

merkung von Harttung versehenen Fall von Thromboses à distance sowie die von Gaucher, Gougerot und Guggenheim vorgetragenen Fälle berücksichtigen, wo (bei Clingestein) nach intravenöser Injektion von Salvarsan 0,3 in die Vena mediana cubiti mehrere Tage post injectionem eine ausgedehnte Nekrose im rechten Oberschenkel sich bildete, so müssen wir doch auch mit der Möglichkeit rechnen, daß in ähnlicher Weise von einem solchen unresorbierten Depot aus eine Nekrose an einer Stelle auftritt, wo sie unter Umständen durch die nekrotisierende Wirkung des verschleppten Präparates gefährlich werden kann. Auf der andern Seite wissen wir aber auch nicht, wie Martius schon mit Recht betont hat, wieviel von dem injizierten Salvarsan als solches resorbiert wird und wieviel eine Umwandlung in ein anderes Arsenpräparat erfährt, dessen Wirkung auf den Organismus uns unbekannt ist.

### L i t e r a t u r.

1. Orth, J., Die Behandlung der Syphilis mit dem Ehrlichschen Präparat 606. Verhdl. auf d. 62. Vers. D. Naturf. u. Ärzte in Königsberg am 20. Sept. 1910. Ref. D. med. Wschr. Nr. 41, 1910, S. 1903. — 2. Löhe, H., Diskussion über die bisher mit dem Ehrlichschen Präparat (Ehrlich-Hata 606) gemachten Erfahrungen. Sitz. am 13. Dez. 1910. — 3. Derselbe, Salvarsannekrosen. Ver. f. inn. Med. u. Kinderheilk. in Berlin, Sitz. am 19. Dez. 1910. — 4. Martius, K., Über die lokalen Wirkungen von Ehrlich-Hata 606 (Salvarsan) am Orte der Injektion. Münch. med. Wschr. Nr. 51 u. 52, 1910, S. 2679 u. 2768. — 5. Ehrlich, P. und Hata, S., Die experimentelle Chemotherapie der Spirilloesen. Berlin 1910. — 6. Tomaszewski, E., Experimentelle Untersuchungen über das Schicksal intramuskulärer Salvarsaninjektionen. Charité-Annalen XXXV. Jahrg. — 7. Scholtz und Salzberger, Über die lokale Wirkung des Salvarsans auf das Gewebe und seine Resorption bei subkutaner Injektion. Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 107, 1911, S. 161. — 8. Obersteiner, H., Anleitung beim Studium des Baues der nervösen Zentralorgane. Leipzig 1912. S. 192. — 9. Clingestein, O., Fall von Thromboses à distance nach intravenöser Salvarsaninjektion. Dermat. Ztschr. Bd. 18, 1911, S. 1050.

## XXXV.

### Über das Verhalten der Leber gegenüber den verschiedenen Arten von Speisefett.

#### Experimentelle Untersuchung.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Kaiserlichen Militär-medizinischen Akademie zu St. Petersburg.)

Von

S. S. Ch a l a t o w.

(Hierzu Taf. IX, X.)

In einer früheren Arbeit haben wir die Resultate der Untersuchungen dargelegt, die wir an 22 Lebern von Kaninchen ausgeführt haben, die gruppenweise mit verschiedenen Sorten tierischer Nahrung gefüttert wurden <sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Berichte der Russischen Path. Ges., Bd. 2, 1910—1911. Vorgetragen in der Sitzung der Gesellschaft nebst Demonstration von Präparaten am 28. April 1911. (Ref. Zentralbl. f. Allg. Pathol. 1912, Nr. 2.)

Für diese Untersuchungen verwendeten wir Kaninchen teils aus den Experimenten von Dr. Stuckei<sup>16</sup> und teils aus denjenigen von Dr. Starokadomski, die den erwähnten Autoren als Material für ihre Dissertationen über die Arteriosklerose gedient hatten und deren Lebern uns in liebenswürdiger Weise zur freien Verfügung gestellt wurden.

Die Kaninchen wurden in 4 Gruppen eingeteilt:

Die 1. Gruppe bildeten die Lebern von 4 Kaninchen, die mit dem in Milch verrührten Weißen vom Hühnerei gefüttert worden waren, wobei die ersten 3 Kaninchen 2, 4 bzw. 6 Monate lang täglich ein Gemisch von 4 Stück Hühnereiweiß in 50 bis 60 g Kuhmilch bekamen, während das 4. Kaninchen dieselbe Portion 6 Monate lang bekam und dann auf gewöhnliche Nahrung gesetzt wurde, auf der es weitere 6 Monate verblieb. Eine solche Portion enthält 14,87 g Stickstoffsubstanzen und 2,10 g Fett.

Die 2. Gruppe umfaßte 10 Kaninchen, welche mit Hühnereigelb gefüttert waren. 6 Kaninchen bekamen ganze Eier in Milch, wobei das eine Tier 28 Tage lang gefüttert wurde, und zwar zunächst mit einem Ei täglich, dann, allmählich steigend, vom 12. Tage ab mit 8 Eiern täglich, in den letzten 10 Tagen mit je 12 Eiern in 300 g Kuhmilch. Die folgenden 5 Kaninchen bekamen diese Nahrung 40 Tage lang, wobei das Régime der ersten 28 Tage demjenigen des vorstehenden Falles vollkommen entsprach, während an den übrigen 12 Tagen die Kaninchen 5 bis 10 ganze Eier in 150 bis 250 g Kuhmilch bekamen. Diese Nahrung wurde den Tieren durch die Sonde eingeführt.

Die übrigen 4 Kaninchen wurden mit in Milch verrührten Hühnereigelben gefüttert. An diese Nahrung gewöhnten sich die Tiere nach und nach, so daß sie dieselbe schließlich spontan zu sich nahmen. Diese Kaninchen bekamen täglich je 4 Hühnereigelb in 50 bis 60 g Milch verrührt; das eine Kaninchen bekam diese Nahrung 4 Monate lang, die 3 übrigen Kaninchen 6 Monate lang. 2 von diesen letzteren Kaninchen wurden nach Absolvierung der 6 monatigen Fütterung mit Eigelb auf gewöhnliche Nahrung gesetzt, welche das eine Kaninchen 1½ Monate, das andere 6 Monate lang bekam. Die tägliche Portion dieser letzteren 4 Kaninchen umfaßte 14,43 g Stickstoffsubstanzen und 27,20 g Fette.

Die Kaninchen der 3. Gruppe bekamen täglich je 60 g Fleischsaft und je 60 g Milch. Das eine Kaninchen bekam diese Nahrung gleichfalls 4 Monate lang, während die drei übrigen dieselbe 6 Monate lang bekamen, wobei die letzten beiden nach Beendigung des Experiments wieder auf gewöhnliche Nahrung gesetzt wurden, welche das eine Kaninchen 4 Monate lang, das andere 6 Monate lang bekam. Diese entspricht 5,12 g Stickstoffsubstanzen und 1,8 g Fett.

In der 4. Gruppe bekamen 4 Kaninchen ein Gemisch aus einem ganzen Hühnerei, 30 g Fleischsaft und 50 bis 60 g Kuhmilch (5,10 g Stickstoffsubstanzen und 8,2 g Fett). Die Dauer des Experiments und der darauf folgenden Fütterung mit gewöhnlicher Nahrung waren dieselben wie bei der vorangehenden Gruppe.

Bei diesen großzügig angelegten Experimenten wurde mit Sorgfalt darauf geachtet, daß die Nahrung frisch war. Die Kaninchen gewöhnten sich an dieselbe nach und nach, vertrugen sie gut und nahmen an Körpergewicht zu; die Funktion des Magendarmkanals wurde gleichfalls sorgfältig überwacht, und beim Auftreten der geringsten Störung wurde für 2 bis 3 Tage die Fütterung mit animalischer Nahrung unterbrochen. Jedenfalls verwerteten wir bei unseren Untersuchungen diejenigen Kaninchen nicht, bei denen Magendarmstörungen beobachtet wurden. Nur eine einzige Ausnahme wurde gemacht.

Sobald die festgesetzte Tagesration animalischer Nahrung verzehrt war, bekamen die Tiere ihre übliche vegetabilische Nahrung (Heu, Hafer, Mohrrübe, Rübe) in beliebiger Quantität.

Aus diesen Untersuchungen ging folgendes hervor: Während solche Sorten von animalischer Nahrung, wie das Weiße vom Hühnerei, Kuhmilch, Fleischsaft, die innerhalb einer relativ bedeutenden Zeitperiode in reichlichen Mengen verfüttert wurden, einen besonders schädlichen Einfluß auf die Leber nicht ausübten und die hierbei beobachteten Veränderungen im allgemeinen in mehr oder minder

großer Hypertrophie der Leberzellen und Verarmung des Protoplasmas derselben an festen Bestandteilen bestanden, bewirkte das Gelbe vom Hühnerei in allen Fällen auffällige pathologische Veränderungen in der Leber, die je nach der Dauer der Fütterung regelmäßig fortschritten. Dementsprechend wurden die stärksten und mehr oder minder übereinstimmende pathologische Veränderungen in der 2. und 4. der oben erwähnten Gruppen konstatiert, und zwar waren die Veränderungen in der 2. Gruppe bedeutend reichlicher und weit prägnanter ausgesprochen als in der 4. Gruppe, wo die Tiere gemischte Nahrung und infolgedessen eine relativ geringere Quantität Hühnereigelb bekamen, wenn auch die gesamte Eiweißmenge in dieser Gruppe bedeutend größer war. Die Leberveränderungen bei den Kaninchen der zweiten Gruppe bestanden bei der Fütterung mit Hühnereigelb im großen und ganzen in reichlicher Infiltration der Leberzellen mit den Fetten bzw. lipoiden Substanzen, die im Eigelb enthalten sind. Das Vorhandensein dieser Substanzen in den Zellen übte auf diese letzteren einen schädlichen Einfluß aus, und man konnte schon in den frühesten Experimenten im Protoplasma sowohl wie im Kern der Zellen degenerative Veränderungen beobachten, die mit dem Fortgange der Fütterung weitere Fortschritte machten. Der Untergang der Zellen bewirkte reaktive Veränderungen von seiten des Leberstromas, wobei in den Fällen, in denen die Fütterung längere Zeit (4 bzw. 6 Monate) dauerte, sich echtes Bindegewebe entwickelte, welches in die periportalen Räume hineinwucherte, stellenweise sogar in das Innere einiger Lobuli hineindrang. Diese reaktiven Erscheinungen schritten auch nach der Unterbrechung der Fütterung eine Zeitlang fort und waren 1½ Monate nach der Überführung des Tieres auf gewöhnliche Nahrung, nachdem es 6 Monate lang mit Hühnereigelb in Milch gefüttert worden war, besonders stark ausgeprägt. Auf diese Veränderungen möchten wir etwas ausführlicher eingehen, und zwar nach der Schilderung der Resultate der gegenwärtigen Untersuchungen, indem wir das Verhalten der Leber gegenüber den im Eigelb enthaltenen Fettsubstanzen mit dem Verhalten derselben gegenüber den in den nachstehenden Experimenten verwendeten Fettsubstanzen vergleichen werden.

Der so schädliche Einfluß des Hühnereigelbs auf die Leber des Kaninchens sowie auch auf die Aorta desselben, wie ihn S t u k k e i in seiner Dissertation <sup>16</sup> an der Hand von Untersuchungen der Aorten derselben Kaninchen nachgewiesen hat, regte den Wunsch an, darüber ins Klare zu kommen, welche Bestandteile des Hühnereigelbs es sind, die auf die Leber besonders schädlich wirken, und wie sich die Leber andern Substanzen gegenüber verhält, die Bestandteile der Nahrung sind und gleichfalls Fette bzw. lipoiden Substanzen in reichlicher Quantität enthalten.

Zu diesem Zwecke hat Dr. N. W. S t u k k e i eine weitere Reihe von Experimenten angestellt, bei denen Kaninchen mit verschiedenen Speisefetten vegetabilischer bzw. animalischer Provenienz, wie mit Sonnenblumensamenöl, Lebertran, Ochsentalg und Ochsenhirn gefüttert wurden. Die Lebern dieser Tiere wurden uns von Dr. S t u k k e i in lebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt, wofür wir ihm an dieser Stelle nochmals unsern aufrichtigen Dank sagen.

Außerdem mußte der festgestellte schädliche Einfluß auf Leber und Aorta

vom Kaninchen seitens eines im täglichen Leben so stark verbreiteten und in der Diätetik eine so hervorragende Rolle spielenden Produkts wie Hühnereigelb natürlich den Wunsch wachrufen, zu untersuchen, welchen Einfluß die Fütterung mit Eigelb auf die Leber anderer Tiere hat, die dem Typus der Omnivora näher stehen.

Zu diesem Zwecke haben wir gemeinsam mit Herrn Dr. N. N. Anitschkow, der den Einfluß der in Rede stehenden Fütterung auf die Aorta studieren wollte, eine Reihe von Experimenten angestellt, wobei wir weiße Ratten mit Hühnereigelb fütterten.

Die Resultate der Untersuchungen, die wir an den Lebern von mit den oben erwähnten Fetten gefütterten Kaninchen und an den Lebern einer andern Tierart, nämlich an denjenigen von mit Hühnereigelb gefütterten weißen Ratten angestellt haben, sind nun in der vorliegenden Arbeit niedergelegt.

Mit Sonnenblumensamenöl, Lebertran und Ochsentalg wurden je 2 Kaninchen 2 bzw. 4 Monate lang gefüttert; Ochsenhirn bekamen 3 Kaninchen 2, 3 bzw. 4 Monate lang. Letztere Fütterungsart war von besonderem Interesse, weil das Ochsenhirn lipoiden Substanzen enthält, die denjenigen im Hühnereigelb ähnlich sind. An diese Fütterungsarten gewöhnten sich die Tiere nach und nach: sie verzehrten die bestimmten Rationen spontan, wobei dafür gesorgt wurde, daß die täglichen Rationen vollständig verzehrt wurden, worauf die Tiere die übliche Pflanzennahrung in beliebiger Quantität bekamen. An einige Sorten der für die Experimente verwendeten Nahrung, die von den Tieren besonders ungern genommen wurden, mußte man die Tiere durch Beschränkung der Pflanzennahrung sowie durch vollständigen Ausschluß von Wasser aus der Diät gewöhnen. Sonnenblumensamenöl und Lebertran wurden in Form einer Emulsion mit Gummi arabicum in Milch, der Ochsentalg in geschmolzenem Zustande, das Ochsenhirn roh, bis zur Konsistenz eines ziemlich dicken Breis verrieben, verabreicht. Der Lebertran wurde in ungereinigtem Zustande verwendet, da er in diesem Zustande eine größere Quantität ungesättigter Fettsäuren enthält. Wenn Hirn nicht vom Kalbe, sondern vom Ochsen verwendet wurde, so geschah es aus dem Grunde, weil letzteres einen größeren prozentualen Gehalt an Lezithinen aufweist. (S. Neumeister Lehrb. d. physiol. Chemie, II. Aufl.) Die Emulsion von Sonnenblumensamenöl nahmen die Tiere ziemlich gern, an die Lebertranemulsion mußten sie mit großer Mühe gewöhnt werden, indem man die Emulsion durch mehr oder minder starke Verdünnung der Milch mit Wasser modifizierte und die übliche Nahrung einschränkte. Talg fraßen die Tiere gleichfalls nicht besonders gern, wohl aber nahmen sie den Ochsenhirnbrei sehr gern zu sich, so daß man eventuell die tägliche Ration um das Doppelte hätte vergrößern können. Das Sonnenblumensamenöl wurde in einer Quantität von 25 g täglich, der Lebertran gleichfalls in einer Quantität von 25 g täglich, der Ochsentalg in einer solchen von 31 g, das Ochsenhirn in einer Quantität von 40 bis 50 g täglich verabreicht. Die Quantität der Fettsubstanzen, die von den Tieren bei dieser Bemessung der täglichen Rationen aufgenommen wurden, entsprach in genügendem Maße derjenigen Quantität,

die von den Tieren in den vorigen Experimenten bei der Fütterung mit reinem Hühnereigelb in Milch (27,20 g) aufgenommen wurde, und stand der Fettmenge ziemlich nahe, die in 4 Hühnereigelben enthalten ist. Diese Nahrung vertrugen die Kaninchen gut und zeigten gegen Ende des Experiments eine Zunahme des Körpergewichts. Magendarmstörungen wurden bei den Versuchstieren nicht beobachtet.

Bei der Untersuchung der Leber nahmen wir, von den allgemein gebräuchlichen Methoden der Bearbeitung und Färbung der Präparate abgesehen, auch eine Untersuchung auf Gitterfasern vor, die wir nach der von S n e s s a r e w<sup>14</sup> modifizierten Methode von B i e l s c h o w s k y färbten. Diese Methode ist nach unseren Erfahrungen eine sehr gelungene Modifikation der Methode von B i e l s c h o w s k y, trotzdem sie etwas komplizierter ist als diese letztere: sie ergibt nämlich gute und zuverlässige Resultate. Die zur Färbung auf Fett bestimmten Leberstückchen wurden zuvor in Formalin fixiert, auf dem Gefriermikrotom geschnitten (10  $\mu$  dick) und stets mit Sudan III gefärbt. Zur Färbung der Gitterfasern wurden dieselben Schnitte verwendet. Wenn es nötig war, verwendeten wir auch andere Spezialmethoden der Bearbeitung und Färbung der Präparate, auf die wir jeweils im Text hinweisen<sup>1)</sup>.

### 1. Gruppe (Sonnenblumensamenöl).

1. Experiment (das Kaninchen bekam 2 Monate lang 25 g Öl täglich). Bei der mikroskopischen Untersuchung der Leber findet man fettige Infiltration. Das Fett ist im großen und ganzen gleichmäßig verteilt. Jedoch sind einzelne Lobuli fast frei von Fett, während die übrigen mit demselben fast vollständig infiltriert sind. Das Fett befindet sich in runden, kleinen Vakuolen. Die Lobuli sind ungefähr gleich groß, doch regelmäßig gebaut; die Zellen zeigen gekörntes Protoplasma, die Kerne färben sich gut.

2. Experiment (das betreffende Kaninchen wurde 4 Monate lang mit je 25 g Öl täglich gefüttert). Mikroskopische Untersuchung der Leber: Die fettige Infiltration ist in der Leber ungleichmäßig verteilt. Das Fett liegt hauptsächlich an der Peripherie der Lobuli. Im großen und ganzen ist hier die Fettquantität geringer als im vorigen Falle. Es fällt die ziemlich große Dimension der in der Nähe der Zentralvene liegenden Zellen besonders auf. Bei näherer Betrachtung erscheint das Protoplasma dieser Zellen gleichsam etwas aufgetrieben und verdünnt. Im übrigen färben sich die Kerne gut, das Protoplasma ist gleichmäßig und fein gekörnt. Die Anzahl der Gitterfasern ist im großen und ganzen im Vergleich mit der Norm nicht wesentlich vermehrt. Sie sind aber anscheinend in den zentralen Partien der Lobuli etwas mehr entwickelt.

In beiden vorstehenden Fällen enthält das Protoplasma der Zellen in den kleineren und in der Mehrzahl der größeren Gallengänge zahlreiche kleine Fettkörnchen.

### 2. Gruppe (Ochsentalg).

1. Experiment (das Kaninchen bekam 2 Monate lang täglich je 31 g Ochsentalg).

Mikroskopische Untersuchung der Leber: Die Fettinfiltration ist in der Leber und in den Lobuli ziemlich gleichmäßig verteilt. Die Fettröpfchen sind im Vergleich zu den vorangehenden

<sup>1)</sup> Die nachstehend beschriebenen Präparate wurden in der Sitzung der Russischen Pathologischen Gesellschaft zu St. Petersburg am 29. Dezember 1911 demonstriert.

Fällen kleiner. Die Körnung des Protoplasmas ist gleichmäßig und gut ausgeprägt, die Kerne färben sich gut, ab und zu sieht man geschrumpfte und intensiv gefärbte Kerne. Mäßige Blutfüllung.

2. Experiment (das Kaninchen wurde 4 Monate lang mit je 31 g Talg täglich gefüttert). In der Leber sieht man bei der mikroskopischen Untersuchung Fett überhaupt nicht. Nur in wenigen Lobuli ist eine unbedeutende Anzahl kleiner Tröpfchen, und zwar in einigen an der Peripherie der Lobuli liegenden Zellen, zu sehen. Die Zellen sind im allgemeinen ziemlich groß. Pyknotische Kerne sind nicht zu sehen. Das Protoplasma ist gleichmäßig und fein gekörnt. Die Gitterfasern sind in diesen Fällen im Vergleich mit der Norm nicht vermehrt.

### 3. Gruppe (Lebertran).

1. Experiment (das Kaninchen bekam 2 Monate lang je 25 g Lebertran täglich). Bei der mikroskopischen Untersuchung der Leber sieht man, daß das Fett über die ganze Leber zerstreut und ziemlich gleichmäßig über den ganzen Lobulus ausgebreitet ist. Die Zellen zeigen im allgemeinen ziemlich gut ausgeprägte Körnung des Protoplasmas mit gut gefärbten Kernen. Blutfüllung mäßig.

2. Experiment (das Kaninchen bekam 4 Monate lang je 25 g Lebertran täglich). Der Fettgehalt der Leber ist etwas geringer als im vorigen Falle. Das Fett liegt mehr an der Peripherie der Lobuli. Im Epithel der Gallengänge mittleren Kalibers sieht man ziemlich zahlreiche kleine Fettkörnchen. Im allgemeinen ist die Körnung des Zellprotoplasmas gut ausgeprägt. Ab und zu sieht man pyknotische Kerne. Vergrößerung der Anzahl der Gitterfasern nicht wahrzunehmen.

### 4. Gruppe (Ochsenhirn).

1. Experiment (das Kaninchen wurde 2 Monate lang mit je 40 g Hirn täglich gefüttert).

Mikroskopische Untersuchung der Leber: Fettgehalt sehr gering. Das Fett liegt in einzelnen unregelmäßig zerstreuten Zellen in Form von kleinen Körnern. Die Leberzellen sind außerordentlich groß, zeigen verdünntes, blasses Protoplasma und kleine, ziemlich blasse Kerne. Ab und zu sieht man pyknotische Kerne.

2. Experiment (Das Kaninchen wurde 3 Monate lang mit 40 bis 50 g Hirn täglich gefüttert).

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Leber stellt man fest, daß in einigen Partien das Fett ziemlich gleichmäßig in Form von ziemlich großen Tropfen verteilt ist und die Leberzellen infiltriert. In andern Partien ist das Fett hauptsächlich an der Peripherie konzentriert. Sowohl in den fetthaltigen als auch in den fettfreien Zellen gibt es eine ziemlich große Quantität feiner, nadelförmiger Kristalle, wie dies auf der Abb. 3 (Taf. IX) dargestellt ist, die einen in polarisiertem Lichte aufgenommenen Leberschnitt aus diesem Falle darstellt. Diese Kristalle färben sich weder mit Sudan noch mit Neutralrot noch mit Ponceaux. Die Leberzellen sind blaß, etwas aufgetrieben, die Kerne sind klein. Einige sind pyknotisch. In den Leberkapillaren sieht man ziemlich zahlreiche multinukleäre Leukozyten, von denen viele deutliche eosinophile Körnung aufweisen. In den interlobulären Räumen ist die Quantität des faserigen Bindegewebes vergrößert, die feinsten Fasern des letzteren, die mit saurem Fuchsin gefärbt sind, sind zwischen den Zellen der peripherischen Teile der Lobuli wahrzunehmen. Die Gitterfasern haben an Quantität deutlich zugenommen. Sie wuchern hauptsächlich an der Peripherie der Lobuli in den vakuolisierten Partien, wo die Fasern derselben sich miteinander verflechten und Maschen bilden, welche gewöhnlich 2 bis 4 Leberzellen umfassen, wobei allerdings Partien vorkommen, in denen sie buchstäblich jede einzelne Zelle umschlingen (Abb. 5, Taf. X). Die dickeren Fasern schicken zahlreiche feine Verästelungen aus, die bisweilen die Zellen gleichsam mit einem zarten Netz bedecken. In der Umgebung der Zentralvenen beobachtet man mäßige Wucherung der Fasern, und eine mehr oder minder große Störung des Gesamttypus ihres radialen Verlaufs von der Zentralvene zur Peripherie den Leberbalken entlang, und in Form von Bildung von konzentrischen Strängen. Hier sind die Fasern im allgemeinen zarter als an der Peripherie.

3. Experiment (das Kaninchen bekam 4 Monate lang 40 bis 50 g Hirn täglich).

Mikroskopische Untersuchung der Leber: Die fettige Infiltration ist etwas schwächer ausgesprochen als in den vorangehenden Fällen, das Fett liegt hauptsächlich in den zentralen Teilen der Lobuli; nadelförmige Kristalle wie die oben erwähnten kommen ziemlich viel vor. Unter den Leberzellen sind viele mit geschrumpften und intensiv sich färbenden Kernen. Im Innern dieser Kerne sieht man Kernkörperchen gleichfalls von eckiger Form mit durch Hämatoxylin intensiv gefärbter Peripherie. Das Protoplasma dieser Zellen ist gewöhnlich stark vakuolisiert, und in manchen Vakuolen solcher Zellen bemerkt man Partikelchen gelblichen Pigments. In den Kapillaren, augenscheinlich auch außerhalb der Kapillaren, sieht man zwischen den Leberzellen ziemlich zahlreich vereinzelte polymorphkernige Leukozyten, von denen etwa die Hälfte im Protoplasma eosinophile Körnung aufweist. In den Portalräumen beobachtet man eine ziemlich bedeutende Quantität Fibroblasten und eine geringe Quantität einzelner Lymphozyten. Die Anzahl der Gitterfasern und das Kaliber derselben sind im Vergleich mit den vorangehenden Fällen noch mehr vergrößert; sie wuchern ziemlich gleichmäßig und verstricken die Zellen, wie wir dies auf der Abb. 6 (Taf. X) sehen können, welche den am meisten gemeinsamen charakteristischen Typus ihrer Ausbreitung im vorliegenden Falle darstellt.

### Experimente mit Fütterung von weißen Ratten mit Eigelb.

Die Experimente wurden an 4 Gruppen von weißen Ratten zu je 5 Stück angestellt, die mit Hühnereigelb bis 4 Monate lang gefüttert werden sollten. In der Folge erschien es zweckmäßiger, diese Experimente etwas weiter auszudehnen, und zwar bis zu 5 Monaten (vom 1. Juni bis zum 1. November 1911). 4 von diesen Ratten wurden nach Absolvierung einer 2 monatigen Fütterung auf gewöhnliche Nahrung gesetzt, bei der sie nach dem Experiment noch 1 bis 2 Monate verblieben.

Außerdem haben wir persönlich noch Ergänzungsexperimente vorgenommen, bei denen 4 Ratten eine Woche lang gefüttert wurden.

Sämtliche Ratten (24 Stück) gewöhnten sich, die 4 letzteren ausgenommen, nach und nach an das Gelbe des Hühnereis, welches ihnen in geringer Quantität in rohem Zustande, mit Milch verrührt, 15 Tage verabreicht wurde. Während dieser Zeit gewöhnten sich die Ratten an diese Nahrung, nahmen sie gern zu sich, worauf jede Ratte täglich 1 Hühnereigelb in Milch verrührt bekam. Nachdem die Ratten die ihnen bestimmte Portion gefressen hatten, bekamen sie ihre gewöhnliche Nahrung in beliebiger Menge. Die erwähnte Art animalischer Nahrung vertrugen die Ratten sehr gut. Die Fäzes waren stets bei allen Ratten geformt, und schon nach der ersten Fütterungswoche machte sich bei den Tieren mehr oder minder bedeutende Adipositas bemerkbar.

1. Experiment. Fütterung mit Hühnereigelb 7 Tage lang (4 Ratten). Diese Experimente haben wir an Ratten (Männchen) angestellt, die vor dem Experiment 4 Tage lang sehr spärliche Nahrung bekamen und infolgedessen ziemlich stark abgemagert waren. Unter diesen Umständen konnte man mit großer Wahrscheinlichkeit mehr oder minder vollständiges Verschwinden des Fettes aus der Leber annehmen; hierauf bekam jede Ratte täglich je 1 Hühnereigelb in Milch. Bei der Sektion konstatiert man, daß die Ratten innerhalb dieser 7 Tage ziemlich viel Fett angesetzt haben. In der Leber sind irgendwelche Veränderungen nicht nachzuweisen, mit Ausnahme einer sehr mäßigen fettigen Infiltration, die auf die den periportalen Räumen am nächsten liegenden Zellen beschränkt ist und sich in Form von kleinen, in diesen Zellen eingeschlossenen Tröpfchen präsentiert. In den übrigen Leberelementen, beispielsweise in den sternförmigen Zellen, ist Fett nicht enthalten.

2. Experiment. Fütterung mit Hühnereigelb innerhalb eines Monats (4 Ratten). Bei diesen Ratten, eine einzige ausgenommen, sieht man deutlich ausgeprägte fettige Infiltration einiger Zellreihen in der Umgebung der portalen Räume. Im erwähnten Ausnahmefalle war die Fettmenge sehr gering, geringer als in den Experimenten mit 8 tägiger Fütterungsdauer; in den übrigen 3 Fällen war die Fettmenge mehr oder minder die gleiche und bedeutend größer als in den Experimenten mit 8 tägiger Fütterungsdauer. In den den portalen Räumen am nächsten liegenden Zellen liegt das Fett in Form von ziemlich großen Tropfen, welche die ganze Zelle einnehmen und den in der Mitte der Zelle befindlichen Kern umgeben. Die Zellen, die ferner von den portalen Räumen liegen, enthalten weniger Fett. Auch sind hier die Fetttropfen kleiner. In dem einen Falle sieht man deutlich, daß die größeren Tropfen an dem der Blutkapillare zugewandten Rande der Zellen reihenförmig angeordnet sind. Die sternförmigen Zellen enthalten kein Fett. Das Protoplasma der infiltrierten Zellen zeigt zart ausgeprägte Körnung. In den zentralen Partien des Lobulus ist die Körnung gut ausgeprägt. Die Kerne färben sich gut. Das periportale Bindegewebe zeigt keine besonderen Veränderungen. Blutfüllung in allen Fällen ziemlich bedeutend.

### 3. Experiment. Zweimonatige Fütterung mit Hühnereigelb (3 Ratten).

In dem einen Falle war das Fett spärlich und diffus in der Leber in einzelnen Zellen hauptsächlich in Form von kleinen Tropfen zerstreut. Außer diesen Tropfen sieht man in den Zellen ziemlich zahlreiche farblose, ungefärbte, rundliche Vakuolen von ungefähr derselben Größe wie die Fetttropfen. An der Peripherie haben sie einen feinen, von Sudan gefärbten Reifen. Der Inhalt dieser Reifen zeigt im polarisierten Licht kein Doppelbrechen. Im zweiten Falle zeigt die Leber noch äußerst geringen Fettgehalt. Das Fett liegt an der Peripherie einiger Lobuli in kleinen, nicht besonders scharf begrenzten Gebieten, in Form von kleinen, länglichen Tröpfchen und Streifen. Bei näherer Betrachtung ergibt es sich, daß in den Leberzellen nur sehr kleine Fettkörnchen enthalten sind, die selbst unter Immersion nur als staubförmige Körnchen erscheinen, während der größte Teil des Fettes im Endothel der Kapillare enthalten ist. Die Endothelzellen sind hinsichtlich ihres Umfanges und ihrer Quantität vergrößert. Sie fallen in den in Balsam eingebetteten Präparaten besonders deutlich auf, ihre Kerne sind ziemlich groß und abgerundet. In diesem Falle sind auch farblose kleine Vakuolen zu sehen, deren Zahl jedoch geringer ist. In den zentralen Teilen der Lobuli ist die Blutfüllung der Kapillare bedeutend, sonst bietet die Leber keine besonders auffallenden Veränderungen dar.

Im dritten Falle ist der Fettgehalt sehr groß, größer als in allen vorangehenden Fällen; dieser Fall stellt die größte Fettinfiltration dar, die wir bei Ratten bei der in Rede stehenden Fütterungsart beobachtet haben. Die Fettinfiltration umfaßt ringförmig die portalen Räume und erstreckt sich bisweilen auf die ganze Peripherie des Lobulus. Sie nimmt in den Lobuli ein Viertel, bisweilen ein Drittel und in einigen sogar die volle Hälfte ihres Querschnitts ein. In den Zellen präsentiert sich das Fett in Form von großen Tropfen. Näher zum Zentrum, dort, wo die fettige Infiltration nachzulassen beginnt, erscheint das Fett in Form einer Anhäufung von ziemlich kleinen Fetttropfen an der Peripherie der Zellen.

Eine vornehmliche Verteilung der Tröpfchen nach Seiten des Blutgefäßes hin wird nicht an vielen Zellen wahrgenommen. Die in den beiden vorangehenden Fällen beschriebenen Vakuolen sind hier fast nicht zu sehen.

### 4. Experiment. 3 monatige Fütterung mit Hühnereigelb (4 Ratten).

In 2 Fällen ist die Fettmenge fast gleich und in den peripherischen Teilen der Lobuli lokalisiert. Die Lokalisation des Fettes ist mit den portalen Räumen nicht so eng verbunden wie in den oben beschriebenen Fällen. In dem einen dieser Fälle sieht man mehr von Sudan gefärbtes Fett und weniger Vakuolen. Im 2. Falle sind mehr Vakuolen da, und zwar hauptsächlich in den von der Peripherie entfernteren Zellen, ungefähr in den mittleren Teilen der Lobuli, wobei die Vakuolen vom Sudan nur an der Peripherie gefärbt sind. Das mikroskopische Bild in den beiden übrigen Fällen ist fast dasselbe. Im großen und ganzen ist der Fettgehalt in diesen beiden Fällen geringer, im letzteren Falle sogar noch geringer als im vorangehenden. Dafür sind in diesem letzteren Fall mehr Vakuolen vorhanden, wobei vom Sudan hauptsächlich nur kleine Reifen um die Vakuolen



herum gefärbt sind. In allen letzten 4 Fällen sind Veränderungen im Protoplasma der Zellen und in den Kernen nicht wahrzunehmen, desgleichen keine Infiltration der sternförmigen Zellen mit Fett.

5. Experiment. 4 monatige Fütterung mit Eigelb (2 Ratten). Vom Sudan sind nur sehr wenig, und zwar nur bei starker Vergrößerung wahrnehmbare Reifchen um die in den Leberzellen enthaltenen Vakuolen herum gefärbt. Die Vakuolen sind etwas kleiner als in den vorangehenden Fällen und hauptsächlich an der Peripherie der Lobuli angeordnet. Die Leberzellen sind ziemlich groß; ihre Kerne sind gleichfalls groß und enthalten große Kernkörperchen; man sieht ziemlich häufig auch Zellen mit zwei Kernen. Die Anzahl der sternförmigen Zellen ist in dem einen Falle vergrößert; ihre Kerne sind groß. In dem einen Falle besteht ziemlich bedeutende Hyperämie.

6. Experiment. 5 monatige Fütterung mit Hühnereigelb (2 Ratten). In dem einen Falle ist eine geringe Quantität Fett in Form von sehr kleinen Tröpfchen in den Zellen an der Peripherie einiger Lobuli zu sehen. Das Protoplasma der Zellen ist verdünnt. Im 2. Falle gelingt es überhaupt nicht, Fett nachzuweisen. Die Verdünnung des Protoplasmas ist schwächer ausgeprägt. Die oben beschriebenen Vakuolen sind in diesen Fällen nicht zu sehen.

Bei den Ratten, die nach 2 monatiger Fütterung auf gewöhnliche Nahrung gesetzt wurden und dieselbe 1 bis 2 Monate lang bekamen, wird Fett in den Lebern einiger Tiere wenn überhaupt, so nur in Form von einzelnen Tröpfchen beobachtet, die in Leberzellen der verschiedenen Gebiete der Leber hier und da enthalten sind. Sonst bieten die Lebern irgendwelche Veränderungen nicht dar, davon abgesehen, daß sie gleichsam eine Vergrößerung der Anzahl der sternförmigen Zellen wahrnehmen lassen.

Die Anzahl der Gitterfasern und deren Kaliber ist bei keiner der oben erwähnten Ratten, mit denen wir Versuche anstellten, vergrößert. Selbst im Falle von maximaler Fettinfiltration (2 monatige Fütterung, 3. Ratte) ist auch in der Nähe der am meisten vakuolisierten Gebiete eine mehr oder minder bedeutend ausgeprägte Wucherung der Gitterfasern nicht zu sehen.

### Summarische Betrachtung der ausgeführten Untersuchungen.

Die am häufigsten wiederkehrende Erscheinung, die in allen oben beschriebenen Experimenten vor allem in die Augen fällt, ist, daß in der Leber sich in den ersten Perioden nach dem Beginn der Fütterung der Tiere mit fetthaltigen Substanzen eine mehr oder minder große Quantität Fett anhäuft. Bei weiterer Fütterung mit denselben Substanzen nimmt die Fettmenge in der Leber nicht nur nicht zu, sondern sie verringert sich im Gegenteil nach und nach und verschwindet sogar schließlich vollständig. So sieht man in den Kaninchenlebern überall, wo die Fütterungsperiode länger war, relativ weniger als in den korrespondierenden Fällen mit geringerer Fütterungsdauer, während im Experiment mit Talgfütterung in der Leber nach 4 Monaten Fett überhaupt nicht nachgewiesen werden konnte. Bei Ratten nimmt die mäßige Fettinfiltration der Leber, die schon nach 7 tägiger Fütterung beobachtet wird, im allgemeinen 2 Monate lang zu, beginnt dann nachzulassen, während nach 4 monatiger Fütterung und darüber das Fett aus der Leber vollständig verschwindet.

Der Charakter der Fettinfiltration bietet gleichfalls gewisse Eigentümlichkeiten dar. So sind beispielsweise bei der Fütterung mit Sonnenblumensamenöl die in den Zellen enthaltenen Fetttropfen bedeutend größer als in den übrigen Fällen, und sie konfluieren gewöhnlich zu einem einzigen großen Tropfen, während im Epithel sämtlicher kleinen und der Mehrzahl der größeren Gallengänge zahl-

reiche kleine Fettropfen gewöhnlich an der Seite des Lumens zu sehen sind; bei Fütterung mit den übrigen Fettarten wird diese Erscheinung fast gar nicht beobachtet. In den Lebern der Ratten ist die Fettinfiltration im großen und ganzen in der Umgebung der periportalen Räume ziemlich scharf abgegrenzt. In den in der Nähe des Zentrums liegenden Zellen sind die Fettropfen kleiner und gewöhnlich in den Zellen um den Kern herum sehr schön angeordnet, der sich in der Mitte der Zelle befindet; eine so regelmäßige Anordnung der Tropfen wurde in den Kaninchenlebern niemals wahrgenommen. In den Zellen, die dem Zentrum noch näher liegen, sind die Fettropfen noch kleiner. In 2 Fällen kann man sehen, daß die Mehrzahl der Tropfen in den Zellen, jedenfalls die größeren Tropfen, an dem der Kapillare zugewandten Rande der Zellen angeordnet sind, wie dies Helly<sup>7</sup> bei dem von ihm als perivaskulär bezeichneten Typus der Fettinfiltration der Leber hervorgehoben hat.

In dem einen Falle enthalten zahlreiche sternförmige Zellen in der Rattenleber Fett. Im großen und ganzen wird diese Erscheinung jedoch nicht beobachtet, ebensowenig eine Fettanhäufung im Epithel der Gallengänge bei den Ratten. Bei den mit Hühnereigelb gefütterten Kaninchen haben wir im Gegenteil ziemlich häufig in den sternförmigen Zellen und im Epithel der Gallengänge Fett beobachtet, wobei die interessante Erscheinung von Fettanhäufung im Epithel der Gallengänge der Kaninchenleber nach dem Übergang des Tieres auf gewöhnliche Nahrung und nach dem Verschwinden des Fettes aus dem Leberparenchym wahrgenommen wurde. In den Experimenten mit 3- bzw. 4 monatiger Fütterung von Kaninchen mit Ochsenhirn kann man auf den aus zuvor in Formalin fixierten Stückchen gefertigten Gefrierschnitten eine bedeutende Anzahl von nadelförmigen Kristallen und von kleinen kristallinen Plättchen sehen, die den neutrales Fett enthaltenden Vakuolen beigemischt und außerdem auch in den fettfreien Zellen enthalten sind.

In unseren früheren Experimenten haben wir bei Fütterung von Kaninchen mit Hühnereigelb in der Leber gleichfalls stets Kristalle in großer Quantität beobachtet, die aber etwas anderer Natur sind: bei derselben Bearbeitung erscheinen sie in Form von nadelförmigen Kristallen und Plättchen und haben bisweilen rhomboide Konturen, lösen sich in Alkohol und Äther und geben keine Reaktionen auf Fett. Diese Kristalle liegen gewöhnlich in den Leberzellen, bisweilen jedoch auch außerhalb derselben. Diese Kristalle werden, worauf eingangs der Arbeit bereits hingewiesen wurde, in den Lebern von Kaninchen bei Fütterung derselben mit Hühnereigelb schon bei Experimenten mit geringster Fütterungsdauer (30 Tage) beobachtet. Dann nimmt die Quantität der Kristalle unbedeutend, und zwar der Fütterungsdauer entsprechend, zu und verschwindet, sobald das Tier auf gewöhnliche Nahrung gesetzt wird, aus der Leber zusammen mit dem neutralen Fett, und zwar anscheinend etwas früher als dasselbe. Dieselben Kristalle sind mit dem in den Vakuolen enthaltenen neutralen Fett vermengt; in denjenigen Lebern jedoch, in denen die Infiltration auf die Peripherie der Lobuli beschränkt ist, sind Kristalle auch in den zentralen Teilen der Lobuli zu sehen, die kein Fett enthalten. Auf

Abb. 1 der Taf. IX sind diese Kristalle in der Leber eines Kaninchens nach 4 monatlanger Fütterung mit Hühnereigelb dargestellt. Über die Quantität der Kristalle kann man sich an der Hand der Abb. 2 eine Vorstellung machen, welche denselben Schnitt, jedoch in polarisiertem Lichte bei unvollständiger Kreuzung der Nicolschen Prismen aufgenommen, darstellt. Bei Erwärmung bis 50 bis 60° C. beginnen diese Kristalle zu schmelzen und verwandeln sich nach und nach in myelinähnliche Figuren, die bisweilen zylindrisch geformt sind. Diese Figuren geben zwischen den Nicols Doppelbrechung; einige zeigen regenbogenförmige Nuancen, und die Verdunkelungsstreifen sind auf ihnen unregelmäßig zerstreut. Außerdem sind ab und zu einzelne nadelförmige Kristalle zu sehen, die bei den oben angegebenen Temperaturen nicht schmelzen, und einige kleinere Tropfen, die im polarisierten Lichte Kreuzfiguren bilden.

Bei Fütterung mit Ochsenhirn werden Kristalle in der Kaninchenleber gleichfalls in großer Quantität beobachtet. Sie erscheinen sämtlich in Form von kleinen, doppelbrechenden Nadeln und Plättchen, wie dies auf der Abb. 3 der Taf. IX dargestellt ist. Sie haben jedoch einen höheren Schmelzpunkt als die Kristalle in den Experimenten mit Eigelbfütterung. Erst bei einer Temperatur von über 70° C beginnen sie zu schmelzen und verwandeln sich zwischen den Nicols sämtlich in kleine, doppelbrechende Tropfen, welche regelmäßige Kreuzfiguren mit Zerfall in 4 weiße Quadranten geben (Abb. 4, Taf. IX). Diese Tropfen nehmen bereits Färbung bei Bearbeitung mit Sudan III an.

Was die Natur der soeben beschriebenen und von uns in der Leber gefundenen Kristalle betrifft, so kommen folgende Erwägungen in Betracht.

In seiner großen Arbeit über Lipide äußert sich A s c h o f f <sup>2</sup> ganz bestimmt dahin, daß die lipoiden Substanzen, die in den Zellen in Form von doppelbrechenden Tropfen enthalten sind, nach der Bearbeitung mit Formalin in Form von Kristallen ausfallen, wobei A s c h o f f <sup>2</sup> annimmt, daß die doppelbrechenden Eigenschaften des Lezithins durch die Beimischung von Fettsäuren und Cholesterin zu demselben bedingt sind. Es sind dies doppelbrechende Lipide, die Dunin Karvicka <sup>5</sup> in physiologischem Zustande in vielen Organen beschrieben hat und die namentlich in den Nebennieren, in den Samenrüsen und in der Hypophysis zahlreich vertreten sind.

Zu derselben Gruppe gehören jedenfalls die Kristalle der beiden ersten Gruppen, die von White <sup>17</sup> in Geschwülsten, in zuvor in Formalin fixierten Stückchen beschrieben worden sind. White versucht diese Kristalle zu klassifizieren, indem er dieselben in Gruppen einteilt, wobei die beiden ersten Gruppen, die für uns das größte Interesse haben, in Form von unregelmäßigen Täfelchen und Nadeln dargestellt sind. Dieselben sind zu Häufchen gesammelt, welche beim Einschmelzen sich in Tropfen verwandeln, die zwischen den Nicols Kreuzfiguren und zylindrische Myelinfiguren geben <sup>1)</sup>. Der Verfasser hält diese Gebilde für Cholesterin mit mehr

<sup>1)</sup> Der Schmelzpunkt dieser Kristalle beträgt nach White <sup>17</sup> über 95° C. In unseren Fällen liegt derselbe tiefer (50 bis 70°), was wahrscheinlich dadurch bedingt ist, daß in unseren Kristallen weniger Cholesterin, dagegen eine größere Beimengung von Substanzen mit niedrigerem Schmelzpunkt enthalten ist.

oder minder großer Beimengung von Lezithin und verschiedenen Fettsäuren, die die Schwankung des Schmelzpunktes in bedeutendem Grade beeinflussen. Er fand, daß das verkäufliche Cholesterin sich bei denselben Temperaturen in Myelinfiguren verwandelt, wie diese Kristalle, während das reine Cholesterin hierfür eine Temperatur von 125° C erheischt.

Einige kristallinische Gebilde, die in den Geweben bei derselben Bearbeitung vorkommen, versucht der oben erwähnte Autor (wie einige andere Forscher) jedoch auf Rechnung der Fettsäuren oder des Tripalmitins zu setzen. So hat H. Albrecht<sup>1</sup> in der Diskussion im Anschluß an den Vortrag von Dietrich<sup>4</sup> in der Sitzung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft im Jahre 1910 Fettzellen demonstriert, die mit einer großen Quantität feiner, doppelbrechender Kristalle gefüllt waren, und zwar in Gefrierschnitten, die aus zuvor in Formalin fixierten Stückchen aus einem Präparat von *Sclerema adiposum* gefertigt waren. Er gab hierbei seiner Meinung Ausdruck, daß diese Kristalle auf Rechnung des Tripalmitins und nicht der Fettsäuren bzw. des Cholesterins zu setzen sind.

Bei den oben zitierten Experimenten mit Fütterung von Kaninchen mit ungereinigtem Lebertran, der eine bedeutende Menge von ungesättigten Fettsäuren enthält, oder mit Talg, der hauptsächlich Tripalmitin und Tristearin enthält, wurde das Auftreten der beschriebenen kristallinischen Substanzen nicht beobachtet, wohl aber trat diese Erscheinung bei Fütterung mit Hühnereigelb und mit Ochsenhirn zutage, welche die lipoiden Substanzen aus der Lezithingruppe in bedeutender Quantität enthalten. Dieser Umstand wies schon an und für sich darauf hin, daß die kristallinischen Substanzen, die in der Leber bei Fütterung mit lipoidreicher Nahrung vorkommen, mit dieser letzteren in einem gewissen chemischen Zusammenhang stehen. In der Tat ergab die Methode von Ciaccio unmittelbar eine geringe Beimengung von lipoiden Substanzen zum neutralen Fett in einigen Lebern von mit Hühnereigelb gefütterten Kaninchen. Die anscheinend genauere Methode von Dietrich<sup>4</sup> förderte in allen diesen mit Fett infiltrierten Lebern eine bedeutende Beimengung von sich schwarz färbender Substanz zu den Vakuolen zutage, die neutrales Fett enthielten (Abb. 8, Taf. X). Beachtenswert ist der Umstand, daß sich nach diesen Methoden bisweilen auch die Zwischenräume zwischen den bei der weiteren Bearbeitung aufgelösten Kristallen färbten. Bekanntlich mußte diese Substanz nach Dietrich<sup>4</sup> dem Cholesterin entsprechen. Kawamura<sup>11</sup> jedoch hält zwar die Methode von Dietrich zur Unterscheidung von Fetten und fettähnlichen Substanzen für durchaus zuverlässig, ist aber auf Grund seiner eigenen Untersuchungen zu dem Schlusse gelangt, daß nach dieser Methode sich gerade das Cholesterin nicht färbt, daß sich aber verschiedene lipoiden Substanzen im engeren Sinne des Wortes (Phosphatide, Zerebroside) färben, daß also diese Methode, sofern es sich um den Nachweis dieser letzteren Lipoiden und um Unterscheidung derselben von Cholesterin handelt, als zuverlässige diagnostische Methode zu betrachten ist.

Wenn wir sämtliche vorstehenden Ausführungen berücksichtigen, glauben wir annehmen zu können, daß die von uns in der Kaninchenleber gefundenen und be-

schriebenen Kristalle eben auf Rechnung von lipoiden Substanzen (wahrscheinlich von solchen der Lezithingruppe) zu setzen sind, und daß die verschiedenen Eigentümlichkeiten ihrer Eigenschaften eventuell durch verschieden proportionierte Beimengung von (immerhin hauptsächlich) Cholesterin erklärt werden müssen, welches letztere nach A s c h o f f <sup>3</sup> die optischen Eigenschaften der lipoiden Substanzen <sup>1)</sup> und wahrscheinlich auch der verschiedenen Fettsäuren bedingt.

Wir bringen somit das Auftreten von lipoiden Substanzen in der Leber mit der Fütterung der Tiere mit Substanzen in Zusammenhang, die Lipotide in reichlicher Quantität enthalten. Dieser Zusammenhang, welcher durch die oben mitgeteilten morphologischen Untersuchungen bestätigt wird, ist vom Standpunkte des Mechanismus der Fettresorption durchaus zulässig und steht zu demselben in keinem Widerspruch. Es muß doch darauf hingewiesen werden, daß im Gegensatz zu der früher verbreiteten Ansicht, nach der ein großer Teil des Fettes von den Lymphwegen aufgenommen wird und erst durch diese ins Blut gelangt, J o a n n o v i c s und P i c k <sup>10</sup> durch eine Reihe von Experimenten nachgewiesen haben, daß ein großer Teil des mit der Nahrung in den Verdauungstraktus gelangenden Fettes durch die V. portae unmittelbar in die Leber gelangt. Diese Autoren fütterten Hunde mit leicht assimilierbarem Fett, nämlich mit Lebertran, der eine große Quantität ungesättigter Fettsäuren enthält, und fanden, indem sie den Gehalt der Leber an diesen Fettsäuren untersuchten, daß derselbe bei in dieser Weise gefütterten Hunden im Vergleich zu demjenigen bei den Kontrolltieren vergrößert ist, während bei Hunden, die zwar in derselben Weise gefüttert wurden, aber eine E c k s c h e Fistel hatten, bei denen also das portale Blut nicht in die Leber gelangt, der Gehalt der Leber an jenen ungesättigten Fettsäuren sich von der Norm nicht unterschied. Außerdem bestimmten sie bei derselben Fütterung den Gehalt an ungesättigten Fettsäuren im Komplex der lipoiden Substanzen der Leber und fanden, daß deren Gehalt im Vergleich zu demjenigen bei den Kontrolltieren gleichfalls erhöht war. Sie schlossen daraus, daß die Leber durch Vermittlung der lipoiden Substanzen, welche diese Säuren gleichsam in sich aufnehmen, im Fettabbau eine gewisse Rolle spielt.

Andererseits hängt die chemische Zusammensetzung des animalischen Fettes, wie aus den Experimenten von R o s e n f e l d <sup>18</sup> bekannt ist, im großen und ganzen von dem Fett ab, welches mit der Nahrung aufgenommen wird, wobei die Tiere Neigung zeigen, das Fett, wofern es nicht für die Bedürfnisse des Organismus Verwendung findet, anzusetzen, welches hierbei bis zu einem gewissen Grade seine chemische Zusammensetzung behält.

Wenn wir sämtliche vorstehenden Ausführungen in Betracht ziehen, so dürfen wir annehmen, daß jedenfalls in der Leber, die auf dem Wege der Fettaborption liegt und wahrscheinlich beim Fettabbau die erste Rolle spielt, Fett angetroffen werden kann, welches hinsichtlich seiner chemischen Natur in engem Zusammen-

<sup>1)</sup> Die von W h i t e <sup>17</sup> beschriebenen Kristalle der lipoiden Substanzen zeigen im großen und ganzen viel Gemeinsames mit den unsrigen.

hange mit dem Fette steht, welches mit der Nahrung aufgenommen wird, und diesem letzteren ähnlich ist.

Diese Schlußfolgerung ist für uns noch aus dem Grunde von Wichtigkeit, weil sie uns bis zu einem gewissen Grade die Möglichkeit gewährt, die Tatsache zu erklären, daß die in der Leber sich ablagernden Substanzen Eigenschaften aufweisen, die durch die lipoiden Substanzen der Nahrung, beispielsweise durch die Lezithine des Hühnereigelbs, bedingt sind.

In den Lebern von Ratten, die mit Hühnereigelb gefüttert wurden, wurden weder Kristalle noch doppelbrechende Tropfen gefunden. In den späteren Experimenten wurden die von uns beschriebenen Vakuolen beobachtet, die Farbenreaktion auf Fett nicht gaben und Doppelbrechung nicht zeigten. Über die Natur dieser Vakuolen läßt sich nichts Bestimmtes sagen. Bei Fütterung von Kaninchen mit Hühnereigelb und Ochsenhirn fand man außer Infiltration des Leberparenchyms mit Fetten und fettähnlichen Substanzen auch andere degenerative Veränderungen in den Zellen, die sich beispielsweise durch Pyknose der Kerne kundgaben. Diese Veränderungen wurden bei unseren früheren Untersuchungen, bei Fütterung von Kaninchen mit Eigelb, schon bei Experimenten von geringster Fütterungsdauer (30 bis 40 Tage) beobachtet, wobei sie der Fütterungsdauer entsprechend weitere Fortschritte machten.

Der Untergang der parenchymatösen Elemente bewirkte stets Reaktion von seiten des Stromas des Organs, welche sich, der Fütterungsdauer entsprechend, immer mehr und mehr entwickelte. Diese Reaktion äußerte sich weniger in Vergrößerung der zugewanderten und lokalen Bindegewebelemente als hauptsächlich auf Grund der Untersuchung der Gitterfasern, die uns in dieser Beziehung wertvolle Resultate lieferte.

Unsere Untersuchungen in bezug auf die Entwicklung von Gitterfasern in der Leber bestätigen an experimentellem Material die von Herxheimer<sup>9</sup> beim Menschen erhobenen Befunde, indem sie auf rasch folgende Vergrößerung der Anzahl und der Dimensionen der Gitterfasern bei Affektion der parenchymatösen Leberelemente hinweisen. Bei keiner andern der oben beschriebenen Fütterungsmethoden haben wir auch nur in einer einzigen Kaninchenleber so reichliche Wucherung der Gitterfasern angetroffen, wie in den Experimenten von Fütterung mit Hühnereigelb (selbst bei geringster Dauer) und von Fütterung mit Ochsenhirn, und zwar konnte man nur in diesen Fällen in den Leberzellen bedeutende degenerative Veränderungen nachweisen. Zwar werden auch in der normalen Kaninchenleber bisweilen Partien mit bedeutender Entwicklung der Gitterfasern angetroffen. Jedoch sind diese Partien beschränkt und befinden sich in der Nähe von großen Gefäßen, die in der Leber verlaufen. In den von uns erwähnten Fällen hatten wir jedoch unbedingt mit pathologischer Entwicklung der Gitterfasern zu tun, da sie in Form eines mehr oder minder dichten Netzes gleichmäßig über das ganze Organ verbreitet waren, dabei waren die einzelnen Fasern dicker und hauptsächlich in der Nähe der Partien mit am meisten affiziertem Leberparenchym entwickelt (Abb. 5, Taf. X). Der Fütterungsdauer entsprechend nahmen sie progressiv zu und konfluerten schließlich mit den echten kollagenen Fasern.

Bei Fütterung mit Ochsenhirn konnte man gleichfalls häufig Leberzellen mit pyknotischen Kernen beobachten, und im Experiment mit 4 monatiger Fütterungsdauer war die Zahl dieser Zellen größer als im Experiment mit 3 monatiger Fütterungsdauer, und dementsprechend waren im ersteren Falle die Gitterfasern in der Leber reichlicher entwickelt als im letzteren, wie man dies auf den Abb. 5 und 6 der Taf. X sehen kann, die den Gesamtcharakter der Verbreitung der Gitterfasern in der Leber bei 3 monatiger bzw. 4 monatiger Fütterung des Kaninchens mit Ochsenhirn darstellen. Zum Zwecke des Vergleichs sind auf der Abb. 7 die Gitterfasern in der Leber eines Kaninchens nach 6 monatiger Fütterung desselben mit Hühnereigelb dargestellt.

In Rattenlebern konnte man, wie wir bereits erwähnt haben, in keinem einzigen Falle Wucherung der Gitterfasern nachweisen. Zugleich waren in den Leberzellen bei diesen Tieren auffällige pathologische Veränderungen nicht wahrnehmbar, von geringer Verdünnung des Protoplasmas in den beiden letzten Fällen abgesehen; augenscheinlich tritt die Reaktion von seiten der Gitterfasern nur bei weit fortgeschrittenen Veränderungen der gesamten Leberzelle ein. Die Gitterfasern sind die feinsten Elemente des Stromas, die auf den Untergang der parenchymatösen Elemente in erster Linie mit Wucherung antworten, und in dieser Beziehung kann das Studium derselben, worauf schon H e r x h e i m e r<sup>9</sup> hingewiesen hat, wertvolle Anhaltspunkte für die Feststellung eines etwaigen Beginnes der Entwicklung von zirrhotischen Prozessen geben.

Wenn wir das Verhalten der Kaninchenleber sämtlichen oben erwähnten Fetten gegenüber betrachten und ihre Veränderungen bei allen oben beschriebenen Fütterungsarten untersuchen, so sehen wir, daß diese Veränderungen sich wesentlich voneinander unterscheiden.

Während die Leber mit Sonnenblumensamenöl, Lebertran und Ochsentalg ziemlich leicht fertig wurde und die Fütterung mit diesen Substanzen in der Leber keine ernsten Veränderungen herbeiführte, wurden bei Fütterung mit Hühnereigelb und Ochsenhirn in der Leber in allen Fällen auffällige und im allgemeinen einander ziemlich ähnliche pathologische Veränderungen beobachtet, die der Fütterungsdauer entsprechend weitere Fortschritte machten.

Da die gesamte Fettmenge, welche alle diese Tiere täglich bekamen, die gleiche war<sup>1)</sup>, sind wir berechtigt, anzunehmen, daß die Differenz in den von uns beobachteten Veränderungen nicht durch die Menge des Fettes, sondern durch die chemischen Eigentümlichkeiten seiner Bestandteile bedingt war.

Es ergab sich, daß die Substanzen, welche diese Veränderungen bedingen (Hühnereigelb und Ochsenhirn), sich von den übrigen, bei den Experimenten verwendeten Fetten hauptsächlich durch bedeutenden Gehalt an lipoiden Substanzen unterschieden, und es gelang bei Fütterung mit diesen Substanzen, in den Leber-

<sup>1)</sup> Der quantitative Gehalt der Fette, die in den 4 Hühnereigelben enthalten waren, welche jedes Kaninchen der 2. Gruppe unserer vorangehenden Untersuchungen (27, 20 g Fett) täglich bekam, entsprach, wie wir bereits erwähnten, der Quantität der Fette, die jedes Kaninchen in den gegenwärtigen Experimenten täglich bekam.

zellen auch das Auftreten von Lipoiden in bedeutender Quantität nachzuweisen, die durch die oben beschriebenen morphologischen Eigenschaften charakterisiert waren. Andererseits bewirkten Substanzen, die den Fetten des Hühnereigelbes und des Ochsenhirns im allgemeinen ähnliche Fette wohl enthielten, denen aber eine irgendwie bedeutende Lipoidmenge fehlte (Lebertran, Talg, Sonnenblumensamenöl), keine ernsten Veränderungen. Daraus darf man folgerichtig schließen, daß diese Veränderungen nicht durch die Fette, sondern eben durch die lipoiden Substanzen (wahrscheinlich durch solche der Lecithingruppe) bedingt waren, welche in solchen Fällen die Leberzellen samt dem neutralen Fett infiltrierten und ihrer Quantität nach die Quantität des letzteren bisweilen bedeutend übertrafen (Abb. 1 und 2, Taf. IX).

Für dieses pathologische Bild der Leber, an welches sich auch andere degenerative Veränderungen der Leberzellen mit nachfolgender Wucherung der Stromaelemente anschlossen, paßt vollkommen der von Kawamura<sup>11</sup> vorgeschlagene Terminus „pathologische Lipidsteatose durch Mästung“ (S. 122). Jedoch können die erwähnten Veränderungen, die in der Leber durch Hühnereigelb und Ochsenhirn oder richtiger durch die in denselben enthaltenen lipoiden Substanzen hervorgerufen werden, nicht bei allen Tieren erzeugt werden. So verhielt sich die Leber von weißen Ratten im Gegensatz zu derjenigen des Kaninchens der Fütterung mit Hühnereigelb gegenüber vollkommen anders, indem diese Fütterung irgendwelche bedeutende Veränderungen in der Leber der weißen Ratten nicht bewirkte. Außerdem konnte man bemerken, daß die Rattenleber sich dieser Fütterungsart gegenüber individueller verhielt als die Kaninchenleber: während man in dieser letzteren Veränderungen in allen Fällen konstatieren konnte und die Fettinfiltration, der Fütterungsdauer entsprechend, stets vorwärts schritt, haben wir bei Ratten zwar beobachtet, daß die Fettinfiltration im allgemeinen innerhalb 3 Monate Fortschritte machte. Wir konnten aber innerhalb dieses Zeitraumes einzelne Fälle beobachten, wo bei längerer Fütterungsdauer bedeutend weniger Fett vorhanden war als in früheren Experimenten. Lipoiden Substanzen konnten in der Leber von mit Hühnereigelb gefütterten Ratten nicht nachgewiesen werden, wenigstens nicht auf Grund derjenigen Merkmale, mit deren Hilfe wir lipoiden Substanzen beim Kaninchen feststellen konnten. Diese Differenz im Verhalten von zwei Tierarten, die in der zoologischen Stufenleiter einander nahestehen, den lipoiden Substanzen gegenüber kann man einerseits darauf zurückführen, daß gewisse anatomische Eigentümlichkeiten des Kaninchendarmes zur Entwicklung von gewissen, noch sehr wenig erforschten Gärungsprozessen beitragen, unter deren Einflüsse aus den lipoiden Substanzen gewisse toxische Modifikationen entstehen. Würde man andererseits nicht annehmen, daß diese lipoiden Substanzen im Kaninchendarm irgendwelche besondere Umwandlungen erleiden, so würde man zugeben müssen, daß es sich hier um größere biochemische Aktivität bzw. um intensivere fermentative Fähigkeit der Leberzellen der Ratte handelt, durch welche die Leberzellen in den Stand gesetzt werden, sich zum Schutze ihrer chemischen Integrität gegenüber äußeren Einwirkungen vollkommener zu akkomodieren.



Im allgemeinen waren die Veränderungen bei Fütterung von weißen Ratten mit Hühnereigelb denjenigen ähnlich, die bei Kaninchen bei deren Fütterung mit Sonnenblumensamenöl, Lebertran und Ochsentalg beobachtet wurden. Die Veränderungen bestanden bei diesen Tieren in fettiger Infiltration der Leberzellen in den Anfangsstadien der Fütterung. Diese physiologische fettige Infiltration der Leberzellen, welche die Fähigkeit besitzen, das aus dem Verdauungstraktus kommende Fett zu retinieren, und die in der Assimilation des Fettes eine gewisse Rolle spielen, war schon seit jeher bekannt (Frerichs)<sup>6</sup> und wird für die Leberzellen selbst von solchen Gegnern des physiologischen Vorhandenseins von Fett in den Organzellen wie Ribbert<sup>12</sup> anerkannt. Die fettige Infiltration der Leber machte bei diesen Fütterungsarten in unseren Experimenten nur während einer gewissen Dauer der Fütterung Fortschritte, begann dann in den späteren Experimenten sich zu verringern (wie man dies ziemlich sukzessive beispielsweise bei den Ratten verfolgen kann), und noch später verschwand das Fett schließlich aus der Leber sogar ganz. Dieses Verschwinden des Fettes wird dadurch bedingt, daß die Leberzellen mit der Zeit die Fähigkeit erlangen, das Fett rascher zu verarbeiten und auszuschcheiden, oder aber dadurch, daß die Leberzellen auf irgendeine Weise beschädigt werden und aufhören, Fett zu retinieren, wie dies von Herxheimer<sup>8</sup> zum Ausdruck gebracht worden ist. Letztere Erwägung erscheint wahrscheinlicher und findet anscheinend Bestätigung in der in einigen Fällen beobachteten Verdünnung des Protoplasmas der Leberzellen und in der Störung der Gleichmäßigkeit ihrer Körnung.

Im allgemeinen kann man sagen, daß die Kaninchenleber den oben erwähnten verschiedenen Fetten gegenüber ziemlich widerstandsfähig ist und ohne Schaden zu nehmen mit relativ bedeutenden Mengen von in den Verdauungskanal eingeführtem Fett fertig werden kann.

Im Gegensatz zu diesen für die Leber relativ unschädlichen Fetten vermögen die lipiden Substanzen, die überhaupt eine so wichtige und notwendige Rolle in der Ernährung des Organismus spielen, wie dies beispielsweise aus den Experimenten von Stepp<sup>15</sup> hervorgeht, unter gewissen, noch wenig erforschten Bedingungen und bei gewissen Tieren im Lebergewebe stark ausgeprägte pathologische Veränderungen hervorzurufen.

#### Erklärung der Abbildungen auf Taf. IX u. X.

Die Mikrophotogramme 1 und 2 wurden mittels Zeißschen 4 mm-Apochromats und Projektionsokular 2 (Vergr. 175 fach), die Mikrophotogramme 3 bis 7 mittels desselben Apochromats und Projektionsokular 4 (Vergr. 240 fach), das Mikrophotogramm 8 mittels Seibertschen Objektivs III ohne Okular (Vergr. 45 fach) aufgenommen.

Fig. 1. Kristalle der lipiden Substanzen (*Kr*), welche die Leberzellen im ganzen Lobulus infiltrieren, auf einem Schnitt aus der Leber eines Kaninchens nach 4 monatiger Fütterung desselben mit Hühnereigelben. Die dunklere Partie an der Peripherie des Lobulus (*Ff*) entspricht dem mit Sudan gefärbten Fett. *Vc* Vena centralis.

Fig. 2. Derselbe Schnitt im polarisierten Licht, bei unvollständiger Kreuzung der Nicols aufgenommen.

Fig. 3. Nadelförmige Kristalle der lipiden Substanzen im Schnitt aus der Leber eines Kanin-

chens nach 3 monatiger Fütterung desselben mit Ochsenhirn, aufgenommen in polarisiertem Lichte bei gekreuzten Nicols.

- Fig. 4. Dieselben Kristalle, aufgenommen in derselben Weise, aber nach vorangehender Erwärmung der Schnitte über 70° C.
- Fig. 5. Entwicklung der Gitterfasern in der Leber eines Kaninchens nach 3 monatiger Fütterung desselben mit Ochsenhirn. Man sieht reichlichere Wucherung derselben in der Nachbarschaft der vakuolisierten Partien.
- Fig. 6. Im Vergleich zur vorangehenden Abbildung reichlichere Wucherung der Gitterfasern in der Leber eines Kaninchens nach 4 monatiger Fütterung desselben mit Ochsenhirn.
- Fig. 7. Wucherung der Gitterfasern in der Leber eines Kaninchens nach 6 monatiger Fütterung desselben mit Hühnereigelb. Die Kerne der Leberzellen sind in diesem Falle schlecht zu sehen, da die Mehrzahl derselben durch große Fettvakuolen verdrängt ist.
- Fig. 8. Fettinfiltrierte Leber eines Kaninchens nach 4 monatiger Fütterung mit Hühnereigelb. Färbung nach Dietrich. Bedeutende Beimengung von sich schwarz färbenden Substanzen an der Peripherie der Leberläppchen. Vc Venae centrales.

### Literatur.

1. Albrecht, H., Diskussionsbemerkung. Verhdl. d. D. Path. Ges. 1910. — 2. Aschoff, Die Morphologie der lipoiden Substanz. Zieglers Beitr. 1909, Bd. 47. — 3. Derselbe, Ein Beitrag zur Myelinfrage. Verhdl. d. D. Path. Ges., X. Tag., 1906. — 4. Dietrich, A., Zur Differenzierung der Fettsubstanz. Verhdl. d. D. Path. Ges., 1910. — 5. Dunin Karwiczka, Über das physikalische Verhalten und das physiologische Vorkommen der doppelbrechenden Lipide. Zieglers Beitr. Bd. 50, H. 3, 1911. — 6. Frerichs, Klinik der Leberkrankheiten, 1858. — 7. Helly, Studien über den Fettstoffwechsel der Leberzellen. Zieglers Beitr. Bd. 51, H. 3, 1911. — 8. Herxheimer, Über Fettinfiltration und Degeneration. Lubarsch-Ostertag Ergebn. 8. Jahrg., 1902. — 9. Derselbe, Zur Pathologie der Gitterfasern der Leber. Verhdl. d. D. Path. Ges. v. 16. bis 19. Sept. 1907. — 10. Joannovics und Pick-Wien, Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Leber bei der Fettresorption. Verhdl. d. D. Path. Ges. 1910. — 11. Kawamura, Die Cholesterinesterverfettung. Jena 1911. — 12. Ribbert, Die morphologischen Verhältnisse bei Gegenwart von Fett. Verhdl. d. D. Path. Ges., 6. Tag. — 13. Rosenfeld, Fragen der Fettbildung. Verhdl. ebenda. — 14. Snessarew, Über die Modifikation der Bielschowskischen Silbermeth. Anat. Anz. Bd. 36, 1910. — 15. Stepp, Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Lipide für die Ernährung. München 1911. — 16. Stukkei, Inaug.-Diss., St. Petersburg 1910. Referate: Über die Veränderungen der Kaninchenaorta unter der Wirkung reichlicher tierischer Nahrung. Ztbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 22, Nr. 8, S. 379. — 17. White, C., On the occurrence of crystals in tumors. The Journ. of Path. and Bact. 1909.

## XXXVI.

### Die Cholesterinesterverfettung (Cholesterinsteatose) der Kupfferschen Sternzellen

mit Bemerkungen über deren Verfettung bei Diabetes.

(Aus dem Pathologischen Institute der Kaiserlichen Universität zu Tokio.)

Von

Dr. R. Kawamura.

Die im menschlichen und tierischen Organismus vorkommenden doppelbrechenden Substanzen erweisen sich bekanntlich als Cholesterinester, was durch die mikrochemischen Untersuchungen von Aschoff und Adam<sup>1</sup> und durch die chemischen Isolierungen aus den Geweben von Panzer<sup>12 13</sup>, Windaus<sup>20 21</sup>, Rosenheim<sup>16</sup>, Pringsheim<sup>11</sup> usw. bestätigt worden ist.

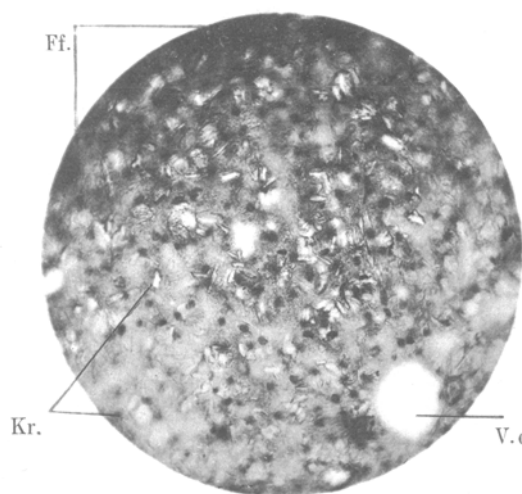


Fig. 1

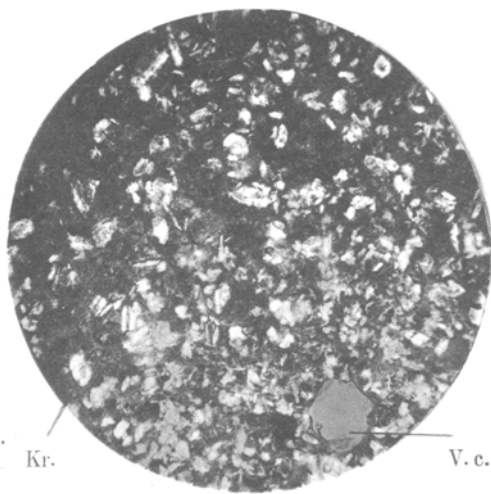


Fig. 2

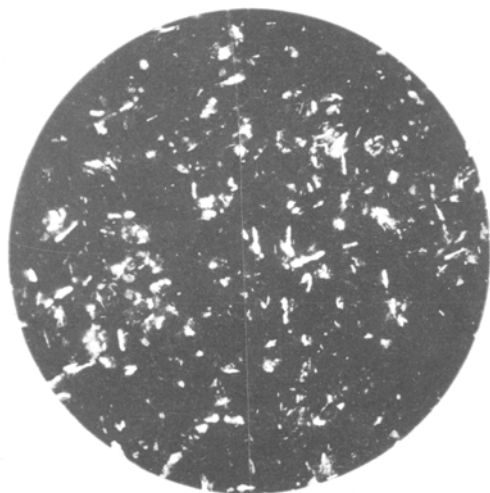


Fig. 3

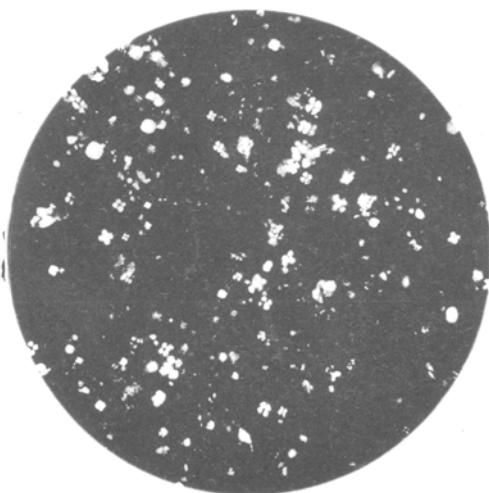


Fig. 4

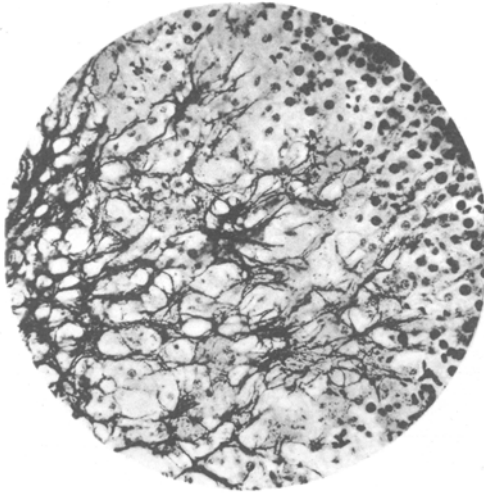


Fig. 5

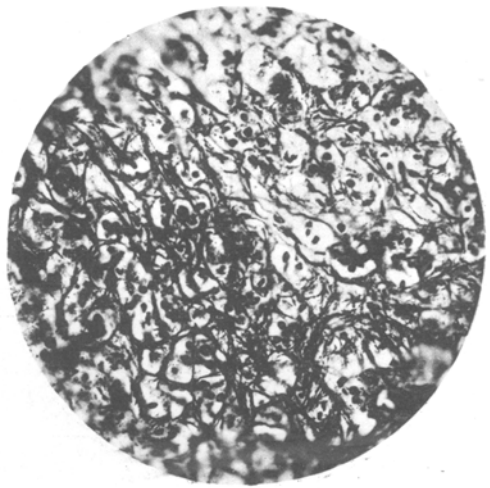


Fig. 6

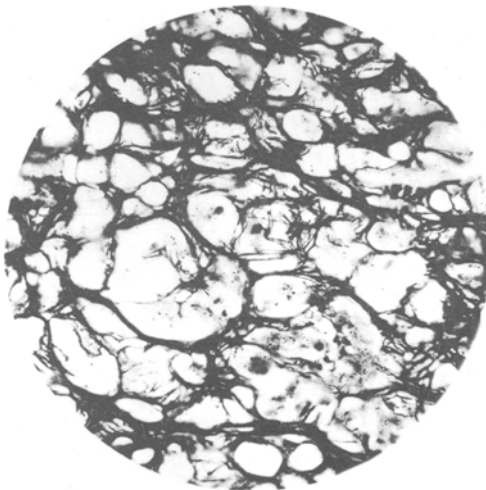


Fig. 7

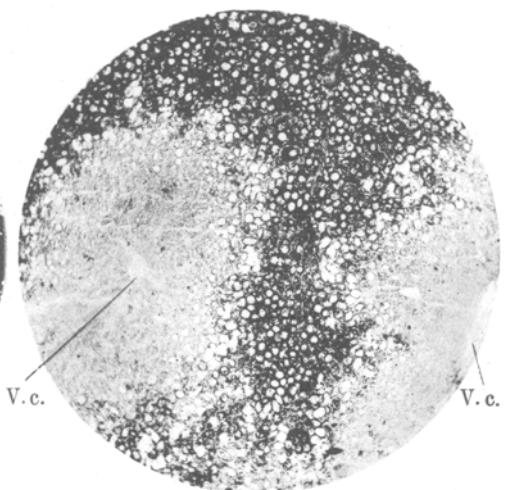


Fig. 8