzsteinformen restierende kleine eiweißartige Kugelchen nachweisen (STAEMMLER). Das Substrat des HI ist also mehrphasisch: Harnsäurekristalle enthalten wahrscheinlich eine eiweißartige Substanz (EBSTEIN, EHRLICH, NACHTWEIN) und werden von färberisch ähnlichen Substanzen zu Zylindern gefaßt. Diese Feststellungen sowie Vermutungen über eine mögliche Bedeutung derartiger Substanzen bei der Genese des HI (MECKEL, FLENSBURG, LUBARSCH) veranlaßte uns zu erneuten histochemischen Untersuchungen.

Material und Methode

Untersucht wurden die Nieren von 32 Fällen des Sektionsgutes mit makroskopisch faßbarer Harnsäureretention. Das Alter der Kinder schwankte zwischen 20 min (durch Sectio entbundenes Neugeborenes) und 2½ Jahren. Zur Darstellung der Harnsäure wurden zu Vergleichszwecken an alkoholfixiertem Material die von A. SCHULTZ u. W. SCHMIDT modifizierte Färbung nach BEST-FRÄNKEL sowie die von den gleichen Autoren angegebenen Methylenblau-Pikrinsäurefärbungen angewendet. Darüber hinaus wurden an teils formalin-, teils alkoholfixiertem Material (10 µ dicke Schnitte) folgende Färbungen bzw. Reaktionen durchgeführt: Messung der Basophilie mit Methylenblau, Prüfung der Metachromasie mit Toluidinblau, PAS-Reaktion mit Acetylierungs- und Bromierungstest, Alcianblaufärbung nach LISON und Astrablaureaktion nach PROCH mit und ohne Hyaluronidasevorbehandlung, Sudan III-Färbung, modifizierte Sudanschwarz-Methoden nach BERENBAUM, Fibrinfärbung nach WEIGERT, Ninhydrin-Reaktion, Färbung mit Gallocyanin-Chrom-Alaun, Nuclealreaktion nach FEULGEN.

Ergebnisse

Harnsäurekristalle waren in allen Nierenabschnitten auffindbar, traten jedoch ungleich häufiger im Mark als in der Rinde und in den einzelnen Markkegeln in unterschiedlicher Quantität auf. Sie lagen immer im Tubuluslumen. Weder in

* Auszugsweise als Vortrag gehalten auf der 2. Arbeitstagung der Arbeitsgemeinschaft für Morphologie in der DDR, Leipzig, 14. September 1962.

den Tubulusepithelien noch in den Zellen der Glomerula waren anfärbbare Harnsäureeinschlüsse nachweisbar. Neben harnsäurehaltigen fanden sich auch kristallfreie acidophile Zylinder. Sie füllten hauptsächlich die Lichtungen von Kanälchenabschnitten in unmittelbarer Umgebung des Gefäßpoles der Glomerula (insbesondere Zwischenstücke), konnten jedoch in einzelnen Nieren in aufgelockerter wolkiger Form auch in den Hauptstücken nachgewiesen werden. Meist bestand dabei an den Hauptstückepithelien gleichzeitig das Bild der sog. hyalintropfigen Speicherung. Die Lokalisation der Harnsäurezyliner im Nephron dagegen war nicht immer einwandfrei möglich, da Epitheldeformierungen durch den Kanälcheninhalt die Diagnostik erschweren. In den meisten Fällen fanden sich — am Verlauf der Nephren orientiert — früheste Harnsäurezyliner in den Zwischen- und Schaltstücken, selten in kranialen Abschnitten des aufsteigenden Teiles der Henleschen Schleifen. Am häufigsten traten die Kristallzylinder in distalen Sammelrohrabschnitten sowie in den Ductus papillares auf.

Erhaltene Kristallzylinder sowie Fragmente derselben konnten in einigen Fällen auch in den Nierenbeckenkelchen beobachtet werden. Stets waren die Harnsäurekristalle in acidophile Substanzen eingebettet. Weder in den Tubuluslichtungen noch in Anschnitten des Nierenbeckens konnten freiliegende Harnsäurekristalle gesehen werden. Die optische Dichte des hyalinen Zylindergerüstes sowie das Mengenverhältnis zwischen acidophiler Substanz und Kristallen schwankte innerhalb der einzelnen Zylinderquerschnitte beträchtlich. Die histochemicalen Befunde am einzelnen Kristallzylinder seien der Übersichtlichkeit halber gegliedert:

a) Der kristalline Anteil der Kristallzylinder umfaßt Harnsäurekristalle sowie in einzelnen Fällen Bilirubinkristalle. Zahl und Größe der Einzelkristalle in den Zylinderquerschnitten nehmen — wenn auch von Fall zu Fall unterschiedlich stark — sammelrohrwärts zu. Neben ovoiden oder angedeutet hantelförmigen bis zu $2\text{ }\mu$ großen Formen imponieren $4\text{--}36\text{ }\mu$ große Sphärolithe (STAEMMLER) mit radiärer Streifung und teils feingezacktem, aber vielfach auch doppelt-konturiertem Randsaum. In größeren Sphärolithen (von $10\text{--}36\text{ }\mu$ Durchmesser) ist eine zart angedeutete konzentrische Schichtung eben noch erkennbar. Bei Frühgeborenen und jüngeren Individuen überwiegen kleinere Kristalle (bis zu etwa $8\text{ }\mu$ Durchmesser). Ballungen kleinstter Kristalle sowie Doppelsphärolithe kommen vor. Alle Formen der Harnsäurekristalle zeigen Doppelbrechung im polarisierten Licht. Nach dem Ergebnis der Spezialfärbungen handelt es sich um Präcipitationen von Harnsäure und harnsauren Salzen (Ammonium- und Sodiumurat).

b) Der nichtkristalline Anteil der Kristallzylinder stellt sich am deutlichsten an formalinfixiertem Material dar. Dabei geht mit zunehmender Fixationsdauer die Harnsäure in Lösung, und zurück bleibt ein schlierig-körniges Zylindergerüst von unterschiedlicher Dichte. Darin zeigen sich neben abgeschliffenen regressiv veränderten Tubulusepithelien Aussparungen, die der Größe, Form und Lage von Kristallen entsprechen. Dieses Zylindergerüst besteht aus sauren Mucopolysacchariden, wobei sich deren Anfärbbarkeit mit Alcian- und Astrablau durch Hyaluronidasevorbehandlung in unterschiedlichem Maße herabsetzen läßt. Auf Grund des Ausfallen der Basophilieprüfung müssen jedoch im Gerüst auch Mucoproteide vermutet werden. Vorwiegend bei Frühgeborenen sowie in einigen

Nieren Neugeborener lassen sich in den Zylinderquerschnitten außerdem körnig-fädige fibrinpositive, ninhydrinnegative Substanzen nachweisen. Die Menge der Gerüstsubstanz im Einzelzylinder scheint bei Früh- und Neugeborenen geringer zu sein als bei älteren Kindern. In den oben erwähnten Aussparungen der Zylindergerüstsubstanzen finden sich anstelle der Harnsäuresphärolithe gleichgroße, bei $p_{\text{H}} = 6,22$ basophile, PAS-positive Darstellungen mit rundem Kern und umgebenden konzentrischen Ringen (s. Abb. 1). In einigen Schnitten scheinen diese Ringe durch feinste radiär angeordnete mit PAS nur schwach anfärbbare Strukturen untereinander verbunden. Sowohl die konzentrischen Ringe

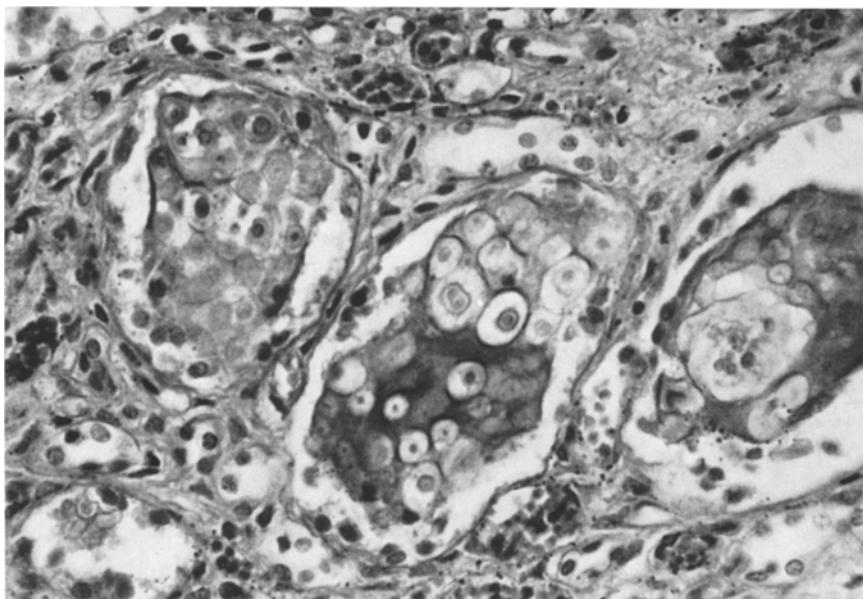


Abb. 1. Sammelrohrquerschnitte. Darstellung des PAS-positiven Zylindergerüstes und der Kristall-einschlüsse. 441fach

als auch die Radiärstreifung sind durch Alcian- und Astrablau nicht sicher bzw. nur äußerst schwach darstellbar. Somit weisen zumindest größere Sphärolithe (größer als $4-6 \mu$) ein am ehesten aus Mucoproteiden bestehendes Kristallgerüst auf. Über eine Mitbeteiligung von insbesondere sauren Mucopolysacchariden am Aufbau des Sphäroidskeletes ist eine sichere Aussage nicht möglich. Fette oder Lipoide ließen sich mit den von uns angewandten Methoden weder im Zylinder noch im Kristallgerüst nachweisen.

Diskussion

Die von uns mit Hilfe der Harnsäurefärbungen gemachten Beobachtungen stimmen — was die Struktur der Mikrolithen und ihre chemische Zusammensetzung betrifft — im wesentlichen mit denen der Voruntersucher überein. Unterschiede in den Angaben über Maximaldurchmesser der Sphärolithe (ALLEN: $10-20 \mu$, ESSBACH: kleiner als Erythrocyten, NACHTWEIN: 5—6facher Erythrocytendurchmesser) sind sicher materialbedingt (unterschiedliches Alter der Kinder mit verschiedener Lumenweite der Harnkanälchen, differente Dauer der

Hyperuricurie, verschiedene Verweildauer der Zylinder). Das um so mehr, als uns der Nachweis einer konzentrischen Schichtung größerer Sphärolithe für ein rhythmisch-schubweises Wachstum der Präcipitate in den Zylindergerüstsubstanzen und damit für eine Abhängigkeit der Sphärolithgröße von ihrer intrarenalen Verweildauer zu sprechen scheint.

Über das Vorkommen von Eiweiß bzw. eiweißartigen Substanzen in den Harnsäurezylindern ist oft berichtet worden. Dabei bleibt zu berücksichtigen, daß die im älteren Schrifttum erwähnten sog. Uratzellen (Kristalleinschlüsse in zellleibähnlichen Zylinderausgüssen) zumindest nach den von ECKERT hierzu gegebenen Abbildungen sehr wahrscheinlich Querschnitten von kristallhaltigen Eiweißzylindern entsprechen. Bei einer solchen Unterstellung wären also auch bei den tierexperimentellen Untersuchungen Eiweißgerüste der HI-Zylinder zwar gesehen, aber mißdeutet worden. MECKEL, FLENSBURG und LUBARSCH erwähnen außerdem ausdrücklich ein gleichzeitiges Auftreten von soliden Eiweißzylindern und eiweißhaltigen Kristallzylindern beim HI. LUBARSCH vermutet deshalb, daß eine zumeist infektiös-toxisch bedingte Eiweißausscheidung als Voraussetzung für das Zustandekommen der intrarenalen Harnsäurepräcipitationen anzusehen sei. FAHR und HEINRICHS widersprechen dieser Ansicht. EBSTEIN, OHSE und NACHTWEIN konstatieren Eiweißgerüste der Einzelkristalle beim HI. Allerdings ist wohl NACHTWEIN selbst der eindeutige Nachweis solcher Gerüstsubstanzen nicht gelungen. Wir glauben, daß die von uns am HI bestimmten Mucoproteide sowie sauren Mucopolysaccharide jenen „Eiweißen“ oder eiweißartigen Substanzen, mithin den Gerüststoffen sowohl der Kristallzylinder als auch der Einzelkristalle entsprechen.

Den unseren vergleichbare Ergebnisse chemischer oder histochemischer Untersuchungen am HI der Nieren konnten wir in der uns zugängigen Literatur nicht finden, jedoch sind gewisse Parallelen zwischen unseren Resultaten und denen von neueren Beobachtungen über den Aufbau der Steinmatrix bei primären Harkonkrementen sinnfällig. So sind nach BOYCE u. Mitarb. sowie GASSER u. Mitarb. Mucoproteide und Mucopolysaccharide ein wesentlicher Bestandteil der Harnsteinmatrix. Nach heutiger Auffassung werden, wie STAEMMLER das prägnant formuliert, die Steinkerne in der Niere gebildet, „wobei die Ausscheidung sog. Kolloidkörperchen oder die Abgabe von Mucoproteinen oder Mucopolysacchariden in den Harn zur Bildung der eigentlichen Steinmatrix mit sekundärer Einlagerung der Kristalloide führt“. Damit ist die Bedeutung der mucoiden Substanzen für die Harnsteingenese genügend gekennzeichnet.

Die geschilderten morphologischen und histochemischen Ähnlichkeiten zwischen HI und bestimmten Formen des Nierensteinleidens bzw. Anfangsstadien desselben scheinen einmal mehr die Ansicht LETTERERS zu stützen, nach der es sich beim HI letztlich um eine intrarenale Mikrourolithiasis handelt. Für deren Entstehungsmodus könnten die von uns nachgewiesenen Mucoproteide sowie sauren Mucopolysaccharide ebenso bedeutungsvoll sein, wie das für die Harnsteingenese angenommen wird.

Zusammenfassung

Histochemische Untersuchungen am sog. Harnsäureinfarkt von Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern ergeben eine Mitbeteiligung von Mucoproteiden

sowie sauren Mucopolysacchariden am Aufbau der Gerüstsubstanzen sowohl des einzelnen intratubulären Harnsäurekristallzylinders als auch der Sphärolithe.

Results of Histochemical Studies of the So-called Uric Acid Infarcts of the Kidney Summary

Histochemical studies of the socalled uric acid infarcts of the newborn reveal that mucoproteins and acid mucopolysaccharides participate structurally in the formation of individual intratubular casts of uric acid crystals and spheroliths.

Literatur

- ALLEN, A. C.: The kidney, S. 291. New York: Grune & Stratton 1951.
- BOYCE, W. H., and F. K. GARVEY: The amount and nature of the organic matrix in urinary calculi: A review. *J. Urol.* (Baltimore) **76**, 213—227 (1956).
- , and N. M. SULKIN: Biocolloids of urine in health and in calculus disease. III. The mucoprotein matrix of urinary calculi. *J. clin. Invest.* **35**, 1067 (1956).
- EBSTEIN, W., u. A. NICOLAER: Über die Ausscheidung der Harnsäure durch die Nieren. *Virchows Arch. path. Anat.* **143**, 337—368 (1896).
- ECKERT, A.: Experimentelle Untersuchungen über geformte Harnsäureausscheidung in den Nieren. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.* **74**, 244—297 (1913).
- EHRLICH, S.: Über den Harnsäureinfarkt der Neugeborenen. Mikrochem. Untersuchungen. *Virchows Arch. path. Anat.* **283**, 194—212 (1932).
- ESSBACH, H.: Paidopathologie, S. 393. Leipzig: Georg Thieme 1961.
- FAHR, TH.: In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, hrsg. v. F. HENKE u. O. LUBARSCH, Bd. 6, Teil 1, S. 184. Berlin: Springer 1925.
- FLENSBURG, K.: Studies over urinsyreninfarkten. Diss. Stockholm 1893. Zit. nach EHRLICH.
- GASSER, G.: Die Konkrementbildung der Blase und das Harnsteinproblem. *Z. Urol.* **50**, 445—454 (1957).
- HEINRICHS, H.: Das Vorkommen der Harnsäureinfarkte in der Niere Neugeborener. *Beitr. path. Anat.* **89**, 229—232 (1932).
- LETTERER, E.: Allgemeine Pathologie, S. 242. Leipzig: Georg Thieme 1959.
- LUBARSCH, O.: In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, hrsg. v. F. HENKE u. O. LUBARSCH, Bd. 6, Teil 1, S. 577. Berlin: Springer 1925.
- MECKEL, H.: Über die Konkremente im tierischen Organismus. Berlin 1856.
- NACHTWEIN, K.: Zur Kenntnis des Harnsäureinfarktes an den Nieren Neugeborener. Diss. Göttingen 1935.
- OHSE, B.: Mikrolithen in Galle und Gallensteinen. *Virchows Arch. path. Anat.* **292**, 442—451 (1934).
- RANDERATH, E., u. A. BOHLE: In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, hrsg. v. F. BÜCHNER, E. LETTERER u. F. ROULET, Bd. 5, Teil 2, S. 222. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.
- SCHULTZ, A., u. W. SCHMIDT: Histologische Darstellungsmethoden der Harnsäure und der Urat. *Virchows Arch. path. Anat.* **280**, 529—533 (1931).
- STAEMMLER, M.: In: KAUFMANN-STAEMMLER, Lehrbuch der speziellen Pathologie, Bd. 2, Teil 1. Berlin: W. de Gruyter 1957.
- Beitrag zur Entstehung von Nierensteinen. *Z. Urol.* **52**, 3—16 (1959).

Dr. med. W. R. HERRMANN, Pathologisches Institut der Medizinischen Akademie,
Dresden A 17, Petscherstr. 74