

## XIII.

## Zur fettigen Degeneration der Leber.

Von Dr. Otto von Platen,  
Assistenten am pathologischen Institute zu Bonn.

---

Die Untersuchungen, deren Resultate ich hiermit veröffentliche, schliessen sich an meine Arbeit: „Experimentelles über fettige Degeneration der Nierenepithelien“<sup>1)</sup> an: doch habe ich jetzt mehr morphologische Verhältnisse in's Auge gefasst, welche bisher unbekannt waren. Als Object habe ich statt der Niere dieses Mal die Leber benutzt<sup>2)</sup>).

Ich hatte eine Reihe von menschlichen Lebern untersucht, in denen ein geringer Fettgehalt existirte, und war es mir dabei aufgefallen, dass entweder neben dem Fett in den Leberzellen, oder auch überhaupt nur zwischen den Leberzellen Fettkörnchen zu erkennen waren. Eigenthümlich war ferner die Form des Auftretens: in bestimmten Gruppierungen, in zackigen spindel- oder sternförmigen Figuren.

Hiernach schien es mir wünschenswerth, die Ursache des Auftretens und die Bedeutung solchen Fettes zu erforschen, experimentell die Sache in Angriff zu nehmen. Und als nächste Frage war dabei Folgendes zu entscheiden. Wir kennen zwei Formen, unter welchen Fett in der Leber auftritt: als Infiltration von dem Blute aus, dann als Degeneration, oder, wie man sagt, locale Bildung aus dem Protoplasma der Parenchymbestandtheile. Bei welchem von diesen Zuständen tritt Fett in dieser Weise auf? Ich habe beide hierauf untersucht, und beginne ich zunächst mit der Besprechung der Degeneration.

<sup>1)</sup> S. dieses Archiv Bd. 71 S. 31.

<sup>2)</sup> Ich beschränke mich in dieser Abhandlung nur auf die Verhältnisse, welche die Leber bei der fettigen Degeneration uns bilet; ich kann jedoch hinzufügen, dass meiner Meinung nach noch für manche andere Organe sich ein Gleiches herausstellen wird.

Eine grosse Anzahl von Untersuchungen hat uns in dem Phosphor ein sicheres Mittel kennen gelehrt, um fettige Degeneration der Leber hervorzubringen. Gleiches erlangt man durch Arsen und Antimon, ferner nach Untersuchungen neuerer Zeit <sup>1)</sup> durch Ueberhitzung des Körpers. Ich habe mich meist eines Mittels bedient, welches uns durch Untersuchungen aus dem hiesigen pharmakologischen Institute <sup>2)</sup> als ein sehr brauchbares empfohlen wurde, des Jodoforms. Der Vortheil desselben beruht vor Allem in seiner geringeren Giftigkeit, in der Weise, dass nicht allzu schwache Kaninchen  $1\frac{1}{2}$ —2 Grm. pro dosi geraume Zeit ertragen, und ist doch auf der anderen Seite der Erfolg ein ganz constanter.

Tödtet man nun Kaninchen einige Zeit nach der Vergiftung, etwa 4—6 Stunden nachher, so wird man oft schon makroskopisch an der Leber eine deutliche graue Trübung wahrnehmen, zugleich mit einem stärkeren Hervortreten der acinösen Zeichnung. Mikroskopische Schnitte, bei schwacher Vergrösserung betrachtet, lassen eine ausgedehnte Trübung nicht erkennen: jedoch findet man zwischen den Leberzellenreihen in gewissen Abständen eingestreut dunkle Fleckchen. Sie liegen offenbar neben den Capillaren, zwischen diesen und den Leberzellen. Bei starker Vergrösserung stellen sie sich als verästelte Figuren dar, sternförmig oder auch spindelförmig, mit einem dickeren Knotenpunkte und feinen, nach verschiedenen Richtungen hin ausstrahlenden Fortsätzen: diese bald längs den Capillaren hinlaufend, bald abbiegend und sich um die Leberzellen legend. In dem Knotenpunkte wird man zuweilen einen mittelgrossen runden Kern gewahren: jedenfalls aber dichtgedrängt sehr viele kleine Fetttropfchen, von ziemlich gleicher Grösse, welche sich dann in die Fortsätze hinein weiter erstrecken.

Sollten diese Verhältnisse nicht sogleich klar werden, so setze man etwas Natronlauge hinzu, oder benutze die gleich zu beschreibende Behandlung mit Ueberosmiumsäure.

Was sind das für Gebilde? Ihre Lagerung zwischen Gefässen und Leberzellen, ihre Form, die Anwesenheit eines Kernes sprechen für eine zellige Natur, und zwar für eine Zelle des Bindegewebes. In der That sind diese Gebilde auch schon längere Zeit bekannt

<sup>1)</sup> Litten, Dieses Archiv Bd. 70.

<sup>2)</sup> C. Möller, Inaug.-Diss. Bonn 1877.

und als Bindegewebszellen angesprochen. Schon Wagner, Engel-Reimers, Kölliker, dann auch Boll<sup>1)</sup> kennen sie: neuerdings finden wir sie mit genauer Angabe der Darstellungsmethode von Kupffer als „Sternzellen“ beschrieben<sup>2)</sup>.

Ich habe diese Versuche in grosser Anzahl wiederholt und fast stets das gleiche Resultat erzielt: tödtete ich die Thiere in einer so frühen Vergiftungsperiode, so waren allein oder wesentlich die Sternzellen samt ihren Fortsätzen mit Fett gefüllt: die Leberzellen liessen noch keine Abweichungen erkennen.

Soweit wären die Verhältnisse einfach und auch ohne Methode für Jeden leicht übersichtlich. Dies ändert sich aber, wenn der Prozess weiter vorschreitet, wenn der Fettgehalt der Leber ein beträchtlicherer wird. Zwar kann man es so gut treffen, dass man Uebergänge von geringerem zu grösserem Fettgehalt in derselben Leber findet, dann ist in der Peripherie der Prozess wenig, im Centrum stärker vorgeschritten. In der Peripherie des Acinus sieht man die Sternzellen mit Fett gefüllt, und nun erfolgt ein sehr schneller Uebergang zu grossem, allgemeinem Fettgehalt. In der Regel jedoch ist das Bild, wie es sich darstellt, folgendes: In der Peripherie findet man oft die nächsten Leberzellen noch fettfrei: dann sieht man schnell eine allgemeine, diffuse Trübung auftreten. Allmählich lichtet sich diese etwas, und zugleich erscheinen zwischen den kleinen mehr und mehr grössere Tropfen. Endlich findet man fast nur grössere Tropfen: hie und da noch zieht über eine Leberzelle ein Zug feinkörnigen Fettes. Von den Sternzellen ist Nichts wahrzunehmen: man sieht nur Capillaren, und diesen scheinbar direct anstossend die Leberzellen. Etwas mehr wird man erkennen, wenn man Lebern von Thieren untersucht, welche längere Zeit gehungert haben, atrophisch geworden sind: so treten die Zwischenräume zwischen den Leberzellen etwas deutlicher hervor. Jetzt sieht man, dass viele Fetttropfen nicht in den Leberzellen, sondern zwischen ihnen liegen. Sie sind in längeren Zügen angeordnet, oft neben den Leberzellenreihen hinlaufend, zuweilen aber auch abbiegend und über die Leberzellen weggehend. Dies Verhalten ist wohl zu beachten. Denn oft sieht man auch Züge von

<sup>1)</sup> F. Boll, *Schultze's Archiv* Bd. V. S. 334.

<sup>2)</sup> C. Kupffer, *Schultze's Archiv* Bd. XII. S. 353.

Fetttröpfchen, welche über die Leberzellen weglafen, oft über mehrere Zellen hinter einander, und doch kann man den Zusammenhang mit Fettzügen ausserhalb der Leberzellen nicht nachweisen. Man wird sich jetzt aber hüten, solchen Zügen ohne Weiteres ihre Lage in den Leberzellen anzuweisen. Um zur Klarheit zu gelangen, muss man zu bestimmten Methoden greifen. Es giebt deren zwei: die Macerations- und die Härtungsmethode. Färbungen sind nur accessorisch anzuwenden: an und für sich haben sie mir keine sicheren Aufschlüsse bringen können.

Was die beiden anderen Methoden anlangt, so ist von der Härtungsmethode von vorn herein nicht viel zu erwarten. Die Unklarheit der Verhältnisse beruht ja jedenfalls in der sehr grossen Cohärenz: diese wird durch Härtung natürlich nur vermehrt. Einiges lässt späteres Auspinseln noch erkennen. Man härtet am besten in doppelt chromsaurem Ammoniak (0,1 : 100), weniger eignet sich die Ueberosmiumsäure. Auch ist die Kaninchenleber an und für sich nicht geeignet, sondern mehr die Phosphorleber von Hunden. Man erkennt jetzt, dass in dem restirenden Netzwerk von Capillaren Fettkörnchen zurückbleiben, theils in Zügen angeordnet, theils auch zu mehreren um einen Kern gruppiert. Im Ganzen aber bleibt die Ausbeute nur gering: wie wir gleich sehen werden, ist das feine Gerüst der anastomosirenden Bindegewebszellen zugleich mit den Leberzellen meist dem Pinsel gefolgt.

Von den Macerationsmethoden habe ich zunächst alle langdauernden ausgeschlossen: denn das leicht zersetzbare Fett wird eine solche nicht gut ertragen. Eine Methode, welche schnell wirkt und wohl brauchbar erscheint, ist die Verdauungsmethode (Kühn). Ich habe sie bis jetzt aber zu wenig anwenden können, um ein sicheres Urtheil zu haben. Meine Methode ist Maceration in einer ganz schwachen Natronlauge. Man hüte sich, die Lösung zu stark zu nehmen: denn es wird jedenfalls auch auf Kosten des Fettes geschehen. Ich setzte von einer 1procentigen Lösung einige Tropfen zu einem Uhrschälchen voll destillirten Wassers. Was man zunächst an den also behandelten Schnitten sieht, ist das, dass viele Fettkörnchen, welche scheinbar den Leberzellen anzugehören schienen, jetzt Conglomerate, grössere oder kleinere bilden, welche in gewissen Abständen von einander liegen, durch vielfache Züge von Fettkörnchen mit einander verbunden sind. Es hat sich

im Ganzen eine netzartige Anordnung des Fettes herausgestellt, mit stärkeren Anhäufungen an den Knotenpunkten. Zuweilen nimmt man in diesen Conglomeraten noch ein anderes Gebilde wahr, von anderem Aussehen, als die Fettkörnchen: es sieht aus, wie ein Kern. Jedoch findet sich ein Uebelstand. Alles Andere erscheint so aufgequollen und aufgeheilt, dass eine sichere Contour nicht zu erkennen ist. Man muss aber die Begrenzung der Leberzellen doch möglichst genau herstellen. Zu diesem Zwecke ist es nothwendig, entweder vorher gehärtete Präparate mit der Natronlauge zu behandeln, oder umgekehrt die Schnitte durch Natronlauge zu maceriren und dann wieder zu härten. Letzteres kann man schon erreichen, wenn man den behandelten Schnitt in essigsäures Kali legt: nach 24 Stunden oder besser noch länger sind die Bilder durchsichtig genug geworden. Dann kann man, als ein anderes Härtungsmittel, die erwähnte Lösung von doppeltchromsaurem Ammoniak, jedoch nur kurze Zeit, auf solche Schnitte wirken lassen und wird auch so grössere Deutlichkeit erzielen.

Die schönsten Bilder aber nach Einwirkung der Natronlauge liefert jedenfalls eine verdünnte Ueberosmiumsäure, welche als Härtungsmittel vor allen anderen den Vorrang verdient. Keines conservirt den natürlichen Situs der Theile in gleich vorzüglicher Weise. Hierfür liefert solche beginnende Degeneration einen schönen Beleg. Und noch ein zweiter Umstand wäre zu erwähnen: Behandelt man eine normale Leber mit Natronlauge, so stellt sich gleichfalls eine körnige Ausscheidung ein, deren Bedeutung mir unklar ist, welche auch zu dem intercellulären Gewebe in gewisser Beziehung zu stehen scheint. Jetzt lege man aber den Schnitt in Ueberosmiumsäure, so färben sich diese Körnchen nicht. Höchstens findet man einige Sternzellen mit meist spärlichen Fetttröpfchen besetzt; während bei unserem Präparat das Fett jetzt um so deutlicher gefärbt hervortritt. Ich lasse den Schnitt 24 Stunden in der stark verdünnten Natronlauge liegen, wässre ihn aus und bringe ihn beliebige Zeit (24 Stunden oder länger) in eine etwa  $\frac{1}{4}$  procentige Ueberosmiumsäure, oder in eine stärkere und dann kürzere Zeit. Untersucht man nun den Schnitt in Wasser, so findet man zunächst Häufchen von Fetttröpfchen, welche den Capillaren anliegen, unzweifelhafte Sternzellen oder Theile derselben: doch auch auf den Leberzellen liegen solche Häufchen entweder ganz, oder

noch zur Hälfte in dem intercellulären Gewebe. Nun kommen ausser diesen noch in Längsreihen angeordnete Fetttröpfchen vor, einige ganz sicher im intercellulären Gewebe verlaufend, oder sich von dem erwähnten Häufchen abzweigend und über die Leberzellen laufend; endlich solche, deren Lagerung nicht genau bestimmbar ist.

Jedenfalls macht solch ein Bild von einer gerade beginnenden fettigen Degeneration, bei welcher die Fettkörnchen noch meist klein, nicht zusammengefloßen sind, das deutlich, dass ein grosser Theil des Fettes nicht den Leberzellen angehört, sondern dem intercellulären Gewebe, und hier, wie aus der Form ersichtlich, zelligen Elementen. Allerdings sind die Ausläufer derselben beim ungefärbten Präparat schwer sichtbar. Wohl sieht man nach längerem Liegen in essigsäurem Kali oder in Ueberosmiumsäure feine, oft mit Fettkörnchen besetzte Reiserchen, namentlich an Stellen, an denen die Leberzellen fehlen, welche aber durch Maceration nicht stark gelitten haben: es sind jedoch eben meist nur einzelne Stellen, und auch hier das Ganze ohne den wünschenswerthen Zusammenhang. Gäbe es hier eine gute Färbung, so könnte sie sehr viel helfen. Leider habe ich nur kein genügendes Färbungsmittel gefunden, d. h. nicht für meine Präparate (für die normale Structur s. Boll l. c.). Nach erwähnter Behandlung mit Ueberosmiumsäure habe ich Carmin, Picrocarmin, Anilin angewendet: von allen kann man ganz schöne Bilder erhalten, Bilder, welche die Lage des Fettes ausserhalb der Leberzellen gut demonstrieren, so nach Picrocarmin oder ganz schwacher Einwirkung von Anilin, zuweilen mit gänzlichem Ausfall der Leberzellen und Zurückbleiben des intercellulären Fettes (Carmin, Picrocarmin); eine genügende distincte Färbung war nicht zu erreichen.

Zu einer Controle, und zwar zu einer guten Controle, schlage man jetzt den umgekehrten Weg ein: man härte die Schnitte und unterwerfe sie dann der Maceration. Als brauchbares Härtungsmittel empfiehlt sich hier die Ueberosmiumsäure von erwähnter Concentration, und müssen die Schnitte so lange darin liegen, bis sie recht starr geworden sind. Dann legt man sie beliebige Zeit in die erwähnte Natronlauge. Andere Härtungsmittel, z. B. Müller'sche Flüssigkeit, haben sich mir unbrauchbar erwiesen. Es ist nun merkwürdig, dass gerade diese erstarrten Elemente gegen die Ein-

wirkung der Natronlauge viel empfindlicher sind: man kann hier in der That eine wahre Maceration der Leberzellen, das heisst ein totales Fehlen derselben an ausgedehnten Stellen herbeiführen. Man sieht jetzt ein weites Maschenwerk: die Capillaren mit dem zugehörigen Bindegewebe. Hieran haften schwarz gefärbte Fettkörnchenhaufen und -züge<sup>1)</sup>, so ist die Lagerung ausserhalb der Leberzellen ohne Zweifel. Zur Herstellung der Contour vorhandener Leberzellen bringe man auch hier nach der Untersuchung in Wasser den Schnitt jedenfalls in essigsaures Kali. Wirklich wird man neben dem deutlicheren Hervortreten der Sternzellen und ihrer Ausläufer jetzt noch an manchen Stellen viele Leberzellen finden, auch ganz isolirte, und unter solchen erscheint eine grosse Anzahl vollkommen fettfrei.

Alle diese Verhältnisse will ich nur gelten lassen — das betone ich nochmals — für das Stadium der Degeneration, in welchem die Fettkörnchen noch klein sind, sobald sie sich der Grösse rother Blutkörperchen irgendwie nähern, so wird die Beurtheilung der Verhältnisse sehr schwierig, namentlich wegen der Schwellung der Theile. Passende Lebern erhält man von Kaninchen, die stark gehungert haben, nach etwa 10 Stunden; fette Thiere können schon zu dieser Zeit einen hochgradigen Fettgehalt erlangen. Ebenso will ich mich dagegen verwahren, als ob ich sagte, es läge alles Fett im intercellulären Gewebe. Wie man sieht, ist das schwer zu entscheiden. Ist die Maceration, wie nach der letzten Methode selbst sehr vollkommen, so kann man doch schwer das bestimmt sagen, ob das restirende Fett alles ist, was vorhanden war, und wenn es sicher ist, dass Fett verloren gegangen ist, ob dies den entfernten Leberzellen angehörte, oder ob nicht auch zugleich von den bindegewebigen Elementen verloren gegangen. Aus einfach isolirten Leberzellen irgendwie ein Urtheil zu entnehmen, ist aber gleichfalls nicht gestattet: man weiss nie, ob und wie viel von den bindegewebigen Ausläufern ihnen adhärirt.

Ich verweise, um ein Urtheil über die Entwicklung solcher Bindegewebszellen zu verschaffen, auf die Abbildung, welche Boll (l. c.) von diesen Verhältnissen giebt: seine Auffassung möchte mit

<sup>1)</sup> Solche Bilder eignen sich auch gut, um die Lagerung der Sternzellen ausserhalb der Capillaren zu sehen: sie umgreifen oft halbmondförmig das Capillarlumen.

der, welche ich aus dieser Untersuchung gewonnen habe, ziemlich übereinstimmen. Nun wollen wir uns zur Betrachtung der zweiten Form wenden, unter welcher Fett in der Leber auftritt, der sogenannten Fettinfiltration. Wie verhalten sich hierbei die Sternzellen: wenn also der Gehalt des Blutes an Fett vermehrt wird, das überschüssige auch in der Leber abgelagert wird? Ich habe zu diesem Zweck Kaninchen mit Oel gefüttert. Mit Sicherheit so eine Fettleber herzustellen, namentlich eine beginnende, nach einmaliger Fettfütterung und kurzer Verdauung, ist gewiss nicht leicht. Man ist zu wenig in Gewissheit darüber, wie weit das eingegebene Oel vom Thier verdaut wird. Dennoch sind mir Fälle vorgekommen, in welchen nach Eingabe von Oel der Fettgehalt der Leber zweifellos über das Normale hinaus vermehrt war. Auch hier waren die Sternzellen allein oder vorwiegend betroffen: die Bilder einer beginnenden Degeneration ganz ähnlich, so dass eine weitere Schilderung unnöthig erscheint.

Es scheinen in der That diese Zellen mit der Transsudation aus dem Blute in Beziehung zu stehen. Wir kennen von ihnen schon eine weitere Eigenschaft, namentlich seit den Untersuchungen von Ponfick<sup>1)</sup>: sie sind es, welche den in das Blut infundirten Zinnober aufnehmen. In gleicher Weise nehmen sie auch im Körper gebildetes Pigment auf, wenigstens bei der Melanose der Leber der Batrachier<sup>2)</sup>. So denke ich mir, dass sie bei der fettigen Degeneration ebenfalls eine Ablagerungsstätte für transsudirte Stoffe abgeben: mögen diese nun schon in Fetten bestehen, oder in einer andersartigen Substanz mit nachträglicher Umwandlung zu Fett. Dass diese Zellen ihr Protoplasma selbst gleich beim Beginn des Prozesses in Fett umsetzen, scheint doch schwer verständlich. Es spricht dagegen schon die schnelle und allgemeine Verbreitung, und wäre es ferner auch nicht erklärlich und durch keine That- sache irgendwie wahrscheinlich gemacht, dass gerade diese Zellen einer Ernährungsstörung eher unterliegen sollten, als die Leberzellen. Nehme man hierzu noch das ganze Verhalten des Organs zumal bei vorgeschrittenem Prozess: die starke Schwellung, die Zunahme des Gewichtes, beides sicher nicht durch Vermehrung des

<sup>1)</sup> Ponfick, Dieses Archiv Bd. 48. S. 1.

<sup>2)</sup> Eberth, Schultze's Archiv Bd. III. S. 423.

Blutgehaltes bedingt, Alles spricht für ein Hinzukommen von Substanz, für eine Ablagerung aus dem Blute.

Schon im Eingang habe ich der Untersuchung einer Reihe von menschlichen Lebern Erwähnung gethan, welche gleichfalls eine Füllung der Sternzellen allein oder wesentlich mit Fett ergeben hatte. Eine Verallgemeinerung will ich aus den Ergebnissen noch nicht ziehen. Nur so viel habe ich gefunden, dass gerade bei acuten fieberhaften Krankheiten, Puerperalfieber, Pneumonie, dann auch bei Verblutungen diese Art der Fettablagerung vorkommt. Zugleich mit den Leberzellen fand ich das intercelluläre Gewebe auch bei Kindern mit Fettkörnchen durchsetzt, welche todgeboren waren, überhaupt post partum keine Nahrung aufgenommen hatten. Hier tritt, wie auch in den Nieren, das Bindegewebe den epithelialen Elementen gegenüber im Ganzen noch stark in den Vordergrund.

Zum Schlusse will ich noch einige Worte über die Literatur dieses Gegenstandes hinzufügen: denn diese ist so gering, dass einige Worte sie erschöpfen. Die einzige Angabe über Vorkommen von Fett im intercellulären Gewebe der Leber finde ich in der vorläufigen Mittheilung von Saikowsky: „Zur Frage über die Arsenwirkung auf den Organismus“<sup>1)</sup>, und auch hier kann ich nur vermuthen, dass es sich um gleiche Dinge gehandelt hat. Ich führe die Stelle wörtlich an: „Hie und da waren zwischen den Zellereihen ziemlich grosse, dendritische Streifen zu bemerken — wahrscheinlich Lymphgefässe —, weil diese Streifen die Blutgefässe der Leber umgaben und eine grosse Menge von Fetttröpfchen enthielten“. Merkwürdiger Weise geschieht in der ausführlichen Abhandlung<sup>2)</sup> dieser Sache nicht mehr Erwähnung.

Weitere Angaben sind mir in der Literatur nicht begegnet.

<sup>1)</sup> Saikowsky, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1865. No. 23.

<sup>2)</sup> Saikowsky, Dieses Archiv Bd. 34. S. 73.