

Aus dem Pathologischen Institut [Prosektor Dr. Christeller] und der chemischen Abteilung [Prof. Wohlgemuth] des städtischen Rudolf Virchow-Krankenhauses zu Berlin.)

## **Das Verhalten der Nieren bei akuter gelber Leberatrophie.**

Von

**Dr. Edmund Mayer.**

*(Eingegangen am 29. September 1921.)*

In den zahlreichen Veröffentlichungen über akute Leberatrophie (a. L.) und in den entsprechenden Lehrbuchabschnitten werden zwar die Beobachtungen an Nieren, Herz, Magen, serösen Häuten usw. mehr oder weniger vollständig aufgezählt, aber doch im ganzen kurz abgetan, wie es bei der überragenden Bedeutung der Leber für dies Krankheitsbild nicht zu verwundern ist. Nur selten wird eine Erklärung der Befunde versucht, die nicht die Leber selbst betreffen. Doch ergeben sich die Fragestellungen, welche bezüglich der anderen Organe möglich sind, ganz klar aus einer Äußerung Minkowskis<sup>1)</sup> im Lehrbuch von Mering-Krehl: „Die Veränderungen der übrigen Organe sind zum Teil direkt auf die ursächliche Schädlichkeit, zum Teil auf den Ikterus und die hepatische Autointoxikation zurückzuführen.“ Wie weit nun im einzelnen die betreffenden Organe gleichzeitig mit der Leber von der ursprünglichen Schädigung betroffen wurden, und wie weit sie unter dem Einfluß des Leberausfalls oder der Gelbsucht stehen — hierauf gerichtete Untersuchungen können vielleicht helfen, den Schleier von der noch immer dunklen Wirkungsweise der „a. L. — Noxen“ zu lüften.

Die vorliegende Arbeit gilt dem Verhalten der Niere, das von jeher neben der Leber noch am meisten Beachtung gefunden hat.

So lesen wir schon bei Frerichs<sup>2)</sup>: „Die eigentümliche Veränderung des Urins (sc. Verschwinden des Harnstoffs, Erscheinen desselben im Blute; Auftreten von Leucin und Tyrosin), ferner die vorübergehend bemerkte Albuminurie usw., weisen jedenfalls auf eine wesentliche Mitleidenschaft der Niere hin.“ Frerichs schloß also seinerzeit aus den abnormen Harnbestandteilen ohne weiteres auf eine kranke Niere. Von den Nierenepithelien sagt er, sie seien „körnig infiltriert, fettig zerfallen“.

Unter den heutigen Klinikern sagt Minkowski<sup>1)</sup>: „Am stärksten betroffen sind nebst der Leber in der Regel die Nieren.“ Fr. Kraus<sup>3)</sup> ging in seinem neuerlichen Ikterusreferat noch weiter und erklärte geradezu, die schlechte Prognose eines bisher anscheinend gutartigen Ikterus setze mit der Beteiligung der Nieren ein. Pollack<sup>4)</sup> deutete in einem Falle den Harnbefund als „toxische Nierenreizung infolge akuter gelber Leberatrophie“.

Unter den pathologischen Anatomen findet Versé<sup>5)</sup>, daß die Beteiligung des Nierenparenchyms „teilweise bis zur Nekrose des Epithels in den gewundenen Kanälchen geht.“ Ebenso hält Else Petri<sup>6)</sup> unter L. Pick] die in der Niere

sich abspielenden Vorgänge für qualitativ annähernd gleicher Art wie in der Leber, aber „an Intensität hinter den Prozessen in der Leber zurückstehend“. Hanser<sup>7)</sup> rechnet den Nierenbefund unter die „dystrophischen Nephropathien“. Das Lehrbuch von Schmaus - Herxheimer<sup>8)</sup> spricht von trüber Schwellung und fettiger Degeneration der Nierenepithelien bei a. L., das von Kaufmann<sup>9)</sup> erwähnt nur eine oft vorkommende, aber selten stärkere „fettige Degeneration“ der Nieren.

Andererseits fehlt es nicht an Stimmen, die eine wesentliche Mitleidenschaft der Nieren bestreiten. So sagt v. Hansemann<sup>10)</sup> ausdrücklich, daß nach Extraktion des Fettes eine histologisch normale Niere übrigbleibt. Und in einer der chemischen Arbeiten von Feigl und Luce<sup>11)</sup> über a. L. ist angegeben, daß Fahr die Nieren untersuchte und nur Fettspeicherung, aber keinerlei anatomische Schädigung sah. Kimura [<sup>12)</sup> unter Marchand] fand bei einem subakuten Falle in den Nieren „keine Veränderungen, die man mit den ausgedehnten degenerativen und regenerativen Prozessen in der Leber vergleichen könnte.“ Unter den Klinikern berichtet H. Eppinger<sup>13)</sup> nur sehr geringfügige Harnbefunde bei a. L., und nimmt offenbar keine ernstere Nierenschädigung an.

Im übrigen ist die Literatur über die Niere bei a. L. nicht sehr reichhaltig. An Forschern, die sich von allgemeinpathologischen Gesichtspunkten mit Nierenverfettungen beschäftigen, wurde von Hansemann (1 Fall a. L.) bereits zitiert; dazu kommen noch M. Landau<sup>14)</sup> mit einem Falle von a. L., Landsteiner und Mucha<sup>15)</sup> mit 10 Fällen von P-Vergiftung, Löhlein<sup>16)</sup> mit einem Falle von P-Vergiftung.

W. Fischer<sup>17)</sup> bringt, zwar nicht unter den 150 Nieren seiner Tabelle, wohl aber im Text einen Fall von a. L., dessen Niere, abgesehen vom Fettgehalt, normal war. In der 200 Nieren umfassenden Schrift von Prym<sup>18)</sup> „Die Lokalisation des Fettes im System der Harnkanälchen“ und unter den 150 Nieren in der bekannten Arbeit von Segawa<sup>19)</sup> befindet sich kein einziger Fall von a. L., P-Vergiftung oder dergleichen.

Unser Material besteht aus 31 Fällen von akuter bzw. subakuter Leberatrophie. Es ist klar, daß diese Arbeit, auch wenn sie der Niere gewidmet ist, auf einige Punkte der Leberpathologie eingehen muß. Zunächst sind die Worte „akut“ und „subakut“, die doch die Art des Einsatzes und des Verlaufes ausdrücken sollen, bei der Bezeichnung unserer Leberatrophien nicht einwandfrei: denn der klinische Verlauf sagt uns im allgemeinen nicht, in welchem Augenblick eigentlich der verderbliche Übergang vom gutartigen Ikterus zur Leberatrophie erfolgt. Nun pflegt man vor allem die Fälle als subakut zu bezeichnen, die mit cirrhotischen Prozessen einhergehen. Ob sich aber eine a. L. auf eine Cirrhose gefropft hat, oder ob die cirrhotischen Prozesse Ausheilungsversuche einer sehr langsamen Leberatrophie darstellen — das läßt sich nicht immer entscheiden.

Wir bezeichnen nach rein anatomischen Gesichtspunkten 3 von unseren Fällen als subakut, weil sie mit ausgesprochen cirrhotischen Veränderungen verknüpft sind (519/21, 624/21 und 826/21 der Tab. I).

Es bleiben dann 28 „akute“, d. h. cirrhosefreie Fälle übrig (Nr. 1, 2, 4, 6—30\*).

\*) Die Nummern stimmen mit einer ätiologischen Untersuchungsreihe des Verf.s<sup>21)</sup> überein; von Nr. 3 und 5 fehlen die Nierenpräparate.

Tabelle I.

Nr. des Falles	Obd. post exit. Std.	Zerstör- Grad der Leber	Hauptstücke			Kaps.- Epith. Fett- gehalt	Klinischer Harn- befund	
			Kern- färb.	Fettgehalt diff., herdf.	Menge		Alb.	Cyl.
1	36	3	—	d	$\frac{1}{4}$			
2	36	3	+	d	$\frac{1}{4}$			
4	36	3	—	h				
6	10	2	+	d	$\frac{1}{2}$	+		
7	36	3	—	h				
8	24	3	—	d	$\frac{1}{2}$		—	
9	10	1	+	d	$\frac{3}{4}$	+		
10	36	3	+	d	$\frac{1}{2}$		Spur	+
11	12	3	+	d	$\frac{3}{4}$		+	+
12	36	3	—	d	$\frac{1}{4}$		—	
13	4	1	+	h			Spur	+
14	36	3	—	d	$\frac{3}{4}$		+	+
15	40	3	—	d	$\frac{3}{4}$		+	
16	20	2	+	d	$\frac{5}{6}$	+		
17	30	3	—	d	$\frac{3}{4}$	+	—	
18	7	3	+	d	$\frac{5}{6}$	+	Spur	+
19	7	2	+	d	$\frac{1}{2}$	+	—	—
20	22	3	—	d	$\frac{1}{4}$	+	—	
21	32	3	—	d	$\frac{1}{2}$			
22	32	2	+	d	$\frac{3}{4}$	+	—	—
23	27	3	+	d	?	+	Spur	+
24	44	3	—	d	$\frac{1}{4}$		—	—
25	24	2	+	h				
26	30	3	+	d	$\frac{1}{2}$			
27	5	1	+	d	$\frac{3}{4}$		+	+
28	18	2	+	d	$\frac{1}{2}$		—	—
29	2	2	+	d	$\frac{5}{6}$	+	Spur	+
30	32	3	—	d	$\frac{1}{2}$		Spur	
519/21	31	1	+	h			Spur	+
624/21	36	1	—	h			Spur	+
826/21	36	1		h			+	

Der Erhaltungs- bzw. Zerstörungsgrad des Leberparenchyms spielt eine Rolle in der Frage, wie weit die Nierenveränderungen von der Leberschädigung abhängig sind. Wir drücken deshalb der kurzen Verständigung halber in der Tabelle I den histologischen Zustand der Leber durch Zahlen aus, ohne damit „Stadien“ abgrenzen zu wollen. Die Zahl 1 bedeutet: es sind noch völlig aus kernhaltigen, von dem periportalen Bindegewebe bis zur Zentralvene durchlaufenden Leberzellbälkchen bestehende Läppchen zu finden (Störung der Bälkchenstruktur und der zellulären Einzelheiten natürlich nicht ausgeschlossen!). Die Zahl 2 bedeutet, daß das Läppchenbild nur noch durch die Blutkapillaren oder durch Mitwirkung von fettigem Leberzelldetritus zustande kommt; kernhaltige Leberzellen sind in Gruppen, gelegentlich mit Andeutung

einer Bälkchenbildung zu finden (bei mittlerer Vergrößerung meist in jedem Gesichtsfelde). Die Zahl 3 bedeutet: kernhaltige Leberzellen fehlen völlig oder sind nur sehr spärlich (meist nur subkapsulär); Abgrenzung der intra vitam begonnenen Autolyse gegen die kadaveröse oft nicht mehr möglich.

Diese Einteilung, wie überhaupt die histologische Beschreibung unserer Lebern, hat allerdings nur dann einen Sinn, wenn man — wie Verfasser — die von Hanser<sup>20)</sup> geäußerten Einwände gegen die Verwertbarkeit des Leichenleberbefundes bei a. L. ablehnt. Wie aus der Tabelle I ersichtlich, sind — selbst wenn wir uns auf die cirrhosefreien, also wahrscheinlich schneller verlaufenden Fälle beschränken — vier Stunden (Fall Nr. 13), 5 Stunden (Nr. 27) und selbst 10 Stunden (Nr. 9) post exitum noch so gut erhaltene Parenchymgebiete gefunden worden, daß die Leberbezeichnung 1 angewandt wurde; dagegen zeigt der bereits 2 Stunden nach dem Tode sezierte Fall 29 nur noch kurze und nicht einmal reichliche Restchen von Leberzellbalken, die niemals von der Peripherie bis zur Zentralvene reichen, (daher die Bezeichnung 2): ohne Zweifel ist in diesem Falle bereits im Leben der von Hanser für unmöglich gehaltene Grad von Parenchymschwund erreicht worden, während in den erstgenannten Fällen die kadaverösen Veränderungen wohl kaum eine Rolle spielen.

In ätiologischer Beziehung ist folgendes zu bemerken: von den akuten Fällen sind 18 sicher, 5 wahrscheinlich Syphilitiker, 3 Gravide, 2 ohne Anhaltspunkte ätiologischer Art. Von den subakuten Fällen ist einer wahrscheinlich syphilitisch, einer gravide und außerdem wahrscheinlich syphilitisch, einer ohne ätiologische Anhaltspunkte.

Jedenfalls nimmt in unserem Material fast immer die Syphilis die Stellung einer notwendigen, wenn auch nicht hinreichenden Bedingung ein (E. Mayer<sup>21)</sup>). Salvarsan haben die Syphilitiker meist erhalten, doch liegt die letzte Spritze — auch bei akuten Fällen — oft viele Monate vor dem Ausbruch der a. L.

Der bekannteste und auffallendste Befund an den Nieren bei a. L. ist die „Verfettung“. Nun drohen bei allen Organen mit abnormen Fettgehalt und ganz besonders bei den Nieren, dem klassischen Gegenstand der Fettprobleme, gewisse Schwierigkeiten, sofern man die Frage nach der Herkunft des Fettes mit der Frage der Schädigung verquickt. Eine allzu enge und voreilige Verbindung dieser beiden Dinge ist schon methodologisch mit Mißtrauen zu betrachten: denn bei der Frage des Fettes handelt es sich um ein Stoffwechselproblem, das z. T. mit quantitativen Methoden angegangen werden kann, während die Fragen der Degeneration, der Schädigung, noch tief im Qualitativen stecken und daher subjektiver Deutung und teleologischer Färbung stärker ausge-

setzt sind. Vor allem aber hat die Entwicklung der Fettprobleme die Unfruchtbarkeit der Antithese „fettige Infiltration oder fettige Degeneration“ gezeigt. Daher empfahl Dietrich<sup>22)</sup> in seinem bekannten Referat, sich von der Frage „fettige Infiltration oder Fettdegeneration“ loszumachen und statt dessen von Fall zu Fall die speziellen Bedingungen des abnormen Fettgehaltes zu untersuchen.

Dieser Mahnung entsprechend sollen in folgenden die den Fettgehalt betreffenden Beobachtungen getrennt von den übrigen Befunden dargelegt werden. Und ebenso wird die Deutung der Befunde durch eine möglichst unabhängige Behandlung der beiden Fragen gegliedert sein:

1. woher stammt der abnorme Fettgehalt?
2. was für Schädigungen liegen in der Niere vor?

Daß der durch Sudanfärbung nachweisbare hochgradige Fettgehalt der Nierenepithelien bei a. L. etwas von der Norm Abweichendes darstellt, geht schon aus der Beteiligung der Hauptstücke hervor, die ja unter 150 von W. Fischer<sup>17)</sup> untersuchten Nieren 80 mal fettfrei waren. Die Regelmäßigkeit des Fettbefundes bei a. L. ist für biologische Verhältnisse geradezu auffallend: in 27 von unseren 28 akuten Fällen findet sich ein hochgradiger Fettgehalt, in einem Falle (Nr. 13) ein mittlerer; auch die subakuten Fälle zeigen Verfettung mittelstarken Grades.

Die Verteilung des Fettes betrifft verschiedene Systeme, wie auch Aschoff<sup>23)</sup> in seinem Lehrbuch angibt. Die Hauptstücke stehen in allen 31 Fällen bezüglich des Fettgehaltes weitaus an der Spitze. Um — neben anderen Befunden — eine Übersicht über den Verfettungsgrad der Nieren zu gewinnen, ist der Fettgehalt der Tub. cont. 1. Ordn., auf den es bei allen Nierenverfettungsfragen nach W. Fischer<sup>17)</sup> allein ankommt, in Spalte 6 der Tabelle I eingetragen. Die Breite der fetthaltigen Zone ist durch Bruchteile der Zellhöhe bezeichnet worden. „ $\frac{1}{4}$ “ bedeutet, daß nur die basale Zone der Zellen Fetttropfen enthält (von der Membrana propria bis zum Kern, der ja der Basis näherliegt, ausschließlich); „ $\frac{1}{2}$ “ bedeutet, die Fettzone schließt auch noch die Kerngegend ein, „ $\frac{3}{4}$ “, sie geht lichtungswärts noch über die Kerne hinaus; „ $\frac{5}{6}$ “: es ist kaum noch ein fettfreier Saum an der Lichtung übriggeblieben, die Zellen sind also fast ganz mit Fetttropfen erfüllt. Diese Angaben fußen natürlich auf grober Schätzung und sind nur dann etwas genauer, wenn nicht allein die Hauptstücke einer Niere, sondern auch die Zellen dieser Kanälchen untereinander einigermaßen gleichen Fettgehalt haben. Bei Fällen mit nur herdförmiger Verfettung der Hauptstücke mußte also auf derartige Angaben ganz verzichtet werden.

Nächst den Tub. cont. 1. Ordn. folgen die Sammelröhren, die unter 28 akuten Fällen 24 mal erheblich, 1 mal gering, 3 mal gar nicht verfettet sind; in den 3 cirrhotischen Fällen fand sich nur geringer Fettgehalt.

Für die übrigen Systeme läßt sich eine Stufenleiter nicht aufstellen, da der Fettgehalt hier meist von Kanälchen zu Kanälchen und außerdem von Zelle zu Zelle wechselt. Doch erscheinen gewöhnlich von den Schleifen die dicken Schenkel — auch relativ — fettreicher als die dünnen. Die Schaltstücke, sonst ein Lieblingssitz der Verfettung (Ribbert, zit. nach Prym<sup>18</sup>), sind meist fettarm, oft fettfrei.

In den Nierenkörperchen zeigen die Glomerulusschlingen gelegentlich Spuren von Fett. Dagegen ist das Epithel der Bowmanschen Kapsel in der Umgebung des Harnpols häufig mit Fetttröpfchen vollgestopft und abnorm hoch: das Kapselepithel besinnt sich gewissermaßen wieder auf seine tubuläre Herkunft. Wir haben hier das gleiche Bild, das Fahr<sup>24</sup>) für die Diabetesniere und Lehmann<sup>25</sup>) bei der normalen Katzeniere beschrieben hat. Dieses hochkubische, fetterfüllte Harnpolepithel fand sich bei 10 akuten Fällen von a. L., 8 mal sehr ausgeprägt, 2 mal angedeutet. Daß dieser Befund dem Fettreichtum der Hauptstücke genau parallel ginge, läßt sich nicht behaupten: allerdings befinden sich unter den 8 ausgeprägten Fällen auch die 3 fettreichsten, in der Tabelle mit d\*) und  $\frac{5}{6}$  bezeichneten; aber es gibt auch unter den mit  $\frac{4}{4}$ ,  $\frac{1}{2}$  und  $\frac{1}{4}$  bezeichneten Fällen solche mit hohem, fetterfülltem Harnpolepithel. Übrigens scheitert die Beobachtung dieses Punktes in vielen Fällen daran, daß in den vorliegenden Schnitten kein Harnpol zu sehen war.

Interstitielle Fettablagerungen fanden sich niemals, ebensowenig zeigten die Endothelien der Gefäße und intertubulären Kapillaren Fettgehalt.

Aschoff unterscheidet in der Niere reguläre, an bestimmte Kanälchensysteme gebundene Verfettung und irreguläre, wahllos verteilte. Bei der a. L. zeichnen sich nun die Hauptstücke dadurch aus, daß sie erstens in jedem Falle und zweitens dem Grade nach am weitaus stärksten verfetten; so kann man denn, trotz der etwas wechselnden Befunde an Schleifen und Sammelröhren die Niere bei a. L. unter die „regulären“ Verfettungen einordnen — besonders, wenn man noch die von Landau<sup>14</sup>) hier zuerst angewandte Nilblausulfatfärbung berücksichtigt, von der weiter unten die Rede sein wird.

Eine andere Betrachtungsweise legt bekanntlich den Schwerpunkt auf die diffuse oder herdförmige Anordnung des Fettes. Ohne daß es stets ausdrücklich angegeben würde, kommt es in den Erörterungen über diffuse und herdförmige Nierenverfettung fast nur auf die Rinde an [Landsteiner und Mucha<sup>15</sup>], und im Grunde sogar nur auf die Tub. cont. I. Ordn. Besser ist es natürlich, ausdrücklich zu sagen: „diffuse Verfettung der Hauptstücke“ [Fahr<sup>24</sup>)]. In dieser Weise

---

\*) = diffuse Verfettung der Hauptstücke.

schärfer gefaßt ist die „diffuse oder herdförmige Verfettung“ der Sonderfall einer „regulären“, nämlich der Hauptstückverfettung.

Eine diffuse Verfettung der Tub. cont. 1. Ordn. (in der Tabelle I mit d bezeichnet) fand sich in unseren 28 akuten Fällen 24 mal, in den 4 übrigen akuten Fällen und in den 3 cirrhotischen war sie herdförmig (in der Tabelle h). Typisch für cirrhosefreie a. L. ist mithin die diffuse Verfettung; doch zeigen die 4 Ausnahmen von der Regel, daß die Alternative „diffus oder herdförmig“ nicht so hoch gewertet werden darf, wie es oft geschehen ist.

So weit die Befunde an sudangefärbten Schnitten. Bei Anwendung von Nilblausulfat (an 3 stark verfetteten, akuten Fällen) ergaben sich Präparate, die nur zum Teil dem von Landau<sup>14)</sup> geschilderten und abgebildeten gleichen. Landau fand die Tropfen in den sezernierenden Abschnitten (Hauptstücken) rosarot, in den resorbierenden (Schleifen bis Sammelröhren) dagegen zunehmende Blaufärbung, von violetten Mischfarben in den Schleifen bis zu intensiven Blau in den Sammelröhren fortschreitend. Auch wir fanden in den Hauptstücken ausschließlich rosarote Tropfen; dagegen zeigten die Schleifen zum Teil schon reinblaue Färbung, während in den Sammelröhren manchmal violette und blaue Tropfen überwogen, oft aber die rosaroten in der Mehrheit waren.

Von einer „elektiven“ Darstellung des sezernierenden und des resorbierenden Abschnittes im Sinne Landaus kann also insofern gesprochen werden, als die Hauptstücke nur Neutralfette, aber keine Fettsäuren enthalten, während die anderen Kanälchen wechselnde Mischungen zeigen.

Mit dem Polarisationsmikroskop wurden 8 Fälle untersucht, und zwar ausschließlich Zupfpräparate der frischen, unfixierten Nieren. Es fanden sich in keinem Falle doppelbrechende Substanzen, in Übereinstimmung mit den Angaben von Löhlein<sup>16)</sup> bei P-Vergiftung und von Petri<sup>6)</sup> bei a. L. und bei P-Vergiftung, während Prym<sup>26)</sup> bei Fällen von Knollenblätterschwammvergiftung, die nach Hanser<sup>27)</sup> eine Mittelstellung zwischen a. L. und P-Vergiftung einnehmen, in Leber und Nieren anisotrope Stoffe beobachtete.

Seit den Rosenfeldschen Veröffentlichungen<sup>28)</sup> ist das Problem von dem Verhältnis des chemisch nachweisbaren zum histologisch sichtbaren „Fett“ noch nicht zur Klärung gelangt. Aus einer auf diese Frage gerichteten Untersuchungsreihe seien die bisher vorliegenden 4 Ergebnisse von Nieren bei a. L. mitgeteilt, nebst einem Diabetesfall und einem Fall von Okklusionsikterus zum Vergleich\*). Ohne das ganze Problem hier aufzurollen, sei daran erinnert, daß Rosenfeld<sup>29, 30)</sup> in der Niere bei niedrigem histologischem Fettgehalt höhere Extrakt-

\*) Es wurde ausschließlich Nierenrinde extrahiert.

werte fand als bei mikroskopisch starker Verfettung und umgekehrt. Als höchsten überhaupt vorkommenden Fettgehalt in der Niere gab Rosenfeld<sup>29)</sup> 23,4% der Trockensubstanz an.

Landsteiner und Mucha<sup>15)</sup> dagegen stellten bei mikroskopischem Fettnierenbefund auch erhöhten Ätherextrakt fest, ebenso Löhlein<sup>16)</sup>. Die Löhleinschen Werte bei P-Vergiftung, die Landsteiner-Muchaschen bei P-Vergiftung und Diabetes, sowie unsere eigenen Zahlen bei a. L., Diabetes, Okklusionsikterus sind in der Tabelle II zusammengestellt.

Soviel läßt sich also sagen, daß wie bei P-Vergiftung so auch bei a. L. ein Fettgehalt erreicht werden kann, der mehr als das Doppelte des Rosenfeldschen Maximalwertes von 23,4% beträgt, nämlich 50% der Trockensubstanz. Es sei ausdrücklich hervorgehoben, daß in unserem Falle Nr. 29 die chemische Leberuntersuchung auf P, As und Hg negativ ausfiel (Syphilis, letzte Kur vor fast 2 Monaten abgeschlossen).

Tabelle II.

Autor	Krankheit	Fälle	Trockensubstanz, in %	Fettgeh. d. Trocken- substanz, in %
Löhlein . . .	P.-Verg.	1	23,38 (23,4)	45,5 (42)
Landsteiner und Mucha	P.-Verg.	10	20,84—31,04	23,07—51,87
	Diabetes	4	21,18—21,95	17,35—22,65
E. Mayer . .	Akute L. Atr.	1	29,1	50,3
	Subakute L. A.	3	16,4—20,5	12,1—20,8
	Diabetes	1	21,8	27,95
	Okklus. Ikter.	1	17,1	16,1

Von Schlüssen über die Herkunft des Fettes, welche durch die chemische Untersuchung ermöglicht werden, soll weiter unten die Rede sein; doch müssen bei solchen Schlüssen, wie Dietrich<sup>31)</sup> mit Recht betont hat, chemische und morphologische Methoden zusammenwirken, unter Beachtung aller an dem Organ zu findenden Veränderungen. Deshalb teilte Dietrich<sup>31)</sup> bei der Bearbeitung des Rosenfeldschen Problems sein Material zunächst einmal in Gruppen, wie „normale Nieren“, „Schwellnieren“ usw. und verglich innerhalb dieser Gruppen mikroskopisch fettfreie und verfettete Nieren. Aber auch hier gestaltete sich die Beziehung zwischen den auf Organsubstanz bezogenen prozentischen Fettgehaltswerten einerseits und dem mikroskopischen Befund andererseits ähnlich paradox wie bei Rosenfeld. Dietrich machte deshalb den Versuch, die prozentischen Nierengewichte mit in die Betrachtung zu ziehen und berechnete den Gesamtfettgehalt der Nieren in Promillen des Körpergewichts; er fand nunmehr, daß „der Rosenfeldsche Gegensatz nicht konstant zum Ausdruck kommt“.

Mit Rücksicht auf diesen Dietrichschen Versuch sind in der Tab. III auch Fettpolster, Größe und Gewicht der Leichen, Nierengewicht und



Gesamtnierenfett (relativ zum Körpergewicht) eingetragen; hängt doch das relative Nierengewicht ebenso wie von den Nieren selbst auch vom Körpergewicht ab. Zu beachten ist, daß die Nieren — ähnlich wie das Herz — nur langsam und wenig an den Schwankungen des Körpergewichts teilnehmen: daher bei Abmagerung hohes, bei Fettleibigkeit niedriges relatives Nierengewicht.

Die Rangordnung der Verfettung in den mikroskopischen Präparaten unserer Fälle wurde von mehreren unbefangenen Beobachtern bestimmt; dabei wurde einstimmig der a. L.-Fall Nr. 29 als der weitest fettreichste bezeichnet, der Diabetesfall erhielt einstimmig den zweiten Platz; die 3 subakuten Leberatrophiefälle wurden untereinander verschieden geordnet, doch erhielt meist Nr. 519/21 den dritten Platz, während die beiden übrigen etwa ebenso oft an vierte wie an fünfte Stelle gerieten. Der Fall von Okklusionsikterus wurde wegen seines ganz andersartigen Verfettungstypus von der Schätzung ausgenommen.

Wenn wir nun die 3 subakuten Fälle sowohl wegen der wechselnden histologischen Schätzungen als auch wegen der verhältnismäßig kleinen Differenzen der chemischen Ergebnisse als praktisch untereinander gleich ansehen, so tragen wir wohl in höherem Maße den zahlreichen Fehlerquellen Rechnung, als das von denjenigen Untersuchern geschehen ist, die sehr kleine Zahlenunterschiede auszuwerten versuchten.

Bei ausschließlicher Berücksichtigung der großen Ausschläge zeigt sich nun, daß innerhalb der im Verfettungstypus gleichartigen Nierengruppe unserer kleinen Tabelle III der histologisch geschätzte und der chemisch nachgewiesene Fettgehalt

Tabelle III.

Nr. des Falles	Krankheit	Alter	Geschl.	Körper-		Nierengew.	Trocken-	Fett auf		Gesamtnieren-	Histol.	Fettfreie
				Größe	Gew.			Trocken-	frische			
				m	kg	g	subst.	subst.	Subst.	fett auf Körper-	Nr.	subst.
							%	%	%	gewicht		%
29	akute L. A.	23	♀	1,58	49	300	29,1	50,3	14,6	0,89	1	14,5
519/21	subak. L. A.	63	♀	1,52	62	290	19,45	20,8	4,0	0,19	3	15,45
624/21	"	31	♂	1,65	47	290	20,5	12,1	2,48	0,15		18,02
826/21	"	42	♀	1,66	47	200	16,4	19,85	3,25	0,14		13,15
625/21	Diabetes	25	♂	1,77	63	330	21,8	27,95	6,1	0,32	2	15,7
876/21	Okklus.-Ikt.	39	♀	1,69	57	330	17,1	16,1	2,76	0,16	—	14,3

parallel gehen — ganz gleich, ob der letztere in Prozent der Trockensubstanz, der frischen Substanz oder in pro Mille des Körpergewichts ausgedrückt wird\*).

Alle den Fettgehalt unmittelbar angehenden Beobachtungen sind nun aufgezählt worden. Es fehlt nur noch die Hauptsache: die Frage nach der Herkunft des Fettes. Diese Frage soll jedoch, entsprechend der von uns zitierten Dietrichschen Forderung, erst dann erörtert werden, wenn auch alle anderen die Niere bei a. L. betreffenden Befunde dargelegt sind.

Als wichtigstes Merkmal für den Gesamtzustand der Zelle gilt die Färbbarkeit des Kernes: gänzlicher Mangel der Kernfärbung ist das Hauptzeichen der Nekrose.

Nun wurde bereits eingangs erwähnt, daß Versé bei a. L. Nekrose der gewundenen Harnkanälchen feststellte, von Hanse mann dagegen unveränderte Kerne fand. Landau sprach von „autolytischer Unfärbbarkeit“ der Kerne in den Hauptstücken, womit nicht gesagt ist, ob Autolyse im Leben oder nach dem Tode gemeint ist.

Bezüglich unseres Materials sei zunächst betont, daß von den Kernveränderungen, die wir an den Leberzellen sehen, wie Hydrops, Schrumpfung, Pyknose in den Nierenepithelien nichts zu finden ist: es gibt nur verschiedene Stufen der Färbbarkeit. In der Tabelle I ist die Kernfärbung der Hauptstücke, auf die es auch hier im wesentlichen ankommt, mit + bezeichnet, falls in allen Zellen deutlich; mit —, falls stets fehlend; mit  $\mp$ , falls ungleich.

In den 9 Fällen, die höchstens 20 Stunden nach dem Tode seziert wurden, ist ausnahmslos die Kernfärbung gut. In den später seziierten Fällen fehlt sie oft, kann aber auch erhalten sein. Daraus folgt eigentlich schon, daß ein Fehlen der Kernfärbung als Leichenveränderung zu betrachten ist. Weiter gesichert wird diese Auffassung durch den Harnbefund; wenn manche Fälle bis zur Epithelnekrose geschädigt wären, andere dagegen intakt, so müßten die schwer Geschädigten doch wohl eher Eiweiß und Zylinder ausscheiden. Davon ist aber nicht die Rede: Fall Nr. 14 mit völliger, Nr. 22 mit teilweiser „Kernlosigkeit“ hatten weder Eiweiß noch Zylinder, wohl aber Nr. 11, Nr. 27 und andere trotz tadelloser Kernfärbung; die ersteren sind eben spät seziert, die letzteren früh!

Zu dem Grade der Leberautolyse steht natürlich diese „Pseudonekrose“ der Nierenepithelien in keiner Beziehung, wie ebenfalls aus der Tabelle I ersichtlich ist: es gibt auch beim höchsten Grad der Leberautolyse gute Kernfärbbarkeit in den Nierenepithelien. Wir können

\*) Aus unserer Tabelle III, wie auch aus anderen Ergebnissen unserer Untersuchungsreihe, können — im Gegensatz zu Landsteiner und Mucha — keine für die einzelnen Krankheiten spezifischen Verfettungsgrade hergeleitet werden.

nicht einmal sagen, daß dieser als kadaverös aufzufassende Schwund der Kernfärbung schneller eintritt, als wir es am Durchschnitt des Nierenmaterials gewohnt sind\*).

An Veränderungen des Cystoplasmas (der Harnkanälchen) beschreibt das Lehrbuch von Schmaus-Herxheimer, wie bereits erwähnt, trübe Schwellung neben der fettigen Degeneration, ebenso E. Petri<sup>6)</sup> bei 5 Fällen von P-Vergiftung und 3 Fällen von a. L.

Die Diagnose „trübe Schwellung“ ist nur am frischen Präparat möglich, da durch Fixation teils Eiweißkoagulation stattfindet, teils Körnelungen zerstört werden [v. Hansemann<sup>33)</sup>]. Wie will man nun mikroskopisch in den mit Fetttropfen vollgestopften Zellen körnige Trübung erkennen, die sich durch Essigsäurezusatz aufhellt? Extraktion des Fettes mit Äther oder Alkohol würde aber zugleich Fixation bewirken. Und die makroskopische Diagnose „trübe Schwellung“ beruht, abgesehen von dem „gekochten“ Aussehen, vorwiegend auf der feuchten „sukkulenten“ Beschaffenheit des Gewebes, aus der auf einen vermehrten Wassergehalt geschlossen wird [Rössle<sup>34)</sup>]. Nun steht einmal die vergleichende Schätzung des Wassergehalts von Organen auf sehr schwachen Füßen, zweitens aber zeigt die Tabelle III bei den a. L.-Fällen wechselnden und gerade bei dem am stärksten verfetteten Fall besonders geringen Wassergehalt, d. h. hohen Trockengehalt\*\*).

Die „trübe Schwellung“ der Nieren bei a. L. ist also abzulehnen.

Hyaline, mit van Gieson gelbrot gefärbte Tropfen, wurden nicht beobachtet, ebensowenig irgend welche Vakuolen, die nicht auf extrahiertes Fett zu beziehen wären. Gallepigment war in Rindenepithelien ziemlich häufig zu sehen.

Abstoßung von Kanälchenepithelien — vielleicht nur Kunstprodukt — fand sich in einem einzigen Falle; in allen anderen Fällen lagen die Epithelzellen der Membrana propria lückenlos an, auch bei völligem „Kernschwund“. Wohl kommt es vor, daß in einem durch absoluten Alkohol und Xylol gegangenen Balsampräparat eine Lockerung bzw. Abstoßung der Epithelien vorgetäuscht wird, doch konnte stets ein in Glyzeringelatine eingeschlossener Schnitt ihre ungestörte Lage beweisen. Nur im Fall 826/21, einer Graviden im neunten Monat, zeigen auch in Glyzeringelatine eingeschlossene Schnitte Epithelzellen frei in der

\*) Rocha-Lima<sup>32)</sup> sagt über das Gelbfieber, den nahen Verwandten der a. L.: „Bei ausgedehnten Epithelnekrosen sind es immer die gewundenen Harnkanälchen 1. Ordnung und oft auch die dicken Schenkel der Henleschen Schleifen, die ausschließlich oder weitaus am stärksten befallen sind.“ Schon diese Lokalisation weist darauf hin, daß es sich auch hier mit größter Wahrscheinlichkeit um kadaveröse Veränderungen gehandelt hat.

\*\*) Nur wenn man erst den Fettgehalt vom Trockengehalt abzieht, ist vielleicht der fettfreie Trockengehalt etwas vermindert —, aber das ist ja nicht mit dem „vermehrten Wassergehalt eines Organs“ gemeint.

Kanälchenlichtung; es ist dies zugleich der einzige Fall, der strichförmige Unterschiede in der Weite der Tub. cont. 1. Ordnung zeigt, wie man sie an nephrotischen Nieren im Volhardschen Sinne<sup>35)</sup> sieht.

In den guterhaltenen, also besonders in den früh sezierten Fällen bildet die Lichtung der Hauptstücke und der dicken Schleifenschenkel einen schmalen, im Kanälchenlängsschnitt zackigen Spalt, wie es in dem Lehrbuch der Histologie von Schaffer<sup>36)</sup> als normal abgebildet ist.

Wir kommen zu den Nierenkörperchen.

Die Erhöhung des Kapselepithels am Harnpol wurde bereits erwähnt. An den übrigen parietalen und viszerale Teilen der Kapsel wurde derartiges nicht beobachtet. In den Kapselräumen fand sich fast regelmäßig geronnenes Eiweiß, aber nie Blut, nennenswerte Mengen desquamierten Epithels oder gar Halbmondbildung. Die Glomeruli sind schon makroskopisch als blutreich zu erkennen. Trotz Blutfülle erscheinen sie oft auffallend klein, und zwar vorwiegend in Fällen mit besonders starker Kanälchenverfettung: man könnte an eine Kompression der Glomeruli durch die fettgeschwollenen Kanälchen denken, die aber nicht bis zur Störung der Durchblutung gehen würde. In einem Falle (Nr. 26) waren die Glomeruli dagegen sehr groß und schienen „kernreich“. Aber hier, wie in anderen Fällen unserer Reihe, lehrte die Peroxydasereaktion, daß die Leukocyten in den Schlingen nicht vermehrt waren: im 15  $\mu$  dicken Schnitt blieb die Leukocytenzahl meist unter 16 im Glomerulus. Die Norm beträgt nach Gräff<sup>37)</sup> 5–25, nach Herxheimer<sup>38)</sup> 5–30.

Das gelegentliche Vorkommen hyaliner Glomeruli, in höherem Lebensalter auch in größerer Zahl, braucht kaum erwähnt zu werden. Ebenso wenig bedarf die mit van Gieson rotgefärbte, etwas verdickte Membrana propria der Nierenkörperchen, die sich bei einem 56jährigen Manne und einer 63jährigen Frau fand, einer Erörterung; es ist nur hervorzuheben, daß arteriosklerotische und arteriolosklerotische Veränderungen bei unserem Material von a. L. schon deshalb nicht so hervortreten, weil 21 Fälle unter 30 Jahre und nur 6 über 40 Jahre alt waren. Die bekannte Bevorzugung der jüngeren Altersklassen durch die a. L. erleichtert den Vergleich und die Beurteilung des Nierenmaterials bedeutend, da ein variabler Faktor fortfällt, der in der Nierenpathologie sonst eine besonders verwirrende Rolle spielt: nämlich der Anteil der Arterienveränderungen. Auch die intertubulären Venen und Capillaren zeigen außer abnorm starker Blutfüllung nichts Besonderes.

Interstitielle Blutungen wurden nicht festgestellt; die Berliner-Blau-Reaktion fiel, so oft sie angestellt wurde, negativ aus.

Interstitielle Rundzellenanhäufungen wurden in keinem Falle beobachtet. Bei einem 46jährigen und einem 56jährigen Manne fanden sich in kleinen Rindennarben um hyaline Glomeruli Lymphocytenketten — was natürlich nichts mit der a. L. zu tun hat. Auch die Rindenmarkgrenze, an der Reiter<sup>39)</sup> und L. Pick<sup>40)</sup> bei Weilscher Krankheit besonders häufig Infiltrate sahen, ist bei unseren a. L.-Fällen stets frei.

Die klinischen Harnbefunde\*) ergeben sich aus der Tabelle und stimmen mit den Angaben der Literatur überein: Eiweiß kann vorhanden sein oder auch fehlen, die Zylinder sind oft sehr zahlreich im Vergleich zu den geringen Eiweißmengen. Die Frage, ob es sich bei den „granulierten Zylindern“ um Epithelzylinder handelte und ob Fettkörnchen oder Gallepigment die Granulierung bewirkten, konnte nur in zwei Fällen vom Kliniker beantwortet werden: es seien keine Epithelien als Bestandteile der Zylinder nachweisbar gewesen und die Körnchen hätten wahrscheinlich aus Gallepigment bestanden.

Ödeme wurden an der Leiche niemals beobachtet. Aber auch klinisch war nur in einem einzigen, fettsüchtigen Falle (519/21) ein Ödem der Beine diagnostiziert worden: bei der Sektion zeigte es sich jedoch, daß das Unterhautgewebe der Beine mit ganz besonders großen Fettmengen von teigiger Konsistenz erfüllt war; hierdurch waren Ödeme vorgetäuscht worden (vgl. die Abb. im Lehrbuch der inneren Medizin von Mering-Krehl, 7. Aufl., S. 1141).

Funktionsprüfungen der Nieren liegen naturgemäß nicht vor, da die Patienten, wenn erst die a. L. zutage liegt, meist sehr bald bewußtlos und inkontinent werden.

Blutdruckerhöhungen wurden nicht beobachtet. Der Serum-Reststickstoff zeigte in einigen Fällen hohe, in anderen niedrige Werte.

Nachdem nun die anatomischen und klinischen Nierenbefunde bezüglich der Methode kritisch, doch ohne Erörterung der Zusammenhänge dargelegt sind, können wir an die Beantwortung der beiden aufgeworfenen Fragen herangehen: woher stammt der abnorme Fettgehalt, und was für Schädigungen liegen in der Niere vor?

Um für die Herkunft des Fettes Anhaltspunkte zu gewinnen, empfiehlt es sich wie immer von Fällen auszugehen, die möglichst weit und deutlich von der Norm abweichen: denn die Pathologie der sinnfälligen, ausgesprochenen Befunde ist weniger mit Deutungsmöglichkeiten belastet, als die Pathologie der kaum wahrnehmbaren Veränderungen.

Ein ebenso ausgeprägter wie unkomplizierter Fall steht uns in Nr. 29 zur Verfügung.

Histologisch haben wir den höchsten nur denkbaren Grad von Anhäufung sudanpositiver Tropfen in den Kanälchenepithelien, bis in die Bowmansche Kapsel hinein. Chemisch besteht die Hälfte der Trockensubstanz aus Fett, die Trockensubstanz selbst ist erhöht — es ergibt sich also ein Fettgehalt, der das Doppelte des von Rosenfeld für die Niere angegebenen Höchstwertes beträgt.

---

\*) Die Krankheitsgeschichten verdanke ich den Abteilungen der Herren Professoren Kuttner, Brandenburg, Koblanck, Wechselmann, Buschke und Herrn Oberarzt Fischer (Krankenhaus Südufer).

Es kann also keinem Zweifel unterliegen, daß erhebliche Fettmengen von außen, d. h. auf dem Blutwege, in die Niere eingeführt worden sind.

Zu diesem Ergebnis waren auch Landsteiner und Mucha<sup>15)</sup> sowie Löhlein<sup>16)</sup> bei der P-Vergiftung (vgl. Tabelle II) gekommen. Für Landsteiner und Mucha blieb die Quelle der Fettzufuhr unklar, weil sich bei ihren P-Vergiftungsfällen keine Lipämie feststellen ließ. Sie rechneten daher mit zwei Möglichkeiten: entweder abnorme Lösungsaffinität der Nierenzellen gegenüber dem in normaler Menge vorhandenen Blutfett, oder eine Verschleierung der Lipämie dadurch, daß Fettsäuren in Seifenform usw. kreisen.

Neuere Untersuchungen von Feigl<sup>14)</sup> haben unterdessen gezeigt, daß bei a. L. im Blute ein erheblicher finaler Anstieg des Gesamtätherextraktes stattfindet, daß aber diese Lipämie eine besondere Natur hat, indem neben Neutralfetten und Cholestearinestern auch freie Fettsäuren beteiligt sind.

Die Erwartung von Fahr, der wohl auf Grund seiner Diabetesstudien die Feiglschen Untersuchungen angeregt hatte, fand somit ihre Bestätigung.

Aber selbst wenn der Nachweis einer Lipämie nicht in jedem Falle gelingen sollte, müßte doch die Analogie mit der Diabetesniere immer wieder unsere Gedanken in diese Richtung lenken. Die anatomische Übereinstimmung zwischen der Niere bei Diabetes und bei a. L. ist außerordentlich groß: diffuse Verfettung der Hauptstücke als Regel, gelegentlich hohes, fetterfülltes Epithel am Harnpol der Bowman'schen Kapsel, niemals doppelbrechende Tropfen, keinerlei degenerative Merkmale an Kern und Cytoplasma. Die chemische Untersuchung hat auch in unserem Diabetesfalle, dessen Blut eine dicke Fettschicht abschied, in der Niere einen wesentlich höheren Wert (Tabelle II) als das Rosenfeldsche Maximum ergeben und nötigt schon deshalb, die Verfettung auf vermehrte Zufuhr zurückzuführen. Landsteiner und Mucha<sup>15)</sup> hatten trotz niedrigerer Fettzahlen bei ihren 4 Diabetesfällen nicht an dieser vermehrten Zufuhr gezweifelt, weil ihnen hier die Quelle, die diabetische Lipämie, bekannt war.

E. Petri<sup>6)</sup> hielt eine Lipämie bei a. L. und P-Vergiftung für ausgeschlossen, weil dann Fettablagerungen im reticulo-endothelialen Apparat der Milz zu finden sein müßten; die Feiglschen Ergebnisse haben gezeigt, daß solche rein morphologischen Kriterien nicht überschätzt werden dürfen.

Auf Grund der Feiglschen Untersuchungen können auch die mit Nilblausulfat gewonnenen Präparate eine genauere Deutung erfahren. Landau<sup>14)</sup> rechnete seinerzeit schon mit einem Mehrangebot von Fett im Blut; er warf die Frage auf, weshalb bei Nilblausulfatfärbung in den Hauptstücken rosa Tropfen, also Neutralfette, in den distalen Kanäl-

chenabschnitten blaue Tropfen, also Fettsäuren, zu finden seien, und ließ 3 Möglichkeiten offen:

1. Spaltung der Neutralfette im Augenblick ihrer Sekretion aus den Hauptstücken; Resorption der Fettsäuren.
2. Sekretion ungespaltener Fette; bei der Resorption Spaltung.
3. Spezifische Sekretion von Fettsäuren in den diskalen Abschnitten.

Nachdem wir wissen, daß außer Neutralfetten und Cholestearinestern auch Fettsäuren bzw. Seifen im Blute kreisen, ist es am naheliegendsten, den Hauptstücken eine größere Affinität zu den Neutralfetten, den Sammelröhren mehr Neigung zur Aufnahme von Fettsäuren zuzuschreiben. Beweisbar sind derartige Annahmen — selbst wenn wir von der Landauschen Hypothese der Fettsekretion absehen — leider nicht: es bleibt noch immer die Möglichkeit, daß sowohl Hauptstücke wie Sammelröhren bei der Resorption der vom Blute angebotenen Stoffe auch Synthesen und Spaltungen vornehmen. Nach dem augenblicklichen Stande unseres Wissens scheint es allerdings, daß ungewöhnliche Bestandteile bzw. Absonderungen der Nierenepithelien häufiger auf abnorme Blutzusammensetzung zurückzuführen sind, als auf abnorme Reaktionsweise der Nierenzellen.

Übrigens hat die Beurteilung von Nilblausulfatpräparaten sehr ihren Reiz verloren, seitdem Escher<sup>42)</sup> diese Färbung als völlig unspezifisch hingestellt hat, und durch die Kritik von Boeminghaus<sup>43)</sup> an dieser Escherschen Behauptung weitere Probleme aufgetreten sind.

Das von Kawamura<sup>44)</sup> geschaffene System histochemischer Fettreaktionen hat durch Eschers<sup>42)</sup> Untersuchungen eine so starke Erschütterung erfahren, daß eine Anwendung der Reaktionen auf spezielle Probleme zur Zeit nach größter Vorsicht bedarf. Aus diesem Grunde ist in unseren Untersuchungen auf die Methoden von Ciaccio, Fischler, Smith-Dietrich verzichtet worden. Auch hat die Anwendung dieser Färbungen durch E. Petri<sup>6)</sup> in den Nieren bei a. L. und P-Vergiftung stets negative oder nur in winzigen Mengen positive Ergebnisse gezeitigt.

Wenn in unserer Arbeit von „Fett“ die Rede ist, so ist das eine abgekürzte Ausdrucksweise für „sudanpositive Substanz“, sofern es sich um histologische Präparate handelt, und für „Gesamtätherextrakt“, wenn wir von chemischen Untersuchungen sprechen.

Daß der Nierenverfettung bei a. L. eine erhöhte Zufuhr von außen, ein Mehrangebot von seiten des Blutes zugrunde liegt, war nach Analogie der Diabetesniere wahrscheinlich, ist durch die chemische Bestimmung von Trocken- und Fettgehalt gesichert und wird durch den Nachweis der Lipämie verständlich.

Es ist noch zu erörtern, ob in der Niere bei a. L. etwa außer der Verfettung durch Mehrangebot noch endogene Fettbildung mitwirkt: eine

Umbildung von Zelleiweiß in Fett könnte sowohl im histologischen Präparat sudanophile Substanzen liefern als bei chemischer Untersuchung den Ätherextrakt erhöhen. Doch müßte sich dann das Verhältnis der fettfreien Trockensubstanz zum Wassergehalt zugunsten des letzteren verschieben. Landsteiner und Mucha<sup>15)</sup> fanden derartiges bei einigen von ihren P-Vergiftungen, aber bei keinem der Diabetesfälle. Wir sehen in unserer Tabelle III, daß nur der Fall von subakuter Leberatrophie mit dem geringsten Fettgehalt (624/21) noch nach Abzug des Fettes den normalen Trockengehalt von etwa 18% behält; bei den anderen — auch beim Diabetesfall — liegt der fettfreie Trockengehalt etwas niedriger. Wenn man diese geringen Abweichungen überhaupt für verwertbar hält, dann ist allerdings mit einer Umwandlung von Zelleiweiß in Fett zu rechnen; aber erstens beim Diabetes nicht weniger als bei a. L., und zweitens in einem Betrage, der gegen die sicher von außen zugeführten Fettmengen ziemlich klein ist.

Wahrscheinlicher ist, daß die Verschiebung des Verhältnisses „Wassergehalt: fettfreie Trockensubstanz“ durch Wasseraufnahme zustande kommt, eine auch von Landsteiner und Mucha offengelassene Möglichkeit. Da bei der chemischen Untersuchung der Nierenrinde auch das in ihr enthaltene Blut eine leider unvermeidbare Rolle spielt, so wird man die Erhöhung des Wassergehaltes relativ zur fettfreien Trockensubstanz am besten gar nicht mit den Nierenzellen, sondern mit der bei Diabetes und a. L. vorhandenen Nierenhyperämie in Verbindung bringen. Gegen die Umwandlung von Cystoplasma in Fett sprechen besonders auch die Versuche von O. Gross und Vorpahl<sup>45)</sup>: diese Autoren fanden als Vorbedingung derartiger Umwandlung eine Nekrobiose, ein langsames Zugrundegehen der Zellen [Gross<sup>46)</sup>]. In den Nieren bei a. L. (wie beim Diabetes) fehlen aber jegliche Anzeichen von Nekrobiose; was bisher dafür galt, ist oben als kadaverös nachgewiesen worden.

Neben der Verfettung durch Änderung der extracellulären Bedingungen oder durch Umwandlung von Zelleiweiß in Fett besteht bezüglich der histologischen Präparate theoretisch noch die Möglichkeit der Fettphanerose. Die Phanerose, ein Sichtbarwerden von Fettmengen, die vorher durch das Cytoplasma lediglich mechanisch bzw. optisch verdeckt waren, spielt allerdings nach den Untersuchungen von Diering<sup>47)</sup> (unter Lubarsch), praktisch nicht die früher vermutete Rolle; Diering zeigte, daß künstliche Cystoplasmazerstörung nach Noll<sup>48)</sup> nur selten Fett sichtbar macht, und auch nur in einzelnen Zellen oder Zellkomplexen, und gerade in den Hauptstücken am schwächsten.

Wo der Ätherextrakt so gewaltig die Norm übersteigt, wie in unserem Falle Nr. 29, würde man ohnehin die histologisch sichtbare Verfettung



nicht mit Phanerose in Beziehung setzen. Außerdem fehlt der „Zauberstab“, der nach Rosenfeld<sup>29)</sup> die Enthüllung bewirkt, nämlich die Autolyse (Obduktion 2 Stunden post exitum, Kerne und Cystoplasma tadellos!).

Wie weit ist es nun gestattet, von dem in jeder Beziehung klaren und ausgeprägten Fall Nr. 29 Analogieschlüsse auf die Nierenverfettung bei a. L. überhaupt zu ziehen?

Die Sudanpräparate unseres Materials lassen sich in eine Reihe mit ziemlich fließenden Übergängen ordnen: Fall 29 und die übrigen in der Tabelle I mit d und 5/6 bezeichneten Fälle würden den höchsten Verfettungsgrad darstellen, während der subakute Fall 419/21, der akute Nr. 13 und die subakuten 624/21 und 826/21 die fettärmsten Nierenpräparate liefern.

Man wird also — solange andere Erklärungen mangeln — auch die chemisch nicht als abnorm nachweisbaren Mengen histologisch sichtbaren Fettes in der Niere bei a. L. als Infiltration durch Mehrangebot deuten: nicht aus der Art des histologischen Präparates, sondern aus der Kenntnis der ausgeprägten Fälle der gleichen Gruppe. In einer solchen Deutung würde die Annahme stecken, daß diese Nieren ohne die Erkrankung an a. L. eben noch fettärmer gewesen wären. So pflegt man ja auch bei schwach fetthaltigen Diabetesnieren mit Rücksicht auf die ausgesprochenen Fälle und die Lipämie zu folgern.

Andererseits ist es wahrscheinlich, daß die Stoffwechselstörungen bei subakuter Leberatrophie von denen bei rapide verlaufenden Fällen zum Teil stark abweichen. Mithin könnte auch die Herkunft der bei akuten Fällen meist viel größeren Fettmengen in den Nierenepithelien eine andere sein, als die Herkunft der meist kleineren Mengen bei subakuter Atrophie.

Die Ursachen der Fettmobilisation liegen bei a. L. in der Störung der Leberfunktion und nur in dieser. Eine Betrachtung der durch den Leberausfall bedingten Stoffwechselstörungen folgt am Schluß dieser Arbeit. Jedoch geht schon aus unserer Tabelle I ein wichtiger Punkt hervor: daß nämlich die Fettanhäufung in der Niere insofern dem histologischen Grade der Leberzerstörung parallel geht, als die Fälle mit dem geringsten Grade von Leberzerstörung (in Spalte 3 mit 1 bezeichnet) durchweg die schwächer verfetteten Nierenpräparate zeigen. Andererseits ist der Parallelismus kein genauer, indem maximale Nierenverfettung bei verschiedenen Graden des Leberzerfalls vorkommt. Das ist auch nicht weiter wunderbar, da die Menge des mobilisierten Fettes nicht allein von der Störung der Leberfunktion abhängt, sondern auch von dem Füllungszustande der Fettdepots.

Lubarsch<sup>49)</sup> hat dem Ikterus, etwa durch Wirkung der gallensauren Salze, einen Einfluß auf den Fettgehalt der Nieren zugesprochen.

Daß die hochgradige Verfettung der Niere bei a. L. mit dem Ikterus etwas zu tun hat, möchten wir auf Grund von Vergleichen mit Okklusionsikterusfällen (Carcinome) ausschließen: diese Fälle zeigten histologisch niemals diffuse Verfettung der Hauptstücke, wie sie für die a. L. zwar nicht ausnahmsloses Gesetz, aber doch deutliche Regel ist. Auch die chemische Untersuchung einer Niere bei Okklusionsikterus (Tabelle III, Nr. 876/21) ergab Zahlen wie unsere fettärmste Niere bei subakuter Leberatrophie.

Vor allem sind aber manche Fälle von a. L. mit maximaler Nierenverfettung nur sehr schwach ikterisch, so auch gerade der Fall 29.

Wir haben die Nierenverfettung bei a. L. auf den Leberausfall zurückgeführt, die Mitwirkung des Ikterus abgelehnt. Noch eine dritte Möglichkeit für das Zustandekommen der Organveränderungen bei a. L. hatte Minkowski, wie eingangs zitiert, in Betracht gezogen: direkte Einwirkung der ursächlichen Schädlichkeit, die an der Leber zur „Atrophie“ führt.

Worin besteht nun die Schädigung der Nieren bei a. L.?

Abnormer Fettgehalt allein braucht weder ein Zeichen noch eine Ursache für Funktionsstörung, für Schädigung, zu bedeuten: das ist gesicherte Erkenntnis, in den 3 großen Referaten (von Lubarsch, Herxheimer und Dietrich) in Lubarsch-Ostertags „Ergebnissen“ gewonnen, von Ernst<sup>50)</sup> in Krehl-Marchands Handbuch nochmals bestätigt.

Von anatomischen Merkmalen einer Schädigung ist, wie oben ausführlich dargelegt, an den Harnkanälchen nichts zu finden: mangelnde Kernfärbung, von manchen Autoren als Nekrose gedeutet, haben wir als Leichenveränderung entlarvt. Hydrops der Kerne, in den Leberzellen sehr häufig, wird nicht beobachtet. Am Cytoplasma treten keine Zeichen von Degenerationen auf: weder Lockerung des Zellverbandes, hyaline Tropfen, noch Vakuolen unbekannten Inhalts. „Trübe Schwellung“, falls überhaupt an Fettieren diagnostizierbar, ist abzulehnen, da der Wassergehalt nicht vermehrt ist.

Die Glomeruli zeigen ebenfalls keine pathologischen Veränderungen: Fälle mit verdächtigen, weil anscheinend „kernreichen“ Glomerulis ergaben bei Peroxydasereaktion keine Leukocytenvermehrung. Also auch das von Gräff<sup>37)</sup>, Herxheimer<sup>38)</sup>, Gross<sup>51)</sup> beschriebene Frühstadium einer Nephritis fand sich in keinem Falle. Das ist insofern Zufall, als ja derselbe Mensch eine Nephritis und eine a. L. bekommen könnte. Auch die Volhardsche „Capillarendrosselung“ fehlt bei den stets gut durchbluteten Glomerulis.

In der Erhöhung und Fettaufnahme des Kapselepithels am Harnpol sehen wir, bei der a. L. wie beim Diabetes, eine Reaktion auf das abnorme Fettangebot. Fahr<sup>24)</sup> hat bei der Diabetesniere die Zellen der

Hauptstücke als geschwollen bezeichnet, und erblickt in dieser Schwellung, vor allem aber in der eben erwähnten Erhöhung des Kapsel-epithels, eine Arbeitshypertrophie und in dieser das Vorstadium einer Überanstrengung, also eine drohende Schädigung. Wir halten diese Folgerungen bei der Diabetesniere für zu weit gehend und lehnen sie auch für die noch stärker verfetteten Nieren bei a. L. ab: denn für eine Schädigung durch abnormen Fettgehalt gibt es bisher keine Anhaltspunkte. Auch Ernst<sup>50)</sup> erwähnt in seiner zusammenfassenden Darstellung nur die Möglichkeit, daß „zu einer solchen Ausstopfung mit Fett Entartungen des Kerns und des Cytoplasmas hinzutreten“. Wir wissen nicht, ob eine derartige Nierenverfettung als Dauerzustand erträglich wäre, wenn im übrigen das Leben (unter dauernder Lipämie) erhalten bliebe; wir wissen auch nicht, wie weit der Zustand reversibel ist, wenn ein Fall unter Absinken des Blutfettes zur Norm in Besserung oder Heilung übergeht, und unter so geänderten Bedingungen die Nierenepithelien die Möglichkeit hätten, den abnormen Fettgehalt loszuwerden (durch eine die Aufnahme übersteigende Sekretion oder Oxydation).

Zellige Infiltrate treten — im Gegensatz zur Weilschen Krankheit — in der Niere bei a. L. nicht auf.

Blutungen wurden in der Niere selbst niemals, in der Nierenbeckenschleimhaut nur selten beobachtet, was bei der sonstigen Neigung zu „cholämischen“ Blutungen merkwürdig ist.

Als einzige pathologische Befunde bleiben somit Eiweiß in den Kapselräumen und gallig gefärbte Zylinder. Hiermit übereinstimmend finden sich klinisch im Harn häufig Spuren von Albumen und meist als „granuliert“ bezeichnete Zylinder, die oft gallig, aber nie verfettet sind: kurzum ein Harnbefund, wie er bei jedem hepatocellulären, mit cholämischer Blutzusammensetzung einhergehenden Ikterus zu finden ist, beim katarrhalischen wie beim Steinverschluß usw. Die geringe Harnmenge führt Eppinger<sup>13)</sup> mit Recht auf die geringe Flüssigkeitsaufnahme zurück.

Daß auch die sonstigen Zeichen der Nierenschädigung (Ödeme, Blutdrucksteigerung) fehlen, ist bereits ausgeführt worden.

Nur die Frage des Reststickstoffs im Blutserum bedarf noch der Erörterung, nachdem sich Kraus<sup>3)</sup> in seinem Referat „über Ikterus als führendes Symptom“ folgendermaßen geäußert hat: „Wir sahen in letzter Zeit . . . viele Übergänge zwischen Ikterus simplex und (sub-akuter) Leberatrophie. Ich habe mich überzeugt, daß die schlechte Prognose vor allem mit dem Erscheinen der Stickstoffretention im Blute, also mit der Beteiligung der Nieren, einsetzt.“

Hiergegen ist zunächst zu sagen, daß die deletäre Wendung auch eintreten kann, ohne daß der Reststickstoff erhöht ist. Ob es über-

haupt angängig ist, bei der a. L. trotz der eigenartigen Stoffwechselverhältnisse, trotz der Ausschwemmung von Leberzelleiweiß bzw. seinen Abbauprodukten ins Blut [Krehl<sup>52)</sup>], den erhöhten Reststickstoff auf mangelndes Ausscheidungsvermögen der Nieren zurückzuführen — das erscheint doch recht fraglich; besonders da jedes andere Zeichen einer ernsteren Nierenschädigung fehlt. Vor allem hat Schweinert<sup>53)</sup> gezeigt, daß der erhöhte Rest-N bei a. L. überwiegend aus Aminosäuren bestehen kann, was bei Nierenerkrankungen nicht der Fall ist.

### Ergebnisse.

Als einzige Zeichen einer etwaigen geringen Nierenschädigung bei a. L. sind nur die Eiweißspuren und die galligen Zylinder anzuerkennen. Sie sind eine Folge des Ikterus.

Die Verfettung der Hauptstücke ist als Folge der durch Leberinsuffizienz gesetzten Stoffwechselstörung zu betrachten.

Das Fett stammt, wenigstens in den ausgesprochenen Fällen, zum weitaus größten Teil aus dem lipämischen Blute; es handelt sich um Fettspeicherung infolge von Mehrangebot, um eine Reaktion der Nierenepithelien auf abnorme Bedingungen, nicht aber um eine abnorme Reaktionsweise.

Irgendeine noch so geringe Ähnlichkeit zwischen den Prozessen in der Leber und in der Niere läßt sich nicht konstruieren.

Eine direkte Einwirkung auf die Nieren von seiten der ursächlichen Schädlichkeiten, die bei der Leber zur akuten oder subakuten „Atrophie“ führen, ist nicht anzunehmen.

In der Volhardschen Einteilung der doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen findet die Niere bei a. L. naturgemäß weder unter den Nephritiden noch unter den Nephrosen einen Platz, da charakteristische klinische Symptome völlig fehlen und anatomisch weder Entzündung noch Degeneration zu finden ist.

Zwischen der Niere bei a. L. und der Diabetesniere besteht weitgehende Übereinstimmung: hochgradige Fettspeicherung in den Hauptstücken, bis in das Epithel der Bowmanschen Kapsel hineinreichend, bedingt durch Mehrangebot im Blute; Fehlen von Degenerationserscheinungen, von anatomischen und funktionellen Zeichen einer wesentlichen Schädigung. Nur werden bei a. L. (und P-Vergiftung) höhere Maxima der Verfettung erreicht als beim Diabetes mellitus. Diese Übereinstimmungen werden durch die Ergebnisse Rettigs<sup>54)</sup> bei der experimentellen P-Vergiftung verständlich: beim P-vergifteten Tier wird durch reichliche Kohlehydratzufuhr sowohl die Fettmobilisation als der Eiweißzerfall unterdrückt. Es handelt sich also bei der P-Vergiftung um eine primäre, in der Leberschädigung liegende

Störung des Kohlehydratstoffwechsels, als deren Folge die Fettmobilisation und der Protoplasmazerfall (der Leber) anzusehen ist. Nach S. Isaac<sup>55)</sup> unterscheidet sich zwar die a. L. durch den von vorneherein einsetzenden Eiweißzerfall von der P-Vergiftung; doch ist die Lipämie, auf die es uns hier ankommt, auch bei der a. L. auf die Rolle der Leber im Kohlehydratstoffwechsel zurückzuführen.

So ist die Nierenverfettung bei a. L. wie beim Diabetes mellitus ein Indikator, nicht nur der bestehenden Lipämie, sondern auch der zugrundeliegenden Störung im Kohlehydrathaushalt.

Die Stellung der Niere bei a. L. im System der Nierenkrankheiten ist also gegeben: es handelt sich um eine Änderung des Stoffwechsels, eine Nephrodystrophie im Sinne Aschoffs, und zwar auf Grund einer allgemeinen (nicht lokalen) Stoffwechselstörung.

#### Literaturverzeichnis.

- <sup>1)</sup> Minkowski, Leberkrankheiten im Lehrbuch von Mering-Krehl, 7. Aufl., 1911. — <sup>2)</sup> Frerichs, Klinik der Leberkrankheiten. 1858. — <sup>3)</sup> Kraus, Über Ikterus als führendes Symptom. Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 27. — <sup>4)</sup> Pollack, Berl. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 13. — <sup>5)</sup> Versé, Zur akuten Leberatrophie. Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 6. — <sup>6)</sup> Petri, Zur pathologisch-anatomischen Diagnose und Histologie der Phosphorvergiftung. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 25, H. 2. 1921. — <sup>7)</sup> Hanser, Zur Frage der akuten bzw. subakuten Leberatrophie. Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 34. — <sup>8)</sup> Schmaus-Herxheimer, Lehrbuch, 10. Aufl. 1912. — <sup>9)</sup> Kaufmann, Lehrbuch, 6. Aufl. 1911. — <sup>10)</sup> v. Hansemann, Über die Fettinfiltration der Nierenepithelien. Virchows Arch. 148. 1897. — <sup>11)</sup> Feigl und Luce, Neue Untersuchungen über a. L. Biochem. Zeitschr. 79. — <sup>12)</sup> Kimura, Ein weiterer Fall von subakuter gelber Leberatrophie usw. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 58. — <sup>13)</sup> Eppinger, Hans, Allgemeine und spezielle Pathologie des Ikterus; in Kraus-Brugsch, Spezielle Pathologie und Therapie. 1920. — <sup>14)</sup> Landau, Zur Morphologie der Sekretion und Resorption in den Nieren. Arch. f. klin. Med. 115. 1914. — <sup>15)</sup> Landsteiner und Mucha, Über Fettdegeneration der Nieren. Zentralbl. f. Pathol. 15. 1905. — <sup>16)</sup> Löhlein, Über Fettinfiltration und fettige Degeneration der Niere des Menschen. Virchows Arch. 180. 1905. — <sup>17)</sup> Fischer, Walther, Histologische Untersuchungen über den Fettgehalt der Nieren unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Zieglers Beiträge z. allg. Path. und pathol. Anat. 49. 1910. — <sup>18)</sup> Prym, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 5. 1910. — <sup>19)</sup> Segawa, Über die Fettarten der Niere. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 58. 1914. — <sup>20)</sup> Hanser, Zur Histologie der akuten bzw. subakuten Leberatrophie. Dtsch. Pathol. Ges. Jena 1921. — <sup>21)</sup> Mayer, Edmund, Syphilis als konstanter ätiologischer Faktor der a. L. Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 31. — <sup>22)</sup> Dietrich, Die Störungen des cellulären Fettstoffwechsels. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 13, Abt. 2. 1909. — <sup>23)</sup> Aschoff, Lehrbuch, Kap. „Niere“, 4. Aufl. 1919. — <sup>24)</sup> Fahr, Über die Nierenveränderungen beim Diabetes. Virchows Arch. 223. 1917. — <sup>25)</sup> Lehmann (zit. nach Fahr), Untersuchungen über den histologischen Bau und den Fettgehalt der Niere der Katze. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 15. — <sup>26)</sup> Prym, Zur pathologischen Anatomie der Pilzvergiftungen. Virchows Arch. 226. 1919. — <sup>27)</sup> Hanser, Knollenblätterschwammvergiftungen. Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 13. — <sup>28)</sup> Rosenfeld, Gibt es eine fettige Degeneration?

15. Kongr. f. inn. Med., Berlin 1897. — <sup>29)</sup> Rosenfeld, Der Prozeß der Verfettung. Berl. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 22 u. 23. — <sup>30)</sup> Rosenfeld, Über experimentelle Verfettung der Niere. 23. Kongr. f. inn. Med., München 1906. — <sup>31)</sup> Dietrich, Über den Fettgehalt pathologisch veränderter Nieren. Dtsch. Pathol. Ges., Dresden 1907. — <sup>32)</sup> Da Rocha-Lima, Zur pathologischen Anatomie des Gelbfiebers. Dtsch. Pathol. Ges., Straßburg 1912. — <sup>33)</sup> v. Hansemann, Über den Entzündungsbegriff mit besonderer Berücksichtigung der trüben Schwellung und der fettigen Degeneration. Med. Klin. 1920, Nr. 10. — <sup>34)</sup> Rössle, Allgemeine Pathologie der Zelle, in Aschoffs Lehrbuch, 4. Aufl. 1919. — <sup>35)</sup> Volhard, Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. Berlin 1918. — <sup>36)</sup> Schaffer, Vorlesungen über Histologie und Histogenese. Leipzig 1920. — <sup>37)</sup> Gräff, Akute Glomerulonephritis. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 36. — <sup>38)</sup> Herxheimer, Über Anfangsstadien der Glomerulonephritis. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **64**. — <sup>39)</sup> Reiter, Die Weilsche Krankheit. Zeitschr. f. klin. Med. **88**, H. 5 u. 6. 1920. — <sup>40)</sup> Pick, Ludwig, Über die Pathologie der Weilschen Krankheit. Stockholm 1920. — <sup>41)</sup> Feigl, Neue Untersuchungen über akute gelbe Leberatrophie, Fette und Lipotide des Blutes. Biochem. Zeitschr. **86**. 1918. — <sup>42)</sup> Escher, Grundlagen einer exakten Histochemie der Fettstoffe. Histochemie der Fettstoffe. Schweiz. Korrespondenzblatt 1919, Nr. 43. — <sup>43)</sup> Boeminghaus, Über den Wert der Nilblaumethode usw. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **67**. — <sup>44)</sup> Kawamura, Cholestearinesterverfettung. Jena 1911. — <sup>45)</sup> Gross, Oskar und Vorpahl, Beitrag zur Lehre von der Verfettung parenchymatöser Organe. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **76** u. **77**. 1914. — <sup>46)</sup> Gross, Oskar, Über die Bedeutung anisotroper Substanzen im Harn usw. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **133**, H. 1 u. 2. 1920. — <sup>47)</sup> Diering, Untersuchungen zur Lehre von der Fettphanerose der Niere. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **217**. 1914. — <sup>48)</sup> Noll (zit. nach Diering), Mikroskopischer Nachweis der Protoplasmalipide. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1913. — <sup>49)</sup> Lubarsch, Zur Entstehung der Gelbsucht. Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 28. — <sup>50)</sup> Ernst, Pathologie der Zelle, in Krehl-Marchands Handbuch, 3. Bd., 1. Abt. — <sup>51)</sup> Gross, W., Frische Glomerulonephritis. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **65**. — <sup>52)</sup> Krehl, Pathologische Physiologie. 9. Aufl. 1918. S. 154. — <sup>53)</sup> Schweriner, Der Anteil der Polypeptide und Aminosäuren am Reststickstoff des Blutes. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **21**, H. 1. 1921. — <sup>54)</sup> Rettig, Zur Frage des toxogenen Eiweißzerfalls bei der Phosphorvergiftung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **76**. 1914. — <sup>55)</sup> Isaac, S., Zur Stoffwechselpathologie der Leber. Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 40.