

(Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses Moabit in Berlin.)

Zur Frage der Lipoidnephrose.

Von

Dr. Karl Löwenthal,
Oberarzt.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. Januar 1926.)

Auf dem Gebiete der Nierenkrankheiten ist in den letzten Jahrzehnten von Klinikern und Anatomen teils getrennt, teils gemeinsam große Arbeit geleistet worden. Trotzdem sind gerade manche der am meisten erörterten Punkte am wenigsten geklärt. Es gilt das besonders für das Gebiet der genuinen Nephrosen. Es liegt mir hier völlig fern, etwa mich an dem alten Streit über die „parenchymatöse Entzündung“ oder an dem fast noch älteren über „fettige Degeneration“ und „Infiltration“ zu beteiligen. Was ich an dieser Stelle auszuführen beabsichtige, bezieht sich vielmehr nur auf folgende Fragen. Gibt es erstens eine genuine Nephrose, insbesondere die als Lipoidnephrose bezeichnete Form oder, wie ich hier schon sagen möchte, existiert ein solches Krankheitsbild, wie es in der Literatur als Lipoidnephrose bezeichnet wird, unbeschadet der Rolle, die die Niere dabei überhaupt spielt? Welche Rolle spielt zweitens, falls diese erste Frage zu bejahen ist, die Niere in dem krankhaften Geschehen? Liegt wirklich, wie der gegenwärtig herrschende Sprachgebrauch das meint, eine rein degenerative, primäre Nierenerkrankung vor oder handelt es sich um etwas anderes, etwa eine Stoffwechselstörung, deren Symptome in ihrer Gesamtheit oder einzeln ein Nierenleiden vortäuschen? Welcher Art ist dann drittens diese Stoffwechselanomalie und in welchem Organe können wir viertens wieder die Ursachen derselben erblicken? Zur Beantwortung dieser Fragen wollen wir neben der Berücksichtigung der vorliegenden Literatur einige eigene Beobachtungen anführen und die Ergebnisse von Tierexperimenten, die in diesem Zusammenhange bisher keine rechte Beachtung gefunden haben, verwerten.

Der Begriff der genuinen Nephrose besteht noch nicht lange. Friedrich von Müller wollte, als er den Ausdruck „Nephrose“ in die Nomenklatur der Nierenkrankheiten einführte, darunter allgemein nichtentzündliche Erkrankungen verstanden wissen. Erst die Arbeiten von Munk⁵⁶⁾ und Volhard und Fahr⁷⁷⁾ haben den Krankheitsbegriff, den man jetzt Nephrose nennt, geschaffen. Diese Krank-

heit zeichnet sich nach diesen Autoren aus durch unbemerkten Beginn, meistens längeren Verlauf mit spontanen Besserungen und durch schließlichen Tod meist an interkurrenten Infektionen, besonders häufig an Pneumokokkenperitonitis. Als weitere Hauptsymptome gelten die schweren Ödeme, verbunden mit Oligurie, starke, z. T. ungeheuerliche Eiweißausscheidung, Ausscheidung von Zylindern aller Art und von Leukocyten. Während der Periode der Besserung, die auf Diuretica verschiedenster Art oder, wie schon gesagt, auch von selbst eintreten kann, wird die Harnmenge normal, die Eiweißausscheidung wird gering, ebenso das Sediment. Dazu kommt als ein negatives aber gleich wichtiges Kriterium das Fehlen jeder Hämaturie, von Blutdrucksteigerung und Herzhypertrophie, von Reststickstofferhöhung im Blut und von Urämie. Die erwähnten Autoren sehen als anatomisches Charakteristicum eine reine „primäre parenchymatöse Degeneration“ [Munk⁵⁶]. Bei Fahr tritt schon frühzeitig das Bestreben hervor, in dieser Degeneration des Tubulusapparates verschiedene Bilder oder verschiedene Stadien des Prozesses zu unterscheiden. Schon in seiner ersten Arbeit weist Munk⁵⁶) auf die Wichtigkeit hin, die dem Auftreten von doppelbrechenden Lipoiden im Harn für die Erkennung dieser Formen zuzumessen ist; entsprechend der Bezeichnung der Tabes als lipoide Degeneration des Nervengewebes schlägt er für diese Nierenleiden die Bezeichnung „Tabes der Niere“ vor, ein Ausdruck, der sich allerdings nicht einbürgern konnte. Die Forscher, die für ein selbständiges Bestehen eines solchen Krankheitsbegriffes eintraten, betonten von vornherein die außerordentliche Seltenheit solcher Prozesse, und gerade wegen dieser Seltenheit erscheint es uns begreiflich, wenn andere Forscher und besonders pathologische Anatomen dieser ganzen Lehre sehr skeptisch gegenüberstanden. Dazu kommt dann noch die geringe Aussicht für den einzelnen Untersucher, bei der langen, manchmal jahrelangen Dauer des Leidens einen Fall vom Anfang bis zum Ende zu beobachten. So kommt es, daß Aschoff²) noch mehrere Jahre nach Munk und Volhard und Fahr den Standpunkt vertritt, die genuinen Nephrosen seien nur sekundäre Veränderungen im Anschluß an infektiöse Glomerulonephritiden; er sagt geradezu, daß „an der genuinen Nephrose kein Patient gestorben“ sei¹). Ganz ähnlich lehnt Herxheimer³⁴) den Nephrosebegriff ab und hebt hervor, daß eine nephrotische Schrumpfniere nicht bewiesen sei. Während der Kriegsjahre hat sich dann das allgemeine Interesse auf dem Gebiete der Nierenpathologie aus begreiflichen Gründen mehr der Erforschung der akuten Nephritiden und ihrer chronischen Folgezustände zugewandt, und erst nach dem Krieg mehren sich die Arbeiten über genuine Nephrosen. Ich sehe hier von solchen Zusammenstellungen von klinischer Seite ab, bei denen unter einem vielfach größeren Material auch einzelne Nephrosefälle, z. T. sogar eine außerordentlich große Zahl derselben angeführt werden; oft bleiben uns dabei die Verfasser den Nachweis schuldig, daß es sich auch wirklich um genuine Nephrosen gehandelt hat, besonders wenn wir auf gewisse Momente, die noch zu erwähnen sein werden, Gewicht legen. Die Fälle, die als einwandfrei anzusprechen sind, bleiben immer noch vereinzelt. Ich erwähne hier kurz den besonders markanten Fall von Stepp und Petri⁶⁸), denen Stepp⁶⁷) später noch mehrere andere anreibt, die Fälle von Bock und Mayer¹⁰), Vandorff⁷⁵), Beumer⁸), Stolz⁷⁰), Schönfeld⁶⁴), Fanconi²⁵), Karger und Ullmann³⁹), Steinitz⁶⁹) u. a. Diese nur kurz genannten Arbeiten sind solche, die größtenteils keinen neuen Fortschritt in der Begriffsbestimmung der Lipoidnephrose auf anatomischem oder klinischem Gebiet mit sich brachten. Trotzdem ist auf beiden eine Weiterentwicklung des Begriffes erfolgt.

Die morphologische Seite ist besonders durch neuere Untersuchungen von Fahr^{22, 23}) bearbeitet worden. Er konnte zeigen, daß bei der chronischen Nephrose nicht nur die Tubuli, sondern auch die Glomeruli, sowohl das Kapselepithel wie

die Capillarschlingen Veränderungen aufweisen, die rein alternativer Natur sind und nichts mit schleichen den Glomerulonephritiden zu tun haben. So spricht er folgerichtig vom Standpunkt des Morphologen aus nicht mehr von Nephrose schlechthin und meint damit nur eine Erkrankung der Tubuli im eigentlichen Sinne, sondern er läßt neben der Tubulonephrose noch die Glomerulonephrose gelten. Je länger der Krankheitsverlauf nun ist, desto mehr werden die an und für sich spärlichen glomerulonephrotischen Bilder auftreten. Ähnlichen Überlegungen folgt neuerdings auch *Lichtwitz*⁵⁰⁾, wenn er die Nephrose nicht als tubuläres, sondern allgemeiner als epitheliales Leiden aufgefaßt wissen will.

Einen zweiten Fortschritt auf dem anatomischen Gebiet stellt der Nachweis der nephrotischen Schrumpfniere dar. Hier hat wiederum *Fahr*²²⁾ dargelegt, daß „Schrumpfungsprozesse auf nephrotischer Basis möglich“ sind. Er nimmt an, daß es in den Abschnitten primärer Kanälchendegenerationen und im Lumen steckengebliebener Zylinder sekundär zur Bildung eines Narbengewebes kommt mit kleinen lymphocytären und leukocytären Infiltraten, besonders in der Umgebung verkalkter Zylinder; darauf entwickelt sich dann eine cystische Erweiterung der Kanälchen zwischen dieser Vernarbungsstelle und dem dazugehörigen Glomerulus. Der Glomerulus selbst ist zusammengefallen und sein Kapselraum erweitert. Außerdem meint er noch, daß auch die erwähnten degenerativen Veränderungen der Glomeruli, wohl durch folgende Inaktivitätsatrophie, die Parenchymverödung begünstigen. Auch *Munk*⁵⁷⁾ setzt sich in einer besonderen Untersuchung in ähnlicher Weise für das Bestehen einer nephrotischen Schrumpfniere ein. Ganz ähnliche Schrumpfungsprozesse beschreiben auch *Tannhauser* und *Kraus*⁷³⁾ bei einer Form der Nephrose, die allerdings der hier besprochenen nicht durchaus gleicht; der von ihnen veröffentlichte Fall betrifft eine nephrotische Schrumpfniere bei Bence-Jones'scher Albuminurie. Auch *Bonenkamp*¹¹⁾, der als Schüler von *Aschoff* der Möglichkeit des Bestehens einer genuinen Nephrose ablehnend gegenübersteht, spricht in diesem Sinne von nephrotischer Schrumpfniere. Ich bin allerdings der Ansicht, daß es sich bei den 6 von ihm untersuchten Fällen niemals um echte Nephrosen gehandelt hat. Das experimentelle Vorbild gewissermaßen für diese nephrotische Schrumpfniere ist die „tubuläre Schrumpfniere“ von *Suzuki*⁷²⁾, der bei experimenteller lang hingezogener Uranvergiftung völlig dieselben Narben, wie sie oben für die menschliche Nephrose erwähnt wurden, schildert. Wegen aller weiterer anatomischer Einzelheiten verweise ich auf die außerordentlich sorgfältige neue Darstellung von *Fahr*²⁴⁾.

Dieses Neue, das die histologische Untersuchung auf dem Nephrosegebiet nach der ersten Begriffsaufstellung gebracht hat, ist nichts gewesen, das an diesem Begriff eine irgendwie tiefgehende Änderung nötig gemacht hätte. Etwas anders liegen die Dinge aber mit den klinischen Beobachtungen der letzten Jahre. Schon *Volhard* erwähnt in seiner Monographie eine pseudochylöse Beschaffenheit des Blutserums. Solchen Zustand pflegen wir jetzt als optisch sichtbare Lipämie, noch besser als Laktämie zu bezeichnen. Wir wissen seit den bekannten Untersuchungen von *Klemperer* und *Umber*⁴⁰⁾ und *B. Fischer*²⁶⁾, daß diese Lipämien mit einer Hypercholesterinämie vergesellschaftet sind oder sogar eine solche zur Vorbedingung haben. Auch die zahlreichen experimentellen Untersuchungen mit Cholesterinfütterung zeigen die Notwendigkeit einer vorangehenden Hypercholesterinämie, damit es zur Entstehung einer allgemeinen Hyperlipämie komme; grundlegend für die Klärung dieses Zusammenhangs sind die Arbeiten von *Versé*⁶⁶⁾ gewesen. Ganz dem eben Auseinandergesetzten entsprechend ist nun bei Nephrosen häufig eine optisch sichtbare Lipämie, noch viel häufiger eine chemisch nachweisbare Hypercholesterinämie beschrieben worden. Solche lipämische Trübung des Blutserums wird z. B. in den erwähnten Fällen von *Stepp* und *Petri*⁶⁸⁾

und von *Beumer*⁸⁾ verzeichnet. Auch *Port*⁶¹⁾ hat bei seinen Fällen das Serum stets milchig gefunden. Immer wieder wird die Hypercholesterinämie bei Nephrosen erwähnt. Wohl als erster hat *Port*⁶⁰⁾ gezeigt, daß bei solchen chronischen Nierenkrankheiten, die mit besonders starker Albuminurie einhergehen, die Schutzkraft des Serums gegen die Saponinhämolyse erhöht ist; dieses Verhalten spricht bekanntlich für eine Vermehrung des freien Cholesterins. Nach ihm ist es besonders die französische Schule gewesen, die in zahlreichen Untersuchungen das Bestehen einer Hypercholesterinämie bei verschiedenen Formen chronischer Nierenerkrankungen sichergestellt hat. *Chauffard*^{14, 15)} hat mit seinen Mitarbeitern *Grigaut*, *Guy la Roche* und *Richef fils* aus entsprechenden Feststellungen „un rapport inverse entre les taux de la cholestérinémie et de l'azotémie“ gefolgert¹⁴⁾, übrigens entsprechend dem, was oben über die fehlende Reststickstofferhöhung bei Nephrosen gesagt wurde. An ganz gleich ausfallenden Untersuchungen zeigte dann *Vidal* mit *Weill* und *Laradat*⁸⁾, daß die Cholesterinämie der Lipämie, diese der Albuminurie parallel geht. Auch in deutschen Arbeiten häufen sich jetzt die entsprechenden Beobachtungen. *Kollert* und *Finger* erwähnen, wenn sie im übrigen auch in der Lipoidnephrose ein „wohl nicht streng umschriebenes Krankheitsbild“ sehen⁴²⁾, bei Nephritiden mit Lipoidei bei pseudochylöser Serumbeschaffenheit eine Vermehrung des Cholesterins im Blute auf das Doppelte der Norm. Noch viel höhere Grade von Hypercholesterinämie hat *Stepp*^{66, 67)} beobachtet, nämlich Werte von über 1000 mg im Gegensatz zu 120—180 mg in 100 ccm Normalblut. *Port*⁶¹⁾ fand in Fortführung seiner alten schon erwähnten Arbeiten Anstiege bis auf 500 mg bei Nephrosen. Zahlen gleicher Größenordnung hatte schon früher bei chronischen Nierenleiden *Klinkert*⁴¹⁾ angegeben. In zahlenmäßig sehr ausgedehnten Untersuchungen kamen sowohl *Hahn* und *Wolf*³¹⁾ als auch *Strauss* und *Schubardt*⁷¹⁾ zu ganz denselben Resultaten, besonders erstere halten entsprechende Befunde für bei Nephrosen vorherrschend. Genau dasselbe berichtet *Beumer*⁸⁾ bei einem sehr lange beobachteten Nephrosefall. Von weiteren gleich gerichteten Angaben erwähne ich noch *Fanconi*²⁵⁾ und *Barat*³⁾. Zweifellos sind mir noch eine Reihe von Einzelgaben der Literatur entgangen und ich verweise auch hier auf die neuesten zusammenfassenden Darstellungen von *Munk*⁵⁸⁾ und *Fahr*²⁴⁾.

Neben diesen Änderungen im Lipoidstoffwechsel bei den genuinen Nephrosen, die sich also in Hypercholesterinämie und meist auch allgemeiner Hyperlipoidämie äußern, sind nun neuerdings auch noch in anderen wichtigen Blutbestandteilen bedeutsame Abweichungen von der Norm festgestellt. Ich spreche hier von den Eiweißbestandteilen des Blutplasmas. Als erster hat *Erben*^{20, 21)} bei chronischer parenchymatöser Nephritis eine Verminderung der Gesamteiweißmenge im Plasma mit absoluter Vermehrung von Globulin und Fibrin beschrieben. In ziemlich ausgedehnten Untersuchungen haben neuerdings *Kollert* und *Starlinger*⁴⁴⁾ festgestellt, daß neben einigen anderen Krankheiten regelmäßig bei Nephrosen „die groben Teilchen im Verhältnis zu den fein verteilten gegenüber der Norm bedeutend reichlicher vorhanden“ sind, d. h. daß im Blutplasma eine Verschiebung der Eiweißsubstanzen von dem feindispersen Albumin zu den größer-dispersen Globulinen stattfindet; so ist das Fibrinogen sogar bis zum 5fachen Werte des normalen gesteigert. Später hat *Kollert*⁴⁵⁾ für das Globulin einen Anstieg auf das 4fache, für das Fibrinogen gar bis zum 9fachen des Normalwertes beschrieben. Auch *Munk*⁵⁸⁾ hat die gleichen Feststellungen, z. T. gemeinsam mit seinen Mitarbeitern⁵⁹⁾, gemacht und mißt jetzt diesem Verhalten des Bluteiweißes außerordentlich großen Wert zu.

Durch das Auffinden solcher, man kann wohl sagen gesetzmäßiger Änderungen der Blutflüssigkeit, Vermehrung der Blutlipide, Verschiebung des Blut-

eiweißes von der einen Fraktion zur anderen, haben sich natürlich eine ganze Reihe von neuen Fragen ergeben. Diese lassen sich nach den bisher vorliegenden Arbeiten in zwei gleichgerichtete Fragegruppen einordnen. Die erste ist die nach der Herkunft der abnormen Blutbestandteile, des vermehrten Fettes und der vermehrten Globuline, die zweite handelt von der Rolle, welche die Niere in diesem ganzen abnormen Stoffwechselgeschehen eigentlich spielt, mit anderen Worten, ob die angenommene Nierenerkrankung die Ursache der chemischen Störung der Blutzusammensetzung oder etwa ihre Folge oder ob beides, die Störung des Blutchemismus und der Nierenfunktion als koordiniert anzusehen ist. Beide Fragen stehen selbstverständlich miteinander in engstem Zusammenhang. Trotzdem will ich versuchen, sie getrennt nach der vorliegenden Literatur zu beantworten, wobei sich allerdings Wiederholungen nicht immer ganz vermeiden lassen werden.

Es wurde schon erwähnt, daß die allgemeine Lipämie gewöhnlich eine Hypercholesterinämie zur Voraussetzung hat, und wir können daher die Frage nach der Herkunft der vermehrten Blutlipoide nach der der Herkunft des Blutcholesterins bei der Nephrose einengen. Es ist begreiflich, daß man anfänglich, solange man noch in dem Auftreten von Lipoiden in Parenchymzellen eines Organs unweigerlich den Ausdruck einer lipoiden Degeneration sah, annahm, das vermehrte Blutcholesterin stamme aus den lipoid degenerierten Nierenepithelien. Von solchen Forschern, die über eigene Erfahrung auf dem fraglichen Gebiete verfügen, vertreten in den letzten Jahren *Stepp* und *Beumer* diesen Standpunkt. *Stepp*⁶⁾ sieht in der „Verfettung der Nieren die ungezwungene Erklärung“ für die Hypercholesterinämie. Genau so betrachtet *Beumer*⁸⁾ diese Erscheinung als „Folge, nicht Ursache der regressiven Metamorphose des Nierenparenchyms; es besteht also keine allgemeine Störung des Lipoidstoffwechsels und nur eine lokale in den Nieren“. Die gleiche Ansicht vertritt auch *Dornér*¹⁹⁾ und, wenn auch nicht so schroff, *Tietz*²⁴⁾.

Es scheint aber, als ob die allgemeine Auffassung immer mehr und mehr dahin ginge, den Zusammenhang zwischen abnormem Lipoidgehalt der Nierenepithelien und der Vermehrung der Lipoide im Blut anders, man kann wohl sagen, entgegengesetzt aufzufassen. In dieser Richtung bewegte sich schon vor langer Zeit die Arbeit von *B. Fischer*²⁰⁾. Hier handelte es sich zwar um einen Fall von diabetischer Lipämie schwersten Grades mit ausgedehnter Epithelverfettung in den Nieren, doch kommt hier der gleiche Standpunkt, auf den sich später viele Bearbeiter des Lipoidnephroseproblems stellen, besonders klar zum Ausdruck. *Fischer* findet die „fettige Entartung der Organe viel zu gering, als daß sie als Fettquelle der enormen Fettmengen im Blute angesehen werden könnten“, und er betont, daß „umgekehrt der erhöhte Blutfettgehalt ein Zeichen des Transportes von Körperfett zu den degenerierten Zellen sei“. Es erscheint ihm als „Hauptfrage, wodurch diese Fettretention im Blute bedingt wird“; und er vermutet, daß die Leber nicht imstande sei, das Cholesterin rasch genug auszuscheiden. Sehr viel später hat *Gross*²⁸⁾ für die luetiche Lipoidnephrose die Vermutung ausgesprochen, daß hier die entsprechende Schädlichkeit einerseits zu einer Lipoidvermehrung im Blut und andererseits zu einer Tubulusschädigung unabhängig davon führe. Er bezeichnet den Prozeß in den Nieren als Lipoidinfiltration und sieht in der Lipoidurie den Ausdruck „einer Undichtigkeit des Nierenfilters gegenüber Lipoiden“. In ziemlich ähnlicher Weise äußert sich *M. B. Schmidt*⁶³⁾, der bei akuter Leberatrophie sowohl Cholesterinämie wie Cholesterinurie beobachtete. Er sieht in den Nierenlipoiden nur „auf dem Durchgang durch die sekretorischen Epithelien befindliches Cholesterin“ und in „der kranken Niere das verbindende Glied zwischen beiden Zuständen“. Er betont daher ausdrücklich, daß „die gewöhnliche Nephrose klinisch und anatomisch zur Lipoidnephrose infolge des

erhöhten Cholesteringehaltes des Blutes geworden“ sei. Es sei noch hervorgehoben, daß *Stepp*⁶⁷⁾ seiner schon erwähnten Anschauung nach es „nicht ernstlich in Betracht zieht, daß die Leber in ihrer Fähigkeit, den Cholesteringehalt des Blutes zu regeln, geschädigt sei“. Ebenso behauptet *Chalatow*¹⁸⁾, daß „weder eine Störung der Leberfunktionen noch eine Hemmung der Ausscheidung der Galle einen Einfluß auf die Entwicklung der Cholesterinämie“ habe. Dagegen denkt wiederum *Lichtwitz*⁵⁰⁾ an „Funktionsanomalien der Leber“ als das wesentliche. Und *Beumer*⁷⁾, der, wie aus dem Vergleich mit seiner vorher erwähnten Anschauung hervorgeht, zu keinem eindeutigen Standpunkt kommen kann, hält ebenfalls „ein Unvermögen der Leber zur Cholesterinausscheidung“ für möglich.

Ich möchte jetzt gemäß dem oben von den zwei verschiedenen und nach Möglichkeit getrennt zu behandelnden Fragegruppen Gesagten mich nicht mehr mit einer Aufzählung der von verschiedenen Forschern vermuteten Quellen der Hypercholesterinämie aufhalten, zumal ich in dem späteren Zusammenhang doch noch einiges darüber sagen muß.

Über die Entstehung der abweichenden Zusammensetzung des Bluteiweißes sind nicht so viel gegensätzliche Anschauungen zu berichten; das kommt allerdings wohl nur daher, daß diese Erscheinung zwar schon länger als die Hyperlipoidämie, aber nicht so allgemein bekannt gewesen und daher auch lange nicht so vielfach bearbeitet worden ist. Schon *Erben*²⁰⁾ hat sich dagegen gewandt, daß die Globulinvermehrung im Blute etwa „eine bloße Anreicherung infolge des dauernden Albuminverlustes durch den Harn“, also eine nur relative Vermehrung sei, sondern er vermutet, daß der Organismus „sich durch Substituierung leichter diffusibler Eiweißkörper (Albumin) durch schwerer diffusible (Globulin) vor Eiweißverlust soweit als möglich schütze“. Ganz im gleichen Sinne weisen *Kollert* und *Starlinger*⁴⁴⁾ darauf hin, daß die Eiweißbildverschiebung nicht Folge der Albuminurie sein könne. Die bedeutungsvollen Anschauungen von *Munk* will ich an dieser Stelle nicht erwähnen; ich muß gleich noch einmal auf sie zurückkommen.

Die zweite Frage, die in der Literatur eifrigst erörtert worden ist und mit dem zuletzt Besprochenen in innigstem Zusammenhang steht, ist eben die nach der Art des Prozesses, der unserer Lipoidnephrose zugrunde liegt. Während von den Begründern der Lehre von der genuinen Lipoidnephrose, *Volhard* und *Fahr*, wie gesagt, eine reine Nierendegeneration annahmen, hat *Munk* bereits frühzeitig betont, daß nicht lediglich eine Nierenkrankheit, sondern ebenso eine Erkrankung anderer Organe unbedingt zu dem Bilde gehören. Er weist bei der Besprechung der syphilitischen Lipoidnephrose⁵⁶⁾ darauf hin, daß „im Serum beim immunitärischen Prozeß der Syphilitiker nicht unbeträchtliche physikalisch-chemische Veränderungen“ vorhanden seien, und er macht daher „neben einer etwa wirksamen toxischen Noxe auch diese physikalisch-chemischen Vorgänge verantwortlich.“ Etwas Ähnliches nimmt er, wenn auch nicht in so eindeutiger Weise, für seine primäre, d. h. nichtsyphilitische parenchymatöse degenerative Nierenkrankung an. Damit wird die genuine Nephrose ihres Charakters als eigentlicher Organkrankheit entkleidet und nimmt den eines Allgemeinleidens an. Als solches Allgemeinleiden können wir dann die Nephrose nur in die Gruppe der sogenannten Stoffwechselanomalien einreihen. Auch hierzu haben die schon angeführten Forscher selbstverständlich vielfach, wenn auch nicht gleichartig, Stellung genommen. So sieht *Lawrynowicz*⁴⁶⁾ in der Nephrose „einen den ganzen Organismus betreffenden Prozeß“ und folgerichtig „in der Myelinose der Nieren eine der Äußerungen der allgemeinen Neigung des Organismus zu Cholesterinesterverfettungen, die als Folge einer Störung des Cholesterinumsatzes im Organismus erscheinen“. Damit ist die Stoffwechselstörung bereits genauer als eine solche

des Lipoidstoffwechsels festgelegt. Ebenso deutlich spricht *Port*⁶¹⁾ von einer Störung des Lipoidstoffwechsels, dessen Ursache noch nicht bekannt sei. Daß die Nephrose „keine isolierte Erkrankung“ ist, nimmt auch *Barat*⁶²⁾ an; sie meint, daß „dieselbe Noxe, die zu degenerativen Veränderungen des Nierenparenchyms führt, die übrigen Organe auch nicht verschone“. Auch *Lichtwitz*⁵⁰⁾ ist geneigt, in der Nephrose nicht allein ein Nierenleiden zu sehen; allerdings glaubt er, im Gegensatz zu einigen eben erwähnten Anschauungen, „mit Sicherheit zu wissen, daß ein hoher Lipoidgehalt des Blutes allein nicht imstande sei, das Gesamtbild der Lipoidnephropathie zu erzeugen“. In Parenthese möchte ich übrigens die Behauptung von *Lichtwitz* zurückweisen, daß „Cholesterinsteatose der Nierenepithelien eine gewöhnliche senile Veränderung sei“. Am schärfsten haben sich nun in der letzten Zeit in ausführlichen Darstellungen *Kollert* und *Starlinger*⁴⁴⁾, *Fahr* und in Weiterführung seiner früheren Gedankengänge besonders *Munk*⁵⁸⁾ für die Auffassung der genuinen Nephrose als einer Stoffwechselstörung eingesetzt. *Kollert* und *Starlinger* sehen dementsprechend nicht nur in der Lipoidurie kein Zeichen einer eigentlichen Nierenschädigung, wie das vorher auch schon von manchen anderen Forschern gesagt wurde, sondern ebensowenig in der Albuminurie. Sie werfen dabei die Frage auf, ob „der Wechsel der Stärke einer Albuminurie bei ein und demselben Kranken nicht der Ausdruck des wechselnden Angebotes irgendeines Stoffes an die Niere sein könne“. Sie haben in dieser Betrachtungsweise schon Vorläufer gehabt. So erklärt *F. von Müller*⁵⁵⁾ manche massenhaften Albuminurien in ganz ähnlicher Weise. Dann betont *Kollert*⁴⁵⁾, daß bei der Lipoidnephrose die Veränderungen der Niere nur eine Teilerscheinung des ganzen Prozesses darstellen. *Kollert* bezeichnet diesen als „eine primäre Stoffwechselstörung, die einerseits zu Albuminurie und Ödembildung führt, andererseits aber auch an der Niere selbst Veränderungen hervorrufen kann“. Die ausführliche Darstellung, die vom Standpunkt des pathologischen Anatomen aus die ganze Nephrosefrage jüngst durch *Fahr* gefunden hat, weist nun in gleicher Richtung. *Fahr*²⁴⁾ leitet die Veränderungen des Organs „aus der Funktion als Ausscheidungsorgan“ her und weist darauf hin, daß „die Störungen verschieden seien, je nach dem Stoff, der ausgeschieden werden soll, und je nach den Komponenten des Nierenparenchyms, die an der Ausscheidung in erster Linie beteiligt sind“. Als ursächlich bedeutungsvoll erscheinen ihm „Abnormalitäten der Blutzusammensetzung“. Er spricht also ausdrücklich von einer „Erkrankung des Gesamtorganismus“. Er betrachtet „die Cholesterinablagerung in der Niere als einen infiltrativen extrarenalen Vorgang“ und „vermutet, daß diese Cholesterinanhäufung im Blute bei der Nephrose mit einer Alteration der Capillarendothelien zusammenhänge“; allerdings muß er zugeben, daß „ein objektiver anatomischer Nachweis für die Capillarschädigung nichteglückt“ ist. Von Klinikern hat begreiflicherweise *Munk*⁵⁸⁾ das Nephroseproblem am ausführlichsten bearbeitet, und ich gebe seinen Standpunkt wieder, wie er ihn in der letzten Auflage seines Lehrbuchs schildert. Er wiederholt seine fröhtere Ansicht von der Lipoidnephrose als einer „Allgemeinerkrankung des ganzen Organismus... einer auf alle Gewebszellen bzw. auf alle Körperkolloide sich erstreckenden physikalisch-chemischen Störung des Allgemeinzustandes“. Wesentlich schärfer als anfänglich nennt er „den pathologischen Zustand der Nierenzellen die Folge einer bestimmten konstitutionellen Veränderung der Blutbeschaffenheit“. Ähnlich wie *Gross* meint er, daß „dasselbe schädigende Moment, welches die Hypercholesterinämie erzeuge, bereits auch die Nierenepithelien so schädige, daß sie die Cholesterinzufuhr nicht in normaler Weise bewältigen könnten, die Cholesterinester als doppelbrechende Substanz aufzunehmen und dabei zugrunde gingen“. Es würde jedoch seiner Ansicht nach „nicht ausreichen, sich mit der Erklärung einer Störung des Cholesterinstoffwechsels zu-

frieden zu geben“. Ihm ist die Anhäufung von Lipoiden und abnormalen Eiweißbestandteilen im Blut von gleicher Bedeutung. „Die Niere hat in sich die Fähigkeit und die Tendenz, das bei einer pathologischen kolloidalen Verschiebung des Serum eiweißes ausflockende Globulin auszuscheiden, das ausgeflockte Euglobulin hat der Niere gegenüber die Bedeutung eines Fremdkörpers, der ausgeschieden werden muß“. Daß dieselben Beziehungen auch zwischen Lipoiden und Niere bestehen, drückt er in folgender Weise aus: „Physikalisch-chemisch stehen die Lipoide im kolloidalen Aufbau der Körpersäfte am äußeren Ende der Gele. Sie werden... zuerst ausgeflockt... die ausgeflockten Lipoide sind denaturiert, fungieren darum als Fremdkörper im Blute und der Lymphe und werden durch die Niere ausgeschieden... die Notwendigkeit des Ausscheidens der denaturierten Lipoide bildet für die Niere gewissermaßen eine Cholesterinvergiftung“. Die Gesamtheit all dieser Veränderungen ist ausschließlich „nur der Lipoidnephrose eigentümlich“.

Damit schließe ich die Aufzählung der vielfachen und einander oft widersprechenden Befunde und Anschauungen anderer Forscher. Um zu einer eigenen Stellungnahme zu gelangen, werde ich jetzt die von mir selbst beobachteten Fälle schildern. Ich bringe zuerst das Nötigste aus den beiden Krankengeschichten*). Die Sektionsbefunde und die mikroskopischen Befunde werde ich dann nachher zusammen schildern.

Krankengeschichten.

Fall 1. Otto G. (Dr. Eisenstaedt, Dr. Katz).

Familienanamnese o. B. Mit $2\frac{1}{2}$ Jahren Masern, mit $3\frac{1}{2}$ Jahren Masern und Keuchhusten, mit $4\frac{1}{2}$ Jahren langdauernder Schnupfen, dann Schwellung der Beine.

28. VIII. 1921. Krankenhaus Westend. Innere Organe o. B., wechselnde Ödeme, schwere Albuminurie zwischen 2 und 28 %. Im Sediment vereinzelte bis massenhafte Leukocyten, anfänglich wenig, später viel Zylinder, ganz wenig Erythrocyten, während der Zeit Nasendiphtherie, Blut: Rest-N normal. 7. I. 1922 völlig geheilt entlassen.

28. III. 1922 Wiederaufnahme. Bronchialkatarrh, geringe Ödeme, Herz nicht vergrößert, Blutdruck 88/58 mm Hg. Harnbefund wie früher. Nach ungefähr 1 Jahr ungeheilt entlassen. Diagnose: Nephrose.

19. IV. 1923. Dr. Neumanns Kinderhaus. Diagnose: Nephrose, während des $\frac{1}{2}$ -jährigen Aufenthaltes einmal Erysipel, einmal Phlegmone.

26. X. 1923. Krankenhaus Moabit, 2. innere Abteilung. Harnmenge zwischen 180 und 1450 ccm, Albuminurie zwischen 2 und 15 %. Im Sediment Leukocyten, Zylinder, Lipoide. Schwerste Ödeme abwechselnd mit Schwund derselben. Herz nicht vergrößert, Blutdruck nicht über 120/90. Rumpel-Leedesches Phänomen positiv. Vorübergehend gute Wirkung von Harnstoff und Kalium aceticum. 22. II. 1924 unter schwerer Atemnot und Herzschwäche Tod.

Fall 2. Krankengeschichte. Margarete F. (Dr. Bein, Dr. Borchard, Dr. Beck).

Familienanamnese o. B. Früher Keuchhusten. Seit 2 Wochen Ödeme.

19. X. 1923 Krankenhaus Moabit, 1. innere Abteilung. Starke Ödeme, Ascites. Fast völlige Anurie. Harnbefund: Leukocyten, Zylinder, Lipoide, keine Erythrocyten, Menge zwischen 100 und 500 ccm. Eiweiß zwischen $\frac{1}{2}$ und 20 %. Herz nicht vergrößert, Blutdruck nicht erhöht. Kochsalzausscheidung absolut

*) Für ihre Überlassung bin ich den Herren Geh.-Rat Prof. G. Klemperer und Zinn sehr zu Dank verpflichtet.

und prozentual ganz ungenügend, Stickstoffausscheidung leidlich, z. B. 2. XI. 1923. Urinmenge 100 ccm, NaCl 0,1% = 0,1 g, N 1,7% = 1,7 g = $2\frac{1}{2}$ —3 g Harnstoff bei fleisch- und salzärmer Diät. 5. XI. Milchiger Ascites, deutliche Lipämie, 770 mg/% Cholesterin im Blut. Serumcholesterin nie unter 400 mg/>. 15. V. 1924 gebessert entlassen.

13. VII. 1924 Wiederaufnahme. Starker chylöser Ascites, Ödeme, später doppelseitige Parotitis, später doppelseitige Bronchopneumonien, Harnmenge zwischen 200 und 1200 ccm, Eiweiß zwischen 2 und 4 %. Sediment wie früher, Serumcholesterin mehrmals immer über 300 mg/>. 9. VIII. 1924 gebessert entlassen.

20. X. 1924 erneute Aufnahme. Gleicher Befund und gleicher wechselnder Verlauf. Blutcholesterin zwischen 300 und 700 mg/>. Harnmenge zwischen 50 und 1000 ccm, Eiweiß zwischen 4 und 24%. Cholesterin im Ascites 9 mg/>. Bei mehrfacher Untersuchung Gesamteiweiß im Plasma vermindert, Globuline vermehrt z. B. 20. II. 1925 im Plasma 61/2% Gesamteiweiß, davon 50% Globulin (Mitteilung von Dr. Beck). 20. III. 1925 hoher Temperaturanstieg, Bauch besonders stark gespannt, allgemeiner Verfall. 21. III. 1925 Tod.

Die Sektionsbefunde beider Fälle bieten soviel Gleichartiges, daß ich sie gemeinsam schildern kann. Zuerst die kurzen Diagnosen.

Fall 1. Obduzent: *Benda*. Sektion 24 Stunden nach dem Tode am 23. II. 1924. Alter 8 $\frac{1}{4}$ Jahre.

Starke Schwellung, Trübung, Verfettung und Anämie der Nieren. Starke Ödeme des ganzen Körpers. seröse Ergüsse der Brusthöhlen, chylöser Ascites. Bronchitis. Schwere Atheromatose der Aorta.

Fall 2. Obduzent: *Löwenthal*. Sektion 3 Stunden nach dem Tode am 21. III. 1925. Alter 4 $\frac{1}{2}$ Jahre.

Starke Schwellung, Verfettung und Anämie der Nierenrinde. Ausgedehnte Ödeme des ganzen Körpers. Mächtige serofibrinöse Peritonitis (6 Liter). Bronchitis beiderseits. Ziellich ausgedehnte Atheromatose der Aorta. Strangförmige Verwachsungen der mittleren Partien der linken Lunge, ausgedehnte Verwachsungen der ganzen rechten Lunge. Verkäsung einer Paratrachealdrüse rechts.

Nur die Nieren und die Gefäßveränderungen verdienen eine genauere Beschreibung:

Nieren im Vergleich zu Körpergröße und Alter außerordentlich vergrößert, Kapsel leicht abziehbar, Oberfläche im allgemeinen glatt, auf ihr wenige, unregelmäßig gezackte, einige Millimeter lange und wohl nicht viel mehr als 1 mm tiefe Einziehungen; diese im Fall 1 etwas größer und reichlicher als im Fall 2. Auf der Schnittfläche die Rinde sehr verbreitert, von trüb gelblichgrauer, ziemlich heller Farbe; bei genauem Zusehen strahlen feinste, deutlicher gelbe Streifchen von der Markrindengrenze in die innere Hälfte der Rindensubstanz hinein. Die wohl nicht besonders vergrößerte Marksubstanz zeigt einen mehr violetten Farbton. Gewicht im Fall 1 257 und 234 g, in Fall 2 Gewichte nicht vermerkt.

Auf der Ventrikelseite des vorderen Mitralsegels im Fall 1 ein pfenniggroßer und mehrere kleine deutlich erhabene gelbe Flecke, im Fall 2 ebenfalls, doch kleiner und dünner. Kleine Flecke gleicher Art in beiden Fällen in den Sinus Valsalvae und in dem Aortenbogen, wiederum in Fall 1 viel stärker ausgeprägt als in Fall 2. In der absteigenden Brustaorta bei 1 ein breites, gelbes, verdicktes Band in der Intima, das sämtliche Intercostalarterienöffnungen miteinander verbindet, in Fall 2 ist dieses viel schmäler. Bauchaorta beide Male am schwersten verändert. Fall 1 am Abgang der großen Baucharterien sowie über der Teilungsstelle große gelbe Platten, die teilweise den größeren Teil des Gefäßumfangs einnehmen und in der Längsrichtung 2—3 cm lang sind, die Dicke dieser Platten

vielleicht 2 mm. In Fall 2 die Herde wiederum erheblich kleiner und flacher mit vereinzelten, anscheinend frischen, atheromatösen Geschwüren. Auch in den großen Halsarterien in beiden Fällen durchaus nicht kleine, gleichartig veränderte Bezirke.

Ich lasse die mikroskopischen Befunde folgen:

Fall 1. Niere: In der Rinde fallen schon bei schwacher Vergrößerung zwei verschieden gebaute Abschnitte auf. Der eine nimmt weitaus den größten Teil der Rinde ein, während die anders gebauten als radiäre schmale Streifen in den ersten eingestreut sind. In diesem ersten Teil springen am meisten die Kanälchen



Abb. 1. Absteigende Aorta von Fall 1. Makroskopische Sudanfärbung, daher Fetteinlagerungen dunkel.

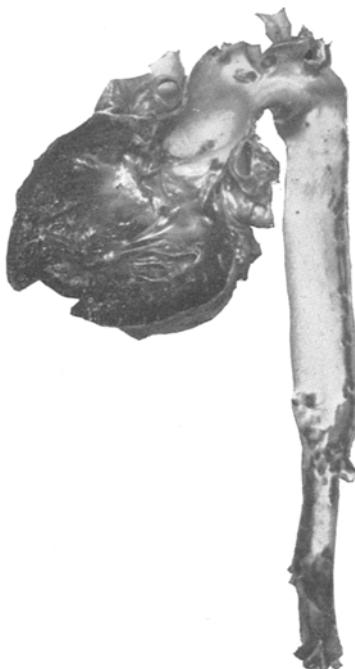


Abb. 2. Herz und Aorta von Fall 2. Technik wie in Abb. 1.

in die Augen. Sie sind fast durchweg aufs äußerste erweitert und grenzen an der Oberfläche unmittelbar an die dünne Nierenkapsel an. Ihre Lichtung fast überall leer, nur hier und da von spärlicher fädig geronnener Masse erfüllt, das Epithel flach kubisch, der Kern an der Grundfläche gut erhalten, der Zelleib schwach färbbar, im allgemeinen ohne besondere Einlagerungen. Nur spärlich in diesen Abschnitten feinste Fetttröpfchen an der Zellgrundfläche. In den weiter zum Mark zu liegenden Kanälchenabschnitten ändert sich das Bild. Die Henleschen Schleifen als solche meist in beiden Schenkeln gut zu erkennen, ihr Lumen nur wenig erweitert, das Epithel nicht auffallend verändert. Zwischen ihnen sind vielfach hier in den inneren Rindenschichten weite Kanälchenabschnitte ebenfalls äußerst erweitert bis mindestens zum 5fachen des gewöhnlichen Durchmessers; längs geschnitten zeigen sie keinen geraden, sondern leicht geschlängelten Verlauf, und der Epithelbelag springt dann vielfach wie eine quergeschnittene Leiste in die Lichtung vor. Diese auch hier meist leer, die Epithelien selbst von dem gleichen Charakter wie in den oben beschriebenen *Tubuli contorti*, nur manchmal noch

etwas flacher, manchmal aber auch ganz ungewöhnlich hoch. Andere Teile des Kanälchensystems und zwar solche von gleicher Lage, gleicher Gestalt und gleicher Weite zeigen dagegen reichliche Einlagerung von Fett, z. T. in feinen Tröpfchen, z. T. auch so massig, daß die Zelle diffus von Fett ausgefüllt erscheint; im ersten Fall ist der Kern von der Basis durch das Fett abgehoben, im zweiten mitten in das Fett eingebettet, in jedem Fall aber gut erhalten. Hier liegen nun erheblich mehr Eiweißmassen in den Kanälchen, mit kleinen freien Fetttröpfchen in geringer Zahl durchmischt. An anderen Stellen in Kanälchen gleicher Beschaffenheit dagegen große runde Zellen mit exzentrischem, rundem oder noch mehr mit stark



Abb. 3. Niere von Fall 1. Gelatineeinbettung. Sudan-Hämatoxylin. Unveränderte Schleifen-schenkel, dazwischen mächtig erweiterte Übergangsabschnitte, z. T. ohne, z. T. mit Fett im Epithel und mit Fettkörnchenzellen im Lumen.

gelapptem, immer gut erhaltenem Kern, aufs dichteste mit Fetttröpfchen vollgestopft. Unauffälliger sind die Bilder der Glomeruli, die an Zahl erheblich hinter den erweiterten Kanälchen zurücktreten. Auch die vollkommen gut erhaltenen, jedoch kaum die Hälfte ausmachenden, zeigen einen auffallend deutlichen, vielleicht erweiterten Kapselraum mit ungewöhnlich flachem Kapselfepithel. Fetttröpfchen kommen in diesem vor, aber nicht besonders häufig. Etwas reichlicher feintropfige Verfettung innerhalb des Glomerulusknäuels selbst, dabei gewöhnlich der größte Teil der Zellen ganz frei, vereinzelte Zellen aber vollständig fetthaltig, doch auch in Letzteren Kerne immer gut erhalten. Es läßt sich fast nie mit Sicherheit sagen, wieweit es sich um Endothelien der Schlingen, wieweit um Zellen des visceralen Kapselblattes handelt. Andere Glomeruli schwerer geschädigt, in ihnen Nekrosen einzelner Schlingen, stets ohne Fetteinlagerung, ja sogar vereinzelte

Glomeruli im ganzen in Verödung begriffen, jedoch immer noch ziemlich viel Kerne enthaltend und deutlich gegen das parietale Kapselblatt abgegrenzt. Das im Gebiet der stärkst erweiterten Kanälchen vielfach fast geschwundene Zwischengewebe zeigt an anderen Stellen, ohne daß es möglich wäre, bestimmte Regeln aufzustellen, einzeln oder zu ganz wenigen zusammenliegend spindelige oder dreieckige mit Fettkörnchen erfüllte Zellen mit gut erhaltenem, meist länglichem Kern. Wiederum an anderen Stellen, aber nicht sehr oft und noch am reichlichsten in der Nähe der Oberfläche etwas größere Anhäufungen verfetteter Zellen, meist mit rundem, exzentrischen Kern und länglicher, rundlicher bis eckiger Gestalt des Zelleibs. Es läßt sich nicht entscheiden, ob es sich hier um fettspeichernde, mesenchymale Zellen oder um die verunstalteten Reste völlig zusammengesunkener Kanälchen handelt.

Ein anderes Bild bieten die schmäleren Organteile, die streifenförmig und teilweise bis an die Oberfläche reichend innerhalb der bisher beschriebenen Abschnitte liegen. Hier bestehen unzweifelhaft Narbenbildungen. Innerhalb eines nicht ungewöhnlich aussehenden Bindegewebes, das nur ab und zu reichlicher mit Lymphocyten durchsetzt ist, finden sich wenige, völlig zusammengepreßte Tubuli und vereinzelte Glomeruli, unter diesen sowohl solche in Hyalinisierung als auch unveränderte mit deutlichem weiten Kapselraum. Gerade in diesen kleinen Narbenteilen fehlt jede Fetteinlagerung.

Die Kanälchen und das Zwischengewebe des Markes zeigen ganz spärliche leicht verfettete Spindelzellen, sonst ohne Veränderungen, ebenso Arterien und Venen, besonders weder Atheromatose, noch Elasticahypertrophie, noch sonstige Verdickungen der Wand. In vereinzelten, sonst unversehrten Kanälchen, meist der Rinde, das Lumen durch Kalkzylinder völlig ausgefüllt.

Die gesamten Fettsubstanzen sowohl in den Glomeruli und den Tubuli als auch in den freien Zellen im Kanälchenlumen und im Interstitium nehmen bei Nilblaufärbung einen deutlich rötlich-violetten Ton an. In den am meisten verfetteten Tubulusabschnitten ist der Ton mehr ein grau-rötlicher, jedoch tritt nirgends eine Blaufärbung des Fettes auf. Fast überall zeigen die Lipide teilweise Doppelbrechung.

Milz: Rote Pulpa überwiegt. Die Sinus erweitert und stark mit Blut gefüllt. Lymphknötchen sind an Zahl recht spärlich, meist sehr deutliches, zellarmes Keimzentrum. Weder Fett noch Pigment in den Zellen des Milzparenchyms. In der Mehrzahl der kleinen Arterien, zwischen dem Endothel und der nicht besonders stark entwickelten Media, homogene, an den ausgeprägtesten Stellen fast den ganzen Querschnitt einnehmende, bald schwach, bald stärker lipoidhaltige Einlagerungen.

Leber: In allen Läppchen in der Peripherie ein deutlicher, wenn auch nicht sehr ausgedehnter Gehalt der Leberzellen an kleineren und größeren Fettröpfchen. Capillaren stark blutgefüllt, Endothel unverändert, lipoidfrei. Arterien, Pfortaderäste und Lebervenen sowie Gallengänge unverändert.

Pankreas: Struktur vorzüglich erhalten, normales Drüsengewebe, jedoch Langerhans'sche Inseln bei Schnitten aus verschiedenen Stellen nirgends mit Sicherheit zu unterscheiden. Arterien, Venen und Ausführungsgänge unverändert; Zwischengewebe nicht vermehrt.

Aorta: Im Bauchteil ausgedehnteste Atherosklerose. Die Dicke der Intima übertrifft an vielen Stellen die der Media erheblich. Sie besteht z. T. aus einem kernarmen hyalinen Maschen- oder Balkenwerk mit riesigen Fettklumpen oder Haußen großer fettgefüllter Zellen mit rundem Kern in den Lücken; dazwischen auch fettkörnchenhaltige Spindel- und Rundzellen in mittlerer Zahl sowie spärlicher fettfreie Zellen gleicher Art. Gegen das Endothel zu sind diese größeren

Platten meist durch eine mehr oder weniger dicke Bindegewebsslage abgegrenzt. An anderen Stellen der Fettgehalt viel geringer, die Bindegewebsentwicklung dafür eine desto stärkere. Nach der anderen Seite reichen die Veränderungen weit in die Media hinein. Die Elastica interna, auch die allernächsten feineren elastischen Häute vielfach aufgesplittert, senden zahlreiche feinere und gröbere Ausläufer in die Intima hinein. Die Media selbst unabhängig davon, also sowohl unmittelbar unter solchen atheromatösen Herden als auch ohne jede räumliche Beziehung zu ihnen deutliche Narbenbildung, jedoch nie in den äußeren Media-schichten lokalisiert; die elastischen Membranen dabei in größerer Ausdehnung zerrissen oder ganz unregelmäßig geworden und durch ziemlich kernarmes Bindegewebe ersetzt. Innerhalb dieses Narbengewebes fettkörnchenhaltige runde, spindelige oder eckige Zellen. Die Adventitia ganz unbeteiligt.

Hoden: Menge von Kanälchen und Zwischengewebe ungefähr gleich, vielleicht überwiegen die Kanälchen doch etwas. Ein Hohlraum in diesen nicht zu sehen, das Epithel vielschichtig ohne weitere Differenzierung der Zellformen. Im Zwischengewebe meist rundliche blasige Kerne von der doppelten Größe eines Lymphocytenkernes, ferner wenige Spindelkerne; Zelleiber oder eine zusammenhängende Protoplasma-masse dabei nicht zu erkennen. Weder im Epithel noch im Zwischengewebe irgend-eine Fettablagerung, ebenso nirgends Pigment. Arterien und Venen unverändert.

Nebenniere: Sämtliche Rindenzenellen, auch die der Glomerulosa und Reticularis, sind dicht mit Fett gefüllt, Zellen und Kerne überall gut erhalten. Mit Ausnahme der Glomerulosa besteht starke Capillarhyperämie. Endothelien unverändert, kein Fettgehalt. Ebenso Marksubstanz. Alles Fett bei Nilblaufärbung mit rötlichem Farbton.

In allen Organen nimmt das Blutplasma im allgemeinen eine intensive Sudan-färbung an.

Fall 2. Niere: Im großen und ganzen ein ähnliches Bild wie das vorher beschriebene, so daß es genügen dürfte, die Unterschiede hervorzuheben. Die narbigen Teile wesentlich spärlicher, auch die kleineren Narben, größere überhaupt nur vereinzelt. Die Glomeruli vielleicht etwas weniger oft Erweiterung des Kapselraums; hyalinisierte Glomeruli zwar vorhanden, aber spärlicher, zweifellos auch in den anderen die Nekrosen einzelner Schlingen erheblich seltener. Fettein-lagerung im Gebiet des Glomerulusknäuels auch etwas geringer, noch geringer in dem Kapselfepithel. An Tubuli contorti sind sowohl die zusammengefallenen Ab-schnitte viel spärlicher, entsprechend der geringeren Neigung zu narbiger Bindegewebssvermehrung, ebenso Erweiterung der übrigen Kanälchen nicht entfernt so hochgradig wie vorher. Sowohl die Fettkörnchenkugeln im Innern der Kanälchen, als auch die Fettablagerung im Epithel ganz sicher ausgedehnter als im ersten Fall; auch Teile der Hauptstücke selbst an diesem Prozeß ziemlich stark, wenigstens stellenweise beteiligt. Die Albuminurie genau wie vorher ziemlich gering. Dagegen an vielen Stellen Kalkzyylinder und Verklumpungen von kleinsten Kalksteinchen in der Lichtung von zusammengefallenen Tubuli mit noch er-haltenem Epithel; wieder an anderen Stellen liegen solche Kalkkugelhaufen zwischen den Kanälchen, es sind also entweder Ablagerungen im Zwischengewebe oder manchmal anscheinend Verkalkungen eines ganzen Tubulusquerschnittes. Sehr viel reichlicher als vorher dagegen in der Rinde viele feine Fetttröpfchen in den Bindegewebsszellen, wobei diese letzteren an Zahl wohl kaum vermehrt sind; besonders ist hier das Zwischengewebe in den Gebieten befallen, in denen die Epithelien kein Fett aufweisen. Arterien und Venen ebenfalls unverändert. Bei Färbung mit Nilblausulfat ähnliche Farbtöne wie bei dem ersten Fall. Ein großer Teil sowohl des intraepithelialen als auch des Fettes der Körnchenzellen im Kanälchenlumen als auch des interstitiellen zeigt typische Doppelbrechung.

Milz: Ebenfalls der des vorigen Falles ähnlich. Nur die Arteriolosklerose sehr viel seltener und sehr viel weniger ausgesprochen. Ganz vereinzelt fetttröpfchenhaltige Zellen im Keimzentrenreticulum.

Leber: In den Leberzellen fast kein Fett; nur bei stärkerer Vergrößerung feinkörnige Bestäubung mit sudanophiler Substanz gleichmäßig in allen Zellen des Läppchens mit Mühe zu erkennen. Capillaren, Endothel, Arterien, Pfortader, Lebervenen und Gallengänge keine Besonderheiten. Das portale Bindegewebe stellenweise etwas reichlicher mit Lymphocyten durchsetzt.

Pankreas: Ausgezeichnet erhalten, die drüsigen Anteile wie gewöhnlich.

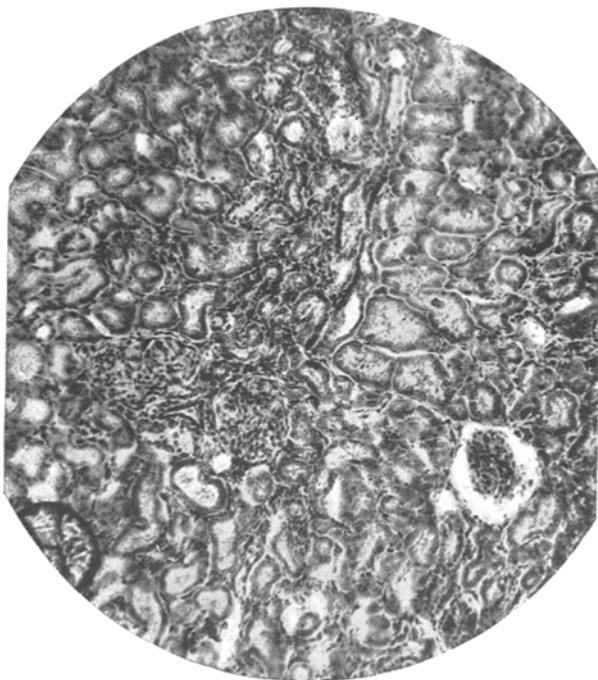


Abb. 4. Niere von Fall 2. Technik wie bei Abb. 4. Zwei unveränderte und ein komprimierter Glomerulus, nicht oder nur ganz gering verfettete Hauptstücke, ganz vereinzelte Körnchenzellen im Lumen, verfettete (schwarz) Zellen im Zwischengewebe.

Inseln finden sich, wenn auch nicht sehr reichlich, in manchen Läppchen und hier meist in den zentralen Teilen. Sie sind klein bis höchstens mittelgroß, die kleineren scharf, die größeren meist etwas unscharf begrenzt, diese letzteren auffallend zerklüftet. Arterien, Venen und Ausführungsgänge wie vorher.

Nebenniere: Völlig der gleiche Befund wie in Fall I.

Herzmuskel: Völlig normal.

Aorta: Entsprechend dem makroskopischen Befund die Atherosklerose viel geringer als im vorigen Fall, wenn auch natürlich von grundsätzlich gleicher Beschaffenheit; kein Übergreifen auf die Media, dagegen in manchen Herden reichliche Kalkkonkremente.

Thymus: Zwischengewebe etwas verbreitert, aber nur sehr matt färbbar, keine deutlichen Fasern und nur spärliche Kerne, anscheinend ödematos. Seine

Venen und Arterien unverändert. Ferner in demselben nur vereinzelte Fettzellen oder kleine Ansammlungen von solchen. Mark und Rinde gut zu unterscheiden, in den meisten Lappen in gehöriger Menge; nur an einzelnen Stellen Rinde verschmälert, so daß das Mark bis in die Nähe der Läppchenoberfläche reicht. Hassalsche Körperchen in großer Zahl. Die größeren, durchweg in der Marksubstanz, zeigen alle Übergänge von noch deutlich geschichteten Körperchen mit deutlichen, wenn auch blaß färbbaren Kernen durch alle Stadien des Kernschwundes, der Hyalinisierung und der Kalkeinlagerung bis zu völlig strukturlosen Kalkklumpen. Die nicht verkalkten vielfach geringe, manchmal auch stärkere Einlagerung von Fettkörnchen und -tropfen. Die noch weit zahlreicheren kleineren Körperchen erheblich häufiger in der Rinde als im Mark, auch sie mit Übergängen von jüngsten Formen zu älteren, vielfach mit feinstaubiger Verfettung, dagegen ohne stärkere Verkalkung, doch vielfach von Lymphocyten durchsetzt. Geringe feinstaubige Fetteinlagerung auch in vereinzelten Reticulumzellen in Mark und Rinde.

Wenn wir nunmehr versuchen wollen, aus beiden soeben geschilderten Fällen Folgerungen zu ziehen, die für die Klärung des Wesens der genuinen Lipoidnephrose bedeutungsvoll sein sollen, müssen wir uns an die anfänglich gestellten Fragen und an die im Anschluß daran bereits erörterten Angaben und Ansichten anderer Autoren halten. Es erscheint zweckmäßig, die klinischen Erscheinungen und das anatomische Bild einer gesonderten Besprechung zu unterziehen; vollkommen wird sich allerdings diese Trennung nicht durchführen lassen.

Die klinischen Symptome entsprechen dem jetzt beinah schon als klassisch zu bezeichnenden Bild. Der schleichende, unbemerkte Beginn des Leidens, der jahrelange, von spontanen oder durch diuretische Behandlung herbeigeführten Besserungen unterbrochene Verlauf sowie der schließlich tödliche Ausgang gleichen den bisher erwähnten Erfahrungen. Die Erscheinungen, die man gewöhnlich auf eine Nierenkrankung zurückführt, sind ebenfalls bei uns alle vorhanden. Die schwere Albuminurie und Zylindrurie, das Auftreten doppelbrechender Lipoide im Sediment und das Fehlen von Blutausscheidung, die Verminderung der Harnmenge im ödematischen Stadium, ihre Vermehrung in dem der Entwässerung, die ganz geringe Kochsalz- und die leidliche Stickstoffausscheidung passen ausgezeichnet zu dem ausgeprägten Krankheitsbild. Genau so steht es mit dem Fehlen der Blutdrucksteigerung und der Herzhypertrophie, der Reststickstofferhöhung im Blut und der Urämie.

Manche Symptome, die, wie schon erwähnt, von anderen Verfassern als Zeichen einer von den Nieren unabhängigen Stoffwechselstörung gedeutet worden sind und daher diese auch zu der Annahme eines primären Stoffwechselleidens geführt haben, sind ebenfalls in unseren Fällen durch die klinische Beobachtung festgestellt oder können, wenigstens zum Teil, rückschließend von dem anatomischen Bilde bei der Sektion mit gewisser Wahrscheinlichkeit vermutet werden. Von diesen chemisch im Blut nachweisbaren Änderungen ist allerdings die Ver-

schiebung des Eiweißes von der fein dispersen Seite, dem Albumin, zu der grob dispersen, dem Globulin, nur im zweiten Fall untersucht worden. Auf etwas Derartiges ist sonst auch ein Rückschluß in dem eben genannten Sinne nicht möglich. Ebenso ist die nun schon so außerordentlich oft festgestellte Hypercholesterinämie und Vermehrung der Gesamtfettmenge des Blutes bis zur optisch sichtbaren Lipämie auch nur in unserem Fall 2 in vielfachen Untersuchungen immer wieder nachgewiesen worden. In dem Fall 1 fehlen leider die entsprechenden Bestimmungen; ich glaube mich jedoch berechtigt, mit erheblicher Wahrscheinlichkeit das Vorliegen eines gleichen Blutbefundes annehmen zu dürfen. Ich folgere dieses aus der Färbbarkeit des Blutplasmas mit Sudan, aus dem chylösen Ascites und aus der im Vergleich zum Lebensalter des Kranken ungeheuer starken Atherosklerose. Sie ist ja in beiden Fällen vollkommen gleichartig ausgeprägt, in Fall 1 nur, entsprechend der erheblich längeren Krankheitsdauer, von höherem Grade und von größerer räumlicher Ausdehnung; sie ist zudem beide Male vollkommen gleichartig in der Anordnung, vorderes Mitralsegel, aufsteigende Aorta unmittelbar hinter den Klappen, Aortenbogen, absteigende Aorta als streifenförmige Verbindung zwischen den Intercostalarterienöffnungen, größte Fläche in der Wand der Bauchaorta und Beteiligung der Milzarteriolen, ganz entsprechend der Form, wie wir sie beim Kaninchen und Meerschweinchen mit Leichtigkeit durch die Fütterungshypercholesterinämie erzeugen können. Eine ähnliche Beobachtung habe ich nur bei *Bing* und *Heckscher*⁹⁾ angedeutet gefunden.

Es stimmen also alle Krankheitsscheinungen, soweit sie vorhanden bzw. zur Beobachtung gekommen sind, mit dem oben geschilderten klinischen Bild überein, andererseits sind keine Symptome vermerkt worden, die zu diesem Bilde nicht passen würden. Daher läßt sich das eine jedenfalls sagen, daß *unsere Beobachtungen die wirkliche Existenz des als genuine Lipoidnephrose bezeichneten Krankheitsbildes bestätigen*.

Mehr Schwierigkeiten bereitet nun die Deutung der anatomischen Veränderungen der Nieren. Hier ist vorweg zu bemerken, daß irgendwelche Unterschiede grundsätzlicher Art zwischen beiden Fällen nicht bestehen. Der Befund bei dem Fall 1 zeigt unzweifelhaft nur eine etwas ausgedehntere Erkrankung und ein etwas vorgeschrittenes Stadium, zumal was die noch zu besprechenden Narbenbildungen angeht, und steht damit selbstverständlich in Abhängigkeit von der längeren Dauer des ganzen Krankheitsprozesses; das entspricht übrigens auch dem schon erwähnten Verhalten des Gefäßsystems. Wir müssen uns nun zuerst mit der Frage auseinandersetzen, ob wir gezwungen sind, ein entzündliches Leiden, eine chronische Glomerulotubulonephritis, wie *Aschoff*²⁾ auch jetzt noch will, eine chronische Nephritis mit nephrotischem Einschlag, wie manche Kliniker sagen würden, anzunehmen.

Daß die anatomischen Veränderungen entgegen der ursprünglichen Annahme nicht rein tubulär oder wenigstens rein epithelial sind, sondern mit glomerulären Veränderungen vergesellschaftet sind, geht aus den bisherigen Untersuchungen bereits deutlich hervor; auch von *Fahr*^{22, 23, 24)} wird das ja ausdrücklich anerkannt. Wenn wir aber nach der bekannten Begriffsbestimmung von *Lubarsch*⁵¹⁾, die wir uns als die gegenwärtig brauchbarste zu eigen machen müssen, in der Entzündung eine Summe von alterativen, exsudativen und proliferativen Vorgängen sehen, so können wir den Glomerulusveränderungen keinen entzündlichen Charakter zusprechen, denn bei allen Vorgängen, die wir in das Gebiet chronischer Entzündung — und es handelt sich ja hier um ein ausgesprochen chronisches Leiden — rechnen, kennen wir sonst kein weiteres Beispiel für eine rein alternative Entzündung ohne jede Zellvermehrung an Ort und Stelle. Der zweite, in diesem Zusammenhang besonders wichtige Anteil der Niere ist das Kanälchenepithel. Wie weit können wir hier aus dem anatomischen Bilde mit Sicherheit einen degenerativen Vorgang herauslesen, wie weit mit Sicherheit feststellen, ob es sich um Speicherung oder Sekretionsvorgänge handelt? Daß die Einlagerung von Lipoiden, auch doppelbrechenden, kein Zeichen einer Zelldegeneration zu sein braucht, ist ja jetzt allgemein anerkannt. Der Kern der Zellen, dessen völliger Schwund uns bei fehlenden Fäulnisveränderungen noch am ehesten einer degenerativen Moment sicher machen würde, ist sowohl in den verfetteten wie nicht verfetteten Tubulusabschnitten anscheinend immer unverändert. Daß wir vielfach relativ wenig Kerne sehen, ist nicht verwunderlich; es ist vielmehr selbstverständlich, wenn wir bedenken, daß durch die übermäßige Weite der Kanälchen eine Überdehnung der Wand und bei dem Fehlen von Neubildungserscheinungen am Epithel ein Auseinanderücken der Kerne erfolgen muß. Die stark verfetteten Zellen, die wir im Lumen sehen und die eine gewisse Ähnlichkeit mit den Fettkörnchenkugeln beispielsweise des Zentralnervensystems haben, als abgestoßene Epithelien hinzustellen und darin ein Zeichen einer Degeneration zu erblicken, sind wir ebenfalls nicht berechtigt. Ich möchte dafür zwar nicht den Unterschied in der Gestalt der wandständigen Epithelzelle und der kugeligen Lumenzelle, soweit nicht einwandfreie polymorphekernige Leukocyten vorliegen, als Beweis verwerten, denn die Möglichkeit einer aus ihren gewohnten Zellverbänden losgelösten Zelle zur Gestaltsänderung ist zweifellos eine große; wichtiger erscheint es mir, daß wir keinen Epitheldefekt irgendwo in der Kanälchenwand, keine Tubuluswunde sehen, die bei der stellenweise nicht gerade geringen Zahl der Fettkörnchenzellen im Lumen doch sonst zu finden sein müßte. Ob es sich bei diesen letzteren nun um „histiogene Wanderzellen“ handelt, läßt sich allerdings auch nicht eindeutig feststellen. Sonach können

wir sagen, daß anatomisch ein Vorgang mit überwiegend degenerativem Charakter recht unwahrscheinlich ist. Die entgegengesetzte Folgerung, daß es sich nur um den morphologischen Ausdruck eines Speicherungs- oder Ausscheidungsvorganges handelt, ist zwar nicht einwandfrei zu beweisen, hat aber eine viel größere Wahrscheinlichkeit für sich. Vielleicht ist es bis zur endgültigen Ausscheidung am richtigsten, mit *Lubarsch*⁵²⁾ nur von „hämatogener Lipoidlagerung in den Kanälchenepithelien“ zu sprechen.

Noch weniger leicht ist die Entscheidung der Frage, welche Teile des Kanälchenepithels denn nun vorwiegend an dem histologisch erkennbaren Prozeß beteiligt sind. Daß dabei die rein histologische Beobachtungsweise versagt, liegt auf der Hand. Bei der unübersichtlichen Anordnung der Nierenstruktur im Einzelschnitt ist es ohne die Feststellung ganz besonderer Merkmale nicht möglich, die vielfach einander so sehr ähnelnden einzelnen Kanälchenteile auseinanderzuhalten. Aber auch die Anwendung solcher in der experimentellen Pathologie aufschlußreicher Methoden, wie Darstellung der Mitochondrien oder Altmannschen Granula, auch des Bürstensaums, ist auf unserm Arbeitsgebiet infolge der doch fast nie fehlenden Leichenveränderungen oder Fäulniserscheinungen kaum möglich. Zudem werden selbstverständlich — und das würde auch bei frisch ausgeführten Sektionen ein Hindernis sein — diese der normalen Niere eigentümlichen Gebilde bei dem Vorliegen krankhafter Einlagerungen verdeckt oder völlig verschwunden sein. Trotzdem kann man auf anderem Wege zu einer ziemlich genauen Bestimmung gelangen. Wenn uns die Histomorphologie im Stich läßt, kann uns in solchem Falle die Histotopographie doch weiter bringen. Wir sehen ja die fettigen Einlagerungen fast nur in gewundenen oder länglichen Kanälchen, welch letztere aber auch mit vorspringenden Leisten versehen sind, und zwar nur an der Rindenmarksgrenze. Damit fallen die unmittelbar den Glomeruli anliegenden Abschnitte, nämlich der überwiegende, proximale Teil des Hauptstücks und das Zwischen- und Schaltstück bereits fort. Auch die vielfach als Sitz ähnlicher Veränderungen angesprochenen auf- oder absteigenden Schleifenschenkel kommen nicht in Betracht; diese reichen mit ihrer Umbiegungsstelle, soweit sie von den kapselnahen Glomeruli kommen, zwar bis in die äußere Marksustanz hinein, also in das Verfettungsgebiet, dagegen die zu den Glomeruli der innersten Schicht gehörenden gehen bis in die Nähe des eigentlichen Papillengebietes. Es wäre also in diesem Falle bei dem diffusen Charakter der krankhaften Veränderungen zu verlangen, daß sich epitheliale Verfettungen von den innersten Rindenschichten bis weit in das Gebiet des Markes hinein verfolgen lassen müßten. Dieser Umstand scheint mir ebenso gewichtig gegen die Beteiligung der Schleifenschenkel zu sprechen wie das von diesen ab-

weichende Aussehen der befallenen Teile. So bleibt also bei Berücksichtigung der Topographie nur der terminale Teil der Hauptstücke und das Übergangsstück übrig.

Ein drittes Moment, das der Erörterung bedarf, ist das der Narbenbildung. Ähnlich, wie bis zu dem Zeitpunkt, an dem *Fahr* das Bild der Tubulonephrose durch das der Glomerulonephrose ergänzte, die Mitbeteiligung des Glomerulusapparates als Zeichen für das Bestehen einer schleichenden Nephritis angesprochen wurde, sah man einerseits auch in dem Auftreten solcher Narbenbildungen das Zeichen einer interstitiellen Nephritis, leugnete man damit andererseits das selbständige Bestehen einer nephrotischen Schrumpfniere. Den wichtigsten Beitrag zu der Erklärung der Entstehung solcher Narben haben die oben erwähnten experimentellen Untersuchungen von *Suzuki*⁷²⁾ mit chronischer Uranvergiftung gebracht. Er konnte nämlich zeigen, daß in den Henleschen Schleifen die ausgeschiedenen Zylinder steckenbleiben und daß es dadurch zu einer mächtigen Überdehnung der oberhalb gelegenen Teile des Kanälchensystems einschließlich des Kapselraumes mit Kompressionsatrophie des Glomerulus kommt. Im Gebiet der Verstopfung entwickelt sich dann um die kollabierten Teile der Kanälchen herum ein Granulationsgewebe, das später vernarbt, und so kommt es zu dem Bilde der teilweise, und zwar zum größeren Teile, erweiterten, teilweise zusammengefallenen gewundenen Kanälchen in unmittelbarer Nachbarschaft des Glomerulus; erstere sind die Hauptstücke, letztere die Schaltstücke. *Suzuki* weist bereits auf die Ähnlichkeit mit der hydronephrotischen Atrophie hin und betont, daß dieser Vorgang „mit der beim Menschen häufigsten Form der Schrumpfniere, der genuinen oder sekundären Schrumpfniere nicht in Beziehung gebracht werden“ dürfe; er wählt daher mit Recht für diese Form von herdförmiger intrarenaler hydronephrotischer Schrumpfung die Bezeichnung „tubuläre Schrumpfniere“. In demselben Sinne deuten auch *Munk* und *Fahr* die Entstehung der Narbenbildungen und herdförmigen Atrophien bei der reinen Nephrose, die nephrotische Schrumpfniere. Diesen Ausdruck braucht in einem seiner Fälle, in dessen Deutung ich allerdings nicht ganz mit ihm übereinstimme, auch *Bohnenkamp*¹¹⁾. Daß *Fahr* sich dies Entstehen der nephrotischen Schrumpfniere noch etwas verwickelter vorstellt, sagte ich schon, doch glaube ich, daß die soeben geschilderte Entstehungsweise allein für das Verständnis genügt. Auch bei uns findet sich die außerordentliche Erweiterung großer Tubulusabschnitte, auch bei unseren Fällen finden sich die kleinen, von den inneren Rindenteilen zur Oberfläche hin ziehenden Narben und in diesen Schwund oder Kollaps der Tubuli und zusammengedrückte Glomeruli mit erweitertem Kapselraume. Nach diesen Erörterungen zeigen auch unsere Fälle das Vorkommen einer rein nephrotischen Schrumpfniere in dem Sinne der Forscher, die

diesen Ausdruck gebraucht haben, und lassen uns die Annahme entzündlicher Veränderungen, einer chronischen interstitiellen Nephritis, als überflüssig erscheinen.

Die Analyse der geschilderten Bilder ergibt also zusammenfassend, daß der Krankheitserscheinung, die klinisch unter dem Namen *genuine Lipoidnephrose* geht, ebenfalls anatomisch ein Vorgang ganz besonderer Art entspricht. Von diesem läßt sich mit Berücksichtigung der noch vorhandenen Streitpunkte sagen: *Entzündliche Veränderungen sind nicht einwandfrei nachzuweisen. Außer den Epithelien sind auch die Glomeruli beteiligt, so daß die Bezeichnungen Tubulonephrose und Glomerulonephrose berechtigt sind. Die Veränderungen am epithelialen Apparat entbehren aller einwandfreien Anzeichen einer wirklichen Degeneration. Im Verlauf der chronischen Nephrose kommt es zur nephrotischen Schrumpfniere.*

Die bisherige Erörterung der eigenen Untersuchungsergebnisse hat uns nun zwar gezeigt, daß es diese genuine Nephrose in der Tat gibt. Sie hat uns aber über das Wesen des Vorganges noch keine Klarheit gebracht. Höchstens haben wir eine Klarheit im negativen Sinne gewonnen, indem wir zur Ablehnung einer schleichenden Nephritis im weitesten Sinne, ebenfalls zu einer Ablehnung einer primären Nierendegeneration, wie wir sie bei Mensch und Tier nach mancherlei Vergiftungen kennen, gekommen sind. Es wurde schon erwähnt, daß das morphologische Bild eher im Sinne eines Absonderungsvorganges, wenigstens was die Lipoidsubstanzen angeht, zu deuten ist, und für diese Annahme ist auch die Lokalisation der fettigen Ablagerungen gerade in den Übergangsabschnitten bedeutungsvoll. Ist doch in vielen Tierversuchen die Wichtigkeit gerade dieses Anteiles für die Ausscheidung blutfremder oder im Blut sonst in viel geringerer Menge vorkommenden Stoffe bekannt; ich verweise wieder auf die Monographie von *Suzuki*⁷²⁾. Daher bin ich eher geneigt, wie einige der anfänglich genannten Forscher, an eine Stoffwechselstörung zu denken und der Niere in erster Linie die Rolle eines Ausscheidungsorgans zuzusprechen. Wir würden also eher eine besonders gesteigerte Leistung der Niere vermuten, indem die Niere sich den ungewöhnlichen Bedingungen des ihr dargebotenen Blutes anpaßt, ähnlich wie *E. Mayer*⁵⁴⁾ die Nierenveränderungen bei der akuten Leberatrophie deutet. Ob das Organ bei dieser ungewohnten Dauerleistung nicht schließlich doch Schaden nimmt, muß ich dahingestellt sein lassen; die morphologische Untersuchung an der Leiche spricht nicht unbedingt dafür. Auch die klinischen Erscheinungen, selbst das Ödem und die Albuminurie können anders gedeutet werden, und das haben ja auch frühere Untersucher ebenfalls angenommen; auch das erwähnte ich schon.

Wenn man also die Rolle der Niere in diesem Krankheitsprozeß in erster Linie in der eines Ausscheidungsorganes erblickt, so ist es nur

natürlich, daß man sich fragt, welches denn nun die Stoffwechselstörung ist, die den führenden Faktor in der Entstehung der schweren Veränderung des Blutes und der Körpersäfte bildet. Hier sind, wie schon auseinandergesetzt, die Hyperlipoidämie und die Veränderung des Bluteiweißbildes gesicherte Tatsachen. Die erstere Erscheinung ist häufiger beobachtet und länger bekannt, auf die zweite wird von einigen maßgebenden Forschern neuerdings größerer Wert gelegt. Hier wird auch die sorgfältigste klinische und anatomische Untersuchung des Einzelfalles kaum eine Entscheidung bringen können, da wir ja immer nur eine voll entwickelte Krankheit zu Gesicht bekommen oder eben die Krankheit nur bei Vorhandensein aller Symptome mit einiger Sicherheit identifizieren können.

Die allgemeine Annahme geht wohl dahin, daß eine eigentliche Lipoidnephrose im Tierexperiment nicht zu erzielen ist; das hat z. B. Beumer⁷⁾ erst kürzlich betont. Wenn es also experimentell versucht werden sollte, die der Lipoidnephrose zugrunde liegende Stoffwechselstörung zu erzeugen, so hat es an und für sich die gleiche Berechtigung, ob wir diese, ob wir jene der beobachteten Abweichungen der Blutzusammensetzung zuerst nachahmen, in der Ausführung werden wir aber mit dem leichteren, besonders wenn es zugleich das bereits besser Bekannte ist, beginnen. Die Beeinflussung der Eiweißfraktionen des Blutes ist anscheinend sehr schwierig und die entsprechende Arbeitsrichtung steckt noch kaum in den Kinderschuhen; nur die neuesten Versuche von Munk⁵⁹⁾ und seinen Mitarbeitern geben einen Hinweis auf vorliegende Möglichkeiten.

Ganz anders liegen die Verhältnisse auf dem Gebiet der *Hyperlipoidämie* und besonders der *Hypercholesterinämie*. Diese ist mit Leichtigkeit durch Cholesterinfütterung — entweder Cholesterin allein oder noch besser Cholesterin in Öl gelöst — beim Tier, in erster Linie beim Herbivoren, zu erzeugen und ist auch von zahlreichen Untersuchern in der Tat erzeugt und mit großer Gründlichkeit studiert worden. Wenn also eine chronische allgemeine Hyperlipoidämie zur Lipoidnephrose oder zu einem ähnlichen Bilde führen würde oder wenigstens führen könnte, so müßte ein solcher Befund schon einmal, eigentlich sogar häufiger als einmal, erhoben worden sein. Wenn wir die entsprechenden Arbeiten durchsehen, so ist das nun in der Tat der Fall, und nur von den betreffenderen Forschern selbst ist das, was sie erzielt haben, nicht als Lipoidnephrose gedeutet worden.

Ich will in dieser Richtung die vereinzelten Beobachtungen von Genck²⁷⁾ sowie Weltmann und Biach⁸⁰⁾ noch nicht besonders hoch bewerten. Hier handelt es sich um die Vergiftung von cholesterinölgefütterten Tieren mit Urannitrat, also um die Kombination der experimentellen Hyperlipoidämie mit einem schweren zur völligen Epithelnekrose führenden Nierengift. Damit sind Verhältnisse geschaffen, wie sie für die menschliche Nephrose kaum in Betracht kommen. Ganz

ähnlich liegt es mit den Versuchen von *Chalatow*¹⁹⁾; hier wurden cholesterin gefütterte Tiere mit Phlorrhizin behandelt; dieser Stoff ist zwar für Mensch und Versuchstier als harmlos anzusehen, wie das die Phlorrhizinglykosurie und die darauf aufgebaute Schwangerschaftsdiagnose mittels Maturin zeigen. *Chalatow* hat aber in seinem Versuchen so ungewöhnlich hohe Dosen angewandt, daß durchaus eine direkte Giftwirkung des Mittels nicht von der Hand zu weisen ist. Ganz anders sind dagegen solche Befunde zu bewerten, die nur durch chronische Lipoidzufuhr, höchstens noch unter Hinzufügung anderer Hilfsmomente, die noch durchaus in das Bereich des Physiologischen fallen, erzielt worden sind; immer vorausgesetzt, daß hierbei sich die an der Niere erhaltenen anatomischen Veränderungen mit denen bei der menschlichen Lipoidnephrose wirklich auf dieselbe Stufe stellen lassen. Als erster hat wohl *Ignatowski*³⁶⁾ etwas ähnliches gesehen, wenn er auch weder die pathologisch-anatomischen Veränderungen noch die Pathogenese des Prozesses richtig eingeschätzt hat. Er fand bei jungen Kaninchen, die neben ihrer gewöhnlichen Nahrung reichlich Eigelb und Milch bekamen, in der Niere eine Verfettung mancher Kanälchenabschnitte und auch Fett im Lumen derselben. Außerdem stellte er eine typische Atherosklerose, eine beginnende Lebercirrhose, eine Nebennierenrindenhyperplasie und eine Hyperplasie der Milzpulpa zellen fest. Er sieht in soinem Befunden ein Zeichen der schädigenden Wirkung von tierischem Eiweiß, während wir heute natürlich darin nur die Folge der ebenfalls erzielten Hypercholesterinämie erkennen und der Eiweißzugabe höchstens eine Verstärkung der Lipämie zuschreiben können. Ich habe das mehrfach an anderen Stellen bei meinen Versuchen über die Atheroskleroseerzeugung bei Omnivoren geschildert^{47, 48, 49)}. Genauer ist die Beschreibung, die *Bailey*⁵⁾ von den Nieren seiner mit Lipoiden, Cholesterin und Eidotter gefütterten Kaninchen gibt. In der Tat haben diese Bilder große Ähnlichkeit mit den gleich genauer zu beschreibenden von *Chuma*¹⁷⁾ und *Schönheimer*⁶⁵⁾ beschriebenen. Auffällig ist dabei, daß solche Veränderungen schon bei relativ geringer verfütterter Menge und kürzerer Versuchsdauer aufgetreten sind. Welche anderen Einflüsse in seinen Versuchen vielleicht noch wirksam gewesen sind, geht aus der Arbeit nicht hervor; *Bailey* selbst denkt an irgendeine unerkannte Infektion, was mir aber zum mindesten nicht wahrscheinlich erscheint. Das Auftreten von Cholesterinestern in den Nierenepithelien hat dann eine andere Amerikanerin *Dewey*¹⁸⁾ ebenfalls beobachtet und sie hat auch in ihren Versuchen den Harn der Tiere auf Cholesterin untersucht. Auch hier sind die Nierenveränderungen in gewissem Grade ähnlich denen bei *Schönheimer*⁶⁵⁾ und *Chuma*¹⁷⁾. Allerdings hat *Dewey* eine so andere Versuchsanordnung als die meisten anderen Autoren, die auf diesem Gebiet arbeiteten, gewählt, daß ein unmittelbarer Vergleich wohl kaum möglich ist; sie hat mit wässrigen kolloidalen Cholesterinlösungen gearbeitet und diese intravenös oder intraperitoneal eingespritzt. Daß aber die Wirkung einer Fütterung mit Cholesterinöl und einer intraperitonealen Einspritzung himmelweit voneinander verschieden ist, habe ich bereits früher⁴⁷⁾ kurz erwähnt und in neuen, noch nicht abgeschlossenen Versuchen in weitestem Maße bestätigt gefunden. Aus den letzten Jahren stammen nun noch die Arbeiten von *Chuma* und *Schönheimer*⁶⁵⁾, von denen der letztere die Nierenveränderungen besonders eingehend beschrieben hat. *Schönheimers* Versuche, die an unserem Institut angestellt wurden, habe ich genau mitbeobachtet und konnte auch die krankhaft veränderten Organe mituntersuchen. *Chuma*¹⁷⁾ fütterte Kaninchen mit dem sehr cholesterinreichen Lanolin, wie das in ähnlichen Arbeiten in Japan häufiger geschieht, *Schönheimer* mit dem üblichen Cholesterinölgemisch. Beiden Versuchsreihen ist gemeinsam, daß Nierenveränderungen der noch zu schildernden Art erst bei sehr langer Versuchsdauer und bei sehr reichlichen Dosen gefunden wurden; anderenfalls trat

etwas Entsprechendes nur auf, wenn die Lipoidfütterung bei kastrierten oder schwangeren Tieren vorgenommen wurde. Von diesen beiden Zuständen wissen wir, daß sie schon allein zu einer Hypercholesterinämie führen. Die Ursache derselben liegt bei der Gravidität in einer vermindernden Cholesterinausscheidung durch die Leber, einer sogenannten Abdichtung des Leberfilters; für die Kastration ist es nicht bekannt, ob die Wirkungsweise dieselbe ist, wird aber mit guten Gründen vermutet.

Es ist allerdings nun noch der Beweis zu liefern, daß die an der Niere erhobenen Befunde wirklich denen der menschlichen Lipoidnephrose entsprechen. Ich halte mich dabei an die Angaben von *Schönheimer*⁶⁵⁾ und *Chuma*¹⁷⁾; allerdings haben beide Autoren nicht an eine Lipoidnephrose gedacht. Schon makroskopisch bestehen gewisse Ähnlichkeiten zwischen den Nieren solcher Kaninchen und denen der Menschen mit Lipoidnephrose. Die Organe sind vergrößert und zeigen an der Oberfläche nur spärlich kleine, unregelmäßig gestaltete, wenig in die Tiefe gehende Einziehungen. Die schwersten Veränderungen der Kaninchennieren sitzen durchaus im Gebiet der Markrindengrenze oder innersten Rindenschichten und sind stets in radiären Streifen angeordnet, mit anderen Worten, zwischen ihnen bleiben schmalere Abschnitte fast völlig frei. Das Hauptmerkmal der erkrankten Teile ist eine geradezu riesige Infiltration der Zelleiber der Epithelien mit doppelbrechenden Lipoiden; es kommt beinah zum völligen Verschluß des Lumens und manchmal auch zu ausgesprochenem Zellzerfall. Es handelt sich hier sicher um die Übergangsstücke, wie ich mich bei einer Nachuntersuchung des Materials des Kaninchens 7 von *Schönheimer* überzeugen konnte, nicht um die Henleschen Schleifen, wie *Chuma* meint; diese liegen in den unveränderten Teilen zwischen den beschriebenen verfetteten Streifen oder in den angrenzenden Teilen der Marksubstanz. Sonst findet sich nur ganze geringe Fetteinlagerung in einzelnen gewundenen Harnkanälchen. Die oberhalb gelegenen Kanälchenabschnitte erscheinen im allgemeinen erweitert, die Glomeruli immer erhalten und nur spärlich verfettet. Im Anschluß an die schwerst verfetteten oder zerfallenen Übergangsabschnitte finden sich bindegewebige Narben, die bis zu den Einziehungen der Oberfläche reichen. Hier sind die Kanälchen entweder mächtig erweitert (*Schönheimer*) oder zum Teil auch zusammengefallen, im Lumen geronnenes Eiweiß, hyaline Zylinder und Fettropfen, die Glomeruli unverändert, der Kapselraum meist weit (Abb. 5 bei *Chuma*). Ich glaube, das genügt, um die histologische Gleichheit beider Prozesse sicherzustellen: *Ausgedehnte Cholesterinesterverfettung der Übergangsschnitte, verhältnismäßig geringe Veränderungen der Epithelien der übrigen Kanälchenteile, ebenso der Glomeruli, dagegen starke Erweiterung*



Abb. 5. Lipoidnephrose
des Kaninchens.

aller höhergelegenen Teile des Systems bis zum Kapselraum und herdförmige hydronephrotische Narbenbildungen. Nur die Stromaverfettung ist bei den Kaninchen noch etwas stärker als bei den Nieren unserer menschlichen Fälle.

Bisher kann immer noch der Einwand erhoben werden, daß zwar das histologische Bild bei Mensch und Kaninchen wirklich auffallend ähnlich sei, daß man aber nur dann von einer völligen Gleichheit beider Krankheiten sprechen könne, wenn auch die wichtigsten Symptome

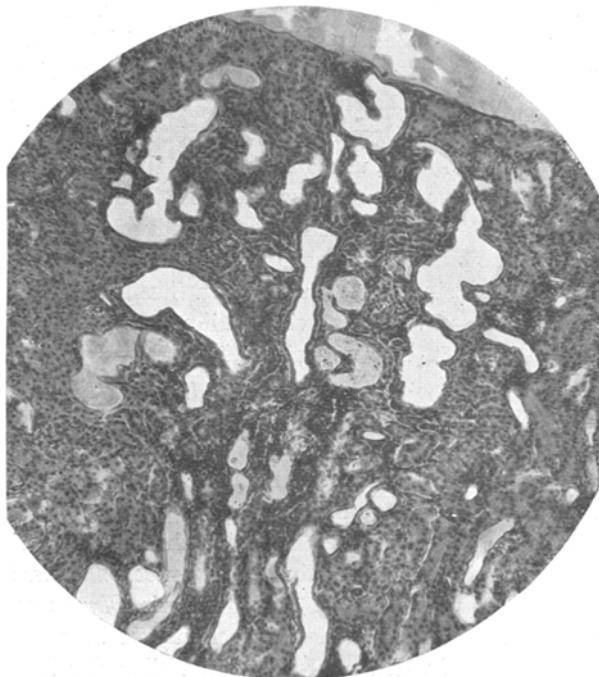


Abb. 6. Niere vom Kaninchen. Technik wie bei Abb. 3. Nephrotische Schrumpfniere. Erweiterung der Kanälchen der Rinde oberhalb der Verstopfung an der Markrindengrenze, kein Kollaps der Glomeruli in diesem Gesichtsfeld.

beim Kaninchen festzustellen wären. Solche Bedenken muß man als berechtigt anerkennen, denn die Möglichkeit ist nicht abzustreiten, daß in ihrer Ätiologie und in ihrem Ablauf ganz verschiedene Vorgänge in ihrem Endbild an der Leiche einander doch ähneln oder gar gleichen können. Wir müssen weiter zugeben, daß hier noch mancherlei fehlt und daß die klinische Beobachtung bei dem Versuchstier nicht entfernt mit der Sorgfalt durchgeführt ist wie die anatomische. Trotzdem lassen sich einige Angaben bereits gut verwerten. Schon Ignatowski³⁶⁾ fand, daß bei seinen jungen Kaninchen Albuminurie auftrat, wenn er sie mit Eigelb und Milch ernährte, nicht aber mit Milch allein. Wesentlich ge-

nauer hat *Schönheimer*⁶⁵⁾ den Harn seiner Tiere geprüft. Er fand in der Mehrzahl nach längerer Versuchsdauer im Niederschlag doppelbrechende und einfachbrechende Fetttropfen zum Teil frei, zum Teil anscheinend auch in Zellen. Erst später trat bei allen den Tieren mit Lipoidurie auch eine Eiweißausscheidung von wechselnder Stärke auf. Dazu fanden sich, wie schon erwähnt, bei der Sektion zahlreiche Zylinder in den Kanälchen des Markes und der Rinde. Diese Harnbefunde lassen sich wenigstens in gewisser Weise mit denen bei der menschlichen Lipoidnephrose vergleichen, wenn auch die Albuminurie anscheinend nicht so massig ist. Sie zeigen andererseits, daß keine Nierenschädigung, beurteilt wie gewöhnlich nach der Albuminurie, vorhanden zu sein braucht, damit es zur Ausscheidung doppelbrechender Tropfen kommt. Auch diese Beobachtung stützt, wenn wir jetzt die Gleichheit der Nierenveränderungen bei der experimentellen Cholesterinkrankheit des Kaninchens und der menschlichen Lipoidnephrose als feststehend ansehen wollen, die Annahme einer Lipoidabsonderung im Gegensatz zur lipoiden Degeneration. Ein Gegensatz besteht dagegen anscheinend bisher noch bei der Wasserretention und der Ödembildung. Ob wirklich Wasser zurückgehalten wird, also eine Hydrämie besteht, ist bisher von keinem Forscher untersucht worden, das Vorhandensein von Ödemen ist keinem derselben aufgefallen. Dazu ist zu bemerken, daß sich ja im Tierversuch überhaupt ödematöse Zustände sehr schwer erzielen lassen. Aus der Menge der soeben herangezogenen und auch der nicht erwähnten Arbeiten über Lipoidfütterung läßt sich allerdings doch eine Tatsache herausgreifen, die für einen Zusammenhang von Wasserretention und Cholesterinfütterung spricht. Das ist die Feststellung von *Ignatowski*³⁶⁾, daß bei den mit Eigelb und Milch gefütterten Kaninchen sich ein Ascites findet, nicht dagegen bei den nur mit Milch ernährten. Andere Arbeiten klinischer oder experimenteller Natur, die noch weit mehr für das Bestehen solcher Zusammenhänge sprechen, werde ich etwas später noch anführen. Ob die Lipoidfütterung bei längerer Dauer zu einer Verschiebung des Bluteiweißbildes führt, ist ebenfalls noch vollkommen unbekannt. Bei 2 Kaninchen eines derartigen Versuches stellte *Grossmann*²³⁾ fest, daß der Albuminglobulinquotient keine Veränderung aufweist, und zwar zu einer Zeit, in der das Blutcholesterin schon ganz erheblich vermehrt, die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen schon deutlich beschleunigt war. Auf diesem Felde liegt für unsren Fragenkomplex das Arbeitsgebiet der nächsten Zukunft, nämlich wie weit Wasser-, Salz- und Eiweißstoffwechsel beim Versuchstier durch die Cholesterinfütterung zu beeinflussen ist. An unserm Krankenhaus ist unabhängig von mir *Joel*³⁸⁾ zu ähnlichen Gedankengängen gelangt und will (nach einer mündlichen Mitteilung) entsprechende Versuche beginnen. Eine weitere Gleich-

heit, wenn auch nicht im Funktionellen, besteht in dem Auftreten der Atherosklerose, die wir schon oben erwähnten. Sie zeigt bei unseren Fällen genau die gleiche Lokalisation wie beim cholesteringefütterten Kaninchen, wie ich das auch schon vorher beschrieb.

Ein schwerwiegender Unterschied zwischen Tierversuch und Beobachtung am Menschen besteht aber noch: Beim cholesteringefütterten Kaninchen besteht Hypertonie, bei der spontanen Nephrose des Menschen niemals. Ich habe an anderer Stelle⁴⁹⁾ ausführlich auseinandergesetzt und meine Behauptung begründet, daß zwei beim Menschen vorkommende verschiedene Krankheitstypen, einerseits die genuine Hypertonie mit mäßiger Hypercholesterinämie, andererseits die Nephrose ohne Hypertonie, doch mit stärkster Hyperlipidämie, beim Kaninchen während des Cholesterinfütterungsversuches als zwei verschiedene Stadien des gleichen Prozesses auftreten. Danach besteht der erwähnte Gegensatz bei genauer Betrachtung eigentlich gar nicht.

Die Durchführung des Vergleiches zwischen der experimentellen Cholesterinkrankheit des Kaninchens und der genuinen Lipoidnephrose des Menschen hat demnach erwiesen, daß in vieler Hinsicht eine weitgehende Ähnlichkeit besteht. Die anatomischen Veränderungen der Niere und eine Reihe der wichtigsten Symptome gehen beide Male einander parallel, scheinbare Gegensätze, wie das Verhalten des Blutdrucks, sind aufgeklärt. Einige andere sehr wichtige Symptome der menschlichen Erkrankung sind beim Tier nicht festgestellt worden; das aber spricht nicht zuungunsten der von mir angewandten Betrachtungsweise, da immer noch die Möglichkeit besteht, daß die entsprechenden Erscheinungen vorhanden, doch dem nicht darauf achtenden Untersucher entgangen sind. Es ist aber jedenfalls notwendig, andere Arbeiten, die einen solchen bei unseren Versuchstieren eben nicht oder noch nicht gesehenen Zusammenhang nachweisen, zu erörtern.

Von größter Wichtigkeit ist, wie aus der bisherigen Schilderung hervorgeht, nun die Frage nach dem Zusammenhang des Cholesterins mit dem Bluteiweiß, ferner des Cholesterins mit dem Wasserstoffwechsel.

Ein gesetzmäßiges Parallelgehen der Blutcholesterinvermehrung und etwa der Bluteiweißverschiebung von der Albuminseite zum Globulin und Fibrinogen besteht sicherlich nicht. Zwar haben *Kollert* und *Starlinger*⁴⁴⁾ und *Munk*⁵⁸⁾, wie wir schon erwähnten, bei den Nephrosen ein entsprechendes Verhalten beobachtet. Jedoch die Verhältnisse bei Infektionskrankheiten zeigen uns eine ähnliche Verschiebung der Eiweißfraktionen bei einem erheblichen Sinken des Blutcholesterinspiegels; also kann nicht davon die Rede sein, daß die Eiweißverschiebung einen Cholesterinanstieg zur Voraussetzung haben müsse. Eine andere Beziehung könnte jedoch nach neueren Arbeiten von *Handowsky*³²⁾ und *Westphal*⁸¹⁾ eher von Bedeutung sein. Wie *Handowsky* fand und *Westphal* bestätigen konnte, ist nämlich ein Teil des Cholesterins irgendwie enger mit dem Globulin verbunden, so daß eine Verschiebung im Blut-

eiweißbild immer mit einer Veränderung dieses durch das Eiuglobulin geschützten Anteils des Blutcholesterins einhergeht. Diese vorliegenden Tatsachen beweisen aber nichts für unsere Fragestellung, ob die Hyperlipidämie, ob die Änderung im Eiweißmilieu das Primäre bei der nephrotischen Stoffwechselstörung ist.

Über Beziehungen des Cholesterins zur Wasserbewegung im Organismus bestehen nun schon etwas mehr Beobachtungen, größtenteils von klinischer Seite. Solche Beobachtungen sind vereinzelt bei genuinen Nephrosen oder bei chronischen Nephritiden mit sog. nephrotischen Einschlag mehrfach gemacht worden. Es ist mir aber begreiflicherweise nicht möglich, diese alle hier aufzuzählen, da sie manchmal nur aus kurzen und in der Literatur unübersichtlich verstreuten Notizen hervorgehen. *Kollert* und *Finger*^{42, 43)} haben darauf hingewiesen, daß bei ihren Kranken — es handelt sich um über 100 Fälle von Kriegsnierenenerkrankungen — die Ödeme schwanden, wenn die Lipoide im Harn ausgeschieden wurden, daß umgekehrt beim Aufhören der Ausscheidung wiederum Ödeme auftraten. Etwas ähnliches stellte *Bratke*¹²⁾ fest, indem bei einer kindlichen Nephrose die Lipoidurie immer nur vor dem Ende einer Ödemperiode einsetzte. Bei einem Fall, der als Nephritis mit nephrotischem Einschlag gedeutet wurde, fand *Ridder*⁶²⁾ fast das gleiche Verhalten. Wenn solche Angaben darauf hinweisen, daß Lipoidretention mit Ödembildung, Lipoidausscheidung mit Wasser-ausschwemmung verbunden sein oder dieser vorhergehen kann, so zeigen neueste Untersuchungen von *Bing* und *Heckscher*⁹⁾ bei einigen Nephrosefällen unter mehreren hundert Kranken, daß die Hyperlipämie, also die Vermehrung der Lipoidfraktionen im Blut der Ödembildung parallel geht und daß sogar Fettbelastung in der Nahrung, also eine künstliche Steigerung der Lipämie, zur Verschlimmerung der Ödeme führt. Ganz ausdrücklich betonen *Heilig* und *Lederer*³³⁾ in einer allerdings erst vorläufigen Mitteilung bei entsprechenden Leiden den Umstand, daß Wasserretention und Hypercholesterinämie stets zusammenfallen. Im Stadium der Hydrämie und Ödembildung, wo alle andern untersuchten Serumanteile in ihrer Konzentration abnehmen, steigt der relative und damit noch mehr der absolute Blutcholesteringehalt; umgekehrt finden sie im Stadium der Bluteindickung eine absolute und prozentuale Cholsterinverminderung. Sollten sich diese Befunde bestätigen, so wäre damit ein überaus wertvoller Beweis für die Richtigkeit meiner Gedankengänge gegeben. Noch etwas anderes spricht durchaus dafür. Bei 2 Selbstmordfällen mit Sublimatvergiftung, bei denen der Tod an ausgedehnten Dickdarm- und Nierennekrosen erfolgte, stellten *Wichert* und *Jakowlewa*⁸²⁾ eine ausgesprochene Hypercholesterinämie fest. *Wichert*, *Jakowlewa* und *Posspeloff*⁸³⁾ vergifteten daraufhin einige Kaninchen mit Sublimat, Kaliumchromat, Uranmitrat und Can-

tharidin. Alle Tiere starben an schweren und gleichartigen Nierenveränderungen, doch nur bei den Sublimattieren trat eine stärkere Hypercholesterinämie mit deutlicher Hydrämie ein, gleichgültig, ob die Tiere wasserarm oder mit viel Flüssigkeit ernährt wurden. Auch hierin sehen wir einen Hinweis auf den Zusammenhang zwischen Anstieg des Cholesterins im Blut und Wasserretention. Allerdings bedürfen auch diese Angaben wohl noch weiterer Bestätigung.

Es ist also bis jetzt gelungen, zu zeigen, daß durch die Cholesterinfütterung des Kaninchens ein Zustand hervorgerufen wird, der symptomatologisch und noch mehr anatomisch der Lipoidnephrose als gleichwertig zu erachten ist. Die Lücken, die in der experimentellen Beobachtung noch klaffen, können durch die Berücksichtigung der zuletzt erwähnten Tatsachen vielleicht ausgefüllt werden. Ein sicher gegenseitliches Verhalten besteht nach den vorhergehenden Erläuterungen nirgends. Es spricht demnach alles dafür, auch in der menschlichen Lipoidnephrose den Ausdruck einer primären Störung des Lipoidstoffwechsels zu erblicken.

Es fragt sich nun noch, ob wir in der Lage sind, für diese zur Lipoidnephrose führende Hyperlipoidämie in irgendeinem zuerst erkrankten Organ die Ursache zu erblicken. Soweit bisher unsere Kenntnisse reichen, könnten dafür mehrere Organe in Betracht kommen. Zuerst ist wohl an die Leber zu denken. Wir kennen ihre Rolle als normales Ausscheidungsorgan für das Cholesterin, wir kennen die Herabsetzung ihres Ausscheidungsvermögens während der Schwangerschaft als Ursache der Schwangerschaftshypercholesterinämie. Die anatomische Untersuchung unserer beiden Fälle gibt keinen Hinweis in dieser Richtung. Der erste Fall zeigt ein völlig normales anatomisches Bild mit einer geringen peripheren Fettinfiltration, der zweite Fall zeigt allerdings mehr einen Fettschwund oder höchstens eine allerfeinste diffuse staubförmige Verfettung aller Leberzellen, ein Bild, das wir wohl auf Kosten der terminalen Peritonitis setzen können. Klinische Beobachtungen, die sich für eine abnorme Leberfunktion verwerten ließen, sind mir nicht bekannt. Hier könnte die systematische Untersuchung des Duodenalsaftes mittels der Duodenalsonde auf seinen Cholesteringehalt die Frage weiter klären; es sei denn, daß eine solche Untersuchung für die im ödematischen Stadium schwer leidenden Kranken eine zu große Anstrengung bedeutet. Ein Ausscheidungsversagen der Nieren, die in normalem Zustand ja nie Cholesterin absondern [Grunke³⁰], kommt selbstverständlich erst recht nicht in Betracht, ebensowenig eine der Lunge. Ob Teile des Darms gewöhnlich an der Cholesterinausscheidung beteiligt sind, ist ja gänzlich unbekannt, daher auch eine Erörterung über die Möglichkeit einer abnormen Darmfunktion müßig. Wichtiger, wenn auch bisher noch gar nicht zu schätzen, ist der Anteil der Haut

[*Hueck*³⁵)] und vielleicht besonders der Talgdrüsen [*Walter*⁷⁹)] für die Regulierung des Cholesteringehalts des Körpers. Hier stehen aber bisher noch gar keine brauchbaren Methoden für die Untersuchung zur Verfügung. In unserm zweiten Fall bestand allerdings eine eigenartige träge Reaktion der Haut, indem sich auf Cantharidinpflaster so gut wie keine Blasenbildung einstellte, wie mir Herr Kollege *Beck*⁶), der bei andern Krankheiten ausgedehnte Untersuchungen mit dieser Methode angestellt hat, freundlichst mitteilte. Vielleicht gewinnen wir hier einen wertvollen Fingerzweig für zukünftige klinische Forschungen. Außer einer Cholesterinvermehrung durch unmittelbare Hemmung der Ausscheidung ist natürlich auch an eine hormonale Stoffwechselbeeinflussung zu denken. Berücksichtigung verdienen dabei die Keimdrüsen und das Pankreas. Den Keimdrüsen eine richtunggebende Bedeutung zuzumessen, ist wohl kaum angängig. Erstens vermuten wir ja, daß die Hypercholesterinämie nach Keimdrüsenausfall oder wenigstens nach Fortfall ihrer vermuteten inneren Sekretion, Kastration, Schwangerschaft, Klimakterium, auf dem Umweg über die Leber zustande kommt; ferner handelt es sich bei den echten Nephrosen ja vielfach um Kinder, in unseren beiden Fällen weit vor der Geschlechtsreife, und bei solchen ist sowieso auch sonst an eine lebhafte Keimdrüsensfunktion, auch in innersekretorischem Sinne, kaum zu denken. Auch die histologische Untersuchung der Hoden unseres ersten Falles hat kein Bild ergeben, das von dem gewohnten irgendwie abwiche. Am nächsten liegt noch die Annahme einer Störung der Pankreasfunktion. Wir kennen ja neuerdings die akuten Hypercholesterinämien, akuten Lactämien bei akuten Pankreaserkrankungen, wie der Pankreasnekrose, bei denen die Stoffwechselstörung manchmal bei jedem Anfallsrezidiv anscheinend ebenso rasch auftritt wie der Anfall selbst und ebenso rasch wieder abklingt wie dieser. Solche Fälle sind jetzt an unserm Krankenhaus bereits mehrmals von *Marcus*⁵³) beobachtet worden. Ich erinnere noch an den Fall von *Wijnhausen*⁸⁴), rezidivierende Pankreatitis mit rezidivierenden Xanthomen. Kürzlich konnte ich einen völligen Parallelfall dazu sezieren, der von *Borchardt* und *Marcus* in der Privatpraxis beobachtet wurde und bisher noch nicht veröffentlicht ist: Rezidivierende Pankreasnekrose, Lipämie, xanthomatöser Schub. Dazu kommt noch der bekannte überaus rasche Einfluß des Insulins auf Lipämien, der ja auch in unserm zweiten Fall anscheinend vorhanden war. Die anatomische Untersuchung des Pankreas ergab im ersten Fall ein völliges Fehlen der Inseln, im zweiten Fall waren sie dagegen vorhanden, wenn auch nicht reichlich und nicht groß. Ein anatomischer Beweis für die primäre Rolle des Pankreas ist also nicht erbracht. Eine letzte Möglichkeit könnte man vielleicht in einem Versagen des ganzen sog. reticulo-endothelialen Systems sehen, das ja zweifellos wie im ganzen Stoffwechsel

auch in der intermediären Verarbeitung der Lipoide eine gewisse Bedeutung besitzt. Bei uns ist im Gegensatz zur diabetischen Lipämie, bei der es sogar zu förmlicher Lipoidzellhyperplasie kommen kann, im ersten Fall überhaupt keine Ablagerung von Lipoiden in Milz oder Sternzellen, übrigens auch nicht im Hoden zu sehen, im zweiten Falle besteht eine äußerst geringfügige Verfettung des Follikelreticulums der Milz. So haben wir also nicht im entferntesten eine Sicherheit darüber gewinnen können, ob in irgendeinem oder etwa in welchem Organ die Ursache der als primär aufgefaßten Lipoidstoffwechselstörung bei der Lipoidnephrose zu suchen ist.

Einen letzten Einwand, der recht naheliegt, muß ich noch entkräften. Er spricht nämlich anscheinend gegen die führende Rolle der Hyperlipoidämie in der Pathogenese der genuinen Nephrose die sichere Tatsache, daß es viele Formen der Hypercholesterinämie, der allgemeinen Hyperlipoidämie gibt, ohne daß es zur Lipoidnephrose kommt. Dazu ist zu bemerken, daß es unzweifelhaft nötig ist, daß solche in Zustand lange besteht, damit die „Nierenschwelle“ überschritten wird, damit das Organ sich an das veränderte Blutmilieu anpaßt und seine neue Ausscheidungsfunktion erlernt. Solche lange Dauer des Zustandes kommt weder bei den vorhin erwähnten akuten pankreatogenen Formen vor, ebensowenig bei der diabetischen Lipämie, die sich ja meist erst im Endstadium dieses Krankheitsprozesses einstellt. Wieder andere Arten der Hypercholesterinämie wie beim Hypertoniker verhalten sich anders, wie schon mehrfach beschrieben, von mir oben ebenfalls kurz erwähnt und an anderer Stelle ausführlicher besprochen worden ist. Ebenfalls anders sind die Hypercholesterinämien auf konstitutioneller, d. h. erblicher, familiärer Basis, wie wir sie vom Xanthom, vom Arcus corneaे juvenilis kennen. Dazu kommen noch die ungeheuer seltenen, sog. idiopathischen Lipämien [Joel³⁷]). Alle diese verschiedenen Gruppen primärer Lipoidstoffwechselstörung sind voneinander verschieden, nicht nur klinisch und in ihrem Chemismus, sondern auch anatomisch. Die „experimentelle Cholesterinkrankheit des Kaninchens“ zeigt alle diese beim Menschen spontan vorkommenden und einzeln vorkommenden Erscheinungen nebeneinander in gut übersehbarer Gemeinsamkeit oder im Verlauf des Versuchs nacheinander als verschiedene Stadien bei dem gleichen Tier. Der menschlichen Lipoidnephrose fehlt die Hypertonie, fehlt der Arcus corneaë und das Xanthom, fehlt die ausgedehnte Fetteinlagerung in den Elementen des makrophagen Systems. Sie ist eine der möglichen Formen der primären Störungen des menschlichen Lipoidstoffwechsels; die so auffälligen Veränderungen der Niere sind sekundärer Natur.

Was wir durch unsere vergleichend-pathologische Untersuchung bisher festgestellt haben, ist also zusammengefaßt folgendes:

Beim Kaninchen kommt es durch Cholesterinölfütterung zu einer Störung des Lipoidstoffwechsels mit Hypercholesterinämie und optisch sichtbarer Lipämie, wie sie bei der menschlichen Lipoidnephrose spontan regelmäßig vorkommt. Diese Hyperlipidämie hat beim Versuchstier Nierenveränderungen zur Folge, die weitgehend der menschlichen Lipoidnephrose gleichen; daher liegt der Schluß nahe, daß, wie beim Tier auch beim Menschen, die Nierenveränderung die Folge des geänderten Lipoidstoffwechsels ist. Die Harnbefunde sind beide Male von gleicher Art, und es erscheint daher der weitere Schluß nicht zu gewagt, daß auch beim Menschen wie beim Kaninchen die Lipoidausscheidung unabhängig von der Eiweißausscheidung erfolgt, daß sie also kein Zeichen einer Nierenschädigung, sondern eines Sekretionsvorganges infolge Anpassung der Niere an das geänderte Blutmilieu ist. Die übrigen der Lipoidnephrose zukommenden Stoffwechseländerungen sind beim Versuchstier bisher nicht oder nur andeutungsweise beobachtet worden, doch liegen zahlreiche Einzelangaben vor, die eine führende Rolle der Cholesterinstoffwechselstörung wahrscheinlich machen. Tatsachen, die der Gleichsetzung der künstlich gesetzten Lipoidstoffwechselstörung des Kaninchens mit der menschlichen Lipoidnephrose unbedingt entgegenstehen, liegen nicht vor. Die Nephrose ist nur eine der möglichen Formen der primären Lipoidstoffwechselstörung beim Menschen.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Aschoff*, Über den Begriff der „Nephrosen“ und „Sklerosen“. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 43. — ²⁾ *Aschoff*, Harnorgane, Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und speziellen pathologischen Anatomie. 6. Aufl. Jena 1923. — ³⁾ *Barát*, Über Hypercholesterinämien. Wien. klin. Wochenschr. 1923, Nr. 12. — ⁴⁾ *Barát*, Vergleichende Untersuchungen über Blut- und Gallencholesterin. Zeitschr. f. klin. Med. **98**. 1924. — ⁵⁾ *Bayley*, Atheroma and other lesions produced in rabbits by cholesterol-feeding. Journ. of exp. med. **23**. 1916. — ⁶⁾ *Beck*, Mündliche Mitteilung. — ⁷⁾ *Beumer*, Über die Verteilung des Cholesterins in einigen Organen bei Nephrose und Nephritis im Kindesalter. Monatsschr. f. Kinderheilk. **18**. 1920. — ⁸⁾ *Beumer*, Über nephrotische Hypercholesterinämie und die Frage ihrer diätetischen Beeinflußbarkeit. Arch. f. Kinderheilk. **68**. 1921. — ⁹⁾ *Bing* und *Heckscher*, Untersuchungen über Lipämie. III. Pathologische Verschiebungen der Blutfettmenge. Biochem. Zeitschr. **149**. 1924. — ¹⁰⁾ *Bock* und *Mayer*, Ein Fall von genuiner Nephrose mit Pneumokokkenperitonitis als Ausgang. Med. Klinik 1920, Nr. 4. — ¹¹⁾ *Bohnenkamp*, Zur Frage der Nephrosen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **236**. 1922. — ¹²⁾ *Brakte*, Einteilung der kindlichen Nierenerkrankungen nach dem System von Volhard-Fahr. Jahrb. f. Kinderheilk. **89**. 1919. — ¹³⁾ *Chalatow*, Die anisotrope Verfettung im Lichte der Pathologie des Stoffwechsels. Jena 1922. — ¹⁴⁾ *Chauffard*, *Guy Laroche* et *Grigaut*, Le taux de la cholesterinemie ou cours des cardiopathies chroniques et des néphrites chroniques. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **1**. 1911. — ¹⁵⁾ *Chauffard*, *Ricket fils* et *Grigaut*, Dosage comparé de la cholesterine dans le sérum et dans les oedèmes. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **1**. 1911. — ¹⁶⁾ *Chauffard*, Pathogénie des retinites albu-minuriques. Semaine méd. 1912, Nr. 17. — ¹⁷⁾ *Chuma*, Über Organveränderungen

nach Lanolinfüütterung beim Kaninchen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **242**. 1923. — ¹⁸⁾ Dewey, Experimental hypercholesterolemia. Arch. internal med. **17**. 1916. — ¹⁹⁾ Dorner, Über Cholesterinurie und Indigourie. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 18. — ²⁰⁾ Erben, Studien über Nephritis. Zeitschr. f. klin. Med. **50**. 1903. — ²¹⁾ Erben, Studien über Nephritis II. Zeitschr. f. klin. Med. **57**. 1905. — ²²⁾ Fahr, Über Nephrose. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **125**. 1918. — ²³⁾ Fahr, Beiträge zur Frage der Nephrose. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**. 1922. — ²⁴⁾ Fahr, Pathologische Anatomie des Morbus Brightii. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie Bd. IV, I. 1925. — ²⁵⁾ Fanconi, Zur Ödemfrage. Genuine Nephrose und idiopathisches Ödem. Jahrb. f. Kinderheilk. **110**. 1925. — ²⁶⁾ Fischer, B., Über Lipämie und Cholesterinämie, sowie über Veränderungen des Pankreas und der Leber bei Diabetes mellitus. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **172**. 1906. — ²⁷⁾ Genck, Über das Vorkommen und die Bedeutung doppelbrechender Substanzen im Harn. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **125**. 1918. — ²⁸⁾ Gross, Über die Bedeutung anisotroper Substanzen im Harn für die Diagnose der sogenannten „Lipoidnephrose“. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **133**. 1920. — ²⁹⁾ Grossmann, Über die Rolle des Cholesterins und des Albumin-Globulin-Quotienten bei der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **42**. 1924. — ³⁰⁾ Grunke, Über die Ausscheidung des Cholesterins im Harn. Biochem. Zeitschr. **132**. 1922. — ³¹⁾ Hahn und Wolff, Über das Verhalten des Cholesterins im Blute von Nierenkranken. Zeitschr. f. klin. Med. **92**. 1921. — ³²⁾ Handovsky, Über die kolloide Struktur der Blutflüssigkeit, besonders über die Bedeutung des Cholesterins. Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 22. — ³³⁾ Hellig und Lederer, Cholesterin und Wasserhaushalt. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 39. — ³⁴⁾ Herzheimer, Über den jetzigen Stand unserer anatomischen Kenntnisse der Nephritis und Nephropathien. Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 11. — ³⁵⁾ Hueck, Referat über den Cholesterinstoffwechsel. Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges. 1925. — ³⁶⁾ Ignatowski, Über die Wirkung des tierischen Eiweißes auf die Aorta und die parenchymatösen Organe des Kaninchens. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **198**, 1909. — ³⁷⁾ Joel, Zur Klinik der Lipämie. Zeitschr. f. klin. Med. **100**. 1924. — ³⁸⁾ Joel, Mündliche Mitteilung. — ³⁹⁾ Karger und Ullmann, Kasuistischer Beitrag zur Frage der Ausheilung der Lipoidnephrose. Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 11. — ⁴⁰⁾ Klemperer und Umber, Zur Kenntnis der diabetischen Lipämie. Zeitschr. f. klin. Med. **61**. 1907. — ⁴¹⁾ Kinkert, Untersuchungen und Gedanken über den Cholesterinstoffwechsel. Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 18. — ⁴²⁾ Kollert und Finger, Über die Beziehungen der Nephritis zum Cholesterin (Lipoid)-Stoffwechsel. Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 30. — ⁴³⁾ Kollert und Finger, Über das Verhalten der Lipoide bei der akuten Nephritis im Kriege. Med. Klinik 1917, Nr. 31. — ⁴⁴⁾ Kollert und Starlinger, Die Albuminurie als Zeichen vermehrten Eiweißzerfalles bei geschädigter Nierenfunktion. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **30**. 1922. — ⁴⁵⁾ Kollert, Über das Wesen der Nephrosen. Zeitschr. f. klin. Med. **97**. 1923. — ⁴⁶⁾ Lawrynowicz, Über die Ausscheidung anisotropen Fettes mit dem Harn im Zusammenhang mit dessen Ablagerung in den Organen. Zeitschr. f. klin. Med. **80**. 1914. — ⁴⁷⁾ Löwenthal, Cholesterinfütterung bei der Maus. Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges. 1925. — ⁴⁸⁾ Löwenthal, Die Beziehungen des Lipoidstoffwechsels zur Atherosklerose. Therapie d. Gegenw. 1925, Nr. 9. — ⁴⁹⁾ Löwenthal, Neue Probleme der experimentellen Arterioskleroseforschung. Med. Klinik 1926. — ⁵⁰⁾ Lichtwitz, Die Praxis der Nierenkrankheiten. 2. Aufl. Berlin 1925. — ⁵¹⁾ Lubarsch, Entzündung. Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und speziellen pathologischen Anatomie. 3. und 6. Aufl. Jena 1912, 1923. — ⁵²⁾ Lubarsch, Über die pathologischen Ablagerungen, Speicherungen und Ausscheidungen in den Nieren. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Bd. IV, I. 1925. —

- ⁵³) Marcus, Aussprache zu Umer, Entwicklung eines insulären Diabetes als Folge einer schweren Pankreasnekrose. Zentralbl. f. Chir. 1925, Nr. 33. — ⁵⁴) Mayer, E., Das Verhalten der Nieren bei akuter gelber Leberatrophie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **236**. 1922. — ⁵⁵) Müller, F. v., Bezeichnung und Begriffsbestimmung auf dem Gebiet der Nierenkrankheiten. Veröff. Mil.-San.-Wesen **65**. 1917. — ⁵⁶) Munk, Klinische Diagnostik der degenerativen Nierenerkrankungen. Zeitschr. f. klin. Med. **78**. 1913. — ⁵⁷) Munk, Zur Pathogenese der nephrotischen Schrumpfniere. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **226**. 1919. — ⁵⁸) Munk, Pathologie und Klinik der Nierenerkrankungen. 2. Aufl. Berlin und Wien 1925. — ⁵⁹) Munk, Benatt und Flockenhaus, Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Albuminurie und der Lipoidnephrose. Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 18. — ⁶⁰) Port, Die Saponinhämolyse und ihre Hemmung durch das Serum. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **99**. 1910. — ⁶¹) Port, Über Cholesterinämie bei Nephropathien. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **128**. 1919. — ⁶²) Ridder, Lipurie bei chronischer parenchymatöser Nephritis. Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 1. — ⁶³) Schmidt, M. B., Über die Stoffwechselvorgänge bei akuter gelber Leberatrophie. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **69**. 1921. — ⁶⁴) Schönfeld, Pneumokokkenperitonitis bei schweren ödematischen Zuständen im Kindesalter. Monatsschr. f. Kinderheilk. **28**. 1924. — ⁶⁵) Schönheimer, Über die experimentelle Cholesterinkrankheit der Kaninchen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **249**. 1924. — ⁶⁶) Stepp, Über den Cholesteringehalt des Blutserums bei Krankheiten. Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 29. — ⁶⁷) Stepp, Über den Cholesteringehalt des Blutes bei verschiedenen Formen der Brightschen Krankheit. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **127**. 1918. — ⁶⁸) Stepp und Petri, Kasuistischer Beitrag zur Frage der Nephrosen. Med. Klinik 1918, Nr. 10. — ⁶⁹) Steinitz, Zur Prognose der genuinen chronischen Nephrosen. Dtsch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 46. — ⁷⁰) Stolz, Über die sogenannte Pneumokokkennephrose. Med. Klinik 1922, Nr. 43. — ⁷¹) Strauss und Schubardt, Über den Cholesteringehalt des Blutserums. Zentralbl. f. inn. Med. 1922, Nr. 26. — ⁷²) Suzuki, Zur Morphologie der Nierensekretion. Jena 1913. — ⁷³) Tannhauser und Krauss, Über eine degenerative Erkrankung der Harnkanälchen (Nephrose) bei Bence-Jones'scher Albuminurie mit Nierschwund (kleine, glatte, weiße Niere). Dtsch. Arch. f. klin. Med. **133**. 1920. — ⁷⁴) Tietz, Über das Verhalten der Cholesterine im Blut und in den Nieren, sowie über die pathologisch-anatomischen Veränderungen derselben bei Cholesterinurie. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **37**. 1922. — ⁷⁵) Vandorffy, Ein mit Pneumokokkenperitonitis verlaufender Fall von Nephrose. Med. Klinik 1921, Nr. 22. — ⁷⁶) Versé, Über die experimentelle Lipo-Cholesterinämie. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **63**. 1917. — ⁷⁷) Vollhard und Fahr, Klinik, Pathologie und Atlas des Morbus Brightii. Berlin 1914. — ⁷⁸) Vidal, Weill et Laudat, La lipémie des brightiques, rapport de la rétinite des brightiques avec l'azotémie et choléstérinémie. Semaine med. 1912, Nr. 45. — ⁷⁹) Walter, Über die Hautdrüsen und Lipoidsekretion bei kleinen Nagern. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **73**. 1925. — ⁸⁰) Weltmann und Biach, Zur Frage der experimentellen Cholesterinstearose. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **14**. 1913. — ⁸¹) Westphal, Untersuchungen zur Frage der Entstehungsbedingungen des genuinen arteriellen Hochdruckes. Zeitschr. f. klin. Med. **101**. 1925. — ⁸²) Wichert und Jakowlewa, Über die chemischen Veränderungen der Organe bei Sublimatvergiftung. Zeitschr. f. klin. Med. **101**. 1925. — ⁸³) Wichert, Jakowlewa und Pospeloff, Die chemischen Veränderungen der Organe bei mit Nierengiften vergifteten Kaninchen. Zeitschr. f. klin. Med. **100**. 1924. — ⁸⁴) Wijnhausen, Über Xanthomatose in einem Falle rezidivierender Pankreatitis. Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 43.