Aus der chirurgischen Klinik in Innsbruck.
(Vorstand: Prof. v. Haberer.)

Experimentelle Untersuchungen über Fettablagerung in der Kaninchenniere.

Von Privatdozent Dr. O. M. Chiari, Assistent der Klinik.

(Mit 1 Abbildung.)

Anlässlich von Tierexperimenten, die ursprünglich zu Transplantationsversuchen vorgenommen wurden, stellte ich mir die Frage, ob es durch intraarterielle Zufuhr gewisser physiologischer Nährstoffe gelinge, eine Anreicherung derselben in dem betreffenden Organ zu erzielen, in dessen Arterie injiziert worden war. Eine Anzahl dieser Versuche beschäftigte sich mit der Verfettung der Nierenepithelien des Kaninchens; darüber möchte ich im folgenden berichten.

Bekanntlich ist sowohl über den normalen Bau der Nierenepithelien wie auch über ihr Verhalten bei den verschiedensten Krankheiten und Vergiftungen viel gearbeitet worden; eines der sinnfälligsten Symptome einer Schädigung der Niere ist die Verfettung gewisser Kanälchenabschnitte, die normalerweise für unsere mikrochemischen Reaktionen fettfrei sind. Ich beschränke mich, um nicht in der außerordentlich reichen Literatur zu weit ausholen zu müssen, im folgenden auf die für die Kaninchenniere geltenden Verhältnisse. Das normale Organ zeigt an einigen Abschnitten der Harnkanälchen sogenanntes seßhaftes Fett, das in Form feiner Tröpfchen in den aufsteigenden Schenkeln der Henleschen Schleifen und den Sammelröhren sich findet (Fischler, Traina). Die gewundenen Harnkanälchen oder Hauptstücke sind fettfrei. Bei jungen, säugenden Tieren tritt nach Schachowa auch in diesen Fett auf und soll auch bei erwachsenen Tieren bei Ölfütterung hier vorkommen; dann ist es auch an den Stellen physiologischen Vorkommens außerordentlich

reichlich und in großen Tropfen vorhanden. Bei künstlicher Lipämie, wie sie Wuttig durch Knochenmarkszertrümmerung erzeugt hat, lagert sich viel Fett in den Nierenepithelien ab, doch bleibt das äußerste Rindendrittel frei davon. Durch intravenöse Lecithinverabreichung kam es nach demselben Autor zu kräftiger Verfettung der absteigenden Schleifenschenkel an der Grenze des Markes in schmaler Zone.

Am gesunden Tier erzielt man nach Versé nur schwer eine Lipämie. Es scheint dazu ein gewisses Mengenverhältnis von Cholesterin und Fett im Serum erforderlich zu sein.

Welche Bedeutung dem physiologischen Fettvorkommen in gewissen Abschnitten der Harnkanälchen zukommt, ist nicht bekannt, doch wohl die Annahme berechtigt, daß es mit dem regen Stoffwechsel dieser Zellen zusammenhängt; daß unter Umständen von Nierenepithelien Fett sezerniert werden kann, scheint die von Bencke zitierte Beobachtung Bergmanns zu erweisen, der bei Fettembolie auch im Lumen der Hauptstücke Fettröpfchen fand, gerade so wie die Epithelien der Hauptstücke nach den grundlegenden Untersuchungen Ribberts, Aschoffs u. a. ja auch andere Stoffe, wie Harnstoff, Harnsäure sezernieren.

Die Ansicht Fischlers, daß auch die bloße Mehrleistung einer Niere nach Exstirpation der andern zu Fettablagerung in den Epithelien der Hauptstücke führe, konnte weder von Hagemeister bestätigt werden, noch habe ich in meinen Versuchen dafür Anhaltspunkte gefunden.

Bei den verschiedenartigsten, die Niere betreffenden Schädigungen ist die Verfettung der Hauptstückepithelien zu finden. Allerdings ist das Auftreten des Fettes in den Zellen daran gebunden, daß ein gewisses Maß der schädigenden Einwirkung nicht überschritten wird.

Unvermittelt das Zelleben aufhebende Gifte führen ebenso wenig zur Verfettung, wie es bei der Autolyse der Fall ist. Gerade in bezug auf die bei der Autolyse auftretenden Zellveränderungen gab es Irrtümer, die berichtigt werden mußten.

Heute steht dank den Untersuchungen von Albrecht, Dietrich, Fischler u. a. fest, daß dabei keine die gebräuchlichen mikrochemischen Fettreaktionen gebenden Substanzen, sondern sog. Lipoide im engeren Sinne, Myeline u. dgl. auftreten.

Unter den die Verfettung hervorrufenden Schädigungen spielen zweifellos Änderungen in der normalen Blutzirkulation eine bedeutende Rolle. Hier sind die Arbeiten über die temporäre Abklemmung der Nierenarterie von Israel, Pawlicki, Brodersen, der Nierenvene (Pawlicki), dann die Infarktstudien von Hagemeister u. v. a. anzuführen. Besonders hat das Auftreten von Fett in der Randzone von Niereninfarkten vielfach Bearbeitung gefunden. Das Auftreten von Fett, das erst nach einer gewissen Zeit bemerkbar wird, ist hier nicht an die Lebensfähigkeit der Zellen gebunden, es kommt dasselbe in kernlosen Zellen wie in kernhaltigen zum Vorschein. Bei dauernder Absperrung des Blutes hingegen unterbleibt dies und machen nur jene Teil der Niere davon eine Ausnahme, die wie die subkapsuläre Rindenzone noch unter teilweiser Durchblutung stehen (Martha Türk u. a.). Ricker und seiner Schüler haben wiederholt und eindringlich auf die Abhängigkeit des Fettauftretens von der Zirkulation aufmerksam gemacht, und Brodersen betont, daß nur jene Zellen verfetten, die nur mehr von einem Plasmastrom, nicht aber von Blut umflossen sind.

Weiter rufen die häufig experimentell verwendeten Nierengifte wie Chrom, Sublimat, Uran Verfettung in den Hauptstücken hervor; es ist allerdings schwer, zu entscheiden, ob sie direkt auf die Zellen des tubulären Apparates einwirken oder indirekt durch eine Schädigung der Blutgefäße, wie das gerade für das Sublimat nicht unwahrscheinlich ist (Elbe). Es besteht auch die Möglichkeit, daß gewisse Gifte insofern erst sekundär die Hauptstückepithelien schädigen, als von den erkrankten Glomerulis Giftstoffe dem Harn beigemengt werden und diese erst zu den Veränderungen in den Hauptstücken führen.

Ich habe schon früher erwähnt, daß die Überladung des Darmkanals mit Fettstoffen nur gelegentlich zu Veränderungen an den Nierenepithelien führt. Es tragen offenbar verschiedene Schutzmaßnahmen der Leber und wahrscheinlich auch der Milz zu deren Verhütung bei. Die direkte Einbringung größerer Mengen von Öl und Fett in die Blutbahn führt zu Fettembolien, die von Seifen, aus denen innerhalb des Körpers Fette und Fettsäuren gebildet werden konnten, scheitert einestheils an ihrer starken Giftigkeit und ihren hämolytischen Eigenschaften, an-

dererseits wird die Seife im Blut offenbar rasch an Albumine gekettet und so unwirksam. Versuche, die B e n e c k e angestellt hat, ergaben, daß nach Injektion von Seifenlösung in eine Mesenterialvene in der Leber weder Seifen noch Fettsäuren nachweisbar sind.

Schon frühzeitig haben hingegen A r n o l d und R e c k l i n g h a u s e n dargetan, daß in lebenden Geweben aus Seife Fett gebildet werden kann. R e c k l i n g h a u s e n konnte dies an den Epithelien seines in Seifenlösung gehaltenen Frosches, A r n o l d in verschiedener Versuchsanordnung an den Epithelzellen der Froschzunge nachweisen.

F i s c h l e r hat an der überlebenden Kaninchenniere durch Seifendurchspülung des Gefäßsystemes Verfettung der Nierenepithelien erzielt; allerdings nur dann, wenn er gleichzeitig eine künstliche Durchblutung veranlaßte. An Nieren, die nur mit physiologischer Kochsalzlösung und Seifenlösung durchgespült wurden, deren Zellen also von der Ernährung ausgeschaltet waren, mißlang der Versuch.

Ich selbst bin so vorgegangen, daß ich einer Reihe von Kanichen verschiedene Seifenlösungen, dann Ölsuspension, Lebertran, Hühnereidotter, Traubenzucker in die linke Nierenarterie injizierte und beide Nieren nach verschieden langer Zeit mikroskopisch untersuchte. In manchen Fällen kam es nach der Injektion zu stärkerer Nachblutung aus der angestochenen Arterie, so daß diese ligiert werden mußte. In einigen andern trat spontan Thrombose in der Arterie oder der Vene auf. Schließlich habe ich bei einigen Tieren die Technik nach R i b b e r t — Injektion in den dorsalen Hauptast der Nierenarterie mit nachfolgender Ligatur desselben — angewandt. Dadurch trat in allen Fällen eine Infarzierung eines größeren oder kleineren Teiles des Organes ein. Alle Versuche wurden in Äthernarkose durchgeführt. Die Versuchsprotokolle und mikroskopischen Befunde gebe ich im Nachfolgenden in aller Kürze ¹⁾:

1. 16. VI. 1920 Injektion von 1 ccm einer ungefähr 1 proz. Lösung von palmitinsaurem Natron in die linke Nierenarterie. Die Niere wird sofort blaß. Beide Nieren nach 39 Std. in Formalinlösung lebenswarm fixiert.

1) Soweit nicht anders angegeben, erwies sich die rechte Niere jedesmal normal.

Im Durchschnitt der im ganzen stark vergrößerten 1. Niere mehrere kleine Infarkte zu sehen.

Mikroskop.: Die Glomeruli zeigen gute Kernfärbung, sind aber teilweise geschrumpft. Im Kapselraum reichlich hyaline Massen, Kapselendothelien scheinbar vermehrt an vielen Orten, hin und wieder feine Fettröpfchen im Bindegewebe um die Glomeruli. Starke Degenerationserscheinungen an den Hauptstücken, deren Zellen vielfach kernlos und in Abstoßung begriffen sind und reichlichst verschieden große Fettropfen vorwiegend basal abgelagert haben. Die geschilderten Veränderungen treten fleckweise auf. Die Fettröpfchen färben sich mit Sudan (Herxheimer) schwach rötlich, mit Nilblausulfat (nach Schmorl) blau, nehmen die Osmierung nur schwer, nach längerem Auswaschen, nicht primär, an.

Die Henleschen Schleifen und die geraden Kanälchen angeschoppt mit verfetteten Epithelien, die offenbar größtenteils von den Hauptstücken stammen, doch zeigen auch die eigenen Epithelien bei guter Kernfärbung starke Verfettung. Daneben in ihrem Lumen und dem der Sammelröhren Zylinder von mehr gleichmäßigem Aussehen mit reichlichen feinen Fettröpfchen; sie scheinen aus zusammengebackenen Epithelien zu bestehen, doch kommen auch völlig fettlose Zylinder vor.

2. Injektion von 1 cm³ 1 proz. Lösung von palmitinsäurem Natron in die linke Nierenarterie. Tier nach 3 Std. getötet.

Die 1. Niere stark gestaut, V. ren. thrombosiert. Die stark blutgefüllten Glomeruli zeigen bei mikrosk. Untersuchung bisweilen hyaline, auch körnige Massen im Kapselraum. Die Epithelien der Hauptstücke haben stark körniges Protoplasma, manchmal Vakuolen; nirgends ist Fett in ihnen nachweisbar.

3. 13. IX. 1920 Injektion wie bei 1. und 2. Tier, getötet am 12. X. 1920, also nach 4 Wochen. L. Niere auffallend klein, ganz festhaftend an dem sie umgebenden Fettmantel, der Verlötnungen mit der Bauchwand, dem Netz und dem Darm aufweist.

Mikroskop.: Die größtenteils gut erhaltenen Glomeruli meist von einem starken Bindegewebsmantel umgeben; ein anderer Teil völlig verödet, der Kapselraum offenbar durch Endothelwucherung ausgefüllt. Nur wenige Gruppen von unversehrten Hauptstücken im reichlich entwickelten Bindegewebe der Rinde liegend. Hier und da unregelmäßige Haufen stark verfetteter Epithelien, offenbar die Reste von Hauptstücken. Schaltstücke und auch Henlesche Schleifen haben anscheinend nicht zu sehr gelitten, doch sind in ihnen recht häufig geschrumpfte, fetthaltige Zylinder sichtbar. Die Schleifen scheinen teilweise kollabiert. Das vorhandene Fett färbt sich größtenteils blau mit Nilblausulfat, doch kommt auch violette Nuancierung vor.

Neben der starken Bindegewebsbildung der schmalen Rinde sind die Veränderungen an den kleinen und größeren Arterien besonders in die Augen springend. Ihre Intima und teilweise auch die Media zeigt hochgradigste bindegewebige Verdickung, so daß das Lumen vielfach ganz eingeengt ist; in einigen findet sich auch Kalkablagerung in der Wand, nur wenige Gefäße sind thrombosiert.

4. Injektion von 1 cm³ palmitinsäuren Natrons in 1 proz. Lösung in die linke Nierenarterie. Niere nach 9 Std. exstirpiert. Vene thrombosiert.

Mikroskop.: Exsudat im Kapselraum der Glomeruli, in den Schlingen und auch den übrigen Kapillaren auffallend viel Leukocyten als Zeichen der Blutstase. In manchen Gruppen von Hauptstücken, besonders den um die Glomeruli gelegenen und in der subkapsulären Zone mäßig reichliche Verfettung. Ziemlich viele Zylinder in den geraden Kanälchen, in den Zellen der Schaltstücke und der Henleschen Schleifen feine Fettröpfchen. Die erst 3 W. später entfernte r. Niere normal, obwohl nach Entnahme der l. Niere noch 1 ccm palmitinsaurer Natronlösung in die Aorta verabreicht worden war.

5. Injektion wie bei 4.; sofort anschließend Ligatur beider Nierengefäße, wonach das Organ in situ belassen wird. Die stark vergrößerte, zerfließlich weiche Niere, die mit der Umgebung entzündlich verlötet ist, wird nach 48 Std. entfernt.

Breite leukocytaire Randzone, die die ganze Rinde einschließt, in ihr die Hauptstücke stark verfettet, dazwischen fettführende Leukocyten. Gute Kernfärbung der Glomeruliepithelien und der Kapselendothelien, auffällige Pyknose der Kerne in den Hauptstücken, deren Zellprotoplasma leicht gekörnt, auffallend leicht erscheint ohne Andeutung der Stäbchenstruktur. Hervorzuheben ist, daß die Kerne fast durchwegs nahe dem Kanälchenlumen liegen und der basale Teil des Protoplasmas eigentümlich hyalin erscheint.

6. Die Hauptgefäße der l. Niere werden unterbunden, die Niere belassen und nach 48 Std. entfernt (Kontrollversuch zu 5).

Das Bild der Niere entspricht mikroskop. völlig dem des vorausgehenden Versuches, doch scheint die Fettanhäufung in der Randzone geringer. Die Blutstauung ist noch deutlicher ausgeprägt, Verfettung in den Hauptstücken ist nur auf die Zone der Leukocytenwanderung beschränkt, greift nicht wie bei Versuch 5 über dieselbe hinaus.

7. Injektion von 1 ccm Lebertran in die l. Nierenarterie. Niere nach 48 Std. entfernt.

Fett findet sich mikroskop. in verschiedenen großen Kugeln in den Glomerulischlingen, in den Kapillaren um die Hauptstücke, jedoch spärlicher als dort, ferner in feinen Tröpfchen in ihren Endothelien und stellenweise auch in den Hauptstücken I. Ordnung und den

Schaltstücken, doch im ganzen nicht häufig. In den Henleschen Schleifen abgestoßene, verfettete Epithelien und teilweise diffus mit Sudan gelb gefärbte Zylinder. Die Fettröpfchen nehmen mit Nilblausulfat einen schwach rötlichen Farbenton an. Im übrigen keine bedeutenden Veränderungen in der Niere nachweisbar.

8. Injektion von 1 ccm Altuberkulin in die l. Nierenarterie hernach von 1 ccm palmitinsaurer Natronlösung. Niere nach 24 Std. entfernt. In den Hauptstücken starke Deg. der Zellen, oft fehlende Kernfärbung, Vakuolenbildung. Reichlich körnige Zylinder in den unteren Harnwegen, in einer Arterie einige Fettröpfchen, sonst nirgends Fett außer an Stellen physiologischen Vorkommens.

9. Injektion von 1½ ccm durch Abzentrifugieren aus frischem, nicht eigenem, Kaninchenblut gewonnenem Serum, das mehrere Tage mit etwas Thymol versetzt gestanden und mit der gleichen Menge von 1 proz. Lösung von palmitinsaurem Natron geschüttelt war, in die linke Nierenarterie. Linke Niere nach 24 Std. entfernt. Rinde auffallend breit.

Das Bild ist beherrscht von dem massigen Auftreten von Zylindern, die sich mit Nilblausulfat leuchtend blau, mit Hämatoxylin lichtblau färben. Die Zellen der Hauptstücke sind vielfach ausgefallen, die übrigen haben körniges Protoplasma, oft ist der Kern nicht färbbar, nirgends ist Fett vorhanden. Auch die absteigenden Schleifenschenkel zeigen hochgradige Epithelschädigung. Die Zylinder sind jedenfalls teilweise aus zusammengesinterten Epithelzellen entstanden. Im Kapselraum Transsudat mit großen Vakuolen. Bisweilen vereinzelt Fettröpfchen in den umspinnenden Kapillaren.

In die Arterie der r. Niere wurde unmittelbar nach Exstirpation der l. Niere mit Sudanlösung versetzte Lösung von palmitinsaurem Natron injiziert und das Tier bald darauf getötet. Die Lösung zeigte unter dem Mikroskop kleine schwach rötlich gefärbte Kügelchen.

Die rechte Niere zeigte neben körnigem, bisweilen feinste Sudantröpfchen enthaltendem Transsudat in den Glomeruliskapseln Vakuolenbildung und andere Degenerationserscheinungen in den Hauptstücken, deren Protoplasma auch feinste sudangefärbte Tröpfchen, jedoch recht spärlich, enthielt.

10. Injektion von 2 ccm 5 proz. Traubenzuckerlösung in die linke Arteria renalis. Entfernung beider Nieren nach 48 Std. L. Niere total infarctiert, zeigt das gewöhnliche Verhalten, in der rechten Niere auffallend hochgradige Verfettung in den Schleifen und Sammelröhrchen. Keine Verfettung der Schaltstücke. Das mit Nilblausulfat darstellbare Fett ist schmutzigrot gefärbt.

11. Injektion von 1 cm³ palmitinsaurem Natron in 1 proz. Lösung in die linke Arteria renalis. Nach 24 Std. Niere exstirpiert, Vene thrombosiert.

Hochgradige Stauung der Niere. In den Blutgefäßen große

Mengen großtropfigen und scholligen Fettes, desgleichen sind ihre Wandungen teils von unzähligen Fettröpfchen durchsetzt, teils diffus mit Sudan gefärbt. Auch in den Glomerulischlingen und den Vasa aff. Fettropfen. Dieses Fett ist bei Nilblausulfatfärbung blauviolett.

12. Injektion wie bei 11. in die l. Nierenarterie. Das schon vor dem Versuch an Darmkatarrh kranke und elende Tier starb in der folgenden Nacht, schätzungsweise 6—7 Std. nach der Op. Es war eine sehr weitgehende Infarcierung der l. Niere aufgetreten, Fett lag in der Infarktzone und dann sehr reichlich in einem um ein großes, nicht thrombosiertes Gefäß liegenden Bezirk in der Grenzzone zwischen Rinde und Mark. Hier fand es sich in großen Tropfen in den Glomerulischlingen und in den Zellen der Hauptstücke. Das Fett gab mit Nilblausulfat dunkelblauen Farbenton. Bei Fixierung in Calcium-Formalin-Lösung zur Umwandlung etwa vorhandener Seifen in unlösliche Kalkseifen fanden sich in diesem Bezirk innerhalb verfetteter Zellkomplexe mit Hämatoxylin dunkelblau gefärbte, offenbar kalkhaltige, schollige Massen.

Auch die r. Niere zeigte bei diesem Tiere eine ziemlich weitgehende auf alle Epithelarten sich erstreckende Verfettung. Doch handelte es sich durchwegs um staubkornkleine, gleichmäßige Körnchen, die sich mit Nilblausulfat zum Unterschied von der andern Seite mehr weniger deutlich violett färbten.

Der Versuch, am mit Kupfer gebeizten Präparat (Methode von Fischler) Fettsäuren nachzuweisen, mißlang.

13. Injektion wie bei 12. in die Arterie der linken Niere. Das ebenfalls kranke Tier starb wenige Stunden nachher. Die Fettansammlung in den Hauptstücken war recht spärlich. Die an der r. Niere äußerst deutliche Stäbchenstruktur der Hauptstückzellen war l. gar nicht mehr nachzuweisen. Die Zellen zeigten hier recht weitgehende Degenerationserscheinungen. Seifen und Fettsäuren waren färberisch nicht darstellbar.

14. Injektion von Eidotter in die l. Art. renalis. Es kommt rasch zur Gerinnung im Gefäß. Das Tier wird nach 4 T. getötet.

Die l. Niere zeigt sich vollständig von einer Infarktzone umgeben. Man könnte glauben, daß eine mehrmalige, schubweise Infarcierung des Organes eingetreten war. Am Infarkttrand, doch auch bisweilen weitab in scheinbar noch von den ureteren Gefäßen genügend ernährten Bezirken stärkste Verfettung und Verkalkung in Gruppen von Hauptstückschlingen. Bisweilen sind einige Zellen eines Kanälchenquerschnittes verfettet, andere verkalkt.

Das Fett färbt sich mit Nilblausulfat meist rotviolett.

15. Injektion von Aufschwemmung von Eidotter in Kochsalz in den dorsalen Hauptast der l. Nierenarterie. Niere nach 28 Std. untersucht. In der durchblutet gebliebenen ventralen Hälfte fällt nur auf, daß ein Teil der Hauptstückzellen ein eigentümlich homo-

genes Aussehen und undeutlich gefärbte Kerne hat. In der Nähe der Infarktzone leichte Verfettung der Hauptstücke. Die Lipidfärbung nach Ciaccio weist Lipoide nach in der Infarktzone, in den Epithelien der Papillen, im Bindegewebe der Papillen und in der Wand einer mit flüssigem Blut erfüllten Arterie in der Nähe der Infarktzone.

16. Injektion von 2 ccm einer sehr fettsäurereichen Lösung von Natrium oleinicum in 0,9proz. Kochsalzlösung in den dorsalen Arterienast mit folgender Ligatur desselben. 20 Std. später intravenös 20 ccm konzent. Lithionkarminlösung verabreicht. Tier nach ungefähr 40 Std. getötet. Dorsale Nierenhälfte infarziert. In der ventralen, durchbluteten Hälfte schwere Glomeruliveränderungen.

Hochgradige Verfettung fleckweise in den Hauptstücken und den Schaltstücken, die Gefäßwände vielfach durchsetzt von Fettröpfchen. Ausgeprägte Degenerationserscheinungen an den Hauptstückepithelien, die nirgends Karminkörnern führen, manche Gruppen zeigen aber mit Karmin gefärbte Zellkörner und ist ihr Protoplasma fettfrei. Das Karmin ist in Form von bald mehr körnigem, bald homogenem Aussehen in kurzen Zylindern in Schaltstücken, Schleifen und Sammelröhren auffindbar. Das Fett ist primär osmierbar, mit Nilblausulfat violett gefärbt.

17. Injektion von 2 ccm annähernd isotonischer (nach Fischler) hergestellter Lösung von Natrium oleinicum in 0,9proz. Kochsalzlösung. Tier nach 36 Std. getötet.

Deutliche, wenn auch im Vergleich zum vorangegangenen Versuch weniger intensive Verfettung der Hauptstücke, auch in den Glomerulusschlingen und den Gefäßwandungen Fettröpfchen. Die Zellschädigung wesentlich geringer.

18. Injektion von 1 ccm Tuberkulin, hernach 1 ccm Lösung von oleinsaurem Natron wie oben in die linke Nierenarterie. Tier nach 48 Std. getötet.

Vielfache Infarkte in der Niere, stellenweise in den kernhaltigen Zellen viel Verfettung, besonders auffallend der Fettreichtum der Bindegewebszellen um größere Gefäßäste, sowie Fettanspeicherung in den Kapselendothelien der Glomeruli. Der Versuch ist wegen der stark gestörten Zirkulationsverhältnisse nicht ganz klar zu deuten.

Das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung der Nieren läßt sich folgendermaßen zusammenfassen:

Durch Einbringung von Seifenlösung in die Nierenarterie gelingt es, wenn nachher die Blutzirkulation im Organ erhalten bleibt, nach frühestens 6—8 Std. eine mehr weniger reichliche Anhäufung von größeren und kleineren Fetttropfen in den Hauptstücken und den terminalen Stücken sowie in den Schaltstücken zu erzeugen. Die Verfettung tritt im Gegensatz zum physiologischen Fettvorkommen in den aufsteigenden Schleifenschenkeln und den geraden Harnkanäl-

chen in in ihrer Funktion hochgradig geschädigten Zellen auf und ist in allen Fällen mit weitgehendem Untergang von Epithelien verbunden.

Es scheint dem Sichtbarwerden des Fettes, das anfangs vorwiegend in den basalen Zellabschnitten auftritt, dortselbst eine Strukturveränderung des Protoplasmas vorauszugehen, die sich entweder in Vakuolisierung oder Verlust der Stäbchenzeichnung und Homogenisierung kennzeichnet. Das Ergebnis meiner Versuche stimmt also überein mit den von Fischler am überlebenden Organ erhobenen Befunden.

Es wäre nun in erster Linie die Frage zu beantworten, ob das in den Zellen zur Ablagerung gebrachte Fett tatsächlich aus der mit dem Blutstrom eingeführten Seifenlösung entstand. Diese Erwägung scheint mir deswegen nicht müßig, weil es ja denkbar wäre, daß die Seifenlösung, die sichtlich giftige Eigenschaften für das Zelleiweiß hat, einfach wie ein anderes Zellgift wie Sublimat oder Chrom z. B. auf die Nierenzellen einwirkte und daß die dann sichtbar werdenden Fettropfen sozusagen autochthon seien, also aus den Lipoiden des Protoplasmas selbst entstanden, oder etwa durch Fettwanderung aus mobilen Fettdepots des Körpers dahin gebracht worden seien. Die Frage scheint deswegen auch erörterungswert, weil bekanntlich schon bloße Zirkulationsstörungen in der Niere genügen, um kräftige Verfettung zu erzeugen. Ich erinnere an die Versuche mit temporärer Ligatur der Nierenarterie, wie sie Israel, Brodersen, Wellmann u. a. ausgeführt haben und die bekannten Verhältnisse in der Randzone des Infarktes. Während durch Rosenfelds Experimente die Frage des Fetttransportes zur Leber bei Phosphorvergiftung z. B. mit Sicherheit in bejahendem Sinne entschieden ist, ist für die Niere die Einwanderung von Fett gerade durch Rosenfeld u. a. gegenüber Ribbert bezweifelt worden. Dadurch, daß ich teils Palmitin, teils Ölseifen verwendete, konnte ich hoffen, das in den Zellen abgelagerte Fett histologisch näher charakterisieren zu können.

Tatsächlich war in den einzelnen Fällen ein verschiedenes Verhalten der Fettropfen gegenüber den Fettreaktionen zu erkennen. Bei mit Palmitinsäure behandelten Tieren färbten sie sich mit Sudanlösung — ich verwendete sowohl die alkoholische Lösung allein als auch die Methode nach Herxheimer — wenig leuchtend, mehr gelblich, bei Nilblausulfatfärbung ausschließlich blau und

nahmen die primäre Osmiumschwärzung nur sehr undeutlich an. Im Gegensatz dazu waren die Fetttropfen nach Ölsäureverabreichung mit Sudan meist leuchtend rot, mit Nilblausulfat größtenteils violett gefärbt und schwärzten sich nach 48 stündigem Verbleiben in der Osmiumlösung wesentlich kräftiger. Wenn auch die chemische Konstitution des Fettes mit Sicherheit nur durch chemische Analyse hätte entschieden werden können — diese Untersuchung durchzuführen, war mir aus äußeren Gründen nicht möglich —, so scheinen mir doch die geschilderten Reaktionen mit genügender Sicherheit dafür zu sprechen, daß tatsächlich wenigstens zum größten Teil die auftretenden Fetttropfen aus der eingebrachten Seifenlösung stammten. Es war mir interessant, daß diese Befunde bei der Verwendung des Nilblausulfats damit übereinstimmen, was B ö n i n g h a u s kürzlich für diese Farbstoffe angegeben hat. Auch mir scheint der verschiedene Ausfall der Farbreaktion für die Art der verwendeten Fettsäure, nicht für die Frage, ob es sich um freie Fettsäuren oder Neutralfette handle, maßgebend zu sein.

Sicher handelt es sich um Erscheinen von Fett in teilweise schwer geschädigten Zellen, das beweisen nicht nur die vorher geschilderten, schon bald nach Injektion eintretenden Zellveränderungen, sondern auch die zahlreichen Zylinder in den tieferen Harnwegen, die mit Kern- und Zelltrümmern oft ganz bedeckt sind, und schließlich das Bild der schweren Zerstörung des sekretorischen Teiles des Nierenparenchyms, wie es sich mehrere Wochen nach der Injektion bietet. Von den Hauptstücken sind stellenweise nur mehr Reste erhalten geblieben, die Rinde ist außerordentlich verschmälert, Bindegewebe hat den Platz der Harnkanälchen eingenommen. Es würde zu weit führen, genauer auf die histologischen Details der Niere einzugehen, die 4 Wochen nach der Injektion von palmitinsaurem Natron in die Arterie untersucht wurde. Neben der Parenchymschädigung sind besonders die schweren Veränderungen an den Arterien bemerkenswert (vgl. Fig. 1). Ich habe den Eindruck, daß neben dem Untergang auch gewisse Regenerationsansätze an den Hauptstückepithelien wahrzunehmen sind. Die in ihnen nicht seltene feinkörnige Verfettung dürfte nicht mehr den Rest der durch die Injektion hervorgerufenen Fettansammlung darstellen, sondern eher wohl auf die

durch die Wandveränderungen der Arterien verursachte mangelhafte Blutversorgung zurückzuführen sein.

Wie schwer die Vitalität der vom Seifenstrom getroffenen Zellen gelitten hat, geht wohl am besten aus der Tatsache hervor, daß im Versuch 16 die Zellen der injizierten Niere die Fähigkeit der Karminspeicherung völlig verloren haben und ganze Gruppen von Hauptstücken mit Karmin gefärbte Kerne zeigen, während die

Fig. 1.

Epithelien der rechten Niere eine gute Anordnung der Karminkörner zeigen. Daß aber der Farbstoff doch mit dem Blutstrom auch die linke Niere passiert hat, das beweisen die roten Zylinder, die da und dort im Lumen der Schaltstücke und Sammelröhren liegen.

Ich habe in der Meinung, eine stärkere Schädigung der Hauptstücke dadurch vermeiden zu können, artgleiches Serum mit Seifenlösung versetzt, injiziert. Es kam dabei zu einer höchstgradigen Zylinderbildung; wieder zeigen die Epithelien schwere Degenerationerscheinungen, doch ist es nirgends zur Verfettung gekommen. Die gebildeten Zylinder sind wenigstens teilweise aus abgestoßenen degenerierten Zellen entstanden. Es scheint, daß die

Hauptstückepithelien nicht imstande waren, die Seife aus den Albuminverbindungen, die sie offenbar mit dem zugesetzten Serum eingegangen war, loszutrennen, daß aber das durch die Glomeruli und Hauptstücke ausgeschiedene Serum die Zylinderbildung außerordentlich begünstigt hat.

In zwei weiteren Versuchen habe ich der Seifeninjektion eine solche von Tuberkulin vorangehen lassen. Ich wählte Tuberkulin, weil von ihm bekannt ist, daß es speziell auf die Kapillarendothelien einwirkt. In einem Falle blieb jede Verfettung aus, im andern trat sie in verhältnismäßig spärlichen Flecken auf, doch war es hier zu dem sonst, solange die Zirkulation erhalten ist, sehr seltenen Befunde von Fettkörnchenablagerung in den Glomerulusendothelien gekommen. Vielleicht hatte das Tuberkulin in diesen Versuchen eine so tiefgreifende Schädigung des Zellprotoplasmas zur Folge, daß der Fettaufbau in ihm nicht mehr zustande kam.

Durch die Injektion von Eidotter, in Kochsalz suspendiert, suchte ich das Verhalten der Hauptstückepithelien gegenüber dem in ihm enthaltenen Lezithin zu prüfen. Die nach Ciaccio am Paraffinschnitt ausgeführte Lipoidfärbung ergab keine wesentliche Vermehrung derselben gegenüber der andern Seite. In der infarctierten dorsalen Nierenhälfte -- der dorsale Arterienast war unterbunden worden -- fanden sich sowohl in der subkapsulären Leukocytenzone wie auch am Infarkttrand reichlich Lipoide. Doch fielen auch Gruppen lipoidhaltiger Hauptstücke um größere Gefäßäste in der Nähe des Infarkttrandes auf. Teilweise war es bereits zu Verkalkung gekommen. An diesen Stellen ließen sich auch am Gefrierschnitt reichlich Fettröpfchen mit Sudan nachweisen.

Das merkwürdige Verhalten, daß Verfettung der Hauptstücke bisweilen nur um größere Gefäße herum erfolgt, hat schon Langemak bei seinen Infarktuntersuchungen beschäftigt.

Vielleicht läßt sich dies mit Störungen des perivaskulären Lymphstromes erklären.

Es sei nochmals betont, daß auch aus meinen Präparaten ersichtlich ist, daß die Verfettung der Parenchymzellen von dem Weiterbestehen der Blutzirkulation abhängt. Auch in dem stark mit Seife beladenen Organ verfetten die Epithelien nicht, wenn diese gänzlich unterbrochen ist, Versuche, bei denen ich vergleichsweise mit Seife beladene und normale Nierenstückchen der Auto-

lyse, ferner der Bebrütung in Bouillon aussetzte, ergaben in beiden Fällen gleichmäßig ein negatives Resultat. Eigentümliche Bilder erhält man, wenn nach der Seifeninjektion die Nierenvene ligiert wurde oder thrombosierte. Es kommt dann in der Blutbahn selbst, wie in den Glomerulischlingen und allen Gefäßen zur Bildung von Fettschollen und Fettröpfchen sowie zu einer diffusen Durchtränkung der Gefäßwände mit Fett. Bei der Injektion von Lebertran treten die bekannten von B e n e c k e u. a. beschriebenen Fett-embolien in den Glomerulischlingen und den Kapillaren um die Hauptstücke auf. Wohl nehmen die Epithelien selbst etwas Fett auf, doch in Form feiner Körnchen, so daß man hier eher an einen, den physiologischen Vorgängen ähnlichen Prozeß denken kann. Die Injektion von Traubenzucker führte nicht zu der erwarteten Glykogenablagerung — dieses war in der untersuchten Niere nur spärlich zu finden —, doch trat an beiden Nieren in gleicher Weise eine intensive Fettablagerung an den physiologisch fettführenden Epithelien hervor. Ich kann nicht entscheiden, ob dies mit der Injektion in Zusammenhang zu bringen ist, doch wäre es bei der bekannten Korrelation zwischen Fett und Glykogen in manchen Organen denkbar.

In kurzem möchte ich noch die Veränderungen an den Glomerulis schildern. Fettablagerung findet sich in ihrem Bereich — von dem vorhin erwähnten Versuch mit Tuberkulin abgesehen — nur selten; intensive, diffuse Fettfärbung tritt bei behindertem Blutabfluß ein. Im Kapselraum trifft man häufig in wechselnd reicher Menge eine hyaline, manchmal auch körnige Masse. Diese schwärzt sich bei Verwendung von ölsaurer Seife viel intensiver mit Osmium, als bei palmitinsaurer Seife, wobei es nur zu einer rauchgrauen Färbung kommt. Dasselbe gilt auch für die Zylinder, die meist in recht großer Anzahl vorhanden sind.

In wechselnder Intensität sind ferner Quellungs- und Schrumpfungsvorgänge an den Glomerulusendothelien wahrnehmbar. Nach mehreren Wochen kommt es zu teilweise bindegewebiger Verödung oder zu hyperplastischer Wucherung der Kapselendothelien, auch sind mitunter schon bald nach der Injektion Zeichen von Epithelproliferation im äußeren Blatt der Bowmannschen Kapsel zu sehen, ähnlich den von B a e h r bei Uranvergiftung beschriebenen Bildern.

Nicht uninteressant sind schließlich die Befunde an den Gefäßen. Die Durchtränkung der Gefäßwand mit der Seifenlösung, die sich nach einigen Stunden in der diffusen Rotfärbung bei Sudanverwendung und in der Abspaltung zahlreicher Fetttröpfchen im Gewebe kundtut, führt nach einigen Wochen zu hochgradiger Verdickung und Sklerosierung vorzüglich der Intima, jedoch auch der Media des Gefäßes, die bis zur Obliteration des Lumens fortschreiten kann. In einem Fall von Injektion einer Seifenlösung in die Femoralarterie eines Kaninchens konnte ich nach einigen Wochen an der Einstichstelle eine kräftige Kalkplatte finden. Dies scheint mir im Hinblick auf die Vorstadien der menschlichen Arteriosklerose und die Theorie von Klotz bemerkenswert.

Ich glaube, daß meine Versuche eine neuerliche Bestätigung für die zuerst von Arnold, Recklinghausen und Bencke angenommene Fähigkeit gewisser Zellen bilden, aus Seife Fette abzuspalten. Der Vorgang, der in den Epithelien der Nierenhauptstücke dazu führt, ist im Experiment allerdings ein gewaltvoller, die Zelle selbst schwer schädigender. Ob die Zellen etwa durch gewisse Giftreize dazu befähigt werden können, auch aus Seifenverbindungen, die nicht wie die im Experiment eine den Zellbau zerstörende Wirkung ausüben, das Fett herauszuholen, müßte weiteren Untersuchungen überlassen bleiben. Im Tierversuch bedarf es jedenfalls hochkonzentrierter Lösungen dazu und hängt der positive Ausfall desselben gewiß davon ab, ob eine „Neutralisierung“ der Seifenlösung durch das Blutserum in den Gefäßen möglichst verhütet werden kann. Daß aber überhaupt die Parenchymzellen der Niere imstande sind, aus angebotenen Seifen Fett aufzunehmen, dürfte durch die Versuche erwiesen sein. So erhärten sie die von Klemperer, Dietrich auf chemischem Wege gewonnene Anschauung des Fettimportes in die Niere unter gewissen Umständen gegenüber Rosenfeld, Orgler u. a., die wenigstens bei der experimentellen Nierenverfettung die Entstehung bzw. das Sichtbarwerden des Fettes aus der Zelle selbst annahmen.

Auch entspricht die Tatsache, daß große Mengen von Seife zugeführt werden müssen, die schon aus Fischlers Versuchen erhellte, recht gut den Anschauungen von Mansfeld, der eine

Fettwanderung und Ablagerung bei Inanitionszuständen, Phosphorvergiftung nur dann für möglich hält, wenn ein Teil des Blutfettes nicht mehr an Eiweiß gebunden ist. Die Versuche von Fischler und Groß, die bedeutende Mengen von Seifenlösung in eine Mesenterialvene einbrachten, ließen eine Verfettung in den Leberzellen vermissen, ebenso mißlang der Nachweis von Seifen- oder Fettsäuren daselbst. Sie nehmen an, daß die Seife sofort an Eiweiß gebunden wird, und so nicht nachgewiesen werden kann. In einem ihrer Versuche kam es aber doch zu beträchtlicher Verfettung der Tubuli contorti. Der mikrochemische Nachweis von Seifen ist auch mir nur einmal (Versuch 12) gelungen. Bekanntlich haben Ricker und seine Schüler für die Entstehung der Verfettung nicht so sehr eine aktive Zell-tätigkeit, als vielmehr gewisse Störungen in der Blut- und Lymphzirkulation als erforderlich angesehen. Wieweit die Seifenlösung in meinen Versuchen solche hervorrief, läßt sich natürlich schwer entscheiden; jedenfalls sind die uns hier interessierenden Verfettungen leicht von den an Infarkträndern auftretenden zu unterscheiden. Auch das Ausbleiben der Fettansammlung in den Zellen nach Tuberkulininjektion wie bei der Injektion von Lebertran, wo gewiß auch Zirkulationsstörungen geschaffen wurden, spricht eher für aktive Zell-tätigkeit.

Welchen Weg nimmt nun die eingeführte Seife? Es wäre ja nach den anatomischen Verhältnissen durchaus möglich, daß sie zum Teil die Glomerulusschlingen überhaupt nicht passiert, sondern direkt an die Hauptstücke herantritt. Die stets an einem Teil der Knäuel -- bisweilen an allen in einem Versuchsfeld -- beobachteten Veränderungen beweisen jedoch, daß jedenfalls auch durch ihre Schlingen Seife durchfließt. Im Kapselraum findet sich so gut wie nie freies Fett; da aber die dort befindlichen Transudatmassen eine wenn auch inkonstante schwache Osmiumreaktion geben, ist wohl anzunehmen, daß ein Teil -- vielleicht der an Albumin gebundene -- hier schon die Blutbahn verläßt. Der andere, wahrscheinlich der größere, gelangt in die Kapillaren um die Hauptstücke.

Aus den vielen interessanten Versuchen und Untersuchungen über die Funktion der Hauptstückepithelien, die von Ribbert, Aschoff, Suzuki, Landau, Leschke u. a. angestellt

wurden, darf mit Sicherheit geschlossen werden, daß diese Zellen für eine ganze Reihe von Stoffen als Sekretionsorgane dienen. Ob ihnen auch in bezug auf den Fettstoffwechsel des Blutes eine derartige Aufgabe zufällt, ist unbekannt. Bemerkenswert ist immerhin der große Reichtum dieser Zellen an Lipoiden. Von einer Sekretion von Fett in der Niere kann ja natürlich keine Rede sein, dagegen wäre es denkbar, daß das in den unteren Abschnitten der Harnkanälchen regelmäßig vorhandene Fett so wie andere Stoffe aus dem Produkte der Glomeruli und der Hauptstücke durch Resorption in löslicher Form aufgenommen und hier als Fett aufgespeichert wird.

Zur Niederschrift dieser Versuche habe ich mich entschlossen, weil sie eine Bestätigung der von Fischler in anderer Anordnung gewonnenen Ergebnisse darstellen und, wie ich glaube, einen weiteren Beweis für die Möglichkeit des Fettransportes in die Nierenzelle unter krankhaften Verhältnissen bilden. Es lag mir aber auch daran, auf die Methodik der intraarteriellen Injektion von chemischen Stoffen hinzuweisen, die für die Zellen des betreffenden Organes nicht etwas durchaus fremdes, wie irgendein beliebiges Gift darstellen, weil ich hoffe, daß dadurch noch manche Einblicke in die Funktion verschiedener Organzellen gewonnen werden können.

Literaturverzeichnis.

Um Platz zu sparen, werden nur einige größere auf das Thema bezügliche Arbeiten zitiert.

1. Aschoff. Zieglers Beitr. 1910, 47.
2. Dietrich. Lubarsch-Ostertag 1909, Bd. 13.
3. Fischler. Virch. Arch. 1903, 174 u. 1902, 170.
4. — u. Groß. Zieglers Beitr. 1904—1905, Suppl. VI.
5. Groß. Zieglers Beitr. 1911, Bd. 51.
6. Hagemeyer. Virch. Arch. 1904, 178.
7. Langemak. Bibl. med. Abt. C 1902, H. 15.
8. Pawlicki. Virch. Arch. 1906, 185.
9. Ribbert. Bibl. med. 1896, Bd. 4.
10. Segawa. Zieglers Beitr. 1914, 58.
11. Suzuki, Zur Morphologie der Nierensekretion. Jena 1912.
12. Versé. Zieglers Beitr. 1917, 63.
13. Wellmann. Virch. Arch. 1917, 189.

Die Arbeit wurde im Mai 1920 abgeschlossen.