

79. Bernard, F., XIV. intern. med. Kongr. in Madrid 1903, April.
80. Boas, J., Symptomatol. u. Diagn. der Colitis membran. D. med. Woch. 1900, Nr. 33.
81. Bickel, A., Z. pathol. Physiol. d. Magenkat. Arch. f. klin. Med. 1907. Bd. 89, S. 34.
82. Müller, Fr., Sitzungsber. d. Ges. z. Beförd. d. ges. Naturwiss. zu Marburg, 1896, Nr. 6.
83. Walthard, Üb. antibakterielle Schutzwirkung d. Muzins. Ztbl. f. Bakt. u. Parasitenk. 1895, S. 311.
84. Sawriew, E., Material z. Physiol. u. Pathol. d. Magendrösen d. Hundes. 1901. St. Petersburg. Inaug.-Diss.
85. Zweig, D. physiolog. Bedeut. d. Schleimes. Arch. f. Verdkr. 1906, Bd. XII, S. 364.

XXVII.

Über „lipoide Degeneration“.

(Aus dem Kgl. Pathologischen Institut zu Berlin.)

Von

Dr. Fritz Munk.

(Mit 4 Textfiguren.)

In den Gewebszellen des menschlichen Körpers tritt unter gewissen Bedingungen Fett als feine Tröpfchen in Erscheinung. Virchow, der die morphologischen Verhältnisse der fett-haltigen Zellen zuerst genauer beschrieb, gibt dreierlei Möglichkeiten für das Auftreten von Fett an.

1. Das Fett wird aus dem Säftestrom dem Zellkörper infiltriert: fettige Infiltration.

2. Das Fett, das vorher in der Zelle in unsichtbarem Zustand vorhanden war, tritt in Erscheinung: fettige Metamorphose.

3. Das Fett entsteht durch Spaltung aus dem Zelleiweiß: fettige Degeneration, als deren morphologisches Charakteristikum galten die kleinen zahlreichen feinverteilten Tröpfchen in der Zelle.

Ein klassisches Beispiel der ersten Art stellt die Leber dar, die damals neben dem Fettgewebe noch als die einzige berufene Herberge von Fett im menschlichen Körper betrachtet wurde, daneben war noch das ständige Vorhandensein von Fett in der Rinde der Nebenniere wohl bekannt.

Durch Virchow wurden eine große Zahl Untersuchungen auf diesem Gebiete der Pathologie angeregt, die teils auf chemisch-biologischem, teils auf färberisch-morphologischem Wege Aufschluß bringen sollten. Zunächst verdanken wir diesen Bemühungen die Kenntnis, daß das Fett in morphologisch wahrnehmbarem Zustande auch physiologisch in den Organen vielmehr verbreitet ist, als man früher annahm.

Herxheimer¹ hat eine Zusammenstellung aller Organe gegeben, die im Verlaufe der bisherigen Untersuchungen als fett-haltig erkannt wurden.

Es gehören dazu die meisten Drüsen des menschlichen Körpers. So hat Sata² Fett in den Speicheldrüsen gefunden. Stangl³ entdeckte Fett im Pankreas, von dem er annimmt: „daß es sich bei diesen Fetttropfen um normale Produkte des Stoffwechsels der Zellen handelt, von denen wahrscheinlich erst das Übermaß, wie es im hohen Alter in den großen, zahlreichen Fetttropfen zur Erscheinung kommt, als Ausdruck einer gesunkenen vitalen Energie der Zelle aufzufassen ist.“

In der Niere, wo das physiologische Vorkommen von Fett bei Tieren als erwiesen gilt, fand Rosenstein⁴ auch in der menschlichen Niere unter normalen Umständen Fett. v. Hansemann⁵ hält das diffuse Fett in der Niere als eine Fettinfiltration, gegenüber dem herdweisen Auftreten von Fett bei Entzündungen, für physiologisch, zumal man kaum jemals eine Niere frei von Fett finde. Ribbert⁶ allerdings nimmt im Gegensatz hierzu beim Auftreten von Fett in der Niere stets eine Schädigung der Zelle an, deren Ursache im leichtesten Fall auf einer gesteigerten funktionellen Leistung beruhen kann.

Das Auftreten von Fettröpfchen in den Epithelien der Hodenkanälchen will v. Hansemann ebenfalls nicht als eine Metamorphose im pathologischen Sinne auffassen, da es nach seinen Untersuchungen unter ganz physiologischen Verhältnissen in den Zellen gefunden werde. Die Fettkörnchen sollen hier zur Natur der Zelle gehören, wie etwa bei der Nebennierenrinde. Lubarsch⁷ erscheint das Untersuchungsmaterial v. Hansemanns (Hoden von Kranken und Gefangenen) zu einer Entscheidung der Frage nicht für geeignet, er hält darum an einem regressiven Vorgange in diesem Falle fest. Herxheimer

konnte aber in der Festschrift für Orth seine Beobachtungen an 52 Menschenhoden veröffentlichen, aus denen mit Sicherheit hervorgeht, daß es sich im Hoden um einen physiologischen Fettgehalt handelt. Aus der Lokalisierung der Fettröpfchen kommt Herxheimer zu folgender Auffassung: „Die Hoden der Menschen enthalten physiologisch eine beträchtliche Menge Fett. Bei noch nicht reifen Individuen liegt dies vorzugsweise im interstitiellen Gewebe und ist als Reservematerial für den wachsenden Hoden bestimmt. Bei geschlechtsreifen Individuen dagegen liegt dasselbe vornehmlich in den Hodenkanälchen und dient als Reservematerial bei der Bildung von Spermatozoen“.

Für das Ovarium beschreibt Pflüger⁸ ähnliche Verhältnisse. Die bindegewebige Hülle der Primärfollikel fand er stark mit Fett infiltriert, er ist nicht geneigt, das Auftreten des Fettes als einen Degenerationsvorgang zur Lösung der Follikel aufzufassen, vielmehr nimmt er an, daß hier das Fett abgelagert ist, um zur Bildung der Fettmenge zu dienen, die bei der Bereitung der Keime benötigt wird. His⁹ weist die Annahme einer fettigen Degeneration ebenfalls entschieden zurück, da doch hier gerade die das Fett enthaltenden Zellen in üppigster Ernährung stehen. Ferner weist er auf den Zusammenhang der fetthaltigen Zellen zu den Kapillarien hin. Auch Herxheimer kommt bei seinen Untersuchungen zur gleichen Überzeugung, da die Kerne der fetthaltigen Zellen keinerlei Veränderungen aufweisen.

In der Thyreidea wies vor allen Erdheim¹⁰ das physiologische Vorkommen von Fett nach.

Die menschliche Haut wurde besonders von Unna¹¹ histologisch auf ihren Fettgehalt untersucht. Er fand sowohl die Schweiß- und Knäueldrüsen regelmäßig fetthaltig, ebenso sah er die Gefäßwände, die Lymphspalten und Lymphgefäße mit Fett durchsetzt. Die letzte, sehr genaue Arbeit über das Fett der Haut stammt von Claribel Cone¹². Er entdeckte in der Haut speziell im Korium weit verzweigte Bindegewebszellen, die vollkommen mit Fett beladen sind. Albrecht hat für diese spezifischen Fettzellen den Namen „Lipophoren“ vorgeschlagen. Außerdem bestätigt Cone das Vorkommen von Fett in den Blutgefäßen.

In der Tränendrüse wurde das ständige Vorhandensein von Fett durch Sata festgestellt.

Leicht erklärlich ist ferner das Vorkommen von Fett in der Mamma und den Talgdrüsen.

In der Thymus hat Herxheimer¹ stets Fett vorgefunden, und zwar in höherem Grade vor der regressiven Veränderung der Drüse. Auf seinen Einwand gegen Kaiserling und Orgler möchte ich im zweiten Teil dieser Arbeit näher eingehen.

Während Rindfleisch¹³ das Fett in der Muskulatur stets auf einen pathologischen Ursprung zurückführte, konnte von Wahlbaum¹⁴ in den Zellen der Körpermuskulatur, die im übrigen keine Veränderung zeigten, Fett in reichlicher Menge als feine, in Längsreihen angeordnete Tröpfchen nachgewiesen werden. Die Verfettung betrifft meist ganze Muskelfasergruppen, oder auch nur Bruchstücke derselben und wurde in 50 % der Fälle konstatiert. Besonders reich an Fettkörnchen erwies sich der Levator palpebrae. Der Fettgehalt war vom Ernährungszustand oder der Krankheit des Individuums nicht beeinflusst, wohl aber von den Leistungsanforderungen an den Muskel, z. B. hat „der Levator palpebrae, der am beständigsten tätige Muskel, auch den stärksten Stoffwechsel und zeigt durchweg die stärkste Verfettung“.

Das im Uterus bei seiner Rückbildung post partum auftretende Fett kann, weil durch einen physiologischen Vorgang bedingt, ebenfalls physiologisch bezeichnet werden.

Aschoff⁵⁷ weist darauf hin, daß auch das von Hausmann in den Epithelien der Niere und der Leber, sowie in den Herzmuskelzellen Neugeborener gefundene feinkörnige Fett eine physiologische Erscheinung sei. Er selbst fand es bei Neugeborenen noch in den basalen Epithelien und Bindegewebszellen der Haut, in den Epithelien und der glatten Muskulatur des Darms und der Gefäße, vereinzelt auch in den Ependym- und Ganglienzellen. Während diese Funde in ihrer Intensität wechselten, fand er konstant Fettröpfchen in den gelapptkörnigen Leukozyten. Vorgänge während der Geburt oder des Absterbens können nicht dafür verantwortlich sein, denn Aschoff fand die Fettbildungen auch bei Föten, schon bei einem von 25 cm, sowie bei Mäuseembryonen.

Cohnheim⁵⁸ sah eine ständige Fettanhäufung in den Zellen der Organe, die in physiologischem oder auch in pathologischem raschem Wachstum begriffen sind, z. B. in den Knorpelzellen der

Kinder und jungen Tiere, sowie in rasch wachsenden Geschwülsten. Er faßt das Fett hier einzig und allein als ein Nebenprodukt gerade eines sehr energischen Stoffwechsels auf und meint: Wer könnte zweifeln, daß hier behufs der fortwährenden Gewebsneubildung die Zufuhr von Material eine sehr lebhafte ist.

Die Verfettung im Nervensystem will Cohnheim der Verfettung in unserm bisherigen Sinne nicht zur Seite stellen, weil die Nervenfasern oder Ganglienzellen selbst niemals mit Fett oder Fettröpfchen gefüllt sind. Dagegen konnte Jastrowitz⁵⁹ Fettröpfchen in den Ganglienzellen bei Föten und Neugeborenen, in einem Falle bis zum 7. Monat feststellen, was er als ein Übergangsstadium in der Zellentwicklung, dagegen alle Fettkörnchenzellen, die sich in späterm Alter finden, als Anzeichen eines pathologischen Vorgangs auffaßt.

Unter v. Hansemanns Leitung stellte Utschider¹⁵ neuerdings Untersuchungen nach Fett im Gehirn, im Rückenmark und den peripherischen Nervenfasern an, die ihn zu dem Resultat kommen ließen, daß sich hier auch unter normalen Bedingungen stets Fett in den Ganglienzellen und Nervenfasern vorfinde, das nicht auf einen Zerfall dieser Gebilde zurückzuführen sei.

Schließlich seien noch die Arbeiten von Perls¹⁶ über das Vorkommen von Fettröpfchen in den Endothelien der Gefäße, von Hochheim¹⁷ über diese Verhältnisse in den Epithelien der Lungenalveolen erwähnt.

Der Fettgehalt des Blutes ist durch zahlreiche Untersuchungen ebenfalls als physiologisch nachgewiesen.

Dagegen vermißte ich diesbezügliche Studien über die Verhältnisse der Prostata der Darm- und Blasenmuskulatur.

Gehen wir über zu den Erfahrungen bei pathologisch veränderten Organen, so kann sich das Auftreten des Fettes äußern: entweder als ein Auftreten in reichlicherer Menge, als wir es gewohnt sind, oder es tritt in Erscheinung, wo es unter normalen Verhältnissen vielleicht chemisch, nicht aber morphologisch nachweisbar ist. Die Organe, denen die meisten in dieser Hinsicht unternommenen Untersuchungen galten, sind die Niere und das Herz.

Gibt man v. Hansemann das Vorkommen von geringer Menge Fett in Nierenzellen ohne weitere Veränderungen auch zu,

so ist doch das Auftreten größerer Mengen Fetts stets von Störungen des Zellebens und morphologisch wahrnehmbaren Schädigungen der Zelle begleitet. Was das zeitliche Auftreten und die Lokalisation der Fettröpfchen anbelangt, sah Ribbert¹⁸ zuerst die Epithelien der Tubuli contorti zweiter Ordnung, dann die der ersten Ordnung, dann die Zwischensubstanz befallen, was er mit den schlechten Ernährungsbedingungen der Kanälchen erklärt, da die sie umgebenden Kapillarien schon ziemlich stark venöses Blut führen. Während Ribbert dieser Erfahrung seine Untersuchungen am menschlichen Material zugrunde legte, sah Fischer¹⁹ bei seinen dahin gerichteten experimentellen Untersuchungen das Fett zuerst im Schleifenepithel, erst später in den gewundenen Harnkanälchen, dann in den Ausführungsgängen und erst zuletzt im Zwischengewebe auftreten. Über die topographische Anordnung des Fettes in den Zellen der Nieren gibt die Dissertationsarbeit von v. Freeden Aufschluß, wonach die Lagerung des Fettes am meisten an der Zellbasis, nahe der Membrana propria stattfindet, was übrigens mit den allgemeinen Befunden sämtlicher Forscher übereinstimmt.

Im Herzmuskel tritt das Fett bei der sogenannten fettigen Degeneration in kleineren oder größeren Tröpfchen in den Muskelzellen auf. Die Kerne sind in den befallenen Zellen meist erhalten und gut färbbar. Makroskopisch zeigt der Muskel, besonders die Papillarmuskeln, infolge der Anordnung des Fetts ein fleckiges, sogenanntes „getigertes“ Aussehen. Ribbert stellte Experimente an, aus denen er eine Abhängigkeit der Fettverteilung von den Zirkulationsverhältnissen schließen konnte. Er injizierte eine Flüssigkeit von der Art. coronaria aus in den Herzmuskel und fand, daß die am schwierigsten injizierbaren Teile des Muskels mit den Abschnitten identisch sind, die bei der getigerten Fettzeichnung der Herzen das Fett enthalten. So, nimmt er an, werden auch die Zellbezirke, denen unter normalen Verhältnissen das Blut nicht so leicht zugänglich ist als den anderen, zuerst auf eine Verzögerung der Nahrungszufuhr mit Verfettung reagieren. Umgekehrt sind bei der Verfettung, die durch eine Vergiftung hervorgerufen wird, die andern, dem Gifte zuerst ausgesetzten Teile verfettet. Perl⁶⁰ hat durch eine große Reihe von Versuchen an Hunden nachgewiesen, daß die Verfettung der Herz-

muskelzellen mit einer bestehenden Anämie des Tieres in Zusammenhang zu bringen ist. Er konnte durch intermittiertes Verblutenlassen der Hunde künstlich die Herzmuskelzellen verfetten lassen. Er nimmt darum auch beim Menschen an, daß die fettige Degeneration nicht allein bei der perniziösen Anämie und der Leukämie, sondern allgemein eine Erklärung in einer vorausgegangenen Anämie oder aber doch in einem Siechtum finden könne. Die „fettige Degeneration“ des Herzmuskels nimmt insofern eine Sonderstellung ein, als bei ihr der Untergang von Zellen bisher nicht einwandfrei beobachtet wurde.

Der Verfettung atrophischer Muskeln widmeten Ricker und Ellenbeck²¹ ihre Aufmerksamkeit. Am 17. bis 18. Tage nach künstlicher Durchtrennung des Nerven sahen sie im Muskel Fettröpfchen auftreten, deren Menge bis etwa zum 33. Tage zunahm, bis zum 69. Tage konstant blieb und etwa am 125. Tage beinahe vollständig verschwunden war. Die beiden Autoren kamen zu der Ansicht, daß das Fett als Infiltrationsfett aus dem Blute stamme und solange auftrete, als die Kapillarien besonders durchgängig seien. Da dies in der zweiten Hälfte der Versuche abnehme, verringere sich auch die Menge des Fetts.

Eine große Bedeutung kommt dem Auftreten von Fett bei den anämischen Infarkten und dem diesen zu vergleichenden Zerfall von Tumoren zu. Man findet hier das Fett stets randständig um den anämischen bzw. nekrotischen Herd. Ich greife schon etwas in das nächste Kapitel vor, wenn ich hier auf den mutmaßlichen Grund dieser auffallenden Lokalisierung und die Erklärungen, die verschiedene Autoren dafür gegeben haben, etwas näher eingehe. Von den meisten Forschern wird angenommen, daß die am Rande im Gegensatz zu der inneren Partie noch erhaltene Zirkulation das Auftreten von Fett hier erkläre. Das ist an sich ganz unzweifelhaft richtig in dem Sinne, daß das Fett da ist, weil die Zirkulation vermindert ist; denn die weiter peripherischen Bezirke weisen trotz ungestörter Zirkulation kein Fett auf. v. Recklinghausen²² nimmt an, daß es sich um eine Fettinfiltration von außen durch Diffusion handle, ebenso kommt Fischler²³ zu der Ansicht: „Zum Auftreten freien Fettes kommt es anscheinend nur bei Vorhandensein einer gewissen Saftströmung, deren häufigste die Blutzirkulation selbst ist, da-

neben nicht minder aber auch von Lymph- und Diffusionsströmen.“ Ich hoffe, es werde mir gelingen, im nächsten Kapitel eine einfachere Erklärung, die der Diffusionstheorie gegenüber entschieden den Vorzug der Natürlichkeit hat, durch die Annahme einer Schädigung der betreffenden verfetteten Zellen geben zu können.

Nach diesem kursorischen Referat über die wesentlichsten Arbeiten, die sich mit dem Vorkommen des Fetts in den Organzellen des menschlichen Körpers beschäftigt haben, wenden wir uns der Theorie der Entstehung des pathologisch auftretenden Fetts zu.

Die eingangs erwähnten, von Virchow aufgestellten Grundsätze für die fettige Degeneration hatten zwar lange Zeit allgemeine Anerkennung gefunden, gerieten aber doch im letzten Jahrzehnt namentlich auch durch die Resultate der chemischen Untersuchungen ins Schwanken. Zunächst wurde die allgemeine Frage: Ist es möglich, daß im menschlichen Körper aus Eiweiß Fett abgespalten werden kann? von den Chemikern nicht bedingungslos im positiven Sinne beantwortet, und man ist heute weit entfernt, einen solchen Vorgang im Umfange des bei der fettigen Degeneration auftretenden Fettes anzunehmen. Abgesehen von dieser Materienfrage der Entstehung des Fetts, gehen die Ansichten über ihre Lokalisation auseinander. Je nach dem Weg, den die Forscher bei ihren Untersuchungen gingen, gelangten sie zu verschiedenen Auffassungen. Während die chemisch-biologischen Untersuchungen mehr für eine Entstehung in der Zelle sprachen, ließen sich die Histologen nicht von der Theorie einer Fettinfiltration in die Zelle abbringen. Auf der Versammlung der Pathologischen Gesellschaft zu Kassel 1903 fand im Anschluß an Referate von Kraus und Ribbert über die Frage der fettigen Degeneration und an eine Reihe von Vorträgen über die Ergebnisse dieser bezüglicher Untersuchungen eine ausgiebige Diskussion statt. Indem ich die damals vertretenen Ansichten in kurzem anführe, bleibt es mir erübrigt, auf die frühere Literatur über den Gegenstand näher einzugehen.

Das Problem des pathologischen Auftretens von Fett in den Zellen läßt sich in die zwei Fragen fassen:

1. Wo und welcher Art ist die Quelle des in der Zelle auftretenden, pathologisch sichtbar gewordenen Fettes?

2. Welche Bedeutung kommt ihm für den Lebensvorgang der Zelle zu?

Von K r a u s wird unsere erste Frage folgendermaßen präzisiert: „Ob jede, nicht mehr ausschließlich chemisch nachweisbare, sondern abnorm reichlich in den Zellen sichtbar werdende Fettansammlung von an derselben Stelle oder sonstwo im Organismus präexistentem Fett (fettähnlichen Verbindungen) herrührt, oder ob infolge veränderter (bzw. auch der gewöhnlichen) Bedingungen der Erzeugung bestimmter Stoffwechselprodukte irgendwo, vor allem aber lokal, aus anderweitigen normalen Zellbestandteilen erst Trioliphat entstanden ist (zelluläre Lipogenese)?“ Er weist darauf hin, daß sowohl unter physiologischen als unter pathologischen Verhältnissen das Fett in zwei Formen in den Zellen vorkommt:

1. in ganz feiner Verteilung (vielleicht Verbindung), so daß das Zytoplasma hell oder gleichmäßig trüb aussieht;
2. in der Form sichtbarer Tröpfchen.

Darnach kann der mikroskopische Befund von Fett nicht maßgebend sein für den absoluten Fettgehalt. K r a u s spricht daher der morphologischen Untersuchungsmethode das Urteil über Zu- oder Abnahme von Fett in den Zellen ab und beruft sich auf die Beobachtung R o s e n f e l d s, der in gesunden sowohl wie in kranken Nieren, die mikroskopisch kein Fett erkennen ließen und im übrigen ein normales Aussehen zeigten, dennoch bis zu 23 % Fettgehalt feststellte. Er fand den durchschnittlichen Fettgehalt (17,9—18,2) mikroskopisch fettfreier Nieren gleich dem von Nieren mit morphologisch sichtbarem Fett, ja selbst bei auffallend geringem Fettgehalt (16 %) sah er Nieren stark pathologisch verfettet. K r a u s stellt sich daher vor, daß es sich bei der sogenannten fettigen Degeneration weder um lokale Bildung noch um Aufnahme von Fett, also überhaupt um gar keine Fettanreicherung handle; es könne einfach eine molekulare-physikalische Dekonstitution einer ursprünglich fetthaltigen Zelle vorliegen.

Die Möglichkeit der Entstehung von Fett aus Eiweiß im Stoffwechsel des menschlichen Organismus will K r a u s nicht von der Hand weisen, obgleich er den Beweis durch die Deutung der V o i t s c h e n Stoffwechselversuche nicht als erbracht ansieht. Jedenfalls würde seiner Ansicht nach nicht alles Fett bei der fettigen Degene-

ration durch einen solchen Vorgang geschaffen werden können. Neben dieser Erklärung des Sichtbarwerdens von Fett in den Zellen gibt Kraus, gestützt auf die Resultate von Funke²⁶ und Mischer-Rüschs²⁷ bei Untersuchungen laichender Fische und auf die Erfahrungen bei Phosphorvergiftungen eine Fettwanderung nach den pathologisch veränderten Organen zu.

Ribbert²⁹ erblickt in der fettigen Degeneration in der Hauptsache eine Infiltration von Fett in die Zelle. Er begründet seine Auffassung vornehmlich mit seinen morphologischen Wahrnehmungen bezüglich der Größe der Tropfen, mit dem vermehrten Fettinhalt der Zelle. Die Tropfen „übertreffen an Umfang bei weitem das noch vorhandene Plasma, das erheblich reduziert ist. Es ist durch degenerativen Zerfall an Masse geringer geworden, manchmal nur noch spärlich vorhanden. Kann nun bei dem Zerfall des jetzt fehlenden Protoplasmas soviel Fett entstanden sein, wie wir in der Zelle vorfinden? Das darf ruhig verneint werden. Bedenken wir doch, daß an Stelle der Fetttropfen früher nicht nur Protoplasma, sondern auch reichliche interzelluläre Flüssigkeit existierte, die für die Fettbildung durch Zellzerfall nicht in Betracht kommt (? !). Bedenken wir aber ferner, daß aus dem an sich quantitativ schon nicht entfernt genügenden lebenden Eiweiß nun doch auch nur eine kleine Menge Fett hervorgehen könnte. Denn das Eiweißmolekül würde zweifellos nur zum kleinen Teile Fett liefern können. Aber diese Überlegungen werden noch klarer, wenn wir berücksichtigen, daß die Fetttropfen nicht nur an Stelle großer Zellvolumina getreten sind, sondern daß sie nicht selten auch noch darüber hinausgehen. Bei hochgradiger Fetteinlagerung werden auch bei der Degeneration die Zellen oft wesentlich größer. Unter diesen Umständen ist natürlich noch weniger an eine Entstehung des Fettes aus Zellbestandteilen zu denken.“ Ein weiterer Beleg für eine Spannung in der verfetteten Zelle durch Überfüllung sind für Ribbert die konkaven Eindrücke an dem im übrigen gut erhaltenen Kern, wie sie nach der Entfettung mittels Xylol am gefärbten Kern wahrzunehmen sind. Die Beobachtungen Rosenfelds von der annähernden Gleichheit des chemisch nachweisbaren Fettgehalts bei verfetteten und normalen Nieren wollen ihm nichts bedeuten für die einzelne Zelle, die histologisch das Bild starker Verfettung zeigt, denn das Plus in dieser Zelle

könne sehr wohl durch einen eingetretenen Ausfall in anderen Zellgruppen des Organs ausgeglichen werden. Des weiteren begründet Ribbert seine Hypothese der Infiltration von Fett mit den Versuchen Rosenfelds³⁰, die von diesem an Hunden angestellt wurden. Hierbei stellte sich heraus, daß fremdes Fett (Hammelfett), das in den Fettdepots der Hunde niedergelegt wurde, nach Vergiftung der Tiere mittels Phosphor in der Leber der Tiere nachgewiesen werden konnte, also ein Transport des Fettes durch den Blutstrom zustande gekommen sein mußte. Schwalbe³¹ wiederholte diese Versuche, nahm statt Hammelfett Jodipin und kam zum gleichen Resultat. Für einen Teil des auftretenden Fettes gibt Ribbert zu, daß es wohl schon in der Zelle präexistierte, aber er mißt dieser Fettquelle eine geringe Rolle bei.

Nun ist aber der ständige Fettgehalt der Zellen an sich ja schon durch die natürliche Bestimmung des Fettes als Nährstoff einerseits, der Zelle als Stätte des Stoffwechsels andererseits bedingt. Fett wird, wie Eiweiß und Kohlenhydrat dem Organismus sowohl als der einzelnen Zelle zum Stoffwechsel zugeführt.

Der Stoffwechsel der Zelle besteht in Stoffaufnahme, Stoffumwandlung und Stoffabgabe. Die der tierischen Zelle in der Nahrung sich anbietenden Stoffe müssen in ihrer chemischen Zusammensetzung nahe übereinstimmen mit den Stoffen, aus denen die Zelle besteht.

Genaue Untersuchungen über den Stoffwechsel, speziell über die Nahrungsaufnahme der Epithelzellen sind von M. Czermak an dem Splanchnopleuraepithel von Forellenembryonen angestellt worden. Er unterscheidet (außer der Aufnahme durch Protoplasmafortsätze) drei Arten von Nahrungsaufnahme von außen:

1. passive Art der Diffusion und Osmose;
2. aktive Art der Phagozytose und
3. aktive Art des Einsaugens (Zytomyrosis),

auf der Fähigkeit des Protoplasma beruhend, kolloidale Flüssigkeiten und feste Partikelchen in sich einzusaugen.

Geht man nun von den beiden Grundsätzen aus:

1. Fett ist zum Stoffwechsel der Zelle gehörig und in dieser vorhanden, auch wenn es morphologisch nicht sichtbar ist.

2. Wenn es sichtbar ist, so gilt es als Ausdruck einer der Zelle widerfahrenen Schädigung, ausgenommen: Fettgewebe, Leber,

Nebenniere und die oben angeführten Organe unter gewissen Bedingungen.

Bedenkt man weiter, daß die Zelle immerhin schon ein hochkomplizierter Organismus ist, bei dem wir wohl eine Qualitätsdifferenz seiner Funktionen annehmen dürfen.

Legt man ferner an die Ergebnisse obiger chemischer und morphologischer Untersuchungen der Organe, wie sie für das Organ im Augenblick der Untersuchung quantitativ und räumlich zutreffen, einen zeitlichen Maßstab an, so lassen sich folgende Möglichkeiten konstruieren.

In den unter normalen Verhältnissen ununterbrochenen Kreislauf von: Zufuhr von Fett in die Zelle (ob als reines Fett, Fettsäureglyzerinester, oder als eine Vorstufe desselben, bleibt vorläufig gleichgültig), Assimilation des Fettes in den unsichtbaren Zustand, (Umwandlung), und von Verbrauch des Fettes zum Stoffwechsel seitens der Zelle tritt plötzlich eine Störung ein. Davon kann betroffen werden:

1. nur die Funktion der Aufnahme, der Verbrauch geht noch weiter vor sich;
2. nur die Funktion der Assimilation, die Aufnahme geht noch vor sich (in diesem Falle wäre der Verbrauch, d. h. die Stoffabgabe ebenfalls unmöglich, denn wir wissen, daß die Zelle im Normalen nur assimiliertes Fett verbraucht);
3. nur die Funktion der Stoffabgabe, die Aufnahme und Assimilation geht noch weiter vor sich;
4. die Aufnahme und Abgabe finden noch statt, die Assimilation ist gestört.

In allen diesen Fällen kann die Schädigung noch graduell verschieden sein, auch kann man noch eine weitere Funktion der Zelle annehmen, um das im Zytoplasma assimilierte Fett in dem unsichtbaren, offenbar dem Stoffwechsel der Zelle zweckdienlichen Zustand zu halten, ihr Versagen würde der „molekular-physikalischen Dekonstitution“ gleichkommen.

Für das Fett scheint nun die Aufnahme und die Umwandlung zusammenzufallen, indem das Fett gleich bei der Aufnahme in den mikroskopisch unsichtbaren Zustand übergeführt wird. Wir dürfen daher für die nächsten Überlegungen diese beiden Funktionen zusammenfassen.

Demnach können wir der fettigen Degeneration nach Möglichkeiten folgende Vorgänge zugrunde legen:

1. Die Aufnahme, bzw. Assimilation ist gestört, der Verbrauch geht weiter, die Zelle würde zugrunde gehen durch Verhungern.

Dieser Fall würde für die Erklärung der Verfettung der Zelle nicht zutreffen, wir unterlassen daher jede Überlegung über sein praktisches Vorkommen. Es scheint jedoch, daß die Funktion des Verbrauches die empfindlichere ist und den Schädigungen zuerst erliegt, daß weit mehr

2. der Verbrauch zuerst gestört wird, die Aufnahme noch erhalten bleibt.

Mit dieser Annahme haben wir eine in allen Stücken auch mit unsern Beobachtungen übereinstimmende Erklärung des Bildes der fettigen Degeneration.

Tritt eine Schädigung der Zelle ein, so wird sie, einem Grundgesetz der Biologie entsprechend, zunächst mit einer erhöhten Energie des Stoffwechsels reagieren, sie wird der Nährstoffe in höherem Grade bedürftig werden, auf ihr Verlangen wird die Fettzufuhr (auch die der andern Nährstoffe) gesteigert werden. Schreitet die Schädigung weiter fort, so wird die Zelle außerstande gesetzt, den Stoffwechsel zu bewältigen. Das Fett kann nicht mehr verbraucht, nicht mehr assimiliert werden, es wird sichtbar. Dabei ist die Zufuhr des Fettes gerade im besten Gange. Die Schädigung ist auch noch nicht so weit vorgeschritten, daß die Aufnahme des Fettes nicht mehr erfolgen könnte: das Fett häuft sich in der Zelle an, es resultiert das morphologische Bild der fettigen Degeneration. Nach kürzerer oder längerer Zeit wird vielleicht auch noch das schon in den unsichtbaren Zustand umgewandelte, aber von der Zelle noch nicht verbrauchte Fett ausfallen, „aufrahmen“ und sich zu dem zugewanderten Fett gesellen. Zu dem resultierenden, in der Zelle sichtbaren Fett kann natürlich jeweils entweder die eine oder die andere Entstehungsart den größeren Faktor stellen. Je nachdem würden also bei der fettigen Degeneration die von Kraus vertretenen Erklärungen oder die von Ribbert verfochtenen Theorien für den Vorgang zutreffen.

Rosenfeld fand den absoluten Fettgehalt eines Organs mit exquisiter Verfettung nicht höher als den des normalen, was

unserer Hypothese nicht widerspricht, wenn wir einen mit der erhöhten Zufuhr auch gleichzeitig stattfindenden erhöhten Verbrauch an Fett annehmen, der bedingt sein kann: -

1. durch einen Vorgang, wie wir ihn oben als ein „Verhungern der Zelle in Erwägung gezogen haben, oder aber

2. daß der Verbrauch an Fett vor dem Aufhören dieser Funktion die Zufuhr eine Zeitlang überschritten hat, und darum jetzt eigentlich absolut nicht mehr Fett im Organ ist.

Mit dem Aufhören der Aufnahme- bzw. Assimilationsfunktion wird die Fettzufuhr beendet sein.

Im allgemeinen vollzieht sich bei den meisten fettigen Degenerationen der Prozeß der Verfettung wohl langsam. Ein drastisches Beispiel des Vorgangs bieten uns dagegen die Vergiftungserscheinungen bei Phosphor, Arsen, Phloridzin u. a. Hier werden mit einem Schlage sämtliche Zellen des Organismus geschädigt, der Verbrauch der Zelle zur Abwehr der Schädigung ist ein enormer, einem Hilferuf gleich wird ein Reflex der Fettdepots ausgelöst, die im Kreislauf angeschwemmt kommen. Aber die Hilfstruppen kommen zu spät: die Zelle kann das ankommende Fett nicht mehr assimilieren, wie es zu seiner Verwertung erforderlich ist, wir haben das Bild exquisiter Verfettung. Für die Phosphorvergiftung ist unsere Vorstellung des Vorgangs schon durch die bisherigen Untersuchungen und Beobachtungen vorzüglich belegt.

Denn 1. fand *Kraus*, daß im Organismus mit Phosphor gefütterter Mäuse eine beträchtliche Fettzersetzung stattfindet. *Athanasiu*³³ stellte fest, daß in den Lebern der Phosphortiere auch die Eiweißkörper abgebaut werden und das Glykogen beträchtlich abnimmt;

2. wurde das Blut der Tiere bei früher Phosphorvergiftung fettreicher gefunden von *Méhu*, *Rosenfeld* und *Daddi*;

3. Nach den oben erwähnten Versuchen *Rosenfelds* wandert das Fett bei der Phosphorvergiftung von den Depots nach den Organen.

Von der fettigen Degeneration bei Phosphorvergiftung unterscheidet sich die gewöhnliche fettige Degeneration einzelner Organe also nur durch das Tempo ihres Entstehens und das mehr partielle Auftreten des Fetts, nur in den Organen, die eine Schädigung erfahren haben.

Fischler²³ und andere Autoren kommen nach ihren Erfahrungen zu der Auffassung, daß als Grundbedingung für die Verfettung ein noch vorhandenes Leben und ein noch stattfindender Zellumsatz der Zelle vorausgesetzt werden muß. Diese rein empirisch wahrgenommene Tatsache bestätigt einesteils unsere Theorie und findet andererseits in ihr eine natürliche Erklärung. Die gegenteilige Ansicht Hagemesters³⁷, der beim Auftreten von Fett, namentlich bei Infarkten, an eine Transudatströmung glaubt, will ich nur der Vollständigkeit halber erwähnen, er steht damit wohl vereinzelt da.

Ribbert²⁹ gibt in der Widerlegung der Möglichkeit des zellursprünglichen Fettes eine Ausführung, die als ein, unserer Theorie zuvorkommender Einwand gegen dieselbe aufgefaßt werden kann. Er behauptet: „Unter diesen Umständen (die verfetteten Zellen der Aortenintima sind größer als die normalen) ist natürlich noch weniger an eine Entstehung des Fettes aus Zellbestandteilen zu denken. Man kann dagegen auch nicht etwa einwenden, daß das Protoplasma während seines Zerfalls immer neues Material assimiliere und immer wieder unter Fettbildung zersetze. Denn es ist nicht denkbar, daß die Zellbestandteile, während sie auf der einen Seite in abnormer Weise umgesetzt werden, auf der andern Seite noch tätig wären, zugeführtes Nährmaterial in normaler Weise zu verarbeiten.“

Eine Begründung dieser Behauptung gibt Ribbert nicht. Denken wir aber an die mannigfaltigen Äußerungen der pflanzlichen Zellen, denen eine Reihe spezifischer, innerer Eigenschaften der Zelle zugrunde liegen, an den Geo-, Helio-, Hydro-, Chemo- und Thermotropismus; denken wir an die Funktionen einzelliger Pflanzen und Tiere, so wird es uns nicht schwer fallen, eine Differenzierung in den Fähigkeiten der Resistenz gegen pathologische Vorgänge für einzelne Funktionssysteme in der menschlichen Zelle anzunehmen.

Die wunderbaren Ergebnisse der von Altmann³⁸ mit genauester sorgfältiger Technik ausgeführten vergleichend-anatomisch-histologischen Untersuchungen gestatten uns einen Einblick in das Leben der Zelle. Altmann unterscheidet in der Zelle am Protoplasma die „Granula“ und die Intergranularsubstanz. Erstere gelten ihm als die Träger der Assimilations- und Sekre-

tionsvorgänge gemäß seinen Beobachtungen bei den funktionellen Vorgängen in den Drüsenepithelien. Der Assimilationsvorgang scheint ihm so zu sein, daß „wenn nicht immer, so doch häufig sich aus den primären Granulis des intakten Protoplasmas zunächst Fädchen bilden, diese durch Zerfall kleine Körner geben, welche durch Wachstum und Assimilation sich zu Sekretkörnern umwandeln“. Außerdem fand er einzelne „vegetative Fäden“, die der Erzeugung einer größeren Anzahl neuer Granula in kürzerer Zeit dienen. Die Sekretkörner können als solche ausgestoßen werden und es kann dann deren Verflüssigung und Vermischung zum Sekret außerhalb der Drüsenzellen erfolgen, oder es kann die Verflüssigung der Sekretkörner noch innerhalb der Zelle stattfinden.“ Also höchst komplizierte chemische und physikalische Funktionen der Zelle. Über die Beziehungen der Granula zur Fettbildung hat neuerdings Arnold³⁹, durch experimentelle Zufuhr von Fett in die Zellen, die schon von Altmann angenommene Bildungsart der Fettröpfchen aus den Granulis bestätigen können. Er sah, wie das von der Zelle aufgenommene Fett in oder um die Granula abgelagert wird und darum in entsprechend feinkörniger Anordnung erscheint, die Tröpfchen legen sich in die Reihen der kettenförmig verbundenen Körner ein, während andere Granula sich eben erst mit Osmium zu schwärzen beginnen, also demnach den Beginn einer Fettablagerung in sie andeuten. Ähnliche Beobachtungen über die Beziehung der Granula zum Fettstoffwechsel der Zelle machte Lubarsch bei verfetteten Nieren durch Phosphor vergifteter Frösche, Frischler an den verfetteten Zellen in der Randzone von Niereninfarkten. Während diese Forscher, besonders auch Metzner⁴⁰ durch die Erfahrungen bei ihren Untersuchungen zu der Ansicht kommen, daß den Granula bei der Fettanhäufung in der normalen Zelle eine physiologische Rolle beizumessen sei, steht Ribbert, der seine diesbezüglichen Untersuchungen besonders an in die Bauchhöhle implantierten Nierenstückchen angestellt hatte, auch in dieser Frage im Widerspruch: Es ist ihm auch hier wieder „undenkbar, daß die Granula, die von Fett umgeben oder durchtränkt sind, normal funktionieren sollten, auch abgesehen von den äußeren Bedingungen, unter denen die Zellen Fett in sich ablagern, ist auch die Form der Abscheidung an sich ein Zeichen der Zelläsjon“. Für uns

genügt es jedoch, durch die Altmannschen Demonstrationen die Überzeugung gewonnen zu haben, daß die Zelle in der Tat über komplizierte und äußerst verschiedene Funktionsapparate verfügt und es somit wohl denkbar ist, daß z. B. ein Stoff von der Zelle noch aufgenommen werden kann, während ihr der normale Verbrauch desselben nicht mehr möglich ist.

Albrecht⁴¹ lehrt uns, wie die Zelle auf pathologische Einflüsse graduell entsprechend reagieren kann. Je nach dem Grad der Schädigung der Zelle kommt er zu einer „Dreiteilung der unter dem Namen der trüben Schwellung zusammengefaßten Prozesse. 1. Die tropfige Entmischung, welche in manchen Fällen vielleicht auch intravital sich realisiert; 2. die bei der Hyperfunktion auftretende Vermehrung der physiologischen Tropfenbildung und Liposomen innerhalb der Zellen; 3. diesen beiden, bei welchen der Aggregatzustand der Zellen sich nicht verändert, stehen gegenüber jene Formen, bei welchen die trübe Schwellung unter Koagulation und beginnender Bildung von Myelin entsteht. Die ersten beiden Formen gehören vermutlich mehr ins Bereich des Physiologischen als des Pathologischen; die letzteren sind sowohl nach den Umständen ihrer Entstehung, als nach der tiefgreifenden Art der Zellveränderungen und ihren Beziehungen zu kadaverös erzeugbaren Vorgängen als tiefere degenerative Störungen des Zellebens, vielleicht schon als die Anfänge von Zellnekrose — vielleicht partielle Nekrosen der Zellen? — aufzufassen.“ Wenn wir damit den Beweis für die adäquate Äußerung der Zelle auf einen Reiz (Schädigung) haben, so wird uns doch nahegelegt, jeweils für eine solche Äußerung die Schädigung eines bestimmten Funktionssystems verantwortlich zu machen.

Mögen diese Ausführungen vorläufig zur Stütze unserer Erklärung der fettigen Degeneration genügen, so kommen wir zu einer weiteren Frage: Was ist das Fett in seiner chemischen Eigenschaft?

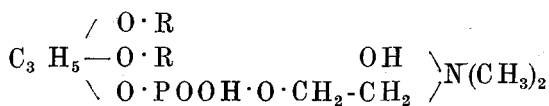
Soweit bisher die Rede vom Fett im allgemeinen war, stellt es ein Gemisch von drei Glyzerinäthern dar:

- | | | |
|------------------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| 1. der Palmitinsäureglyzerinäther, | $C_{16} H_{32} O_2$ — | } $C H_2$ - $C H$ $C H_2$ |
| 2. der Stearin- „ „ | $C_{18} H_{36} O_2$ — | |
| 3. der Olein- „ „ | $C_{18} H_{34} O_2$ — | |

Neben diesem Neutralfett findet sich jedoch in der Zelle noch eine Reihe fettartiger Substanzen, die teils bei der sogenannten

fettigen Degeneration eine große Rolle spielen, teils aber infolge der Schädigung der Zelle für sich eine Veränderung erleiden. Da diese Substanzen, wie wir nachher sehen werden, sehr oft mit dem Fett vermisch sind, auch gemeinsam tinktorische Eigenschaften mit dem Fett haben, so ist es nicht erstaunlich, daß sie beim Studium der Fettverhältnisse der Zelle meist keine Berücksichtigung fanden, bzw. dem Fett zugerechnet wurden.

Es sind dies: 1. Lezithine, Verbindungen der Fettsäuren mit Glycerinphosphorsäure und einer Ammoniumbase, deren allgemeine Formel ist:



2. Das Protagon, eine komplizierte N- und P-haltige Verbindung.

Der Abbau dieser Verbindungen geschieht unter Ausspaltung des Phosphors als Glycerinphosphorsäure und freiwerdender Fettsäuren.

3. Das Cholesterin, $\text{C}_{26} \text{H}_{43} (\text{OH})$ in seinen Verbindungen als Ester mit den Fettsäuren.

Diese drei Verbindungen wurden vom Fett zuerst durch ihr molekular-physikalisches Verhalten bei der mikroskopischen Untersuchung differenziert, wo sie ein charakteristisches dunkleres Aussehen zeigen, die sogenannten Myelinformen bilden.

Zuerst fiel ein Unterschied dieser fettartigen Substanzen gegenüber dem Fett bei ihrem tröpfchenförmigen Auftreten in der Nebenniere auf. Virchow⁴² äußert sich darüber in einer Arbeit über „Die Chemie der Nebennieren“ folgendermaßen: „Außer dem Fett findet sich und zwar sehr reichlich auch in der Marksubstanz der von mir als Markstoff (Myelin) bezeichnete Körper, wobei ich besonders bemerke, daß die Menge in gar keinem Verhältnis zu den vorhandenen dunkelrandigen Nervenfasern steht.“ Später hob Moers⁴³ in seiner Arbeit „Über den feineren Bau der Nebenniere“ besonders hervor, er sähe in der Rinde neben zahlreichen, nach der Mitte zu abnehmenden Fettröpfchen feine gelbe Moleküle, die in Alkohol und Äther löslich, gegen Alkalien resistent seien. Arnold⁴⁴ ist der starke Glanz, das starke Lichtbrechungsvermögen der Körnchen aufgefallen. Rabl⁴⁵

endlich geht auf das chemische und färberische Verhalten der Körnchen näher ein. Er konstatiert ihre Löslichkeit in Äther, Alkohol, Chloroform, mit Osmium gefärbt erscheinen sie ihm schwarz, mit Alkanna rot. Im Gegensatz zu mit Osmiumsäure behandeltem Fett, das in Chloroform und Bergamottöl unlöslich ist, konnte er die osmierten Myelinkörnchen in diesen Flüssigkeiten zur Lösung bringen. A l e x a n d e r ⁴⁶ unterscheidet die Körnchen vom Fett außerdem durch den Grad der angenommenen Färbung in Osmiumsäure, die gegenüber dem tiefschwarzen osmierten Fett vielmehr die Bezeichnung bräunlich zulasse.

Eine bequeme und sichere Unterscheidung der Myelinkörnchen vom Fett gelang erst K a i s e r l i n g, der anlässlich seiner Studien über die Einwirkung der Fixierungsmittel auf das Gewebe die Entdeckung machte, daß die von den früheren Autoren beschriebenen Körnchen bei der Dunkelfeldbeleuchtung mit dem Polarisationsmikroskop das Licht doppelt brechen, während das Fett isotrope Eigenschaft besitzt. Sie erscheinen bei gekreuzten N i k o l s c h e n Prismen als hellglänzende Tröpfchen mit schwarzem Achsenkreuz. O r g l e r ⁴⁶, der daraufhin die Polarisation bei seiner Arbeit über die Physiologie der Nebenniere zu den Untersuchungen in Anwendung brachte, gibt zunächst eine Anleitung zur Technik der Untersuchungen und beschreibt die Körnchen wie folgt: „Betrachtet man ein Abstrichpräparat einer Nebenniere im gewöhnlichen Licht, so sieht man zahlreiche, teils einzeln, teils in Gruppen bis zu 40 zusammenliegende, starkglänzende Körner. Ihre Größe beträgt 0,4 bis 11,2 μ , selten darüber, durchschnittlich 4 bis 6 μ . Sie zeigen bei gekreuzten Nikols sämtlich ein schwarzes Kreuz, dessen Arme zu den Polarisationssebenen parallel liegen und vier helle Felder; dieses Kreuz ist mehr oder minder breit; ich habe oft Körnchen gesehen, in denen es so breit war, daß nur ganz schmale Randpartien aufleuchteten, die Kreuzfigur war dann nur noch undeutlich zu erkennen.“ Des weiteren möchte ich, was die Technik anbelangt, auf die „Anleitung zur Benutzung des Polarisationsmikroskops bei histologischen Untersuchungen“ von A m b r o n n ⁴⁷ verweisen, dem ich nur noch hinzufügen möchte, daß die Untersuchungen sehr erleichtert werden, wenn vom Präparat das Oberlicht ferngehalten wird, was am bequemsten durch die vorgehaltene Hand geschehen kann.

Virchow nannte die Körnchen Myelin (Markstoff), weil er von ihnen nahe Beziehungen zum Markstoff der Nervensubstanz vermutete, chemisch wurden darunter die Stoffe Lezithin, Protagon, Cholesterin verstanden, morphologisch war die Bildung sogenannter „Myelinformen“ das Hauptmerkmal, während ihre färberischen Eigenschaften sie vom Fett nicht auszeichneten. Da der Name „Myelin“ begrifflich also auch noch andere Vorstellungen enthält, als sie eigentlich unsern Körnchen zukommen, hat Kaiserling für die doppeltbrechende Substanz den Namen „Lipoide“ το λίπος = das Fett, εἶδομαι = ähnlich sein) vorgeschlagen. Mit diesem Namen ist natürlich keineswegs das Wesen des Körpers im Sinne eines chemischen Individuums ausgesprochen, vielmehr ist letzterer nur durch die Haupteigenschaft der Doppelbrechung gegeben, die wie wir später sehen werden, zugleich auch maßgebend für einen Schluß auf die Ätiologie der Lipoide ist. Ich möchte mir darum erlauben, mich im weiteren Verlauf dieser Arbeit dieses Namens zu bedienen, zumal ich die Bezeichnung bereits in den Protokollen des Pathologischen Instituts der Charité finde, wo des öftern von einer „lipoiden Degeneration“ der Aortenintima die Rede ist.

Die Untersuchung der anisotropen Substanz gestaltet sich bei der großen Labilität der Körnchen mitunter äußerst schwierig. Die Konservierungsflüssigkeiten beeinträchtigen die Doppelbrechung nicht unerheblich, so daß die genaueren Untersuchungen nur an ganz frischem Material geschehen können. Zur raschen Orientierung bei massenhaftem Vorkommen von Lipoiden genügt ein Zupfpräparat der befallenen Organteile, zur genaueren Untersuchung eignen sich Gefrierschnitte von je 10 bis 15 μ . Bei Anwesenheit von zahlreichen Lipoiden mit starker Lichtintensität, wie sie z. B. die Zellen der Aortenintima mitunter aufweisen, ist das Bestehen der Lipoide im Präparat auch von einiger Dauer. So konnte ich z. B. an einem Präparat, das zwölf Stunden lang in Orthscher Flüssigkeit fixiert und dessen Gefrierschnitt in Glycerin eingebettet war, noch nach sechs Wochen deutliche Tröpfchenform mit Achsenkreuz, allerdings in wesentlich verminderter Anzahl beobachten. In andern Präparaten z. B. der Niere oder des Uterus, wo die Lipoide nur vereinzelt oder in kleineren Gruppen, auch meist nicht mit so starker Lichtintensität auftreten, waren nach etlichen Tagen meist überhaupt keine doppeltbrechenden Körnchen mehr zu sehen.

Leider verlieren die Lipoiden beim Färben ihre anisotrope Eigenschaft. Hat man daher das Bedürfnis, die Lipoiden mit Rücksicht auf andere Zellgebilde zu betrachten, so kann dies nur geschehen indem man von zwei aufeinanderfolgenden Schnitten den einen frisch, den anderen gefärbt daneben betrachtet. Es muß hier bemerkt werden, daß stets da, wo Lipoiden vorkommen, sich auch isotropes Fett daneben findet, sogar in einer einzelnen Zelle können anisotrope und isotrope Tröpfchen nebeneinander beobachtet werden. Wir haben schon oben gesehen, daß die für das Fett üblichen Farben, Sudan, Scharlach, Ponceau, auch für die Lipoiden in Betracht kommen, nur glaube ich eine etwas größere Resistenz der Lipoiden gegen diese Farben beobachtet zu haben, als dies beim Fett der Fall ist. So kann man es manchmal erreichen, daß bei schneller Färbung in einem gefärbten Präparat noch doppeltbrechende Körnchen erhalten bleiben, bei denen nur die Randzone gefärbt erscheint. Dies ist jedoch nur bei intensiv anisotropen Lipoiden der Fall.

Das Verhalten gegen Osmiumsäure, wie es Alexander angegeben hat, kann ich nach meinen Beobachtungen bestätigen. Die Lipoiden sind grauschwarz gegenüber dem tiefschwarzen Fett, lösen sich im Gegensatz zu diesem in Chloroform, Bergamottöl, Terpentinöl und Alkohol. Doch ist diese Differenzierung ja nur für die größeren Tropfen zu verwerten.

Abgesehen von der Verschiedenheit der Größe können wir an den Lipoiden dreierlei Formen des Vorkommens beobachten:

1. Die Tröpfchenform mit deutlichem schwarzen Achsenkreuz und starkem Lichtglanz.

2. Die Tröpfchenform mit sehr verbreitetem Achsenkreuz, so daß nur noch vier jeweils gegenüberliegende Segmente in etwas matterem Glanz erleuchtet scheinen.



Fig. 1.



Fig. 2.

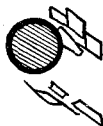


Fig. 3.

3. Die kristallinische oder Schollenform. Die Kristalle halten sich hierbei nicht immer an ein bestimmtes System, doch wo wir

ein solches annähernd bestimmen können, nähert es sich dem Rhombus.

In diesen drei Formen können die Lipoide nebeneinander vorkommen, doch spricht die Anwesenheit von Kristallen offenbar für einen älteren Prozeß. In der frischen Nebenniere konnte ich Kristalle nie beobachten. Die Tröpfchen liegen meist zu mehreren zusammen, die Kristalle sind teils einzeln und zerstreut, teils bilden sie Ketten, besonders oft sind sie an Fettröpfchen angelagert (siehe Fig. 3). Beobachtet man ein Präparat mit Lipoiden längere Zeit, d. h. über Tage und Wochen hinweg, so kann man bemerken, wie manchmal die eine Form in die andere übergeht, und zwar in der Reihenfolge der obigen Aufzählung. Schon in den ersten Tagen bemerkt man, wie die zweite Form auf Kosten der ersten zunimmt. Schließlich verlieren sich auch diese vollkommen und man sieht schließlich nur noch Kristallformen. Den gleichen Effekt kann man in kurzer Zeit künstlich erreichen, wenn man die Präparate mit Formalin fixiert.

Kaiserling und Orgler betrachten das Vorkommen der Lipoide in der Nebenniere als physiologisch, da sie die anisotropen Körnchen stets an dieser Stelle vorfanden, abgesehen von einzelnen Fällen von chronischer Phthisis mit starker Abzehrung. Die mit lipoiden Tröpfchen erfüllten Zellen bleiben hier erhalten, der Kern meist unbeschadet und gut färbbar. Ebenso regelmäßig wie in der Nebenniere fanden sie Lipoide bei den physiologisch-regressiven Prozessen in der Thymusdrüse der Kinder und im Corpus luteum der Ovarien. Orgler meint, daß bei der Rückbildung der Thymus „das in den Thymuszellen präexistierende, aber nicht sichtbare Fett bzw. das Myelin durch irgendwelche Veränderungen in der Zelle optisch wahrnehmbar geworden ist“. Herxheimer fand im Gegensatz hierzu, „daß die Thymusdrüse stets, d. i. insbesondere vor ihrer Rückbildung, optisch sichtbares auf die gewöhnliche Weise nachweisbares Fett enthält, wobei ich es zunächst unentschieden lasse, ob es sich hier um eigentliches Fett oder um „Myelin“ handelt, doch ist mir ersteres das bei weitem wahrscheinlichere. Und zwar handelt es sich bei dem Fette, welches ich hier im Auge habe, um eine physiologische Fettinfiltration“. Der Gegensatz findet seine Aufklärung dadurch, daß mit dem Eintritt der Rückbildung Zellen zum Untergang kommen, aus deren

Kernen dabei, wie wir später sehen werden, fettartige Substanz frei wird, sich dem vorhandenen Fett beimischt, das sich nunmehr als doppeltbrechend (Myelin) erweist, so daß O r g l e r s Befunde erklärlich sind. Auch hier ist das Auftreten von Lipoiden, weil einem physiologischen Vorgang zugehörig, als physiologisch aufzufassen.

Daneben kennen wir eine große Anzahl pathologischer Fundstellen. So wurden Lipoiden von S c h m i d t ⁴⁹ und M ü l l e r ⁴⁸ im Sputum bei fibrinöser und Bronchopneumonie und bei tuberkulösen Prozessen der Lunge gefunden. S c h m i d t ist der Ansicht, daß sie nur im Bereiche der Luftröhren- und Bronchialschleimhaut, d. h. im Sekrete derselben vorkommen. „Daß das Myelin wirklich als solches von der Schleimhaut des Bronchialbaumes abgesondert wird, dafür liegen außer den erwähnten verschollten Epithelienzellen, von denen erst nachgewiesen werden muß, daß sie mit Myelin imbibiert sind, keine greifbaren Anhaltspunkte vor. Es ist wohl denkbar, daß Myelintropfen erst im Sekret selbst gebildet werden.“ K a i s e r l i n g ⁵⁰ faßt die Lipoiden hier als die Reste zerfallener Epithelzellen auf. Ferner führt K a i s e r l i n g in seiner Arbeit noch eine Reihe anderer Fundstellen an:

1. Die N i e r e , bei chronischer Entzündung erweisen sich die hier bisher als Fett angesprochenen Tropfen z. T. anisotropisch.
2. I n t i m a d e r A o r t a , hier erkannte er bei der Verfettung der Zellen einen Teil der Tropfen als doppelbrechend.
3. I n d e r L u n g e finden sich öfters Lipoiden in den Epithelien der Bronchien und Alveolen.
4. Die beim Zerfall von T u m o r e n und deren Metastasen in allen Organen auftretenden Tröpfchen haben zum Teil anisotropes Vermögen.

A s c h o f f fand ferner doppeltbrechende Substanzen in den Epithelien der Gallenblase, die er physiologischerweise schon in den Epithelien voraussetzt, die aber erst bei einer pathologischen Stauung der Galle in Erscheinung treten. Er berichtet darüber: „Ich habe mich nun bemüht, in den Epithelien der tierischen und menschlichen Gallenblase, sowie in den fettführenden Lymphgefäßendothelien doppeltbrechende Substanzen nachzuweisen. Zunächst gelang das nicht. Aber bald fanden sich Fälle, insbesondere

solche, wo infolge leichter Gallenstauung die Lymphbahnen stark mit Fett überladen waren, welche an fast allen Tröpfchen das zierliche Kreuz im Polarisationsmikroskop auftreten ließen. Damit war bewiesen, daß in diesen Fällen cholesterinhaltige Gemische von Neutralfetten resorbiert worden waren, und ferner sehr wahrscheinlich gemacht, daß auch in allen anderen Fällen in der Gallenblasenwand schon physiologischerweise eine Resorption cholesterinführender Fettlösungen vor sich geht. Nur ist der Cholesteringehalt meist so gering, daß er sich nicht durch Doppelbrechung kundgibt, wächst aber bei Gallenstauung so an, daß er nun auch physikalisch sichtbar wird.“

In der Leber selbst sind Lipide nie gefunden worden.

In einer Preisarbeit der Dr. P. S c h u l t z e - Stiftung 1906 wurde mir die Untersuchung einer möglichst großen Anzahl Herzmuskeln bei den verschiedensten Krankheiten auf das Vorkommen von Lipoiden in diesem Organ zur Aufgabe gestellt. An etwa 60 damals untersuchten Myokardia konnte ich Lipide nie nachweisen. Da die Fälle sowohl den verschiedensten Krankheitsfällen als auch den verschiedensten Veränderungen entzündlicher und degenerativer Art angehörten, so konnte ich das Vorkommen der Lipide im Herzmuskel selbst mit großer Sicherheit ausschließen.

Meine damaligen Untersuchungen dehnte ich jeweils auch noch auf andere Organe der betreffenden Fälle aus. Dabei gelang es mir, die anisotropen Tröpfchen an einem Organ nachzuweisen, wo ihr Vorkommen bisher noch nicht bekannt war, in dem in der Rückbildung begriffenen Uterus.

In 32 bisher untersuchten Fällen, die vom 1. bis 22. Tage post partum zur Sektion kamen, konnte ich Lipide in 23 Fällen feststellen. Von den Fällen, in denen ich diese vermisse, sind 4 am Tage der Geburt, 3 Fälle am 2. und 3. Tage nach der Geburt, 1 Fall durch eine Frühgeburt wegen schwerer Phthise am 8. Tage nach der Operation ad exitum gekommen. Der weitere Fall zeigte eine allgemeine Verfettung der Organe, deren Ursache aus dem Protokoll nicht zu ersehen war, der Tod trat hier am 11. Tage nach der Geburt ein. Das Material erhielt ich zum größten Teil aus dem Pathol. Institut der Charité, einzelne Fälle aus der Königlichen Universitäts-Frauenklinik.

Die Lipide befinden sich im Uterus hauptsächlich im Endometrium, bzw. in den zahlreichen Gefäßwänden der zurückgebliebenen Decidua serotina. Meist ist eine etwa 2 bis 5 mm Schicht auf dem Durchschnitt der Uteruswand durch eine lehmgelbe Farbe ausgezeichnet. Bringt man davon ein Zupfpräparat unter das Polarisationsmikroskop, so kann man ohne Mühe erkennen, wie beinahe die ganze Masse aus den doppeltbrechenden Tröpfchen besteht.

Aber auch in der Uteruswand treten Lipide auf, in der Muskularis, auch hier hauptsächlich um die Gefäße angeordnet.

Ähnlich wie in der regressiven Thymus und in den Corpora lutea dürfen wir auch hier das Vorkommen der Lipide, weil einem physiologischen Vorgang entsprechend, als physiologisch auffassen.

Diese Quartiere der Lipide verraten uns aber ihre Vorliebe für degenerative Prozesse. Die makroskopisch wahrnehmbare Tatsache der Abnahme bekundet uns, daß das Auftreten der Lipide gebunden ist an ein Wenigerwerden, an einen Untergang von Gewebe bzw. von Zellen.

Wir haben schon oben gesehen, daß überall, wo wir den doppeltbrechenden Tröpfchen und Kristallen begegnen, auch einfachbrechende Tröpfchen von Fett vorhanden sind, mit Ausnahme der Rinde der Nebenniere und in besonderen Bezirken bei Infarkten und zerfallenden Tumoren, sind letztere sogar stets in der Überzahl. Es unterliegt daher keinem Zweifel, daß das Auftreten der Lipide in einem gewissen Zusammenhang mit der fettigen Degeneration steht.

Dieser könnte in folgenden Möglichkeiten bestehen:

1. Lipide und Fett sind vollständig verschiedene Individuen und treten unabhängig nebeneinander auf, gemeinsam ist ihnen nur ihre Existenzbedingung; (d. h. für das mikroskopisch Sichtbarwerden) eine Schädigung der Zelle.

2. Die doppeltbrechenden Tröpfchen stellen ein Übergangsstadium dar, ein Zwischenprodukt der zelligen Metamorphose, deren Ausgangspunkt der Zellinhalt, dessen Endpunkt Neutralfett bildet.

3. Die anisotropen Tröpfchen sind ein Gemisch von Fett und einer anderen, wohl fettartigen Substanz, an welche die Eigenschaft der Doppelbrechung gebunden ist.

Gegen die erste Möglichkeit kann das Bild zweier benachbarter und gleichartiger Zellen geltend gemacht werden, von denen die eine mit anisotropen, die andere mit isotropen Tröpfchen angefüllt ist. Es läßt sich nicht leicht denken, daß die eine nur Lipoid konsumierte oder präexistierend in sich hatte, während die andere ausschließlich Fett aufgenommen oder beherbergt hatte. Ebenso wenig ist anzunehmen, daß eine Schädigung, die doch offenbar nur eine gleichartige für beide Zellen gewesen sein kann, in der einen Zelle nur Lipoid zur Ausscheidung oder zur Aufnahme gelangt sind, in der anderen nur Fett. In der Tat sieht man aber des öfteren, wie von zwei benachbarten Nierenepithelien das eine Lipoid, das andere Fett enthält. Man könnte sich auch nicht erklären, woher die große Menge fettartiger Substanz käme, wenn die oft die ganze Zelle ausfüllenden Tropfen ausschließlich aus solcher bestehen würden. Ferner wissen wir, daß die lipoid Substanz, deren chemischen Charakter wir gleich kennen lernen werden, in Fett löslich ist, schon darum wäre eine Vereinigung der Tröpfchen mitunter unvermeidlich.

Für die zweite Möglichkeit könnte folgende Beobachtung sprechen. Wie schon oben erwähnt, verlieren beim längeren Aufbewahren der Präparate die Körnchen ihre doppeltbrechenden Eigenschaften immer mehr, nach einer Zeit sind die Tröpfchen von Fettröpfchen durch nichts mehr zu unterscheiden. Selbst die Osmiumfärbung, die ich mit solch erloschenen Präparaten anstellte, ließ keinen Unterschied der Farbenintensität erkennen, die eine Vermutung zugelassen hätte, welche von den Tropfen vorher doppelt gebrochen hatten. Allerdings ist diese Untersuchung, die ja an frischen Präparaten vorgenommen werden muß, äußerst schwierig und auch nicht ganz zuverlässig.

Die positiven Tatsachen, die für die dritte Möglichkeit sprechen, sind dagegen so gewinnend, daß wir weitere Überlegungen beinahe ausschließen können.

Betrachten wir in einem Präparat mit zahlreichen Lipoiden die einzelnen Tröpfchen, so beobachtet man, besonders bei starker Vergrößerung, einen deutlichen Unterschied im Grad ihrer Lichtstärke, woraus man auf einen mehr oder weniger großen Gehalt an doppeltbrechender Substanz schließen kann, am wenigsten davon würde wohl die oben beschriebene Form enthalten, bei

der nur die Segmente doppelt brechen. Dagegen sind die Kristalle, die vermutlich die doppeltbrechende Substanz in ungelöstem Zustande darstellen, von besonders starkem Glanz. Diese subjektive Beobachtung findet auch ihre Bestätigung, wenn wir unsere Untersuchung durch die Erzeugung von Interferenzfarben möglichst objektiv gestalten. Zu diesem Zwecke bringt man, um die Wirkung des anisotropen Körpers zu erhöhen, ein doppeltbrechendes Gipsplättchen in das Gesichtsfeld, so daß seine Achse mit den Ebenen des Nikol einen Winkel von 45° bildet. Durch den Gangunterschied der polarisierten Strahlen entstehen dann Interferenzfarben in Gestalt der Newtonschen Farbenskala. Die Farbenbezirke sind von rot zu rot in Ordnungen eingeteilt. Der Gangunterschied ist nun um so größer, je dichter die Schicht des anisotropen Körpers ist; ist die anisotrope Schicht dichter, so erscheint der Körper in einer Farbe höherer, wenn dünner, in einer Farbe niedriger Ordnung. Vergleicht man das Verhalten unserer Kügelchen in dieser Hinsicht, so kann man bemerken, daß, entsprechend unserer Beobachtung im einfach polarisierten Lichte, gleichgroße Kügelchen mitunter wesentliche Gangunterschiede aufweisen, d. h. mehr oder weniger höheren Farbordnungen angehören, also Gemische von verschiedener Konzentration darstellen.

Adami und Aschoff⁵¹ kommen ebenfalls zu der Annahme, daß es sich bei den doppeltbrechenden Substanzen meist um Gemische von Neutralfett und Cholesterinfettsäureestern handle. Die Doppeltbrechung zeige nur an, daß in den Tropfen neben Neutralfetten auch Cholesterin- oder Cholinester vorhanden seien. Diese können aber auch vorhanden sein, ohne daß Doppeltbrechung eintritt, wenn eben der Schmelzpunkt infolge der Mischung bis unter die Körpertemperatur erniedrigt sei. Wir werden später sehen, welche Bedeutung der Temperatur für das Entstehen der Lipoiden zukommt.

Sind wir somit zu der Wahrscheinlichkeit gelangt, in den Lipoiden ein Gemisch von Neutralfett mit einem doppeltbrechenden Körper vor uns zu haben, so steht es noch aus, über die Art der anisotropen Substanz Näheres kennen zu lernen. Beide, Fett und anisotrope Substanz, werden wohl einer Metamorphose der Zelle ihre Existenz verdanken, nur ist, wie wir später sehen werden, die Quelle und die Zeitfolge des Auftretens des isotropen Fetts und der anisotropen Substanz eine verschiedene.

Was ist die doppeltbrechende Substanz in chemischer Hinsicht?

F. Müller und Schmidt⁴⁸ haben aus dem Sputum, in dem sie die doppeltbrechende Substanz beobachteten, Protagon herstellen können. Durch dieses Ergebnis wurden die Lipoide bisher häufig kurzweg als Protagon aufgefaßt und Stoerk⁵², der eine zusammenfassende Arbeit über das Vorkommen von Lipoiden in der Niere veröffentlichte, gab dieser sogar den Titel „Über Protagon.“ Selbst wenn man auch nicht annehmen will, daß der P-Gehalt des von F. Müller untersuchten Sputums auf einen andern Bestand zurückzuführen wäre, so muß es doch entschieden abgelehnt werden, daß Protagon auch nur häufig die doppeltbrechende Substanz der Lipoide darstellt. E. Meyer⁵³ fand das in dem sich verflüssigenden pneumonischen Exsudat vorkommende Fett phosphorfrei. Die doppeltbrechende Substanz kann also hier nicht Protagon sein. Bossart⁵⁴ hat ferner in Müllers Laboratorium nachgewiesen, daß sich aus tuberkulösem Käse, in dem ebenfalls Lipoiden stets vorhanden sind, nicht geringe Mengen von ätherlöslichen, fettartigen Substanzen gewinnen lassen, die er als Cholesterin erkannte. Stoerk⁵² kommt am Schlusse seiner Arbeit durch chemische Untersuchungen ebenfalls zu dem Schluß, daß es sich bei den in der Niere vorkommenden Lipoiden wahrscheinlich um Ester des Cholesterins mit Fettsäure handelt, während er in der Nebenniere Phosphorgehalt feststellte, der aber bei den nahen Beziehungen dieses Organs zum Nervensystem sich für die Lipoiden nicht in Anspruch nehmen läßt. Aschoff, der, wie oben gesagt, gleichfalls Cholesterin als den doppeltbrechenden Faktor der Lipoide anspricht, konnte Lipoiden künstlich aus Cholesterinfettsäureestern in Neutralfett herstellen. Eine Methode dafür hat er nicht angegeben. Mir ist es mit folgenden, nach Temperatur, Menge- und Zeitverhältnis oft geänderten Versuchen nicht gelungen. Ich löste in ausgelassenem Fett der menschlichen Bauchdecke reines Cholesterin auf. Diese Lösung emulgierte ich mit frischem Blutserum, doch wies diese Emulsion nie die Tröpfchenlipoiden auf. Die gleichen Versuche stellte ich mit Protagon an, ebenfalls ohne Erfolg. Auf chemischem Wege ließen mich die Versuche mit Schwefelsäure und Jod an den Kristallen in

Präparaten von Aortenintima ebenfalls nie eine sichere Blaufärbung der Kristalle als einwandsfreie Cholesterinreaktion erkennen. Die organischen Elemente des Präparats beeinträchtigen hier das Bild zu sehr. Es kommt schließlich noch die Untersuchung im Polarisationsapparat in Betracht, da Cholesterin die Polarisationsebene nach links dreht, $\alpha_D = -31,6$; dieser Methode konnte ich bisher noch nicht die gebührende Aufmerksamkeit zuwenden. Gleichwohl möchte ich, wenn auch nur einstweilen als Arbeitshypothese, die Wahrscheinlichkeit aussprechen, daß wir die Doppelbrechung der Tröpfchen dem Gehalt an Cholesterin zuzuschreiben haben, denn auch mit Bezug auf den optischen Effekt (Lichtfarbe) sowohl als auch auf die Gestalt, kommen die in den pathologischen Präparaten gefundenen doppeltbrechenden Kristalle am nächsten den rhombischen Blättchen des Cholesterins. Da jedoch Protagon ebenfalls doppeltbrechend ist, wäre es wohl möglich, daß Lipaide auch als Protagongemische mit Fett vorkommen. Vielleicht werden Untersuchungen am Nervensystem darüber eine Aufklärung gestatten.

Unter dem Namen „Myelin“ wurden von Dietrich und Hegler⁵⁴ gelegentlich ihrer Untersuchungen über „Morphologische Veränderungen aseptisch aufbewahrter Organe in ihren Beziehungen zur Autolyse und fettigen Degeneration“ im Muskel der Autolyse überlassener Herzen vorkommende „glänzende Schollen und Myelinfiguren“ beschrieben. Es hat sich aber gezeigt, daß die bei der Autolyse auftretenden Kügelchen mit unsern Lipoiden nicht identisch sind. Kaiserling, der ebenfalls der Autolyse überlassene Herzmuskel mit dem Polarisationsmikroskop untersuchte, konnte nie die charakteristischen Achsenkreuzchen entdecken. Ich stellte dieselben Untersuchungen an drei Uteri von Mädchen im Alter von 8, 10 und 12 Jahren an, ebenfalls mit negativem Erfolg. Dem jugendlichen Material gab ich wegen der Keimfreiheit den Vorzug. Es bildeten sich hier bei der Autolyse wohl nach fünf Tagen schon Tröpfchen und anisotrope Körnchen, die aber keine Ähnlichkeit mit Lipoiden hatten. Einer weiteren Untersuchung unterzog ich das Material damals nicht.

Wir können daher zu dem Schluß kommen, daß sich Lipaide in unserm obigen Sinne nur im lebenden Körper bilden können, eine Eigenschaft, die ihrem

Vorkommen daher einen weiteren diagnostischen Wert verleiht. Da die Autolyse im Blutschrank bei Körpertemperatur vor sich gegangen war, kann die Temperatur als bedingendes Moment nicht in Betracht kommen. Inwiefern der mangelnde Säftestrom an dem Ausfall beteiligt ist, bleibt unbestimmt.

Als eine weitere Bedingung zur Entstehung der Lipoiden lernen wir das zeitliche Moment kennen. Nur bei länger andauernden, allmählich stärker werdenden Störungen in der Zelle treten Lipoiden auf, eine Fortsetzung des Lebens nach eingetretener Störung muß noch bestanden haben, sonst werden wir die Lipoiden vermissen. Diese Voraussetzung erwies sich mir am überzeugendsten bei meinen Untersuchungen am Nierenmaterial. Unter den etwa 60 untersuchten Nieren befinden sich solche mit starker Verfettung, z. B. bei: perniziöser Anämie, Lysolvergiftung, Status epilepticus, Lues cerebri, Scharlach, Lebertumor, Pneumonie, Miliartuberkulose, die trotzdem keine Lipoiden aufweisen. Dagegen vermißte ich solche nie bei chronischer Nephritis, bei der Schrumpfniere und der arteriosklerotischen Niere, bei letzterer konnte man dieselben meist schon makroskopisch an den lehmgelben Flecken auf der Oberfläche erkennen.

Bei experimenteller Phosphorvergiftung wurde das Fett nicht als doppeltbrechend erkannt.

Es brauchen also die Lipoiden zu ihrer Entwicklung eine gewisse Zeit, die ihnen bei den oben angeführten Fällen mit rascher Schädigung der Zellen, die teilweise zu dem Tode des Individuums geführt hatten, nicht gelassen war.

Betrachten wir nun die morphologischen Verhältnisse beim Auftreten von Lipoiden in bezug auf die Veränderungen in der einzelnen Zelle, so muß der Nebenniere eine Ausnahmestellung eingeräumt werden, während in den andern Organen die befallenen Zellen übereinstimmende Veränderungen zeigen.

In der Nebenniere sind fast alle Zellen der Rinde mit größeren und kleineren Lipoidtröpfchen angefüllt. Manchmal besteht eine Zelle nur aus einem einzigen großen Lipoidtropfen, so daß von der Zelle kaum mehr etwas zu erkennen ist. Am frischen Präparat sind die Kerne in den Zellen in den meisten Fällen nicht zu entdecken, doch wo man einen Kern zu Gesicht bekommt, zeigt er auch bei stärkster Vergrößerung mit der Immersionslinse weder Trübung

noch Zerfall. Die in Formol fixierten und entfetteten Schnitte weisen eine gute Färbung der Kerne mit Hämalau auf, ein solches Präparat macht sogar durch die Lebhaftigkeit der Kernfärbung und deren Kontrast zu den Lücken der ausgeschwemmten Lipoiden einen besonders frischen Eindruck. Übrigens wurde auch schon von den Autoren, die unsere Lipoiden noch als reines Fett angesehen hatten, konstatiert, daß die Einlagerung von Fett in die Zellen der Nebenniere ohne Schädigung des Kerns stattfindet. Diese Tatsache und das regelmäßige, zahlreiche Vorkommen von Lipoiden in der Nebenniere legen uns den Gedanken nahe, daß es mit deren Auftreten in diesem Organ eine physiologische Bewandnis haben muß. Worin die Aufgabe der Nebenniere ihnen gegenüber besteht, können erst weitere Untersuchungen in dieser Richtung entscheiden, es läßt sich einerseits vermuten, daß die Nebenniere eine Fabrik der doppeltbrechenden Substanz darstellt, andererseits können ihr die in anderen Organen des Körpers entstandenen Lipoiden zur weiteren Spaltung zugeführt worden sein. Es dürfte angebracht sein, an dieser Stelle auf die Beziehungen der Lipoiden zu den Gefäßen hinzuweisen, in deren Wände selbst oder deren unmittelbarer Nähe wir die Lipoiden besonders häufig auftreten sehen. Vgl. Aortenintima, Uterus, Niere.

Die Anordnung der Tröpfchen in der Zelle ist ganz regellos, im Kern selbst konnte ich sie allerdings nie beobachten. Neben den intrazellulären Lipoiden finden wir auch freie Tröpfchen, doch ist nicht erwiesen, ob sich solche auch im lebenden Körper in der Nebenniere finden, oder ob sie durch mechanische Verletzung der Zellen erst ausgetreten sind.

Während also in der Nebenniere die lipoidhaltigen Zellen keinerlei Schädigung aufweisen, lassen diese Zellen in anderen Organen eine solche wohl erkennen.

Es ist nun ungemein schwierig, die Schädigung des Zellkerns beim Auftreten von Lipoiden nachzuweisen oder gar zu demonstrieren, wenngleich jedem Beobachter, der sich einige Zeit mit der Untersuchung auf Lipoiden beschäftigt hat, Veränderungen der behafteten Zellen auffallen müssen, die sich nicht allein mit den mechanischen Störungen erklären lassen. Die größte Schwierigkeit der Demonstration bietet das unmittelbar Nebeneinander-vorkommen von Zellen mit Lipoiden und Zellen mit isotropem

Fett, selbst in derselben Zelle können wir aniso- und isotrope Kügelchen unterscheiden. Man ist darum an der einzelnen Zelle nur auf die Untersuchung am ungefärbten Material angewiesen, und auch hier sind die zur diesbezüglichen Beobachtung geeigneten Zellen nicht immer leicht zu finden. Am besten gelingt dies noch in der sorgfältig abgetragenen degenerierten Aortenintima. Hier sieht man mit der Immersionslinse, wie doch in den befallenen Zellen, besonders wenn nur kleine Tröpfchen vorhanden sind, der Kern von feinen Pünktchen getrübt, der Rand selbst mehr oder weniger verschwommen ist. Der Kern kann sogar nur noch teilweise oder in der ganzen Zelle überhaupt nicht mehr vorhanden sein. Dann ist auch die protoplasmatische Substanz kaum mehr zu unterscheiden, oder auf einige der organisierten Fädchenreste beschränkt. Auch hier finden sich zahlreiche freie Lipide. Das Vorkommen solcher freier Lipide im Sputum und im Urin von Nephritikern deutet darauf hin, daß die Tröpfchen auch schon im lebenden Körper den Rahmen der Zelle verlassen. Ganz besonders aber zeigen uns die Kristallformen, die meist extrazellulär liegen, daß die Lipide infolge Zelluntergang und Zertrümmerung frei werden.

Weitere Beweise für die durch das Auftreten von Lipoiden angezeigte Schädigung des Kerns bzw. Untergang von Zellen geben uns außer der Betrachtung der einzelnen Zelle auch die mikroskopischen Bilder von Organen, die Lipide enthalten.

In der Niere fand ich Lipide sowohl in der Rinde als im Mark. Sie bevorzugen anscheinend die Zellen der Bowman'schen Kapsel, die Epithelien der Tubuli contorti und die der aufsteigenden Kanälchen. Besonders deutlich kann man oft beobachten, wie einzelne Epithelien der Kanälchen mit Lipoiden geladen sich von ihrer Unterlage losgetrennt haben und im Lumen des Kanälchens liegen. Außerdem aber finden sich die Lipide auch im Zwischengewebe, wo sie oft reihenweise, entweder als kleine Kristalle, oder in Zellen eingeschlossen, angeordnet sind. Stoerk⁵², der eine zusammenfassende Arbeit über das Vorkommen von Lipoiden in der Niere veröffentlichte, stellt weitgehende Überlegungen an, ob die Lipide in den Epithelien oder im Zwischengewebe zuerst entstehen, und ob sie von einem Entstehungsort durch Passage der Membrana propria nach der andern Stelle gelangt seien. Ich erachte diese Überlegungen für überflüssig, denn sowohl die Epi-

thelien wie die Zellen des Zwischengewebes können lipoidhaltig werden. Wir sehen ja auch die Zellen der B o w m a n n sehen Kapsel und andere Zellen, z. B. Endothelien der Kapillarien mit Lipoiden behaftet, es kommen somit in der Niere keiner Zellgattung die Alleinproduktion der Lipoide zu, die dann erst in das übrige Nierengewebe eindringen müßten. Die strangförmige Anordnung führt L ö h l e i n wohl mit Recht auf Beziehungen der lipoidbeladenen Zellen zum Lymphstrom zurück. Da in der Niere die Lipoide besonders häufig in Kristallform vorkommen, und die Tröpfchenform oft ganz fehlen kann, ist besondere Vorsicht vor Verwechslung mit andern doppeltbrechenden Substanzen, z. B. Harnsäure, Harnstoff oder Bakterien, geboten. Oft gelingt es nur, diese Stoffe lediglich durch ihre Gestalt, ihre Lichtnuance oder ihre Lokalisation in den Kanälchen zu unterscheiden. So fand ich in einem Fall von Diphtherie diffus über den ganzen Schnitt zerstreut kleine, feine doppeltbrechende Nadeln, die sich mit Sudan lila färbten und im Polarisationsmikroskop einen etwas bläulichen Glanz zeigten, im Gegensatz zu dem crémeweißen Atlasglanz der Lipoide. Ich hielt sie ihrer Form nach für Bakterien.

Überall neben den Lipoiden findet sich auch isotropes Fett in den Epithelien.

Ein lehrreiches Bild für die Bedeutung der Lipoide gestattet uns ein Schnitt durch eine stark arteriosklerotische Nierenrinde, bei der die Lipoide in großen Massen beisammen liegen und schon makroskopisch als hell-lehmgelbe Flecken erkennbar sind. Im mikroskopischen Bild kann man bemerken, daß der Flecken jeweils dem Bezirk einer obliterierten Arteriola interlobularis entspricht und einzelne oder mehrere untergegangene Glomeruli enthält. Dieser Bezirk ist dann oft von Lipoiden ganz besetzt. Im gefärbten Paraffinschnitt wiederum stellen sich diese Bezirke als gegenüber ihrer Umgebung helle Stellen dar, die teils auf die von den ausgewaschenen Lipoiden herrührenden Lücken, teils auf die geringe Färbbarkeit der vorhandenen Kerne, endlich auf einen Kernmangel an diesen Stellen zurückzuführen sind. Wir sehen also auch hier Kernschädigung, Zelluntergang begleitet vom Auftreten der Lipoide.

Ganz ähnliche Verhältnisse bieten die weißen, geschrumpften Niereninfarkte dar. Die Zellen sind in diesem älteren Infarkte

fast ausschließlich mit Lipoiden gefüllt, während allerdings in den frischeren Infarkten manchmal gar keine oder nur vereinzelte, nicht bestimmt lokalisierte Lipoider beobachtet werden. Um die weißen Infarkte herum sind auch in ferner abliegenden Zellen Fett sowohl wie Lipoider zu finden.

Im Uterus finden sich die Lipoider in großer Masse, hauptsächlich in dem Teil der Decidua serotina, der bei der Ablösung der Plazenta zurückgeblieben ist, sie treten hier weitaus mehr in Tröpfchenform auf. Im Innern der Muskulatur sind wohl auch einzelne Stellen, besonders um die Gefäße, welche Lipoider in größerer Zahl aufweisen, doch stehen diese Stellen zu sehr zerstreut, auch ist bei dem vielen gleichzeitig vorhandenen neutralen Fett einerseits und dem großen Zellreichtum des Gewebes andererseits hier eine genaue Beobachtung der Veränderungen nicht leicht möglich. Ich habe jedoch schon Präparate bekommen, wo die zurückgebliebene Decidua makroskopisch bis zu $\frac{1}{2}$ cm breit war und durch ihre gelbe Farbe den Lipoidgehalt anzeigte. Wird ein solcher Uterusquerschnitt in Paraffin eingebettet, so zeigt wie bei der Niere auch hier der kerngefärbte, mit Xylol ausgewaschene Schnitt eine Aufhellung des Gewebes gegen das Endometrium zu, ähnlich den hellen Stellen der arteriosklerotischen Niere. Meist sind auch hier Reste von untergegangenen Zellen und Kernreste zu erkennen.

Diesen beiden Demonstrationen der Beziehung der Lipoider zum Zelluntergang, die durch die Seltenheit des Materials sowie durch die für eine Untersuchung auf Lipoider notwendigen Bedingungen beschränkt bleiben, habe ich eine dritte, willkürliche, jederzeit mit Leichtigkeit zu wiederholende Darstellung der Verhältnisse hinzugefügt.

Es eignen sich dazu vorzüglich kleine, etwa haselnußgroße Myome, wie sie als subseröse Myome besonders häufig sind. Bei deren fettigem Zerfall bestehen die Tröpfchen, wie uns das Polarisationsmikroskop zeigt, nur zum kleineren Teil aus reinem Fett, zum größeren Teil aus Lipoiden. Wir können hier eine gewisse etappenmäßige Anordnung beobachten. In der Mitte des Myoms, der ersten Etappe, finden wir schon kernloses, nekrotisches Gewebe; dieses wird umgeben von einem Ring, der zweiten Etappe, in der die Kerne noch erhalten aber geschädigt sind. Hier haben die Lipoider gegenüber den Fettröpfchen an Zahl bei weitem die Über-

macht, während in der äußersten, dritten Etappe umgekehrt die Fettröpfchen vorwiegend sind. Stellt man sich dieses Bild zeitlich vor, so wird wohl der Zerfall im Zentrum beginnen. Unter Bildung von Lipoiden geht das Gewebe zugrunde. In der Mitte ist sowohl das gebildete Fett als auch die Lipoiden vom Blutstrom schon weggebracht worden. Der Prozeß schreitet peripherwärts weiter vor. Am Rande des Myoms, wo die Ernährungsverhältnisse noch besser sind, wo die Schädigung, die im Zentrum schon zum Untergang der Zellen geführt hat, nicht so mächtig ist, hat sie bisher nur eine fettige Degeneration hervorgerufen, die sich unabhängig von dem Vorgang im Innern abspielt. Auf diese Weise dürfte sich auch die im ersten Teil besprochene auffallende Tatsache des randständigen Fettes bei Infarkten erklären.

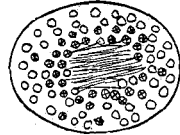


Fig. 4. Schematische Darstellung der Verhältnisse des zerfallenden Myoms.

So haben wir denn dreierlei Anhaltspunkte dafür, daß das Auftreten von doppeltbrechender Substanz in den Zellen auf einen Untergang des Zellkerns und somit der ganzen Zelle schließen läßt:

1. Das Auftreten bei physiologisch regressiven Prozessen im menschlichen Körper:

- a) Thymus,
- b) Uterus puerperal,
- c) Corpora lutea.

2. Das Auftreten in pathologischen Prozessen, wo ein Zellzerfall zur Evidenz feststeht:

- a) zerfallende Tumoren,
- b) arteriosklerotische Niere und Niereninfarkte,
- c) Aortenintima.

3. Den morphologischen Befund der einzelnen, mit Lipoiden behafteten Zelle.

Die Vermutung Kaiserlings, daß es sich beim Auftreten von Lipoiden um eine „Nekrobiose“ handelt, glaube ich mit obigen Untersuchungen bewiesen zu haben: Neben der fettigen Degeneration, die eine Schädigung der Zelle ankündigt, gibt es eine „lipoiden Degeneration“ = einen Untergang von Zellen im lebenden Körper, der durch Lipoiden ange-

zeigt wird, wobei es zunächst morphologisch ganz gleichgültig ist, was für einen Körper diese doppelbrechende Substanz chemisch darstellt und in welcher Beziehung er zu Fett steht. Zur Diagnose des Zelluntergans genügt das Auffinden von Lipoiden im Polarisationsmikroskop als der bisher einzig zuverlässigen Methode der sicheren Erkennung dieser Indikatoren.

Fragen wir schließlich noch, woher kommen die fettartigen Substanzen? Nehmen wir an, daß die Doppelbrechung dadurch zustande kommt, daß zu dem in der Zelle vorhandenen Fett (fettige Degeneration) noch eine fettartige Substanz und zwar erst nach Läsion des Kerns getreten ist, diese also vom Kern her kommen muß, so erhalten wir die Antwort auf unsere Frage in wunderbarer Weise durch die Untersuchungen Albrechts⁵⁴. Zufälligerweise hat Albrecht sogar, wohl unabhängig von Kaiserling, der fettartigen Substanz, die er im physiologischen Zustand der Zelle im Kern beobachtet hatte, den gleichen Namen gegeben, indem er ebenfalls von einer „lipoiden Substanz“ im Kern spricht, während er unsere Körperchen stets als „Myelin“ bezeichnete.

Albrecht fand bei seinen Untersuchungen über die physikalische Organisation der Zelle eine unvermutet große Menge fettartiger Substanzen im Zelleibe. Diese fettartige Substanz war ihm auch bei der postmortalen Veränderung der Zelle in Form von massenhaftem Myelin begegnet. Darum brachte auch er die myelinige Degeneration in Zusammenhang mit der fettigen Degeneration. Einen prinzipiellen Unterschied zwischen beiden wollte er zwar nicht annehmen, sondern ließ die Frage nach der Art ihrer Beziehungen offen: „sei es nun, daß sie in direktem genetischen Zusammenhange zueinander stehen (primäre Myelin — sekundäre Fettbildung und umgekehrt?) oder daß je nach den Umständen aus dem Zellbestande Myelin oder Fett sich bildet.“

Während Albrecht⁵⁵ selbst also in dieser Frage keine Entscheidung zu treffen vermag, erfahren wir in seiner neueren Arbeit⁵⁶, wie die fettartigen Substanzen in der physiologischen Zelle verteilt und welche Rolle ihnen bei den verschiedenen Vorgängen (speziell bei der „tropfigen Entmischung“) zugeacht ist. Albrecht schreibt, nachdem er vorausgehend die Notwendigkeit der Anwesenheit einer fettigen Substanz zur Erklärung des Emulsionszustandes, wie er bei der „tropfigen Entmischung“ der

Zelle vorliegt, in längeren Ausführungen nachgewiesen hatte: „Mit dem Myelin war gewissermaßen das Material gegeben, aus welchem sehr wohl, wenn es sich um in der Zelle präformierte oder ganz leicht abspaltbare Lipide handelte, die mit der Grundflüssigkeit und der umgebenden Kochsalzlösung nicht mischbaren Tröpfchenoberflächen gebildet werden konnten. Der direkte Beweis, daß es sich in der Tat um die Wirksamkeit solcher lipoider Substanzen bei der Zelltropfenbildung handelt, ward durch den Nachweis der in allen Zellen vorhandenen kleinsten fettartigen Körnchen bzw. Tröpfchen (Liposomen) und deren Beziehung zu der Oberfläche der Tröpfchen erbracht. Man kann nämlich, besonders gut bei Neutralrotfärbung, beobachten, daß diese kleinsten Gebilde bei der tropfigen Entmischung der Kochsalzlösung in einem Teil der Tröpfchen in der Oberfläche sich ausbreiten (also mit ihr mischbar sind) und das Tröpfchen allmählich mit einer Schicht umschließen. Damit war wiederum auch für diejenigen Tröpfchen, bei denen diese Färbung nicht oder kaum erkennbar war, der Wahrscheinlichkeitsbeweis (wenn auch nicht volle Sicherheit) erbracht, daß auch ihre Oberfläche eine mit Fett mischbare, in unserem Falle also fettartige Substanz enthalten muß.“ Ferner hat Albrecht Beweise erbracht für das Vorhandensein einer lipoiden (myelinogenen) Substanz in der Oberfläche des Kerns und des Nukleolus. Er gibt darüber an, „daß sich an beiden, am letzteren mit besonderer Leichtigkeit, am Kern wenigstens gelegentlich, mit der Oberfläche im kontinuierlichen Zusammenhang stehende und bleibende Myelinfiguren erzeugen lassen, daß das Kernkörperchen nicht selten in die Kernoberfläche einfließt, während es gegenüber dem Kernsaft sich für gewöhnlich unmischbar erweist; ferner, daß sowohl beim Absterben des Kerns in Körpertemperatur, als z. B. bei der Einwirkung von verdünnter Chlorcalciumlösung aus dessen Oberfläche Myelinfiguren sich entwickeln, welche wieder (im ersteren Falle) mit den Liposomen des Zelleibs sich mischen können. Der Nachweis fettartiger Hüllschichten von Kern und Kernkörperchen, welche eine Menge von Formen und Veränderungen beider ohne weiteres erklärt, ist damit erbracht.“

Tritt aber dieses fettartige Substanz, die an den Kern gebunden ist, nach dessen Schädigung zu dem Fettröpfchen, die sich eben-

falls infolge des Zellschadens auf die früher beschriebenen Arten gebildet haben, so mischt sie sich mit diesen, macht sie dadurch doppeltbrechend, wir haben die lipoide Degeneration, die der Hauptsache nach dem Kern zukommt.

Zusammenfassung.

Die fettige Degeneration ist der Ausdruck einer Funktionsstörung der Zelle.

Das morphologisch wahrnehmbare Fett kann dabei stammen, teils aus dem, von der schon geschädigten Zelle aus dem Säftestrom noch aufgenommenen Fett, teils bei fortgeschrittener Schädigung aus einer molekular-physikalischen Dekonstitution des präexistierenden Fettes.

Die lipoide Degeneration ist der Ausdruck einer höhergradigen Schädigung der Zelle, des Untergangs derselben.

Die doppeltbrechende Substanz deutet die Auflösung des Kerns an.

Nur bei allmählichem Absterben der Zelle im menschlichen Körper werden Lipoide gebildet.

Der die Doppeltbrechung bewirkende Körper ist wahrscheinlich Cholesterinester, der sich den Fettröpfchen zugemischt hat.

Bemerken möchte ich noch, daß eine Bearbeitung des Nervensystems im Sinne der vorliegenden Untersuchungen im Gange ist.

Literatur.

1. Herxheimer, Lubarschs Ergebn. Bd. 8.
2. Sata, Zieglers Beitr. Bd. 27.
3. Stangl, Wien. klin. Woch. 1901.
4. Rosenstein, Nierenkrankh., 1886, 3. Aufl., S. 399.
5. v. Hansemann, dieses Arch. Bd. 142 u. Bd. 148.
6. Ribbert, dieses Arch. Bd. 155, S. 201.
7. Lubarsch, dieses Arch. Bd. 146.
8. Pflüger, D. Eierstöcke d. Säuget. u. d. Mensch. Leipzig 1863.
9. His, Arch. f. mikrosk. Anat. 1865, Bd. 1.
10. Erdheim, Zieglers Beitr. 1903, Bd. 31, S. 158.
11. Unna, Monatsschr. f. prakt. Dermatol. Bd. 26, 1898.
12. Claribel Cone, Frankf. Monatshefte 1907, Bd. 1.
13. Rindfleisch, Lehrbuch.
14. Wahlbaum, dieses Arch. Bd. 158, 1899.
15. Utschida, Arch. f. Psych. 1901, Bd. 35, S. 205.
16. Perls, Lehrb. d. allg. Path.

17. Hochheim, Orths Festschrift 1903, S. 421.
 18. Ribbert, dieses Arch. Bd. 147, S. 193.
 19. Fischler, dieses Arch. Bd. 170, H. 1, S. 100.
 20. v. Freeden, Diss., Bonn 1902.
 21. Rieker und Ellenbeck, dieses Arch. Bd. 158, S. 199.
 22. v. Recklinghausen, Allg. Pathol. 1883.
 23. Fischler, wie 19.
 24. Kraus, Verhandlg. d. D. Path. Ges., Kassel 1903.
 25. Rosenfeld, Münch. med. Woch. 1902.
 26. Funke, zitiert bei Kraus.
 27. Miescher-Rüsch, ebenda.
 29. Ribbert, Verhandlg. d. D. Pathol. Ges., Kassel 1903.
 30. Rosenfeld, ebenda.
 31. Schwalbe, ebenda.
 32. Kraus, ebenda.
 33. Athanasius, Pflügers Arch. Bd. 74, S. 511.
 34. Méhu, zitiert bei Kraus.
 35. Rosenfeld, wie oben.
 36. Daddi, Archiv. ital. de Biolog. 1897.
 37. Hagemeister, dieses Arch. Bd. 172, H. 1.
 38. Altmann, D. Elementarorgan., Leipzig 1894.
 39. Arnold, dieses Arch. Bd. 171, H. 2.
 40. Mutener, Arch. f. Anat. u. Phys. 1890.
 41. Albrecht, Verhandlg. d. D. Pathol. Ges., Kassel 1903.
 42. Virchow, dieses Arch. Bd. 12.
 43. Moers, dieses Archiv Bd. 29.
 44. Arnold, dieses Arch. Bd. 35.
 45. Rabl, Arch. f. mikr. Anat. Bd. 38.
 46. Orgler, Diss., Berlin 1898.
 47. Ambronn, Anleitung zur Benutzung des Pol. Mikroskops.
 48. Müller, Fr., Berl. klin. Woch. 1897, Nr. 4.
 49. Schmidt, ebenda.
 50. Kaiserling und Orgler, dieses Arch. Bd. 167, 1902.
 51. Adami und Aschoff, Proc. of the Royal Soc. B., Vol. 78, 1906.
 52. Stoerk, Üb. Protagon u. üb. d. große weiße Niere. Wien 1906.
 53. Meyer, E., von Kraus zit. Verhandlg. d. D. Path. Ges., Kassel 1903, S. 39.
 54. Dietrich und Hegler, Arb. aus d. Pathol. Inst. Tübingen Bd. 4, 1904.
 55. Albrecht, II. Vortrag auf dem D. Pathologentag, Kassel 1903.
 56. Derselbe, Die physikal. Organism. d. Zelle. Frankf. Monatshefte 1907 I, 1.
 57. Aschoff, Verhandlg. d. D. Naturf. u. Ärzte. Braunschweig 1897.
 58. Cohnheim, Lehrb. d. allg. Pathol. Kap. „Verfettung“.
 59. Jastrowitz, Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkr. Bd. 2 u. 3.
 60. Perl, dieses Arch. Bd. 59.
-