

80. R. Virchow, Die Cellularpathologie. IV. Auflage. Berlin. 1871.
81. F. Vorbach, Eosinophile Zellen bei Gonorrhoe. Inaug.-Diss. Würzburg. 1895.
82. C. Weigert, Die Virchowsche Entzündungstheorie und die Eiterungslehre (Zur Abwehr gegen Prof. Grawitz). Fortschritte der Medizin. Bd. 7. S. 601. 1889.
83. Derselbe, Entzündung. Eulenburgs Realencyklopädie der gesamten Heilkunde. Bd. IV. S. 644. Wien und Leipzig. 1880.
84. J. Weiss, Beiträge zur Entzündungslehre. Eine histologische Studie. Leipzig und Wien. 1893.
85. A. Wolff, Die eosinophilen Zellen, ihr Vorkommen und ihre Bedeutung. Zieglers Beitr. Bd. 28. S. 150. 1900.
86. K. Yamagiva, Zellenstudien an der gereizten Hornhaut. Dieses Arch. Bd. 137. S. 77. 1894.
87. J. Zappert, Über das Vorkommen der eosinophilen Zellen im menschlichen Blut. Zeitschr. für klin. Medizin. Bd. 23. S. 227. 1893.
88. E. Ziegler, Historisches und Kritisches über die Lehre von der Entzündung. Zieglers Beitr. Bd. 12. S. 152. 1892.
89. Derselbe, Lehrbuch der allg. und speziellen pathol. Anat. Erster Band. Jena. 1901.

---

## VIII.

# Über Lipämie und Cholesterämie, sowie über Veränderungen des Pankreas und der Leber bei Diabetes mellitus.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bonn.)

Von

Dr. med. Bernhard Fischer,

ehemaligem Assistenten am Institut, jetzigem Assistenzarzt an der  
Kgl. Universitätsklinik für Hautkrankheiten zu Bonn.

(Hierzu Taf. III u. IV.)

(Schluß.)

---

Die Nieren (Taf. III u. IV) wurden makroskopisch (s. Sektionsprotokoll) als groß, blutreich und trübe geschildert. Mit Osmiumsäure färbt sich sowohl in den Blutgefäßen wie in den Epithelien der Harnkanälchen nur sehr wenig Fett, während bei Sudanfärbung ein außerordentlicher Fettreichtum hervortritt. Die Kapillaren sind stellenweise so sehr mit Fett angefüllt, daß man ein Injektionspräparat vor sich zu haben glaubt. Die

Epithelien der geraden und gewundenen Harnkanälchen zeigen das Bild der trüben Schwellung, stellenweise verbunden mit Kerntod. Ihr basaler Saum ist regelmäßig von feinen Fetttröpfchen durchsetzt (Taf. III, Fig. 2) und diese geringe Fettmetamorphose setzt sich auf die Sammelkanälchen fort. Die Kapillaren sind durchweg sehr weit, und bei Gieson-Färbung tritt eine gleichmäßige, über die ganze Niere ausgebreitete und starke Verdickung der Kapillärwände hervor.

Die Veränderungen der Nieren bei Diabetes bestehen nach Senator (S. 145) und Hansemann in Hyperämie und ausgehnter gleichmäßiger Fettdurchsetzung der Harnkanälchenepithelien, ohne Kernveränderung. Dieselben Veränderungen — stellenweise allerdings schon bis zur Kernnekrose fortgeschritten — finden wir in unserem Falle; wir können dieselben kurz als beginnende parenchymatöse und fettige Degeneration der Nierenepithelien bezeichnen. Die eigentümlichen, einreihigen, perlschnurartigen Säume von Fetttröpfchen an der Basis der Epithelien finden sich in der ganzen Niere, auch ohne daß gleichzeitig Kernveränderungen vorhanden sind, und sie sollen nach Fichtner, Beneke und Hansemann dem Diabetes eigentümlich sein. Es ist aber schon durch von Freedon nachgewiesen worden, daß die fettige Entartung der Nierenepithelien stets in der Weise beginnt, daß basale Fetttröpfchenreihen in den Zellen entstehen. Glykogene Degeneration der Epithelien in den Henleschen Schleifen, die bei Diabetes häufig gefunden wird (Ehrlich, Straus, Marthen), konnte ich in unserem Falle nicht nachweisen. Zuletzt möchte ich aber nicht versäumen, auf den erwähnten Befund einer starken, die ganze Niere gleichmäßig betreffenden Verdickung der Kapillärwände in unserem Falle noch besonders hinzuweisen. Auch diese Erscheinung ist nur an guten Giesonpräparaten, hier aber sehr deutlich zu erkennen, bei anderen Färbungen entgeht sie fast vollständig der Beobachtung. Im übrigen sind Wucherungen des Bindegewebes oder interstitielle Entzündungsherde in der Niere nicht vorhanden. Von anderen Autoren sind bei Lipämie nur die schon oben angeführten Veränderungen der Nieren, insbesondere Epithelnekrosen beobachtet worden.

Die Hoden zeigen kaum Abweichungen. Die Epithelien der Hodenkanälchen enthalten ebensoviel Fetttröpfchen wie in der Norm und es ist bemerkenswert, daß sich dieselben ausnahmslos primär mit

Osmiumsäure schwärzen. Kleine kapilläre Blutungen im linken Hoden sind bereits erwähnt. Sehr schön und an vielen Stellen zeigt das Hodenbindegewebe die Durchsetzung mit zartesten Fetttropfchen (Taf. III, Fig. 4).

Der Darm bietet — abgesehen von sehr großem Fettreichtum der Zottengefäße —, keine Veränderungen. In den Epithelien der Darm-schleimhaut hie und da ein Fetttropfchen.

Auch im Gehirn und Rückenmark waren die Kapillaren reichlich mit Fett angefüllt. Im übrigen habe ich Veränderungen hier nicht gefunden.

Die Untersuchung der willkürlichen Muskeln ergab sehr interessante Resultate. Die Querstreifung derselben ist meist gut erhalten, an anderen Stellen ist dieselbe undeutlich und verwischt. Die Muskelfasern zeigen im allgemeinen nur wenig Fettkörnchen in die Muskelsubstanz eingestreut. Ziemlich gleichmäßig zwischen den übrigen Fasern zerstreut finden sich nun aber Muskelfasern, die hochgradige Veränderungen aufweisen. Die Querstreifung ist zwar auch hier erhalten, aber bei genauerem Zusehen bemerkt man, daß diese Querstreifung hier fast ausschließlich bedingt ist durch sehr regelmäßig angeordnete, zahllose feine Fetttropfchen, unter denen nur selten etwas größere hervortreten. Es macht den Eindruck, als habe sich die anisotrope Substanz allein mit Fetttropfchen vollgesogen, bzw. sei allein fettig degeneriert (vgl. Taf. III, Fig. 5). Wir haben hier also zweifellos das Bild der beginnenden, fleckweise auftretenden, sogenannten fettigen Degeneration der Körpermuskulatur vor uns. (An der glatten Muskulatur, z. B. des Darmes habe ich in unserem Falle ähnliches nicht gesehen.) Dabei zeigen jedoch die Muskelkerne, wie sich aus Sublimat-Pikrinsäure-Alkohol-Präparaten ergibt, keinerlei Abweichungen von der Norm.

Derartige fettige Degeneration der Körpermuskulatur ist sonst bei Diabetes, soweit ich aus der Literatur ersehen kann, nicht beobachtet. Die Muskulatur wird nur oft als trocken, welk und blaß beschrieben. Auch bei Lipämie finde ich Veränderungen der Muskulatur in der Literatur nicht angegeben.

Fassen wir nunmehr nach genauerer Betrachtung der Untersuchungsergebnisse die Einzelheiten unseres Falles zu einem Gesamtbilde zusammen, so müssen wir zunächst feststellen, daß die poliklinische Beobachtung das Vorhandensein einer recht schweren Form von Diabetes mellitus nachgewiesen hat. Es ist nicht nur der Zuckergehalt des Urins ein hoher, sondern derselbe

bleibt auch durch geeignete Diät völlig unbeeinflusst. Hierzu kommt noch das jugendliche Alter des Kranken, der bei Beginn des Leidens erst das 26. Lebensjahr erreicht hatte. Nachdem dieser schwere Diabetes von dem Patienten fast 2 Jahre lang leidlich ertragen worden ist, gesellt sich ihm die Lipämie hinzu. Wie lange vor dem Tode dieselbe bestanden hat, können wir allerdings nicht feststellen. Sicher beobachtet ist die Lipämie am Augenhintergrunde schon 16 Tage vor dem Tode, aber wir dürfen vielleicht nach dem oben S. 37 Gesagten ihren Beginn spätestens auf den Eintritt der Augenstörungen setzen, d. h. also etwa 4 Wochen vor dem Tode. Denn eine andere Erklärung für das Zustandekommen der Amblyopie als die an der Netzhaut schon während des Lebens so schön sichtbare Blutveränderung ließ sich nicht ausfindig machen. Insbesondere sei noch betont, daß auch die histologische Untersuchung der Bulbi (Dr. Reis) weder an der Netzhaut noch am Sehnerven irgendwelche Veränderungen aufdecken konnte. Ein Beweis ist das zwar nicht, da in seltenen Fällen bei Diabetes auch ohne gleichzeitige Lipämie „dauernde und meist unheilbare Amblyopie mit allmählichem Übergang zu progressiver Atrophie des Sehnerven“ (Senator, S. 173) beobachtet worden ist. Allerdings finden sich in diesen Fällen fast stets materielle Veränderungen vor (vgl. Groenouw und Uhthoff). Es ist bisher in der Literatur erst ein Fall bekannt, in dem die lipämische Beschaffenheit des Blutes im Augenspiegelbilde zu Tage trat. Starr und Heyl beobachteten in einem Falle von diabetischer Lipämie — wiederholte Untersuchungen intra vitam ergaben die Anwesenheit von reichlich Fett im Blut —, daß schon während des Lebens bei der ophthalmoskopischen Untersuchung die abnorme Blutmischung sich durch gleichmäßig hell-lackfarbened Aussehen des Blutes in den Gefäßen, durch blaßrosafarbene und nicht voneinander differierende stark verbreiterte Netzhautvenen und -arterien sowie endlich durch auffallend helle Färbung des gesamten Augenhintergrundes kennzeichnete.

Sonstige klinische Erscheinungen, die mit Sicherheit auf die Lipämie bezogen werden könnten, hat unser Patient nicht dargeboten. Er klagte zwar auch über sehr große Schwäche und Müdigkeit, wie dies auch sonst bei Lipämie (auch ohne

gleichzeitigen Diabetes) fast stets beobachtet worden ist, aber wieviel hiervon dem schweren Diabetes, wieviel der Lipämie zur Last fällt, wird niemand entscheiden wollen.

Sechszehn Tage lang blieben in unserem Falle die Amblyopie und das eigentümliche Netzhautbild unverändert, da machte ein über Erwarten schnell einsetzendes und verlaufendes Koma dem Leben des erst 28 jährigen Kranken ein Ende. Während dieses Komas wurde bereits der hochgradige Fettgehalt des Blutes mikroskopisch festgestellt.

Die Sektion deckte zunächst den ganz abnormen Blutbefund auf, der dann weiter durch die chemische Untersuchung vervollständigt wurde: Armut des Blutes an Wasser, großer Reichtum an Fett, Cholestearin und anorganischen Salzen. Der hierbei gefundene abnorm niedrige Eiweißgehalt wies auf eine zugleich bestehende Anämie hin. Dies fand durch die histologische Untersuchung seine Bestätigung, indem die Ablagerung von Blutpigment in der Leber und vor allem in der Milz uns zeigten, daß eine große Menge roter Blutkörperchen zu Grunde gegangen sein mußten. Es ist schon wiederholt bei Diabetes eine sehr auffallende hochgradige allgemeine Hämochromatosis beobachtet worden (Bronzediabetes, vgl. z. B. die Arbeit von Anschütz), doch ist dieselbe in unserem Falle so gering, daß man in der Pigmentablagerung höchstens den ersten Ansatz zu dieser Abart des Diabetes erblicken könnte. Die histologische Untersuchung stellte dann ferner eine Durchsetzung fast aller Körperzellen mit Fetttröpfchen fest (ohne gleichzeitige Kernveränderungen!), sowie eine geringe parenchymatöse Degeneration der Nieren, und endlich hochgradige Veränderungen des Fettgewebes, der Leber und des Pankreas.

Unter Zugrundelegung all dieser zahlreichen aufgefundenen Tatsachen dürfen wir uns nunmehr wohl die Frage vorlegen, wie können wir uns das Zustandekommen der Lipämie in unserem Falle erklären.

Hier muß ich zunächst kurz die Erklärungsversuche der früheren Bearbeiter dieser Frage durchgehen.

Wie schon erwähnt, waren zahlreiche ältere Beobachter geneigt, alle Fälle von Lipämie durch zu reichliche Fettnahrung

zu erklären.<sup>1)</sup> Daß dies für die genuine Lipämie nicht zutrifft, liegt auf der Hand. Auch Hoppe-Seyler macht diese Annahme, indem er sagt (2, S. 433): „Auch bei Diabetikern ist das Blutserum gewöhnlich sehr weißlich-trübe, offenbar weil diese Kranken sich fast immer in der Verdauung befinden.“ Ihm entgegenet schon Ebstein mit Recht (1, S. 180): „Man kann das schon deshalb nicht für alle Fälle als richtig anerkennen, weil dieser Fettgehalt des Blutserums bei Diabetikern in dem hohen Grade . . . weder bei allen Diabetikern noch zu allen Zeiten der Krankheit auftritt, sondern besonders in so vorgeschrittenen und schweren Fällen und in solchen Stadien des Prozesses, wo von einer Polyphagie und einer fortwährenden Verdauung füglich nicht die Rede sein kann.“ Diesem schließt sich Naunyn (S. 239) völlig an und setzt noch hinzu: „Der eben erwähnte Hund mit Lipämie und 12,3 pCt. Fett hatte seit 24 Stunden nichts gegessen . . .“

Das Blutfett selbst leiten die meisten älteren Autoren aus dem Chylus ab.<sup>2)</sup>

Die Potatoren-Lipämie haben die Autoren fast allgemein (Wagner) durch eine verminderte Verbrennung des Fettes im Körper erklärt unter Hinweis auf die erwiesene fettsparende Wirkung des Alkohols. Frank hingegen sucht die Lipämie nach Alkoholmißbrauch durch eine Hemmung der Gallensekretion infolge der bei Potatoren so häufigen Leberkrankheiten zu erklären. Der Widerlegung dieser Ansicht durch Wagner (s. diesen) möchte ich nur noch hinzufügen, daß dann doch zunächst einmal die Hemmung der Gallensekretion nachgewiesen werden müßte, ja es fehlt sogar jedes Anzeichen dafür (Ikterus, Verdauungsstörungen, Farbe des Kotes). Auch andere Lipämien als die durch Potatorium hervorgerufene wollen einige (schon Kastner z. B.) durch verminderte Verbrennung des Fettes erklären. Das ist allerdings richtig, denn wenn das Fett ver-

<sup>1)</sup> Hier sei übrigens auch folgende merkwürdige Angabe von Kastner (S. 48) erwähnt: „Übrigens soll hiermit nicht behauptet werden, daß nur hydrocarbonreiche Nahrungs- und Tränkungsmitel die Fettanhäufung begünstigen; denn, abgesehen davon, daß z. B. Schwefelstib (roher Spießglanz) . . . das Fettwerden auffallend fördert, so weiß man auch aus Marcets Versuchen, daß Fleischgenuß bei

brannt oder abgelagert würde, dann wäre es nicht mehr im Blute vorhanden; aber die Hauptfrage lautet eben, warum das nicht geschieht. Auch die Annahme einer vermehrten Fettaufnahme in das Blut als Erklärung für die genuine Lipämie ist mehr eine Umschreibung der Tatsache als eine Erklärung, denn die genuine Lipämie entsteht ja im Gegensatz zur Mästungslipämie gerade ohne absonderlich große Nahrungszufuhr. Wenn Wagner (S. 19) sagt: „der menschliche Organismus besitzt gewisse Schutzmittel gegenüber der Nahrung von Eiweiß und Kohlehydraten, welche die übermäßige Aufnahme derselben ins Blut verhindern; so ist die Darmwand gewissermaßen eine Schleuse für Albumosen und Peptone, die Leber ein Reservoir für den Zucker. Solche Schutzmittel gibt es nicht dem Fette gegenüber im menschlichen Organismus“, so sind diese Ansichten meines Erachtens durch nichts zu stützen. Auch Fett nimmt der Darm keineswegs in unbegrenzter Menge auf und Fettreservoir besitzt der Körper in Hülle und Fülle, fast das gesamte lockere Bindegewebe! Es besteht eben in der Norm ein Gleichgewicht zwischen Fettaufnahme und Fettverbrennung, bzw. -ablagerung, so daß das Blut stets nur minimale Mengen von Fett enthält. Die Störung dieses Gleichgewichts zeigt sich uns als Lipämie. Es ist folglich auch keine Erklärung, wenn Gumprecht schreibt: „Wird dieses Gleichgewicht gestört, so tritt eine Lipämie ähnlich wie sonst eine Glykosämie ein, nur daß eine Störung der an und für sich laxeren Fettregulation eine weit weniger schwere Bedeutung hat, als die Zuckerkrankheit. Es kommt dazu, daß in der Lipämie, soweit bisher bekannt, immer nur eine vorübergehende Krankheit gegeben ist, die gelegentlich wohl ein schwaches Individuum dahinrafft, meist aber bald verschwindet. Die Lipämie ist also ein Analogon nicht des Diabetes, sondern der Glykosurie.“ Diesen Vergleich

3 Diabetikern, desgleichen bei Hunden, fetthaltiges Blut erzeugte; was bei Pflanzennahrung nicht der Fall war; Schweiggers Journ. XXII, 451.“ Leider war mir diese Mitteilung von Marcet nicht im Original zugänglich. Ich kann sie mir kaum anders als durch einen Fehler in der Beobachtung (vgl. bes. auch Bleibtren) erklären.

<sup>2)</sup> van Swieten, Lower, Virchow u. a.

der Lipämie mit der Glykosurie halte ich für nicht angängig. Nicht deshalb ist die Lipämie eine leichtere Erkrankung als der Diabetes, weil sie nur der Glykosurie entspricht, sondern deshalb, weil das Fett durch die Nieren überhaupt nicht ausgeschieden wird. Würden beim Diabetes die Nieren den Blutzucker nicht ausscheiden, so wären die Folgen der Erkrankung für den Organismus nicht schlimm. Das zeigen die Befunde bei Vögeln, denen das Pankreas total entfernt ist.<sup>1)</sup> Sie erleiden hierbei dieselben Stoffwechselstörungen wie Hund, Kaninchen u. s. w. und haben ebenfalls hochgradige Hyperglykämie, da aber ihre Nieren keinen Zucker ausscheiden, so verbrennen sie denselben trotz der Stoffwechselanomalie und erleiden deshalb auch keine Verluste.

Zwar ist angeblich zweimal auch bei Lipämie geringe Fettausscheidung im Urin gesehen worden<sup>2)</sup>, aber eine solche scheint — falls es sich nicht um Beobachtungsfehler handelt — doch außerordentlich selten zu sein und selbst bei dem höchsten bisher je beobachteten Fettgehalt des Blutes — in unserem Falle — haben wir keine Spur Fett im Urin gesehen. (Die wenigen Fettkörnchen in den Harnzylindern stammten natürlich von fettig degenerierten Nierenepithelien und haben mit der Lipämie an und für sich nichts zu tun.) Übrigens findet sich bei richtiger Chylurie keine Lipämie.<sup>3)</sup> Will man also überhaupt einen Vergleich ziehen, so muß man sagen, daß die Lipämie weder dem Diabetes, noch der Glykosurie entspricht, sondern daß sie höchstens der Hyperglykämie an die Seite gestellt werden kann.

Andere suchten nun den Grund der Fettansammlung im Blute in mangelhafter Sauerstoffaufnahme und begründeten dies mit dem Vorkommen der Lipämie bei Pneumonie, Phthise, Dyspnoë. Wagner (S. 21) sagt: „Wir müssen eine Funktionsstörung der das Fett verbrennenden oder aufspeichernden Zellen annehmen. Wo der Ort dieser Zellen ist, d. h., wo im Organismus die Fettverbrennung statthat, wissen wir noch nicht.“ Ich glaube demgegenüber, daß wir heute ebensowenig mehr nach

<sup>1)</sup> Weintraud, Kausch.

<sup>2)</sup> Rösch, Riecke.

<sup>3)</sup> Bayer, Eggel.



dem Ort der Fettverbrennung, wie nach dem der Wärmebildung im Organismus suchen. Jede Zelle entnimmt unter normalen Verhältnissen dem Blut die ihr nötigen Nahrungsstoffe, also auch das Fett. Die Annahme, daß eine verminderte Fähigkeit der Zellen, das Fett zu verbrennen infolge mangelnder Oxydation die Ursache der Lipämie sei, macht auch Virchow.

Ebenso nehmen Heyl und Degenhardt eine gewisse Insuffizienz der Gewebe für die Umsetzung, bzw. Verbrennung des dem Blute durch den Chylus zugeführten Fettes an, leiten also das Blutfett aus dem Nahrungsfett ab. Graupner nimmt in seinem Falle, — wie ich glaube mit Recht —, an, daß das Blutfett aus dem Fett des Körpers herstamme. Er fand nämlich auch die von mir (s. o. S. 62) in unserem Falle beschriebenen Veränderungen des Fettgewebes und starken Schwund des Panniculus adiposus.

Coats nimmt an, daß die Fettausscheidung plötzlich im Blutserum vor sich gehe und daß das Fett hierbei sich aus dem Zucker des Blutes bilde, eine Annahme, in der ihm bisher wohl niemand gefolgt ist. Coats glaubt deshalb auch, daß die Lipämie baldigen Tod zur Folge habe. Dem widersprechen zahlreiche Krankenbeobachtungen und Hertz sagt (S. 371): „Jedenfalls scheint ein besonderer Nachteil aus dem Vorhandensein des vermehrten Fettgehaltes des Blutes für das betreffende Individuum nicht zu erwachsen, da die sämtlichen, zum Teil schweren Fälle von Pneumonie, bei welchen die Komplikation beobachtet wurde, in Heilung ausgingen, der Zustand endlich ohne intensive Beschwerden monatelang ertragen wurde.“ Ihm schließt sich Wagner mit den Worten an (S. 22): „Die Prognose der Lipämie ist gut; Fettblut hat wohl noch nie selbständig zum Tode geführt.“

Naunyn nimmt gestörte Zersetzung (Oxydation) als Ursache der Lipämie an.

Ganz abweichend von all diesen Ansichten ist die Annahme Ebsteins, daß das Blutfett durch fettige Degeneration verschiedener Gewebe, vielleicht des Blutes selbst (vgl. Coats) entstehe. Er sagt darüber (2. S. 584): „. . . Die Quelle für die Lipämie . . . Nach der Lage der Sache können wir dieselbe wohl in dem Blute selbst suchen, da sich . . . in den weißen Blutkörperchen

selbst Fettkörnchen fanden . . .“ Diese Theorie halte ich keineswegs für genügend begründet. Wenn sich auch ab und zu Fettkörnchen in den Leukocyten finden — es wäre wunderbar, wenn das bei der Lipämie nicht der Fall wäre —, im allgemeinen sind die Leukocyten bei der Lipämie jedenfalls arm an Fetttröpfchen — selbst bei dem hohen Blutfettgehalte in unserem Falle — und von fettigem Zerfall derselben kann keine Rede sein. So enorme Mengen von Fett wie in unserem Falle können doch auch unmöglich von den Leukocyten geliefert werden.

Fraser und Logan sehen in den albuminösen Bestandteilen des Blutes die Quelle des Fettes.

Zaudy erwägt vier Möglichkeiten des Zustandekommens der Lipämie. Er schreibt (S. 304): „Bald scheint eine dauernde Steigerung der Fettzufuhr, bald eine Nichtverbrennung des in normaler Menge eingenommenen Fettes, bald ein gesteigerter Zerfall von Körperfett, bzw. eine Abgabe in das Blut das wesentliche Moment zu sein . . . Zu diesen drei Punkten kommt aber noch ein weiterer . . . Es fragt sich nämlich, ob eine Lipämie infolge abnorm starker, fettiger Degeneration von Körperzellen entstehen kann.“

Wir sehen, der Erklärungsversuche und Theorien sind viele, aber ich glaube, keine kann uns so recht befriedigen oder von ihrer Richtigkeit überzeugen. Es sind im Grunde nur ganz allgemeine Vorstellungen, und darüber hinaus sind bisher keine Angaben über die Genese der Lipämie gemacht worden. Gestützt auf eine Reihe physiologischer Arbeiten der letzten Jahre, und auf die in unserem Falle angestellten Untersuchungen glaube ich nun aber doch in der Erklärung der Lipämie einen Schritt weiter gehen zu können.

In erster Linie möchte ich hervorheben, daß der Frage nach der Herkunft, der Quelle des Fettes zunächst eine nur untergeordnete Rolle zuzuerkennen ist. Wir müssen hier vor allem mit zwei Möglichkeiten rechnen. Entweder wird dem Blute aus dem Körperfett oder Nahrungsfett (letzteres wohl nur bei der Mästungslipämie) abnormerweise so viel Fett zugeführt, daß die normal arbeitenden Organe es weder alles verbrennen noch ablagern können, oder der Stoffwechsel der Körperzellen ist so geschädigt, daß sie nicht mehr imstande sind, das von

dem Blute ihnen in normaler Weise zugeführte Fett aufzunehmen oder zu verbrennen.

Nehmen wir nun z. B. in unserem Falle eine dieser Möglichkeiten — ganz gleich welche — als Ursache der Lipämie an. Der Kranke hatte schon viele Tage vor dem Tode die Lipämie. Er nahm aber trotzdem Butter, Milch u. a. in reichlicher Menge zu sich, ohne daß Verdauungsstörungen bemerkt wurden. Aus dem Sektionsprotokoll ist auch zu ersehen, daß der Darminhalt keinerlei abnorme Farbe oder Beschaffenheit darbot, trotzdem der Kranke als letzte Nahrung reichlich Milch zu sich genommen hatte. Das zeigt, daß die Fettresorption im Darne bis zum Tode kaum eine wesentliche Störung erlitten haben kann. (Dies ist auch von Zaudy bei Lipämie festgestellt worden.) Trotz der hochgradigen Lipämie führte also der Patient dauernd noch Fett dem Blute zu. Folglich stammte ein Teil des Blutfettes sicherlich aus der Nahrung. Ferner hat er aber, das zeigt der makroskopische und mikroskopische Befund des Fettgewebes, auch sehr viel Körperfett eingeschmolzen, d. h. dem Blute zugeführt, also stammt zweifellos ein anderer Teil des Blutfettes aus dieser Quelle. Mit anderen Worten: Ist einmal die Ursache für die Retention des Fettes im Blute gegeben, dann wird eben alles dem Blute zugeführte Fett (oder der größte Teil desselben) — ganz gleich, aus welcher Quelle es stammt — im Blute zurückgehalten. Die Hauptfrage lautet also, wodurch ist diese Fettretention im Blute bedingt. Erst in zweiter Linie kommen wir dann zu der Frage nach der Fettquelle, die ja eben eine verschiedene sein muß.

Was nun die oben angeführten Erklärungsversuche anbetrifft, so haben dieselben, wie mir scheint, durchweg auf zwei Punkte zu wenig Rücksicht genommen und zwar

1. auf die physiologischen Verhältnisse (Verschiedenheiten des Blutfettgehaltes in der Norm, Resorption und Assimilation der Fette, Fettspaltung im Blute).

2. auf die Ergebnisse der Tierversuche.

Allerdings kostet das Eindringen in die hier in Betracht kommenden, komplizierten und zum Teil noch sehr unklaren physiologischen Verhältnisse viel mühevollen Arbeit, denn die

Literatur ist außerordentlich umfangreich und zerstreut (die wichtigeren Arbeiten finden sich am Schlusse dieser Abhandlung zusammengestellt), aber daß dies nötig und von Vorteil ist, werden die folgenden Zeilen zeigen.

Was zunächst die physiologischen Verhältnisse anbetrifft, so lauten die Angaben über den normalen Fettgehalt des Blutes sehr verschieden. Die ersten, die überhaupt Fett im Blute vorfanden, waren, soweit ich feststellen konnte, Hewson; Lecanu, Vauquelin, Christison, Chevreul, Gmelin und Gugert. Lecanu fand im normalen Blut 0,373—0,657 pCt. Fett. Röhmnn und Mühsam fanden als höchsten Fettgehalt des Blutes 0,965 pCt., als niedrigsten 0,668 pCt. Nasse bestimmte die Fettmenge im normalen Serum auf 0,5—1,0 pCt. Kane gibt 1,6—2,0 pCt., Lecanu einmal gar 2,08 pCt. an, während nach Landois das normale Plasma und Serum nur 0,1—0,2 pCt. neutrale Fette (Stearin, Palmitin, Olein) in Form mikroskopisch kleinster Tröpfchen enthalten.

Weitere Angaben über den normalen Fettgehalt des Blutes machen Becquerel und Rodier: 0,05—0,4 pCt., von Jacksch: 0,05—0,16 pCt., Hoppe-Seyler bis zu 0,8 pCt., Méhu im Hundeblut 2 pCt. (?), bei Phosphorvergiftung 3 pCt., Kumagawa und Kaneda: 0,22 pCt., Engelhardt: 0,101—0,273 pCt., im Durchschnitt 0,194 pCt., Bornstein: 0,562—1,096 pCt. Mit Recht führt Bönninger diese verschiedenen Angaben auf die Verschiedenheit und zum Teil große Unzuverlässigkeit der Untersuchungsmethoden zurück. Die weitere Vervollkommenung der Methode der Fettbestimmung verdanken wir vor allem Pflüger und seinen Schülern Dormeyer und Nerking. Dormeyer wies nach, daß vor allem die Extraktion der getrockneten und pulverisierten Organe mit Äther viel zu niedrige Werte für den Fettgehalt gibt. Schulz führte denselben Nachweis für die Fettbestimmung am getrockneten Blut.

Behandelt man den Rückstand mit Alkohol, so läßt sich noch weiter eine erhebliche Menge Ätherextrakt aus demselben gewinnen. Völlig sicher, alles Fett erhalten zu haben, ist man aber erst, wenn man der Ätherextraktion eine Pepsinsalzsäureverdauung vorausschickt.

Cohnstein und Michaëlis endlich wiesen nach, daß die

Lipolyse (s. unten) eine Quelle erheblicher Fehler bei der Bestimmung des Blutfettgehaltes darstellen könne. Bönninger bestimmte nun den Fettgehalt des Blutes mit genaueren Methoden und fand bei Carcinoma oesophagi 1,4 pCt., Diabetes 0,95 pCt., Sublimatvergiftung 0,85 pCt., Nephritis 1,1 pCt., Tabes 0,89 pCt., bei verschiedenen anderen Krankheiten 0,735—1,07 pCt. Er zieht aus seinen Analysen den Schluß, „daß der Fettgehalt des menschlichen Blutes ziemlich konstant ist und zwar normal zwischen 0,75 und 0,85 liegt“. Engelhardt fand bei hochgradiger Kachexie (Phthise, Karzinom) im Blute 0,112—0,289 pCt. Fett. Aus all diesen Analysen dürfen wir, wie mir scheint, den Schluß ziehen, daß der Fettgehalt des Blutes normalerweise unter 1 pCt. liegt.

Es fragt sich nun, welche Momente schon physiologischerweise eine Änderung des Fettgehaltes im Blute bedingen. Man könnte zunächst vermuten, daß gesteigerte Fettzufuhr auch den Fettgehalt des Blutes erhöht, ja es ist dies auch von einigen behauptet worden. Aber aus den Versuchen von F. Hoffmann, Bornstein, Munk und O. Frank geht mit Sicherheit hervor, daß selbst bei äußerster Fettzufuhr (bei Hunden wenigstens) keine wesentliche Erhöhung des Fettgehaltes im Blute eintritt, daß also „das resorbierte und mittels des Chylusstromes ins Blut ergossene Nahrungsfett nicht lange im Blute verweilt, sondern letzterem von den Geweben schnell entzogen wird“ (Munk, S. 421). Ich möchte jedoch lieber sagen, „im Blute schnell verschwindet“, denn wir werden weiter unten sehen, daß das Blut an und für sich normalerweise „lipolytische Eigenschaften“ hat. Es hat zwar Röhrig bei einem Hunde nach mehrtägigem Fasten 0,5—0,7 pCt., nach reichlicher Fettfütterung 1,25 pCt. Fett im Blute gefunden, also eine nicht unwesentliche Steigerung. Aber aus den Versuchen und Analysen von Cohnstein und Michaëlis geht hervor, daß diese Vermehrung des Blutfettgehaltes allerdings nach reichlicher Fettzufuhr eintritt (das in den Blutstrom ergossene Chylusfett kann ja doch auch nicht momentan verschwinden), daß dieselbe aber für gewöhnlich sehr rasch, binnen wenigen Minuten wieder vorübergeht. Diese Tatsachen weisen also schon darauf hin, daß auch bei der Mästungslipämie noch andere Faktoren mit im Spiele sein müssen,

als allein gesteigerte Fettzufuhr. Daß die physiologischen Verhältnisse auch in dieser Frage sehr kompliziert liegen und noch manches der Aufklärung bedarf, geht übrigens aus den Angaben von d'Amato hervor, der auch bei reiner starker Eiweißzufuhr und noch mehr bei reichlicher Kohlehydratzufuhr — also ohne daß Fett in der Nahrung zugeführt würde — Steigerung des Blutfettgehaltes fand.

Von großer Wichtigkeit für die Beantwortung unserer Frage nach der Genese der Lipämie erscheint mir nun die sicher festgestellte Tatsache, daß der Fettgehalt des Blutes im Hungerzustande wesentlich erhöht ist. Während wir also durch reichliche Fettzufuhr den Fettgehalt des Blutes nicht für längere Zeit erhöhen können, gelingt dies gerade im Gegenteil durch Abschneidung aller Nahrungsmittel. So fanden z. B. Rollet beim Hunde nach mehrtägigem Fasten noch 0,5—0,7 pCt. Fett im Blut, Bidder und Schmidt bei einer Katze nach 18tägigem Hungern 0,47 pCt. Kumagava und Kaneda fanden bei einem Hunde, der 24 Tage gehungert hatte 0,49 pCt., bei dem während dieser Zeit gefütterten Kontrollhunde 0,22 pCt. Fett im Blute. Schulz endlich wies durch zahlreiche Analysen bei verschiedenen Tieren (Hund, Taube, Kaninchen) eine regelmäßige Steigerung des Blutfettgehaltes im Hungerzustande um 30—100 pCt. nach. Daddi schließlich stellte fest, daß der Blutfettgehalt beim Hunde in den ersten 10 Hungertagen zunimmt, um dann langsam bis zum Hungertode zu sinken (wie ja nicht anders zu erwarten war). Hiermit stimmen die Beobachtungen am Menschen überein. Der Kranke mit Oesophaguskrebs von Bönninger hatte einen sehr hohen Blutfettgehalt (1,4 pCt.), er befand sich in hochgradigem Hungerzustand; erreicht aber die Kachexie ihre höchsten Grade (vor dem Tode), so sinkt auch der Blutfettgehalt wieder (s. oben, Engelhardt).

Durch all diese Untersuchungen ist wohl mit Sicherheit erwiesen, daß im Hungerzustande Körperfett in die Blutbahn übergeht und so den Organen zugeführt wird. Wir müssen demnach annehmen, daß im Hungerzustande das Blut die Fähigkeit erlangt, das Körperfett aus den Fettdepots aufzusaugen (während es sonst gerade Fett an sie abgibt), und auch dasselbe gegenüber den Anforderungen der Gewebszellen energischer fest-

zuhalten. Was liegt da näher, als für die Erklärung der Lipämie einen solch pathologisch gesteigerten Zustand des Blutes infolge eines abnormen Hungerzustandes des Körpers anzunehmen. Vor allem für den Diabetes läge diese Annahme nahe; denn hier besteht ein sehr starker Hungerzustand des Organismus. Das wissen wir nicht nur daraus, daß die Zuckerverbrennung tatsächlich hochgradig gestört ist, sondern auch von den Kranken selbst, deren erste Klage ja so häufig das nicht zu stillende Hungergefühl ist. Es wäre dann weiter zu untersuchen, wodurch diese abnorme Bluteigenschaft im Hungerzustande bedingt ist, eine Frage, deren Beantwortung für das Verständnis der Lipämie natürlich von größter Wichtigkeit ist, denn auch beim Diabetes führt der Hungerzustand ja nur selten zu richtiger Lipämie. Aber auch für die Lösung dieser Frage scheinen mir schon Anhaltspunkte gefunden zu sein. Hürthle wies nach, daß normalerweise im Blutserum esterartige Verbindungen des Cholestearins mit Ölsäure und mit Palmatinsäure vorkommen, und gibt an, daß er diese Verbindung aus dem Blute beim Hunger in größeren Mengen gewonnen habe als aus dem normalen Blute. Demnach schreibt er dieser Verbindung eine Bedeutung im Hungerzustande zu. Man könnte also die Hypothese machen, daß beim Hunger durch den verhältnismäßig vermehrten Zerfall des Organeisweißes mehr Cholestearin als in der Norm gebildet wird, dieses mit den Fettsäuren die genannten Verbindungen eingeht und diese die Ursache dafür sind, daß im Hungerzustand das Blut mehr Fett aus den Fettdepots aufsaugt und festhält als sonst. Nach Landois (S. 73) soll überhaupt bei stärkerem Eiweißzerfall der Fettgehalt des Blutes zunehmen. Daß das Cholestearin ferner ein Produkt des Eiweißzerfalls ist, wird heute wohl allgemein angenommen.<sup>1)</sup> Mit dieser Auffassung nun würde der in unserem Falle nachgewiesene ganz abnorme Cholestearingehalt des Blutes übereinstimmen. Immerhin sind dies aber nur Hypothesen, vielleicht sind die Tatsachen auch anders zu deuten.

Bei dem Versuch einer Erklärung des Zustandekommens der Lipämie haben wir aber noch eine Reihe anderer physiologischer Tatsachen zu berücksichtigen. Zunächst gilt es hier, alles das zu überblicken, was bisher über die Fettresorption,

<sup>1)</sup> Ziegler, Munk.

-ablagerung und -zerstörung im Organismus als sichere Tatsache festgestellt ist, ein Gebiet, das leider immer noch in unendlich vielen und zum Teil grundlegenden Fragen der Aufklärung durch die Physiologen und Chemiker harrt.

Zunächst wäre von Wichtigkeit zu wissen, ob das Fett der Nahrung einen wesentlichen Einfluß auf die Zusammensetzung des Körperfetts hat. Diese Frage wird zwar von manchen verneint<sup>1)</sup>, von den meisten dagegen heutzutage bejaht<sup>2)</sup>, wenn auch mit gewissen Einschränkungen. Ihre Entscheidung ist sehr schwierig, da einerseits die Zusammensetzung des Körperfetts eine ziemlich wechselnde ist (Pflüger), andererseits wir in der Nahrung sehr verschiedene Fette aufnehmen. So fanden

Erben im menschlichen Chylusfett: 58,4 pCt. Ölsäure; 31,3 pCt.

Stearinsäure; 10,3 pCt. Palmitinsäure.

Langer im Fett des Erwachsenen: 89,8 pCt. Ölsäure; 2,04 pCt.

Stearinsäure; 8,16 pCt. Palmitinsäure (der gesamten Fettsäuren).

Lebedeff a) im menschlichen Fett vom Darm: 74,4—76,6 pCt.

Oleinsäure; 22,0—20,9 pCt. Palmitin- und Stearinsäure;

b) im menschlichen Unterhautfett: 78,6—80,0 pCt.

Oleinsäure; 16,7—14,7 pCt. feste Fettsäuren;

c) im Fett einer menschlichen Milchdrüse: 66,7 pCt.

Oleinsäure; 25,2 pCt. Palmitin- und Stearinsäure.

O. Schulz im Fett eines menschlichen Lipoms: 65,57 pCt. Ölsäure; 29,84 pCt. Stearinsäure und 4,59 pCt. Palmitinsäure.

Das Fett des Säuglings enthält viel größere Mengen fester Fettsäuren. Diesen geringeren Ölsäuregehalt beim Säugling sucht Langer dadurch zu erklären, daß der Säugling sich nur von Milch nährt, die sehr viel mehr feste Fette enthält, z. B. enthält nach Lebedeff das

Fett der Kuhmilch: 36,6—37,7 pCt. Ölsäure, 41,7 pCt. feste Säuren;

Fett der menschlichen Milch: 65,2—65,8 pCt. Ölsäure, 29,1 bis 28,8 pCt. feste Säuren.

<sup>1)</sup> Radziejewski.

<sup>2)</sup> J. Munk, Fr. Hoffmann, Lebedeff, Langer.



Folglich muß auch das Fett des Säuglings weniger Ölsäure enthalten als das Fett des Erwachsenen. Vergleichen wir nun hiermit den in unserem Falle gefundenen Ölsäuregehalt, so scheint derselbe für menschliches Fett ziemlich gering zu sein, jedenfalls ist er aber nicht so gering, daß man das Blutfett deshalb allein aus der Nahrung des Kranken, die ja von Fetten in den letzten Tagen hauptsächlich MilCHFett enthielt (Milch, Butter), herleiten könnte. Dagegen mag die Zumischung von MilCHFett zu dem im Blute kreisenden Körperfett wohl den Ölsäuregehalt des gesamten Blutfettes herabgesetzt haben. Wir kommen also auf diesem Wege zu demselben Resultate bezüglich der Herkunft des Fettes in unserem Falle, wie auf Grund der oben (s. S. 227) angestellten Überlegung. Auch die festgestellten Tatsachen — der für menschliches Fett etwas geringe Gehalt an Ölsäure und andererseits der Befund am Fettgewebe — machen es im höchsten Grade wahrscheinlich, daß das Blutfett in unserem Falle sich sowohl vom Körperfett wie vom Nahrungsfett herleitet.

Leider ist ja der Vorgang der Fettresorption im Darne noch immer ein — gerade in letzter Zeit wieder — viel umstrittenes Gebiet. Während auf der einen Seite behauptet wird, daß das Fett nur in wasserlöslicher Form resorbiert werden könne, d. h. daß die Fette, wie die anderen Nährstoffe im Darm hydrolytisch gespalten werden, um resorbiert werden zu können (vgl. Pflüger, ferner Henriques und Hansen), nehmen Munk, Hofbauer u. a. an, daß das Fett vor allem in feinsten Emulsion aufgenommen wird. Falls sich die Angaben Kischenskys bestätigen, der den Durchtritt feinsten Fetttröpfchen durch den Cuticularsaum der Darmzottenepithelien mit Hilfe der Scharlach-R-Färbung mikroskopisch nachgewiesen und so ein wesentliches Argument Pflügers anscheinend widerlegt hat, dann dürfte die Fettresorption im Darm vielleicht auf beide Arten sich vollziehen. Letzteres halte ich allerdings nicht für sehr wahrscheinlich, und Pflüger hat bisher alle Einwände seiner Gegner in so überzeugender Weise widerlegt, daß ich seinen Satz: „Alle Verdauung ist Hydrolyse“ im wesentlichen auch bezüglich der Fettverdauung für völlig gesichert halte. Für unsere Frage hier ist nur die Tatsache wichtig, daß schon die Darmepithelien die Fähigkeit besitzen, aus gelösten, mit der Nahrung ihnen zu-

geführten Fettsäuren wieder Neutralfette zu bilden.<sup>1)</sup> Diese Fähigkeit kommt nämlich, wie wir noch sehen werden, auch zahlreichen anderen Körperzellen zu, und spielt auch bei der Lipämie eine Rolle.

Es wäre hier noch kurz die Möglichkeit ins Auge zu fassen, daß das Blutfett bei der Lipämie durch fettige Degeneration der Körperzellen<sup>2)</sup> in das Blut gelangt sei. Die tatsächlich vorgefundene fettige Entartung der Organe ist aber viel zu gering, als daß sie als Quelle der enormen Fettmengen im Blute angesehen werden könnte. Sodann müßte das Fett in den Zellen zunächst wieder in lösliche Form übergeführt werden, ehe es wieder in das Blut übertritt, denn die Zellen können doch unmöglich Fettkörnchen durch die Kapillarwand hindurch direkt an das Blut abgeben, ebenso wie sie es nur in gelöster Form vom Blute aufnehmen.<sup>3)</sup> Diese Fähigkeit können wir wohl bei Leukocyten und Wanderzellen, vielleicht auch bei den Darmepithelien (wo übrigens auch keine trennende Kapillarwand vorhanden ist) annehmen, aber doch unmöglich bei den anderen Epithelien, den Muskelfasern u. s. w.

Sodann aber kann man, wie ich glaube, heute eine direkte Entstehung von Fett aus Eiweiß (Voit) nicht mehr gut annehmen. Der Beweis hierfür steht immer noch aus (Pflüger), und zum wenigsten haben zahlreiche Arbeiten<sup>4)</sup> gezeigt, daß das Fett der fettig degenerierten Organe sich vom Körperfett herleitet.<sup>5)</sup> Leiten wir also bei der Lipämie das Fett aus fettig degenerierten Zellen ab, so führen wir damit indirekt seine Quelle ebenfalls auf das Nahrungsfett zurück.

Dem könnte entgegengehalten werden, daß in der Tat bei fettigen Degenerationen eine Erhöhung des Blutfettgehaltes gefunden worden ist (z. B. von Mehu Steigerung um 50 pCt. bei

<sup>1)</sup> Radziejewski, Munk.

<sup>2)</sup> Ebstein, Zaudy.

<sup>3)</sup> Hester u. a.

<sup>4)</sup> Rosenfeld, Rumpf und Schumm, Athanasiu, Hester, Lindemann, Lebedeff u. a.

<sup>5)</sup> Damit ist noch nicht gesagt, wie manche annehmen zu müssen glauben, daß wir zwischen Fettinfiltration und fettiger Degeneration keinen Unterschied mehr machen dürfen.

Phosphorvergiftung des Hundes), ja mehrere Forscher<sup>1)</sup> haben direkt bei Phosphorvergiftung die Fetttropfen in der Blutbahn, ja Fettembolien in Lungen und Nieren nachgewiesen. Dies alles beweist aber meines Erachtens nur, daß bei Phosphorvergiftung

1. eine hochgradige Störung der Blutlypolyse (s. unten) vorhanden ist und

2. zugleich mit dem Eiweißzerfall (vielleicht infolge desselben) eine starke Einschwemmung von Körperfett in die Blutbahn erfolgt ist.

Wäre letzteres nicht der Fall, so könnten ja auch die degenerierenden Zellen kein Körperfett enthalten. Der Nachweis, daß in der Tat bei Phosphorvergiftung ein Fetttransport im Körper stattfindet, ist von Leo erbracht worden. Also nicht die fettige Degeneration der Zellen bewirkt einen höheren Gehalt des Blutes an Fett, sondern umgekehrt der erhöhte Blutfettgehalt ist ein Zeichen des Transportes von Körperfett zu den degenerierenden Zellen.

Als letzte Quelle für das Blutfett könnten schließlich die Kohlehydrate des Blutes angesehen werden, eine Annahme, die gerade bei der diabetischen Hyperglykämie nicht fern liegt. Es ist auch nicht zu leugnen, daß eine solche Fettsynthese aus Kohlehydraten bei der Diabeteslipämie möglich wäre, es ständen ja im Blute reichlich Kohlehydrate zur Verfügung. Irgendwelche Anhaltspunkte sind dafür aber bisher nicht gefunden worden. Es müßte dann doch mit dem Auftreten der Lipämie der Zuckergehalt des Urins bei Diabetes abnehmen, was bisher, soviel ich sehe, nicht beobachtet worden ist. Die Mästungslipämie der Gänse bleibt ferner völlig aus, wenn dieselben nur mit Kohlehydraten und Eiweiß gemästet werden (Bleibtreu). Auch ist bisher Fettbildung aus Kohlehydraten im Körper mit Sicherheit nur nachgewiesen worden, wenn dieselben im Überschuß in der Nahrung gegeben werden, und auch dann nur bei gleichzeitiger reichlicher Eiweißzufuhr. Diese Bedingungen scheinen bei Diabetes meist nicht erfüllt zu sein, und v. Noorden sagt (S. 43): „Bei ausgesprochenem Diabetes ist sowohl die Fähigkeit der Zucker-

<sup>1)</sup> Corin und Ansiaux, Puppe.

verbrennung, wie auch die Fähigkeit der Fettbildung aus Kohlehydrat dem Körper mehr oder weniger abhanden gekommen.“ Der Annahme, daß bei der Lipämie die Fettbildung im Blute aus Kohlehydraten sich vollziehe, widerspricht ferner die Beobachtung Graupners, der in seinem Falle trotz des sehr hohen Fettgehaltes im Blute noch 0,36 pCt. Zucker (normal 0,05—0,15) nachwies. Wollte man also eine Entstehung des Fettes aus Zucker annehmen, so könnte man doch wohl kaum noch einen so erhöhten Zuckergehalt des Blutes antreffen.

Wir haben nunmehr eine weitere, von den Autoren bisher überhaupt nicht erwähnte und doch, wie wir sehen werden, sehr wichtige Ursache für die Entstehung der Lipämie in Erwägung zu ziehen, das ist die Störung des Fettübertritts aus dem Blute in die Zellen. Die Zellen können in normaler Weise das Fett verarbeiten, die Fettaufnahme in das Blut kann völlig regelrecht sein, sobald der Übertritt des Fettes aus dem Blut in die Zellen gestört oder völlig verhindert ist, muß Lipämie die notwendige Folge sein.

Hier müssen wir uns natürlich zunächst darüber klar werden, auf welche Weise sich normalerweise der Übergang des Fettes aus dem Blute in die Körperzellen vollzieht. Cohnstein und Michaëlis wiesen zuerst darauf hin, daß unmöglich die Fettkörnchen die Wandung der Kapillaren durchdringen können, und die meisten Autoren<sup>1)</sup> nehmen an, daß der Aufnahme des Nahrungsfettes in die Zellen eine Spaltung desselben vorausgeht, welcher, falls das Fett in der Zelle abgelagert wird, wieder eine Synthese zu Fett folgt. Die dem Blut durch den Chylus zugeführten Fettkörnchen können also nicht in unveränderter Form in die Zellen abgelagert werden, und ebenso wird das Fett von den Zellen nur nach vorheriger Spaltung aufgenommen, assimiliert und verbrannt. Soll also das durch die Nahrung dem Chylus und durch diesen dem Blut zugeführte Fett im Körper verwendet werden — sei es zur Aufspeicherung, sei es zur Verbrennung —, so muß es unbedingt im Blute gelöst, bzw. gespalten werden. Es ist nun durch mehrere verdienstvolle Arbeiten von Cohnstein und Michaëlis, Hanriot u. a. tatsächlich nachgewiesen worden, daß das rasche Verschwinden des Fettes im Blute nach der Nahrungsaufnahme in erster Linie

<sup>1)</sup> Fleming, Lindemann, Hester u. a.

auf diese Spaltung des Fettes, die Lipolyse, zurückzuführen ist. Die Nahrungsfette werden nach diesen Untersuchungen bereits im Blute selbst in wasserlösliche Körper übergeführt, deren Natur allerdings noch nicht festgestellt werden konnte. Vielleicht entstehen Seifen dabei, das gewinnt auch durch die neueren Untersuchungen Hanriots an Wahrscheinlichkeit. Man kann diese Spaltung der Chylusfette durch das Blut im Reagenzglas nachweisen<sup>1)</sup>, sie bleibt aus bei Abschluß von Sauerstoff, und scheint mir diese Tatsache (die allerdings in neuester Zeit bestritten wird<sup>2)</sup>) von Bedeutung für die Arten von Lipämie zu sein, die bei dyspnoischen Zuständen (Pneumonie, Phthise u. s. w.) angeblich beobachtet wurden.

Die Art und Weise, wie diese Umwandlung des Fettes im Blute sich vollzieht, scheint mir allerdings noch sehr der Aufklärung zu bedürfen. Mehrere Angaben erfordern dringend eine Nachprüfung, und vor allem muß die Behauptung Hanriots, daß die Lipolyse auf einem Ferment beruhe, noch weiter gestützt werden. Gesichert erscheint mir bisher vor allem die Lehre Pflügers, daß die Körperzellen Fette nicht in Tröpfchenform, sondern nur in wässriger Lösung aufnehmen. Ich glaube, daß auch hier der Satz Pflügers zu Recht besteht: „Alle Resorption ist Hydrodiffusion“. Also muß auch das Blut die ihm vom Chylus zugeführten Fetttröpfchen in wasserlösliche Produkte umwandeln, bzw. spalten, wenn die Körperzellen das Nahrungsfett ausnutzen sollen. Auch hiernach müssen also dem Blute lipolytische Eigenschaften zukommen.

Nach dem Gesagten ergibt es sich von selbst, daß eine Störung oder Aufhebung der lipolytischen Kraft des Blutes unbedingt Lipämie zur Folge haben muß. Wird das Fett nicht mehr gespalten, so können es die Organe eben nicht mehr aufnehmen, es bleibt also im Blute.

Daß in unserem Falle eine Lipolyse im Blute nicht mehr stattgefunden hat, dürfen wir bei dem enormen Fettreichtum des Blutes wohl annehmen. Es gelang mir jedoch dafür, daß das Blut in unserem Falle jede lipolytische Kraft eingebüßt hatte,

<sup>1)</sup> Cohnstein und Michaëlis, d'Amato, Hamburger.

<sup>2)</sup> Weigert, d'Amato.

den sicheren Beweis zu erbringen durch Feststellung folgender Tatsachen:

1. Der Fettgehalt des Blutes nahm auch bei längerem Stehen des Blutes an der Luft nicht ab. Nach Cohnstein und Michaëlis hätte dies unbedingt eintreten müssen, falls dem Blute noch lipolytische Kraft zukam.

2. Die Bestimmung des Fettgehaltes im Serum ergab — 3 Wochen nach der Sektion ausgeführt — keine Spur Fettverlust, eher eine, allerdings geringe Zunahme des Fettgehaltes. Damit ist bewiesen, daß die Lipolyse in unserem Falle vollständig aufgehoben war, ja daß dem Blute vielleicht liposynthetische Kraft zukam.<sup>1)</sup>

3. Die Fettbestimmung durch Ausschütteln des frischen Blutes mit Äther und die durch Eintrocknen des Blutes im Brutschrank mit nachfolgender Alkoholbehandlung und Ätherextraktion ergab keine wesentlich verschiedenen Resultate. Bei ungestörter Lipolyse hätte in letzterem Falle ein sehr erheblicher Fettverlust (nach Cohnstein und Michaëlis bis zu 77 pCt.) eintreten müssen.

4. Ich setzte zu 0,252 g reinen, durch Ätherextrakt gewonnen, auf 37° C. erwärmten Blutfettes von unserem Falle 8 g frischen menschlichen Blutes zu, das von einem an Gastroenteritis verstorbenen Kinde stammte. Nach längerem Schütteln (um möglichst das Fett in dem Blut zu emulgieren) und 24 stündigem Verweilen in dem Brutschrank bei 37° C., konnte ich nur mehr 0,116 g Ätherextrakt aus dem Gemisch gewinnen (trotz vorausgeschickter Pepsin-Salzsäure-Verdauung). Nimmt man also selbst an, daß das kindliche Blut keine Spur Fett enthalten hätte, so wäre demnach ein Verlust von mindestens 0,136 g Fett = 54 pCt. durch die Lipolyse eingetreten. Dies beweist, daß nicht die Art des Fettes in unserem Falle der Lipolyse Hindernisse entgegensetzte, sondern daß eben das Blut in unserem Falle jede Spur lipolytischer Kraft verloren hatte.

<sup>1)</sup> Erwiesen ist das letztere nicht, da ja die verschiedenen Blutproben (s. oben) schon an und für sich geringe Differenzen im Fettgehalt zeigten, also nur wenig erhöhter Fettgehalt schon hierauf beruhen konnte. Ich nehme das letztere an.

Mit diesem Nachweis verlassen wir vollständig das Gebiet der Theorien und Vermutungen und haben damit die Ursache der Lipämie mit Sicherheit erkannt, indem wir die abnorme Funktion des Blutes sozusagen im Reagensglase nachgewiesen haben. Wir dürfen also jetzt den Satz aufstellen: Die letzte Ursache der Lipämie in unserem Falle (wie jeder Lipämie) ist das (mehr oder weniger) vollständige Erlöschen der lipolytischen Kraft des Blutes.

Aber wir können noch wesentlich weiter gehen. Die physiologischen Tatsachen geben uns eine Reihe von Momenten an die Hand, die uns auch auf die Ursachen dieser Aufhebung der Lipolyse hinweisen.

Zunächst soll die Lipolyse nach Cohnstein und Michaëlis an die roten Blutkörperchen gebunden sein. Das anscheinend konstante Verschwinden der Eosinophilie der Erythrocyten bei Diabetes kann, wie ich glaube, schon genügend darauf hinweisen, daß eine Veränderung, Schädigung derselben vorliegt. In unserem Falle konnten wir noch nachweisen, daß eine nicht geringe Zerstörung von roten Blutkörperchen stattgefunden haben müsse (Blutpigment in Milz und Leber, Eiweißarmut des Blutes), kurz auch die anatomischen Befunde machten eine hochgradige Schädigung der roten Blutkörperchen nicht unwahrscheinlich. Hanriot hat nun in mehreren Arbeiten eingehend nachzuweisen gesucht, daß diese lipolytische Funktion des Blutes auf einem Ferment, der Lipase, beruht. Während aber Cohnstein und Michaëlis angenommen hatten, daß dieses fettspaltende Ferment in den roten Blutkörperchen vorhanden sein müsse, behauptet Hamburger, daß es auch in Ascitesflüssigkeit, Lymphe und Chylus vorhanden sei und seine Wirkung bei Berührung mit Blutzellen und unter Sauerstoffzufuhr entfalte. Mir scheint es nach dem Studium der einschlägigen Literatur nicht unwahrscheinlich, daß außer dem Blute auch jede lebende Zelle lipolytische Kräfte entfalten kann; für die Lymphdrüsen ist der Beweis hierfür bereits durch Poulain erbracht. Wie dem aber auch sei, an der Tatsache der Lipolyse im normalen Blute ist nach all diesen Untersuchungen nicht mehr zu zweifeln.

Hanriot unterwarf dieses fettspaltende Blutferment, welches schon im Blute des Foetus vorhanden sein soll <sup>1)</sup>, genauen Unter-

<sup>1)</sup> Hanriot und Clerc.

suchungen und stellte eine Reihe höchst wichtiger und interessanter Tatsachen fest, die auch für das Verständnis der Lipämie von wesentlicher Bedeutung sind. Sie lauten kurz, soweit sie für unsere Frage hier von Interesse sind:

1. Die lipolytische Kraft des Blutserums wird durch Zusatz von Säuren (Essigsäure und zahlreiche andere organische und anorganische Säuren) entsprechend abgeschwächt und schließlich ganz aufgehoben.

2. Die Wirksamkeit der Lipase wird durch die Gegenwart des einen der Fettspaltungsprodukte abgeschwächt, wenn dies im Überschuß vorhanden, vollkommen aufgehoben.

3. Steigt der Überschuß der Fermentationsprodukte weiter, so kehrt sich die gewöhnliche Wirkung der Lipase in das Gegenteil um: Es tritt wieder eine Synthese zu Fett ein. Brachte er z. B. ein Blutserum, dessen lipolytische Kraft geprüft war, mit einem Überschuß von Buttersäure und Glycerin zusammen, so waren bereits nach  $1\frac{1}{2}$  Stunden 54 pCt. der Säure gebunden.

Sollten diese interessanten Untersuchungen weitere Bestätigung finden, so wären sie geeignet, ein Licht auf die Diabeteslipämie zu werfen. Wir wissen, daß in schweren Diabetesfällen, eine starke Säurebildung, die diabetische Acidosis besteht, und es ist aus der Hanriotschen Untersuchung zu schließen, daß diese Säureüberladung die lipolytische Funktion des Blutes mehr oder weniger schwer schädigen muß. Außerdem sahen wir in unserem Falle, daß das Zellprotoplasma fast des gesamten Organismus die Fettverarbeitung eingestellt hatte (fettige Degeneration ohne Kernzerfall fast in allen Organen). Infolgedessen nahmen die Zellen keine Fettspaltungsprodukte mehr auf, diese sammelten sich also immer mehr im Blute an. Hierdurch wird aber nach Hanriot (s. oben 2. Satz) die Lipolyse des Blutes abgeschwächt, ja ganz aufgehoben und schließlich umgekehrt: Im Blute vollzieht sich eine Liposynthese.

Stellen wir nunmehr die Frage: Könnte das Blutfett in unserem Falle nicht auch von der fettigen Degeneration des Bluteiweißes selbst herrühren? Dafür sprechen ja vielleicht 2 Gründe: 1. der in unserem Falle festgestellte abnorm geringe



Eiweißgehalt des Blutes. Es hat also ein hochgradiger Eiweißverlust des Blutes stattgefunden; und 2. die Cholesterämie. Sie zeigt uns starken Eiweißzerfall an, und dieser könnte ja auch im Blute selbst stattgefunden haben. Bei dieser Betrachtung könnte man also die gestellte Frage vielleicht bejahen. Macht man sich aber die in Betracht kommenden Verhältnisse völlig klar, so ergibt sich, daß die Frage in dieser Form eigentlich gegenstandslos ist. Daß das im Blute circulierende „tote Eiweiß“ (Voit) nicht fettig zerfallen kann, müssen wir annehmen, solange Fettbildung aus Eiweiß nicht mit Sicherheit nachgewiesen ist. Für die fettige Degeneration des lebenden Eiweißes, des Zellprotoplasmas haben wir nun aber zwei Tatsachen im Auge zu behalten:

1. Das Fett der fettig degenerierten Zelle leitet sich her aus dem Blutfett (Körperfett, Nahrungsfett).
2. Die Zelle nimmt aus dem Blute nur die Fettspaltungsprodukte auf.

Das Blut spaltet also normalerweise das Fett in die wasserlöslichen Fettspaltungsprodukte  $a + b$ . Die Zelle nimmt  $a + b$  auf und verbrennt sie in der Norm bis zu Kohlensäure. Wird das Zellenleben dagegen schwer geschädigt, so hört diese Verarbeitung der Fettspaltungsprodukte auf, und die Zelle baut aus  $a + b$  wieder Fett auf: Liposynthese, fettige Degeneration der Zelle. (Daß dieser Auf- und Abbau an die Altmannschen Zellgranula gebunden ist<sup>1)</sup>, spricht nur für diese Auffassung.) Fettige Degeneration des im Blute vorhandenen lebenden Eiweißes besteht also nur darin, daß das Protoplasma aus den ihm gelieferten Fettspaltungsprodukten, statt sie weiter zu verarbeiten, wieder Fett aufbaut. Mit anderen Worten: ein Zerfall des lebenden Eiweißes im Blute schwächt direkt die lipolytische Funktion des Blutes. Wir sehen demnach, daß die alle Organe treffende Schädlichkeit, die in den Zellen das Bild der fettigen Degeneration hervorruft, ebenso auf das lebende Eiweiß des Blutes wirken muß und dadurch direkt die Lipolyse schädigt. Daß aber diesen Veränderungen des Bluteiweißes eine besonders große Bedeutung für die Lipämie beigemessen werden muß, kann ich bei dem Fehlen hochgradiger

<sup>1)</sup> Altmann, Krehl, Metzner, Lubarsch, Arnold.

Veränderungen der roten und weißen Blutkörperchen, der Träger des lebendigen Eiweißes im Blut, nicht annehmen.

Nach alledem kommen wir also zu dem Schlusse: Der Eiweißzerfall des Organismus schädigt die lipolytischen Funktionen der Zellen und des Blutes, ja kann sie in das Gegenteil umkehren.

Das sind alles Momente, die uns gerade in unserem Falle die Aufhebung der Lipolyse im Blute erklärlich machen können. Entweder müssen sie alle zusammentreffen, damit eine genuine Lipämie wirklich zustande kommt, oder es muß sich noch ein anderer Faktor — vielleicht eine hochgradige Schädigung des Pankreas, s. unten — hinzugesellen. Für gewöhnlich finden wir ja gerade beim Diabetiker eine ausgezeichnete Verwertung der Nahrungsfette, die doch so oft seine Hauptnahrung bilden müssen.

Hier liegt nun auch die klinische Bedeutung der Lipämie. Ich kann ebensowenig Coats bestimmen, der in ihr eine stets rasch tödlich verlaufende Krankheit erblickt, wie jenen, die die Lipämie für eine interessante, aber sehr ungefährliche Anomalie halten. Letzteres mag bei anderen Arten von Lipämie der Fall sein, für den Diabetes stellt die Lipämie eine sehr schwere Komplikation dar, die meist ein Zeichen des nahen Endes ist. Der Diabetiker nutzt die Kohlehydrate nicht aus, wenn nun auch das Fett nicht mehr verarbeitet werden kann, dann muß der Organismus ja ausschließlich von Eiweiß leben. Die Eiweißzersetzung steigert wieder die Lipämie u. s. w., so daß bald der Tod eintreten muß. Es wird denn auch Lipämie bei Diabetes nur in schweren Fällen beobachtet (Naunyn). Mit anderen Worten: Die Prognose der Lipämie — sowohl quoad vitam wie quoad restitutionem — hängt völlig vom Grundeiden ab. Sie ist bei Alkohollipämie stets gut, bei Diabeteslipämie ebenso regelmäßig sehr schlecht, vielleicht infaust. Der Ausgang der Diabeteslipämie ist also wohl stets baldiger Tod.

In weitaus den meisten Fällen von Diabetes tritt ja zum Glück diese Störung der Lipolyse im Blute nicht ein. Ja die Untersuchungen über die lipolytische Kraft des Blutes im normalen und pathologischen Zustande haben gerade beim (unkomplizierten) Diabetes häufig eine Steigerung derselben ergeben. Einige Ergebnisse dieser Untersuchungen seien hier kurz angeführt:

Carrière fand, daß die lipolytische Kraft des Blutes bei verschiedenen Tierklassen nicht unerheblich schwankt, bei gesunden Menschen hingegen eine konstante Größe ist. Steigerung der Blutlipolyse fand Carrière in einem Falle von Fettsucht, bei 3 Diabetikern und bei Pneumonie. Eine Verminderung ließ sich feststellen bei zahlreichen chronischen Herz- und Lebererkrankungen, bösartigen Tumoren und vor allem bei Phthisis pulmonum, wo die Verminderung der Schwere der Erkrankung ziemlich proportional war. Achard und Clerc fanden eine Steigerung der fettspaltenden Kraft des menschlichen Blutserums bei 9 Kindern, 7 Diabetikern, einem Fettleibigen und einem Myxödematösen. Es ließ sich jedoch nicht nachweisen, daß, je schwerer der Diabetes, desto stärker die lipolytische Kraft des Blutes sei, und vor allem zeigen nicht alle Diabetiker diese Steigerung. Stets nimmt die Lipolyse erheblich ab bei eintretender stärkerer Kachexie. Bei zahlreichen anderen, akuten und chronischen Krankheiten fanden Achard und Clerc die Lipolyse normal.

Die angeführten Beobachtungen zeigen auch Wege genug, auf denen auch bei anderen Erkrankungen, z. B. Alkoholismus, Lipämie entstehen kann. Doch wird dies erst durch weitere Forschungen begründet werden müssen.

Fassen wir nunmehr die Ursachen der Lipämie, soweit sie uns durch die vorliegenden Untersuchungen bekannt geworden sind, zusammen, so müssen wir sagen:

1. Jede Lipämie beruht in letzter Linie auf einer Schädigung der lipolytischen Kraft des Blutes. Diese Schädigung kann so stark werden, daß sie zu einer Aufhebung oder gar Umkehrung der Lipolyse, zur Liposynthese führt.

2. Die Mästungslipämie beruht darauf, daß infolge ganz enormer Fettzufuhr die normalen Körperzellen die Unmasse der Fettspaltungsprodukte im Blut nicht rechtzeitig verarbeiten können. Die Ansammlung derselben führt zur völligen oder teilweisen Aufhebung der Lipolyse. Beweise: a) Rascher Schwund der Lipämie im Hunger. b) Ausbleiben der Lipämie bei Kohlehydratmästung (Bleibtreu).

3. Bei der genuinen Lipämie kann die Aufhebung der Lipolyse, bzw. die Liposynthese hervorgerufen werden.

- a) Durch hochgradigen Eiweißzerfall.

b) Durch Einstellung der Fettverbrennung durch die Körperzellen (sehr ausgedehnte beginnende fettige Degeneration) bei unbehinderter Fettzufuhr.

c) Durch Säureüberladung des Blutes.

d) Durch Schwund des lipolytischen Fermentes im Blute? (Erkrankung der roten Blutkörperchen?, des Pankreas?)

Die Wertung der einzelnen Momente für die Genese der Lipämie dürfte noch ein weites Arbeitsfeld für künftige Untersuchungen sein.

Es sind hier nun noch einige auf experimentellem Wege gefundene Tatsachen anzuführen, die geeignet sind, auf den Zusammenhang zwischen Pankreasdiabetes und Lipämie hinzuweisen.

Schon v. Mering und Minkowski war bei den Sektionen ihrer am Diabetes nach Pankreasexstirpation verendeten Hunde regelmäßig eine sehr starke Verfettung der Leber aufgefallen. Sandmeyer wies nach, daß sich stets nicht nur eine hochgradige Fettleber, sondern auch eine fettige Degeneration der Muskeln, des Herzens, der Nieren u. s. w., aber stets ohne Kernnekrosen nach Pankreasexstirpation beim Hunde<sup>1)</sup> findet, war aber geneigt, diese Veränderungen auf die bei den so operierten Hunden sehr leicht auftretenden Eiterungen zurückzuführen. M. E. zeigte schon das Fehlen der Kernveränderungen, daß hier keine gewöhnlichen septischen Degenerationen vorliegen. Erst kürzlich hat Naunyn denn auch bestätigt, daß diese Veränderungen einzig und allein Folgen der Pankreasexstirpation, und zwar regelmäßige Folgen derselben sind.

Auf diese typische fettige Degeneration ohne gleichzeitige Kernveränderung möchte ich besonderes Gewicht legen. Sie fand sich auch in unserem Falle in allen Organen

<sup>1)</sup> Von der Richtigkeit dieser Angaben habe ich mich selbst durch die Untersuchung der Organe eines Hundes überzeugen können. Derselbe litt nach Totalexstirpation des Pankreas an schwerem Diabetes und wurde 8 Wochen nach der Operation getötet. Besonders auffallend war die starke Durchsetzung der quergestreiften Muskelfasern mit zartesten Fettkörnchen ohne Kernveränderungen. Bei diesem Hunde bestand keinerlei Eiterung.

(Herz, Muskeln, Leber, Milz, Bindegewebe), nur die Nieren zeigten schon Kernnekrosen, doch könnte diese schwerere Schädigung ja auch noch durch besondere Ursachen (Acetonurie, Polyurie u. s. w.) bedingt gewesen sein. Bei der Diabetesniere ist ja sonst, wie wir schon sahen, diese fettige Degeneration ohne Kerntod besonders häufig. Bei der gewöhnlichen fettigen Degeneration wird dagegen durch irgendwelche Schädlichkeiten (Toxine) die Zelle so beeinflusst, daß sie die ihr vom Blute gelieferten löslichen Fettspaltungsprodukte, statt sie zu verarbeiten, wieder zu Fetttropfchen synthetisch aufbaut, um schließlich völlig, in der Regel mit Kernnekrose, zu Grunde zu gehen. Beim experimentellen Pankreasdiabetes ist die Schädlichkeit offenbar nicht so stark, daß sie die Kernnekrose herbeiführt, und wir finden deshalb nur die Fettkörnchenansammlung, diese aber in großer Ausdehnung im ganzen Körper. Darin liegt gerade der Grund, weshalb wir nicht bei allen fettigen Degenerationen Lipämie beobachten. Es muß natürlich die Entartung eine über den ganzen Körper ausgedehnte sein, ehe eine Stauung der Fettspaltungsprodukte im Blute eintritt und eine solche Ausbreitung der gewöhnlichen fettigen Degeneration hindert meist der rasch eintretende Tod. Es führt die Schädigung (z. B. Bakterientoxine) nicht nur zur fettigen Entartung des Protoplasma, sondern rasch zum Tode der Zellen und des Individuums, sodaß für die Entwicklung einer Lipämie gar keine Zeit ist.

Beim experimentellen Pankreasdiabetes hingegen finden wir ähnlich wie in unserem Falle, sehr ausgedehnte Fettkörnchenansammlung (beginnende fettige Degenerationen) fast der gesamten Körperzellen. Nach dem oben Gesagten muß dies notwendigerweise die Lipolyse des Blutes schwer schädigen, und daß wir uns in dieser Annahme nicht irren, ergibt sich aus der Beobachtung D. Gerhardts, der bei einem Hunde mit spontanem Diabetes und Pankreasnekrose 12,3 pCt. Fett im Blute fand, abgesehen von unserem Falle die schwerste Lipämie, die bisher je beobachtet worden ist. Vielleicht steht auch das Pankreas mit der Bildung der Lipase oder wenigstens mit der lipolytischen Funktion des Blutes in irgend einem Zusammenhang. Diese Annahme liegt umso näher, als ja das Pankreas auch dem Darm das fettspaltende Ferment liefert.

Wir können uns demnach folgendes kurze und zusammenfassende Bild von dem berichteten Krankheitsfall machen (ohne zu verkennen, daß dasselbe zum Teil hypothetischer Natur ist):

Die anatomische Grundlage der Erkrankung, — falls man heute schon von einer solchen beim Diabetes mellitus reden darf —, ist in einer bindegewebigen Entartung des Pankreas und seiner Gefäßinseln, sowie in einer Reihe von Leberveränderungen gegeben. Diese haben — soweit unsere heutigen Kenntnisse reichen — einen schweren Diabetes mellitus hervorgerufen. Dieser hat schließlich das Protoplasma der Körperzellen so geschädigt (ausgedehnte, beginnende fettige Degeneration), daß dieselben statt die ihnen vom Blute zugeführten Fettspaltungsprodukte weiter zu verbrennen, diese wieder in Fett verwandelten und so unverarbeitet liegen ließen. Aus der großen Ausdehnung dieser Protoplasmaschädigung im Organismus ergibt sich eine Verminderung der Fettverbrennung — die Zellen können kein Fett mehr aus dem Blute aufnehmen — und daraus entsteht eine Stauung der Fettspaltungsprodukte im Blute. Infolge des durch den schweren Diabetes stark gesteigerten Eiweißzerfalls tritt ferner eine hochgradige Cholesterämie auf, weil die Leber nicht imstande ist, das überschüssige Cholestearin rasch genug mit der Galle zu entfernen. Infolgedessen und infolge des starken diabetischen Hungerzustandes des Körpers erfolgt nun eine vermehrte Einschwemmung von Körperfett in die Blutbahn. Das Blut aber spaltet dieses und das Nahrungsfett nicht mehr. Daß die lipolytische Kraft des Blutes völlig aufgehoben war, konnten wir nachweisen. Als Ursachen hierfür müssen wir anführen:

1. Die Pankreaserkrankung selbst? (Tierversuche), vielleicht auch die Erkrankung der roten Blutkörperchen?
2. Die diabetische Acidosis.
3. Die durch den verminderten Fettverbrauch der Zellen stetig wachsende Vermehrung der Fettspaltungsprodukte im Blut.

Die beiden letzten Momente müssen nach Hanriot schließlich die Wirkung der Lipase im Blute umkehren: Es tritt eine Liposynthese im Blute ein. Von diesem Moment an nimmt der Fettgehalt des Blutes natürlich bedeutend zu. Es tritt jetzt ein

Circulus vitiosus ein: auch die wenigen noch arbeitenden Zellen können kein Fett mehr aus dem Blute aufnehmen, der Eiweißzerfall schreitet dadurch noch rascher fort und setzt schließlich dem Leben ein Ziel. Das Zusammentreffen all dieser Momente kann uns, wie ich glaube, eine hinreichende Erklärung für das Zustandekommen der Lipämie geben; welchem derselben die wesentlichste Rolle zufällt, läßt sich noch nicht entscheiden.

Alle in unserem Falle von Diabeteslipämie festgestellten Tatsachen stehen in vollem Einklang mit den physiologischen Beobachtungen und den Ergebnissen des Tierversuches. Auf Grund dieser und der mitgeteilten chemischen und pathologisch-anatomischen Befunde haben wir, wie ich glaube, einen tieferen Einblick in das Wesen der Lipämie gewonnen. Eine weitere Klärung der noch schwebenden Fragen ist m. E. in erster Linie von einem weiteren Eindringen in die physiologischen Verhältnisse abhängig.

Mit der vorliegenden Arbeit hoffe ich zugleich einen bescheidenen Beitrag zu der interessanten Lehre vom Diabetes mellitus und zur Lehre vom Fettstoffwechsel im Organismus gegeben zu haben.

#### Erklärung der Abbildungen auf Tafel III u. IV.

Sämtliche Bilder sind mit Hilfe des Zeißschen Zeichenprismas von mir gezeichnet worden, jedoch nicht in natürlicher Größe, sondern durch Hochstellung des Zeichentisches um etwa die Hälfte kleiner.

Die roten Blutkörperchen sind der Einfachheit wegen nicht mitgezeichnet.

Die stets verwandte Sudanlösung war eine etwa  $\frac{1}{2}$  Jahr alte gesättigte Lösung von Sudan III (Grübler) in 70 prozent. Alkohol. Zur Kernfärbung wurde eine mehrere Wochen alte, stark färbende Hämatoxylin-Alaunlösung nach Böhmer benutzt.

Fig. 1. Leber. 24 Stunden in 5 prozent. Formalinlösung fixiert, Gefriermikrotomschnitt, Sudan-Hämatoxylin. Einschluß in Glycerin. Starke Vergrößerung. (Leitz, Objektiv 7, Okular 1.) Starke Fettanfüllung der Kapillaren, hier und da Lücken, in denen rote Blutkörperchen liegen. Fettdurchsetzung der Leberzellen.

Fig. 2. Niere. Behandlung wie bei Fig. 1. Starke Vergrößerung. (Zeiß, apochrom. Objektiv 16, Compens.-Okular 4). Fettanfüllung der Kapillaren. An mehreren Stellen Nekrosen der Harnkanälchen-

epithelien, welche fast überall den typischen basalen Fettkörnchen-saum zeigen.

- Fig. 3. Lunge. 48 Stunden in Flemmingscher Flüssigkeit fixiert, 24 Stunden ausgewässert. Gefriermikrotomschnitt, Sudan III-Hämatoxylin. Einschuß in Glycerin. Starke Vergrößerung. (Leitz, Objektiv 7, Okular 1.) Kernfärbung schlecht (infolge der Osmiumsäurebehandlung). Nur minimale Mengen des Blutfettes haben sich geschwärzt, erst die nachfolgende Sudanfärbung läßt das massenhaft in den Gefäßen vorhandene Fett gut hervortreten.
- Fig. 4. Hoden. Behandlung wie bei Figur 1. Starke Vergrößerung. (Zeiß, apochrom. Obj. 16, Comp.-Okul. 4.) Neben dem Fett in den Gefäßen sieht man zarteste, unzählige Fetttröpfchen im Protoplasma und den Fortsätzen der Bindegewebszellen.
- Fig. 5. Musculus pectoralis major. Behandlung wie bei Figur 1. Stärkste Vergrößerung (Zeiß, apochrom. Immersion 3, Compens.-Okular 6). Fettentartung der Muskelsubstanz. Die Kerne haben sich in diesem Präparate schlecht gefärbt. Kontrollpräparate ergeben, daß dieselben nach Zahl und Form völlig unversehrt sind.
- Fig. 6. Fettgewebe des Panniculus adiposus vom Abdomen. Behandlung wie bei Fig. 3, jedoch ohne Kernfärbung. Starke Vergrößerung (Leitz, Objektiv 7, Okular 1). Das Fett in den Gefäßen, sowie ein Teil des Fettes der Zellen hat sich mit Osmiumsäure nicht geschwärzt. Annäherung und unregelmäßige Form der Fettzellen. Atrophie des Fettgewebes.
- Fig. 7. Pankreas. 48 Stunden in 1 prozent. Osmiumsäure fixiert, 24 Stunden in fließendem Wasser ausgewaschen, hierauf nochmals 24 Stunden mit 1 prozent. Osmiumsäure und ebenso lange mit fließendem Wasser behandelt. Gefriermikrotomschnitt, Sudan III (keine Kernfärbung). Starke Vergrößerung (Zeiß, apochrom. Objektiv 16, Komp.-Okular 4). Trotz zweimaliger Osmiumsäurebehandlung hat sich von den Fetttröpfchen im Bindegewebe nichts, von dem Blutfett nur sehr wenig geschwärzt. Die zahlreichen Fetttropfen in den Pankreasdrüsenzellen dagegen haben ausnahmslos die Osmiumsäurefärbung angenommen.
- Fig. 8. Leber. Fixierung in Sublimat-Pikrinsäure (Rabl). Nachbehandlung mit fließendem Wasser, Jodalkohol und steigendem Alkohol. Paraffineinbettung. Hämatoxylin-Säurefuchsin-Pikrinsäurefärbung (van Gieson), Starke Vergrößerung (Leitz, Objekt. 7, Okul. 1). Der Inhalt der Gefäße ist in der Abbildung fortgelassen. In den Leberzellen, deren Kerne sehr verschieden groß, aber alle gut erhalten sind, hier und da Pigmentkörnchen. Man sieht zahlreiche Netz- und Gitterfasern. Die feinsten derselben treten erst bei Betrachtung mit Ölimmersion zu Tage.
- Fig. 9. Pankreas. Härtung in steigendem Alkohol, Paraffineinbettung.



Färbung nach van Gieson. Starke Vergrößerung (Leitz, Objekt. 7, Okular 1). Pankreascirrhose. Man sieht die starke interlobuläre und interacinöse Bindegewebsentwicklung und an einzelnen Stellen auch die „Cirrhose unicellulaire“ Lemoines. Zellkerne gut erhalten.

- Fig. 10. Pankreas. Behandlung wie bei Fig 9 (van Gieson). Starke Vergrößerung (Leitz, Objekt. 7, Okul. 1). Bindegewebige Entartung der Langerhansschen Zellinseln in einem mittleren Stadium.
- Fig. 11. Kapillarnetz aus dem Herzen. Behandlung wie bei Fig. 3. Starke Vergrößerung (Zeiß, apochr. Objekt. 16, Komp.-Okul. 4). Es ist nur der Kapillarinhalt gezeichnet, der einen Fettausguß darstellt, entsprechend einem gut gelungenen Injektionspräparat. Trotz der Behandlung mit Flemmingscher Lösung hat sich in den Gefäßen kein Fettkörnchen geschwärzt.
- Fig. 12. Kapillare der Niere. Behandlung wie bei Fig. 1. Starke Vergrößerung (Leitz, Objekt. 7, Okular 1). Die runden Lücken entsprechen den roten Blutkörperchen, welche von zartesten Fettkörnchen umgeben sind.
- Fig. 13. Gitterfasern der Leber. Härtung in 5 prozent. Formalin-alkohol und steigendem Alkohol. Paraffineinbettung. Färbung mit Säurefuchsin-Pikrinsäurelösung (van Gieson ohne Kernfärbung). Mittlere Vergrößerung (Leitz, Objekt. 5, Okul. 1). Die (gelbgefärbten) Leberzellbalken und der Gefäßinhalt sind fortgelassen und nur die zahlreichen Netz- und Gitterfasern gezeichnet. Zwei Gefäßlumina deutlich zu erkennen. Bei Öl-Immersion treten außer den gezeichneten noch eine große Zahl feinsten Fäserchen hervor.
- Fig. 14. Herz. Behandlung wie bei Figur 1. Stärkste Vergrößerung (Leitz,  $\frac{1}{2}$  Homog. Immers.-Okular 1). Die Herzmuskelzellen zeigen in der kontraktile Substanz nur hier und da einzelne Fettkörnchen. Das Protoplasma in der Umgebung der Zellkerne dagegen ist sehr reich an solchen. Zwei Kapillaren mit reichlichen Fettkörnchen im Lumen begleiten die Muskelfaser.

### Literatur.

(Ein Teil derselben, besonders der älteren war mir leider nur im Referat zugänglich.)

Achard et Clerc, Sur le pouvoir lipasique du serum à l'état pathologique. Arch. de méd. experiment. 1900. S. 1 und Compt. rend. de l'acad. Bd. 129, S. 781.

Ackeren: Über Zuckerausscheidung durch den Harn bei Pankreas-erkrankungen. Berliner klin. Wochenschr. 1889. No. 14.

- Altmann: Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. Leipzig 1894.
- Luigi d'Amato: Sui metodi per dosare il grasso e sulla funzione lipolitica de sangue. La clinic. med. italian. 1900. S. 65. — Influenza delle diverse alimentazioni sulla quantità di estratto etero del sangue. Firenze 1900.
- Ancell: Vorlesungen über die Physiologie und Pathologie des Blutes. Deutsch von Posner. Leipzig 1844.
- W. Anschütz: Über den Diabetes mit Bronzefärbung der Haut, zugleich ein Beitrag zur Lehre von der allgemeinen Hämochromatose und der Pankreasschrumpfung. Deutsches Archiv für klin. Medizin. Bd. 62, S. 411. 1899.
- Athanasiiu: Die Erzeugung von Fett im tierischen Körper unter dem Einfluß von Phosphor. Pflügers Archiv, Bd. 74, S. 511. (Hier Literatur über Bildung von Fett aus Eiweiß, fettige Degeneration und Phosphorvergiftung.)
- Babington und Mariet nach Nasse: Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie. S. 300.
- Babington: nach Naunyn, a. a. O. S. 239.
- Thomas Bartholinus: Histor. anatom. rec. Cent I, Hist. XVII. Hafniae 1654.
- Baumel: Montp. méd. 1881 vol. I, S. 105, vol. II, S. 105, 1883. Vol. I, S. 31 u. 442, 1886, vol. I, S. 213.
- Becquerel et Rodier: Untersuchungen über die Zusammensetzung des Blutes. Übersetzt von Eisenmann. 1845.
- Beneke: Zölzers Handbuch der Krankheiten der Harn- und Sexualorgane. Leipzig 1893.
- Claude Bernard: Nouvelles fonctions du foie considérée comme l'organe producteur de matière sucrée. Paris 1853. Deutsch v. Schwarzenbach. 1853.
- Bertazzi: nach Hertz, a. a. O.
- Beyer: Sammlung von Natur- u. Medizingeschichten von einigen. Acad. naturae curios. zu Bunzlau. Winterquartal 1726, S. 507.
- Birch-Hirschfeld: Lehrbuch der Patholog. Anatomie. Bd. 2. 4. Aufl. 1894. S. 248.
- Bleibtren: Fettmast und respiratorischer Quotient. Pflügers Archiv, Bd. 85, S. 345. 1901. — Art. Blut, in Ersch u. Grubers Encyclop. der Wissenschaften u. Künste, Bd. 11. 1823.
- Böhm und v. Davidoff: Lehrbuch der Histologie des Menschen. 1895. S. 197.
- Bond: nach Grauper, a. a. O. S. 7.
- Bornstein: Einiges über die Zusammensetzung des Blutes in verschiedenen Gefäßprovinzen. Inaug.-Dissert. Breslau. 1887.
- Bouchardat: De la glycosurie ou diabète sucré. Paris 1875.

- Bönninger: Über die Methode der Fettbestimmung im Blut und den Fettgehalt des menschlichen Blutes. Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. 42, S. 65. 1901.
- Brauer: Über pathologische Veränderungen der Galle. Münchener med. Wochenschr. 1901. N. 25.
- Bremer: Über eine Färbemethode, mit der man Diabetes und Glykosurie aus dem Blute diagnostizieren kann. Centralblatt f. med. Wissenschaften. 1884. No. 49, S. 850.
- Buchanan und Thomson: Lond. med. Gaz. 1844. Oct. Zeitschr. der k. k. Gesellschaft der Ärzte zu Wien. 1884. Sept. Philos. Magaz 1845. May. The Lancet. 1835. No. 20.
- Burdach: Milchartige Beschaffenheit des Blutserums. Medizin. Zeitung. Berlin 1840.
- Carrière: Variations de la lipase à l'état normal et pathologique. Compt. rend. de la soc. de biol. 1899. No. 39.
- Caventou, Journ. de Pharm. Tome XIV, S. 627 u. Schmidts Jahrbücher Bd. 10, S. 47. 1836.
- Charcet und Vauquelin: nach Kastner, a. a. O., S. 64.
- Chatin et Sandras: Gaz. des hôp. Juni 1849. No. 72.
- Christison: Edinburgh. med. and. surg. Journal No. 39. Jan. 1831.
- Clauderus: Misc. cur. etc. Dec. II. A. VII, S. 326.
- Corin und Anssiaux: Untersuchungen über Phosphorvergiftung: Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Medizin. 3. Folge, Bd. 7. 1872.
- Coats: On two cases of Diabetes associated with lipaemia. Glasgow Journal. August 1889.
- W. Cohnstein: Weitere Beiträge zur Lehre von der Transsudation und zur Theorie der Lymphbildung. Pflügers Archiv, Bd. 65, S. 377. 1895.
- Cohnstein und Michaëlis: Über die Veränderung der Chylusfette im Blut. Ebenda, Bd 65, S. 473. 1897. — Weitere Mitteilungen über die lipolytische Funktion des Blutes. Ebenda, Bd. 69, S. 76. 1898.
- Cullen: Horns, Nassers und Wagners Archiv f. med. Erf. 1819.
- Czykanek, Protokoll der Vers. Wiener Ärzte, Sekt. für Pathol. 1843.
- L. Daddi: Sur le poids de l'extrait éthéré du sang et de la lymphe dans le jeûne de courte durée. Arch. ital. de biol. Bd. 30, S. 337 und 439. 1899.
- Daun: nach Hertz, a. a. O.
- C. Degenhardt: Lipämie bei Diabetes mellitus. Inaug.-Diss. Göttingen. 1899.
- Denis: Sang de l'homme.
- V. Diamare: Studii comparativi sulle isole di Langerhans del pancreas. Intern. Monatschrift f. Anat. u. Physiol. 1899, Heft 9.
- Dickinson, nach Senator a. a. O.

- Chr. Dieckhoff, Beiträge zur patholog. Anat. des Pankreas, Festschrift für Th. Thierfelder, Leipzig 1895.
- Matthaeus Dobson: Medic. observations by a society of physic. in London 1775. V. p. 298. Deutsch. Altenburg 1778.
- Dormeyer: Die quantitative Bestimmung von Fetten, Seifen und Fettsäuren in tierischen Organen. Pflügers Archiv Bd. 65, S. 90. 1897.
- Dreschfeld: The Bradshawe Lecture on diabetic coma. Brit. med. Journ. August 1886.
- W. Ebstein: 1. Über Drüsenepithelnekrosen beim Diabetes mellitus mit besonderer Berücksichtigung des diabetischen Coma. Deutsch. Archiv f. klin. Medizin. Bd. 28, S. 199. 1881. — 2. Beitrag zur Lehre von der Lipämie, der Fettembolie und der Fettthrombose bei der Zuckerkrankheit. Dieses Archiv Bd. 155, S. 571. 1899.
- Ehrlich bei Frerichs: Über den plötzlichen Tod und über das Coma bei Diabetes. Zeitschr. f. klin. Med. 1883, Bd. VI. — Über den Diabetes, Berlin 1884.
- Elliotson, nach Griesinger a. a. O.
- Engelhardt: Untersuchungen über den Fettgehalt des menschlichen Blutes. Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 70, S. 182. 1901.
- Erben: Die chemische Zusammensetzung menschlichen Chylusfettes. Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. 30, S. 436. 1900.
- C. A. Ewald, in Eulenburgs Realencyclopädie der gesamten Heilkunde.
- A. Falck: Beitrag zur Kenntnis der Chloratwirkung. Pflügers Archiv Bd. 45, S. 304. 1889.
- Fichtner: Zur pathologischen Anatomie der Niere beim Diabetes. Dieses Archiv Bd. 114, S. 400. 1889. u. Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 45, S. 112. 1889.
- Fitz, nach Graupner a. a. O. S. 7.
- Flemming: Morphologie der Zelle, Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte, VII. B. 1897.
- A. Flint fils, Recherches experimentales sur une nouvelle fonction du foie. Paris 1868.
- Foster, nach Senator a. a. O.
- B. Frank: Über weißes und fettiges Blut und seine Genese durch den Mißbrauch alkoholischer Getränke. Hannoversche Annalen für die gesamte Heilkunde, N. F., 1847.
- O. Frank: Du Bois-Reymonds Archiv, 1892, S. 495 u. 1894, S. 297.
- Fraser u. Logan: A case of diabetic coma with lipaemia. Edinburg med. Journ. September 1882.
- H. v. Freedden: Über topographische Anordnung des Fettes in den Zellen. Inaug.-Diss. Bonn, 1892.
- Frerichs: Zeitschrift f. klin. Medizin, VI. Bd., 1883, S. 27.
- Fuchs, nach Griesinger a. a. O.
- Gerhardt, nach Naunyn a. a. O. S. 239.

- Joh. Adamus Göritz, Samml. von Natur- und Medizingeschichten von  
Einigen Acad. naturae curios. zu Bunzlau, Sommerquartal 1724,  
S. 532.
- Regenerus de Graaf: Opera omnia, Amstelod. 1705, S. 46.
- Graupner: Über Lipämie bei Diabetes mellitus. Inaug.-Dissert. Berlin 1898.
- Griesinger: Gesammelte Abhandlungen, 2. Bd., S. 366. Berlin 1872.
- Groenouw u. Uthoff: Beziehungen der Allgemeinleiden und Organ-  
erkrankungen zu Veränderungen und Krankheiten des Sehorgans,  
in Graefe-Saemischs Handbuch d. ges. Augenheilk. II. Teil.  
XI. Bd. XXII. Kap. S. 354—359. 1902.
- Benedictus Grundelius, Miscell. cur. s. Ephemer. etc. Dec. II. A. IV.  
S. 305.
- Gumprecht: Über Lipämie, Deutsche Med. Wochenschr. 1894, No. 39, S. 756.
- H. J. Hamburger: Lipolytisches Ferment in Ascitesflüssigkeit eines  
Menschen. Bemerkungen über die Fettresorption und über die  
angebliche lipolytische Funktion des Blutes. Arch. f. Anat. u.  
Physiologie. 1900. S. 544, und Weekblad van het nederl. Tijdschr.  
f. geneesk. 1900, No. 26.
- Handwerck: Beiträge zur Kenntnis vom Verhalten der Fettkörper u. s. w.  
Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie, 15. Bd., S. 177. 1898.
- Hanriot: Sur le mécanisme des actions diastasiques. Compt. rend. de la  
soc. de biol. 1901, S. 67 u. Compt. rend. de l'acad. T. 132. S. 212. —  
Sur le mécanisme des réactions lipolytiques. Compt. rend. de  
la soc. biol. 1901, S. 367. — Sur le réversibilité des actions  
diastasiques. Compt. rend. de la soc. biol. 1901, S. 70. — Sur la  
nature de la lipase, ebenda S. 309.
- Hanriot et Clerc: Sur l'apparition de la lipase chez le fœtus. Compt.  
rend. de la soc. biol. 1901, S. 1189.
- Hansemann: Die Beziehungen des Pankreas zum Diabetes. Zeitschr. f.  
klin. Medizin Bd. 26, S. 191. 1894. — Über die Fettinfiltration  
der Nierenepithelien. Dieses Archiv Bd. 148, S. 355. 1897.
- Hédon: Exstirpation du pancréas etc. Arch. de méd. expériment. III,  
1891, S. 44.
- Heidenhain, citiert nach Gumprecht a. a. O.
- Heinrich: D. Archiv f. die ges. Medizin, Jena 1844, Bd. VI.
- Heller: Arch. f. physiol. u. pathol. Chemie u. Mikroskop. 1844.
- Henriques und Hansen: Zur Frage der Fettresorption. Centralbl. f.  
Physiol., 14. Bd. No. 13. 1900.
- Henry und Soubeiran, nach Senator, a. a. O. S. 146.
- Hertz: Über Lipämie bei Diabetes und anderen Krankheiten. Deutsche  
med. Wochenschr. 1881, No. 27, S. 371.
- Hesse: Über weißes Blut. Allgem. med. Annal. Leipzig 1827.
- Hester: Fettspaltung und Fettaufbau im Gewebe, zugleich ein Beitrag der  
sogenannten „fettigen Degeneration“. Dieses Archiv Bd. 164,  
S. 293. 1901.

- Hewson: *Disquis. exper. de sanguinis natura*. Lugd. Batav. 1785, S. 145, deutsche Übersetzung, Nürnberg 1780.
- Heyl: *Philadelphia Medical Times*, Volum X, No. 23.
- Hiller: *Preuß. Vereinszeitung* 1843, S. 77, nach Senator a. a. O.
- Hofbauer: Kann Fett unverseift resorbiert werden? *Pflügers Archiv* Bd. 81, S. 263. 1900.
- Fr. Hofmann: Der Übergang von Nahrungsfett in die Zellen des Tierkörpers. *Zeitschr. f. Biolog.*, 8. Bd., S. 153. 1872.
- Home: nach Kastner a. a. O. S. 59.
- Hoppe-Seyler: *Med.-chem. Untersuchungen*, 4. Heft. Berlin 1871, S. 551. — *Physiologische Chemie*, III. Teil, S. 433. Berlin 1879. — *Zeitschr. f. physiol. Chem.* VIII., S. 503. 1884. — *Ebenda* XV., S. 179. 1891. — *Handb. d. chem. Analyse*, 6. Aufl. 1893.
- John Hunter: *Vers. über das Blut u. s. w.*, herausgegeben von Hebenstreit, Leipzig, 1797. S. 109.
- Hürthle: *Zeitschr. f. physiol. Chemie* Bd. 21, S. 331.
- Hutchinson, nach Griesinger a. a. O.
- v. Jacksch: *Klin. Diagn. innerer Krankheiten*. 1896.
- Immermann: Die Fettsucht. In *Ziemßens Handbuch d. speciell. Patholog. u. Therapie*, Bd. XIII, 2, S. 342. 1876.
- Sebast. Jungius: *Miscell. cur. s. Ephem. etc.* D. I et II, obs. 250, S. 312.
- Kasahara: Über das Bindegewebe des Pankreas bei verschiedenen Krankheiten. *Dieses Archiv* Bd. 143, S. 111. 1896.
- Kastner: Über die Natur des weißen Blutes. *Inaug.-Diss.* Erlangen 1832.
- Kausch: Über den Diabetes mellitus der Vögel (Enten und Gänse). *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. 37.
- Kischensky: Zur Frage über die Fettdegeneration im Darmrohr und den Transport des Fettes in andere Organe, *Zieglers Beiträge*, 32. Bd., S. 197, 1902.
- E. Klebs: *Handb. d. pathol. Anatomie*, I. Bd., S. 378 ff. 1869.
- Krehl: Ein Beitrag zur Fettresorption. *Arch. f. Anatom. u. Physiolog.* 1890.
- Kumagava und Kaneda: Mitteilungen aus d. med. Fakultät der Kais. japan. Universität zu Tokio. III, 1895, S. 11.
- Kußmaul: Zur Lehre vom Diabetes mellitus. *Deutsch. Archiv f. klin. Medizin* Bd. 14, S. 1. 1874.
- Th. Lackschewitz: Zur quantitativen Blutanalyse nebst einer Antwort an Herrn M. Bleibtreu in Bonn inbetreff der Wasseraufnahmefähigkeit der roten Blutkörperchen. *Pflügers Archiv* Bd. 69, S. 75. 1895.
- Lancereaux: Notes et réflexions à propos de deux cas du diabète sucré avec alteration du pancréas. *Bull. de l'Académ. méd.* II<sup>e</sup> sér. t. VI., 1877, S. 215.
- Landois: *Lehrb. d. Physiol.* 9. Aufl. 1896, S. 60 u. 69.
- Lange, bei Beilstein, *Organ. Chemie*. 2. Aufl., Bd. 2., S. 390. 1881.

- Langer: Sitzungsberichte der K. Wiener Akademie. Juni 1882.
- P. Langerhans: Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse. Inaug.-Diss. Berlin, 1869.
- Lapierre: Sur le diabète maigre dans ses rapports avec les altérations du pancréas. Th. de Paris. 1879.
- Lauer, nach Virchow, a. a. O. S. 140.
- A. Lebedeff: Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 6, S. 147. 1882. — Woraus bildet sich das Fett in Fällen der akuten Fettbildung? Pflügers Arch., 31. Bd., S. 11. 1888.
- Lecanu, bei H. Nasse: Über den Einfluß der Nahrung auf das Blut, Marburg 1850.
- Lecanu: Journal de Pharmacie. T. 17, S. 485 u. 545; ferner nach Senator, a. a. O. S. 146 und bei Sion a. a. O.
- Ledel, nach Kastner, a. a. O. S. 39.
- Lehmann: Lehrbuch d. physiol. Chemie, 2. Bd., 2. Aufl., S. 174. 1853.
- Lemoine et Lannois: Contribution à l'étude des lésions du pancréas dans le diabète. Archives de méd. expériment. III, 1891, S. 33.
- Leo: Fettbildung und Fetttransport bei Phosphorintoxikation. Zeitschr. f. physiol. Chemie. IX.
- Lépine: Exstirpation du pancréas et diabète. Soc. des sc. méd. de Lyon, novembre 1889. Lyon méd., 1889, S. 493.
- Lépine et Barral: Sur le ferment glycolytique. Soc. des sc. méd. de Lyon, 29 août 1890.
- Lindemann: Über pathologische Fettbildung. Zieglers Beitr. 25. Bd., S. 392. 1899.
- Lippiele: Protok. der Vers. Wiener Ärzte, Sekt. f. Pathol., 1843.
- Lovver: Philosoph. Transactions, T. I, No. VI, und nach Virchow, a. a. O. S. 139.
- Lubarsch: Ergebnisse der allgem. Pathol. u. Pathol. Anatom. III. Jahrg., 1896, S. 631. Kap. Fettdegeneration und Fettinfiltration.
- Mackenzie: On the pathology of Diabetes especially dealing with diabetic coma. Brit. med. Journ. April 1883, S. 665.
- R. Maley: Chemie der Verdauungssäfte und der Verdauung, in Hermanns Handbuch der Physiologie, 5. Bd., 2. T., S. 150. 1883.
- Mariet: Über Diabetes. Dissertat. 1797.
- Marsh, nach Griesinger a. a. O.
- G. Marthen: Über die van Giesonsche Färbung bei Diabetesnieren. Dieses Archiv Bd. 138, S. 556. 1894.
- Collard de Martigny, nach Kastner a. a. O. S. 57.
- Richard Mead: Opera med. Gottingae 1748. Exposit. mechan. venessor I., S. 39.
- v. Mering u. Minkowski: Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. Archiv f. experiment. Path. u. Pharmakol. Bd. 26, S. 371. 1889.
- Metzner: Über die Beziehungen der Granula zum Fettansatz. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1890.

- Meyer, in v. Frorieps Notizen No. 565, Jan. 1830.
- Minkowski: Diabetes nach Pankreasexstirpation. Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 44, 1889. Berl. klin. Wochenschr. Bd. 29, 1892. Archiv f. experim. Path. u. Pharmakol. Bd. 31, 1893. — Diabetes mellitus u. Pankreasaffektion. 62. Versamml. deutsch. Naturf. u. Ärzte zu Heidelberg.
- Montani: De aneurysmatibus, S. 33.
- J. B. Morgagni: De sedib. et causis morb. L. III, Ep. XXX, Art. 4.
- J. Müller, in v. Frorieps Notizen No. 536, August 1829.
- J. Munk: Zur Lehre von der Resorption, Bildung und Ablagerung der Fette im Tierkörper. Dieses Archiv Bd. 95, S. 407. 1884. — Physiologie des Menschen und der Säugetiere. 1892. S. 13. — Art. „Cholesterin“ in Eulenburgs Realenzyklopädie d. ges. Heilkunde. 1894. — Zur Frage der Fettresorption. Centralbl. f. Physiol. Bd. 14, No. 6, 7 u. 16, 1900.
- F. u. H. Nasse: Zur Physiologie und Pathologie. Bonn, 1835.
- Naunyn: Der Diabetes mellitus, in Nothnagel, Spezielle Patholog. und Therapie, Bd. VII, 1, S. 239.
- I. Nerking: Neue Beiträge zur Fettbestimmung in tierischen Geweben und Flüssigkeiten. Pflügers Archiv Bd. 73, S. 172, 1898.
- K. v. Noorden: Die Fettsucht, in Nothnagels Handbuch der spec. Pathol. u. Therap., VII, 1. 1900.
- Opie: On the histology of the islands of Langerhans of the pancreas. John Hopkins Hospital Bulletin, 1900, No. 114, S. 205. — On the relation of chronic interstitial pancreatitis to the islands of Langerhans and to Diabetes mellitus. Journal of experiment. Medic. Vol. V, No. 4 u. 5, Januar und März 1901.
- Oppel: Über Gitterfasern in der menschlichen Leber und Milz. Anatom. Anzeiger VI. Jahrg., S. 165. 1891.
- Orth: Nachrichten von der Gesellsch. der Wissensch. Göttingen, mathem.-physikal. Klasse 1899, Heft 2, S. 162.
- Osterlen: Jahrb. f. prakt. Heilkunde, Tübingen 1845, No. 2.
- Pagès: De la cholestérine et son accumulation dans l'économie. Thèse inaug. de Strasbourg, 1869.
- Pavy: On diabetes. London 1869, S. 105.
- E. Pflüger: Über die Gesundheitsschädigungen, welche durch den Genuß von Pferdefleisch verursacht werden. Pflügers Archiv, Bd. 80, S. 111. 1900. — Über die Resorption künstlich gefärbter Fette. Ebenda, Bd. 81, S. 375. 1900. — Der gegenwärtige Zustand der Lehre von der Verdauung und Resorption der Fette und eine Verurteilung der hiermit verknüpften physiologischen Vivisektionen am Menschen. Ebenda, Bd. 82, S. 303. 1900. — Fortgesetzte Untersuchungen über die Resorption der künstlich gefärbten Fette. Ebenda, Bd. 85, S. 1. 1901. — Die Resorption der Fette vollzieht sich dadurch, daß sie in wässrige Lösung gebracht werden.



- Ebenda, Bd. 86, S. 1. 1901. — Fortgesetzte Untersuchungen über die in wasserlöslicher Form sich vollziehende Resorption der Fette. Ebenda, Bd. 88, S. 299. 1901. — Über die Bedeutung der Seifen für die Resorption der Fette. Ebenda, Bd. 88, S. 431. 1901. — Über Kalkseifen als Beweise gegen die in wässriger Lösung sich vollziehende Resorption der Fette. Ebenda Bd. 89, S. 211. 1902.
- Popper: Das Verhältnis des Diabetes zu Pankreasleiden und Fettsucht. Österr. Zeitschr. f. prakt. Heilkunde, XV., 1868.
- A. Poulain: De l'action des ganglions lymphatiques du mésentère sur l'absorption des graisses. Compt. rend. de la soc. de biol. 1901. S. 643 u. S. 786.
- Prevost u. Dumas: Bibliothèque universelle, 1821.
- Prout: Schweiggers Journal, XXVIII, S. 184.
- G. Puppe: Über Fetteembolie bei Phosphorvergiftung. Vierteljahrsschr. f. ger. Medizin, 3. Folge, 11. Bd., Suppl.-Heft, S. 95. 1896.
- S. Radziejewski: Experimentelle Beiträge zur Fettresorption. Dieses Archiv 43. Bd., S. 268, 1868. — Zusatz hierzu, ebenda, 56. Bd., S. 211. 1872.
- Ragger: Misc. cur. s. Ephem. etc. D. I. A. VI—VII, obs. 214.
- Raspail: Organ. Chemie, S. 383.
- Rauch: Lipämie bei Diabetes mellitus. Inaug.-Diss., Leipzig 1895.
- Rebitzer, Prager med. Wochenschrift, 1892, No. 31.
- Joh. Rhodius: Observ. med. Cent. I, obs. 36. Pataviae 1657, S. 158.
- Riecke: Milchähnliches Serum des Blutes. Med. Corresp.-Bl. d. württembergischen ärztl. Ver., Stuttgart, 1837.
- Rindfleisch: Lehrb. d. patholog. Gewebelehre. 5. Aufl., S. 402. Leipzig, 1878.
- Röhm ann u. Mühsam: Über den Gehalt des Arterien- und Venenblutes an Trockensubstanz und Fett. Pflügers Archiv Bd. 46, S. 383, 1890.
- Röhrig: Über die Zusammensetzung und das Schicksal der in das Blut eingetretenen Nährfette. Ber. d. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. Mathem.-physik. Klasse, Bd. 26, S. 1. 1874.
- J. Rollo: On diabetes mellitus. London 1797.
- G. Rosenfeld: Über die Herzverfettung des Menschen. Centralblatt f. inn. Med., 1901, No. 6.
- W. Rosenthal: Über den Nachweis von Fett durch Färbung. Verhandlungen der Deutsch. Patholog. Gesellschaft, 2. Tagung in München. 1899, No. 40, S. 440.
- C. Rösch: Über außerordentlichen Fettgehalt des Blutes. Archiv f. d. ges. Medizin, Jena, 1843, Bd. IV.
- Rumpf u. Schumm: Über chemische Änderungen der Muskulatur bei der Entartungsreaktion. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., 20. Bd., S. 445. 1901.
- Rudolphi: Grundriß der Physiologie, II. 2., S. 245. 1829.

- Sanders u. Hamilton: Lipaemia and fat embolism in the fatal dyspnoea and coma of Diabetes. Edinb. med. Journ. Juli 1879, S. 51.
- W. Sandmeyer: Über die Folgen der Pankreasexstirpation beim Hund. Zeitschr. f. Biologie Bd. 29, S. 86. 1892.
- Scheerer: Simons Beiträge zur physiol. und pathol. Chemie, Berlin 1844, Heft I, S. 124.
- Scherer: Chemisch-mikroskop. Untersuchungen zur Pathologie, Heidelberg 1843.
- C. Schmidt: citiert nach H. Immermann: Allgemeine Ernährungsstörungen in Ziemßens Handbuch d. spec. Pathologie u. Therapie Bd. XIII, 1., S. 277.
- M. B. Schmidt: Über die Beziehung der Langerhansschen Inseln des Pankreas zum Diabetes mellitus. Münchn. med. Wochenschr. 1902, No. 2, S. 51.
- Schröck: Misc. cur. etc. Dec. II. A. IX.
- Schulz: Über den Fettgehalt des Blutes beim Hunger. Pflügers Archiv Bd. 65, S. 299. 1897.
- O. Schulz u. G. Schwalbach: Über die chemische Zusammensetzung des Lipoms. Pflügers Archiv Bd. 55, S. 231. 1894.
- W. Schulze: Die Bedeutung der Langerhansschen Inseln im Pankreas. M. Schulzes Archiv f. mikrosk. Anatom. u. Entwicklungsgesch. Bd. 56, S. 491. 1900. (Hier weitere Literatur über Pankreasdiabetes.)
- J. Seegen: Aphoristisches über Zuckerbildung in der Leber. Pflügers Archiv Bd. 41, S. 515. 1887.
- Senac: Von den Krankheiten des Herzens, aus dem Französischen. Leipzig, 1781.
- H. Senator: Diabetes mellitus u. insipidus, in Ziemßens Handbuch der spez. Pathologie u. Therapie. Bd. XIII, 2., S. 141, 146, 147. Leipzig, 1876. — In Nothnagels Handbuch d. spec. Pathol. u. Ther. 19. Bd., 1. Teil, 2. Abteil, S. 247 u. 316.
- Siebert, nach Senator, a. a. O. S. 146 und nach Graupner, a. a. O. S. 8.
- Sion, nebst Analyse des Blutes von Le Canu: Merkwürdiger Fall von Entfärbung des Blutes (milchichtes Blut, Lancette franç., 1835, No. 40 u. 50; Schmidts Jahrbücher, Leipzig 1836, X. Bd., No. 71.
- Speck: Ein Fall von Lipämie. Archiv des Vereins f. wissenschaftl. Heilk. Bd. I, S. 232. 1865.
- L. W. Ssobolew: Über die Struktur der Bauchspeicheldrüse unter gewissen pathologischen Bedingungen. Centralblatt f. Allgemeine Path. u. Patholog. Anat. XI. Bd., 1900, S. 202. — Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Sekretion der Bauchspeicheldrüse. (Die Bedeutung der Langerhansschen Inseln.) Dieses Archiv, 168. Bd., S. 91. 1902. (Literatur.)

- Starr: Lipaemia and fat embolism in Diabetes mellitus. New-York med. Record. XVII, 18, S. 447, May 1880. (Schmidts Jahrbücher 1880, Bd. 188, S. 210.)
- Stintzing u. Gumprecht, nach Landois, a. a. O. S. 72.
- Stockvis, Frerichs, Klinik der Leberkrankheiten. II. Bd., 1861, S. 203.
- I. Straus: Nouveaux faits pour servir à l'histoire des lésions histologiques des reins dans le diabète sucré. Arch. de physiol. norm. et pathol. XIX. 1. S. 76. 1887.
- Alexander Stuart: Philosophical Transactions 1753, No. 442, Art. 9, und Hamburger Magazin v. J. 1755, Bd. IV, S. 501.
- Abrahamus de Summis: De histor. med. mir. Lib. I., c. 4. Francof. ad Moen. 1641.
- van Swieten, bei Virchow, a. a. O., S. 139.
- Sympson: Preliminary report on the glycolytic ferment of the pancreas. Brit. med. Journ. 1893, S. 113.
- Testa: Delle malattie del cuore, Bologn. Vol. II, 1. 2., S. 125.
- Traill: Phill. Ann. V. 197. — Edinburgh. Medic. and Surgical Journ. 1821 u. 1823. (XVII, 236 u. 637, XIX, 321.)
- Nikolaus Tulp: Observat. med. Lugd. Bat. 1739, Lib. I, Cap. 58, Ed. sexta.
- Venables, Lond. Med. Repos. XXV, 257.
- R. Virchow: 1. Frorieps Notizen, 1845, Nov., No. 780, S. 152. — 2. Gesammelte Abhandlungen zur wissensch. Mediz., 1. Bd., S. 197.
- Vogt: Über die honigartige Harnruhr. Zeitschr. f. ration. Mediz., 1. Bd., S. 197.
- Voigt: Schmidts Jahrbücher, Jahrg. 1838, Bd. XVII, S. 40.
- E. Wagner: Ein Fall von Lipämie, Inaug.-Diss., Jena 1896.
- Wagner: Handwörterbuch d. Physiologie. 1. Bd., S. 125. 1842.
- Watjoff: Über den Fettgehalt des Blutes bei Nierenkrankheiten. Deutsch. med. Wochenschr. 1897. No. 39.
- Wedel: Physiologia, S. 137.
- R. Weigert: Über das Verhalten der in Äther löslichen Substanzen des Blutes bei der Digestion. Pflügers Archiv Bd. 82, S. 86.
- Weintraud: Über den Pankreasdiabetes der Vögel. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 29.
- Windle: The morbid anatomy of Diabetes mell. Dublin Journ. of med. sc. August 1883.
- I. L. Zaccarelli: Krankheitsgeschichte einer Lungenentzündung, welche ein ganz besonderes Krankheitsphänomen (milchichtes Blut) darbot. Omodei, Annali univ. Aprile e Maggio 1835. Schmidts Jahrbücher Bd. X, 1836, No. 70, S. 45.
- Zarini: De venae sectione hist. 25, S. 19.
- Zaudy: Beiträge zur Lehre von der Lipämie und vom Coma diabeticum nebst u. s. w. Deutsch. Archiv f. klin. Medizin, 70. Bd., S. 301, 1901.

- Ziegler, Lehrb. d. Allgem. Patholog. u. Patholog. Anatom. 10. Aufl.,  
I. Bd., S. 216. Jena 1901.
- Zimmermann: Hufelands Journal, fortges. v. Busse, 1843, St. III. Sept. S. 57.  
— Zur Physiologie der Pneumonie. Prager Vierteljahrsschr. 30. Bd.
- Zwinger: De sero sanguinis perpetuo lacteo in viro. Ephem. Dec. III.,  
Ann. II. S. 144.

## IX.

### Zur Ätiologie und Biologie der Geschwülste.

Von  
O. Israel.

#### I. Über Parasitismus in den Geschwülsten<sup>1)</sup>.

Nachdem die Ätiologie der Infektionskrankheiten durch den Nachweis von krankheitserregenden pflanzlichen Mikroorganismen bei einem großen Teile der zu dieser Gruppe gehörigen Affektionen eine weitgehende Aufklärung gefunden, wandte sich das Interesse der Forscher in steigendem Maße der Frage nach der Ätiologie der Geschwülste zu. War doch auch für manche der bis dahin diesem Gebiete zugerechneten Neubildungen der Krankheitserreger gefunden worden! Tuberkulöse und lepröse Tumoren, Lupus und Rotz, welche Virchow zusammen mit der syphilitischen Gummigeschwulst in seiner großen Geschwulstlehre behandelt, schieden seitdem aus der Reihe der echten Geschwülste aus. Auch die Gummigeschwulst wird heute kein Patholog mehr in die alte Kategorie stellen, obwohl der Krankheitserreger des Syphilis noch nicht festgestellt ist.

Hat sich hierdurch das Gebiet der Proliferationsgeschwülste etwas eingeschränkt, so besteht dennoch eine so große Vielseitigkeit der Formen und der Biologie dieser Neubildungen, daß der Patholog, der gewohnt ist, die verschiedenen Krankheiten als Reaktionen des Körpers auf die Einwirkung verschiedener

<sup>1)</sup> Einleitender Bericht für die III. Sektion des XIV. internationalen medizinischen Kongresses in Madrid vom 20.—30. April 1903.