

I.

Zur Kenntnis der Lokalisation des Fettes in der Leber.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Göttingen.)

Von

Dr. med. Walther Fischer,
Privatdozent und 1. Assistent des Institutes.

Die Frage des Fettgehaltes der Leber ist von Pathologen noch mehr von Chemikern vielfach erörtert worden. Sie ist schon deswegen von besonderem Interesse, weil die Untersuchungen über die „Leberverfettung“ grundlegend für unsere Anschauung von dem pathologischen Prozeß der Zellverfettung geworden sind.

Es ist nun eigentlich um so verwunderlicher, daß unsere Kenntnisse über die histologische Fettverteilung in der Leber im Grunde genommen recht mangelhaft sind. Wohl werden in den Lehrbüchern verschiedene Typen der Leberverfettung angeführt — die zentrale, die periphere, die Verfettung der Sternzellen usw. —, aber systematische Untersuchungen über die Häufigkeit der einzelnen Typen, die Abhängigkeit von den verschiedenen Faktoren, wie etwa Stauung, Infektionskrankheiten, Menge des Körperfettes, Stadium der Verdauung — liegen kaum vor, oder sind doch nur für einzelne Punkte durchgeführt, oder gar sind nur die Verhältnisse bei einem Versuchstier berücksichtigt.

Bei Untersuchungen, die ich an menschlichen Lebern anstellte, um einigen Fragen der Funktion und des Baues der Sternzellen nachzugehen, hat sich die Notwendigkeit ergeben, zuerst überhaupt einmal systematisch an menschlichen Lebern die Frage der histologischen Verteilung des Fettes in der Leber zu studieren, um, wenn irgend möglich, eine Unterlage für Schlüssé zu gewinnen. Es hat sich im Lauf der Untersuchungen gezeigt, daß dies kaum möglich sein wird: Die Verhältnisse sind äußerst kompliziert und die in Rechnung zu ziehenden Faktoren zu viele. Trotzdem hat sich, glaube ich, über die verschiedene Form der Fettablagerung mancherlei ergeben, was einer kurzen Mitteilung wert ist: und endlich kann ein Vergleich mit den kürzlich veröffentlichten Befunden von Helly¹⁾ um so mehr von Interesse sein, als dieser ein gleich großes Material wie ich verarbeitet hat und in vielen zu durchaus übereinstimmenden

¹⁾ Helly, K., Studien über den Fettstoffwechsel der Leberzellen. Morphol. Teil. Zieglers Beitr. Bd. 51, 3, S. 462—489.

Resultaten gelangt. Gerade als ich aus meinen Tabellen die Befunde zusammengestellt hatte, erschien die Arbeit von Helly. Seine Befunde konnten daher mit den meinen verglichen werden; da die angewandte Technik ebenfalls im wesentlichen dieselbe war (vorzugsweise Gefrierschnitte, Färbung mit Hämatoxylin-Sudan III) konnte eventuell eine um so größere Übereinstimmung der Befunde zu erwarten sein.

Meine Untersuchungen haben sich erstreckt auf 150 Fälle; es wurden die Lebern von allen zur Sektion gekommenen Individuen aller Jahresklassen untersucht. Nur wurde i. a. abgesehen von den Lebern von **N e u g e b o r e n e n** und ferner von solchen Fällen, in denen schon makroskopisch — abgesehen von dem geringeren oder größeren Fettreichtum — irgendwie schwere destruktive Prozesse in der Leber vorhanden waren, also z. B. Fälle von Abszessen, von Zirrhose usw. Fast in allen Fällen wurde notiert: Alter und Geschlecht, die Zeit, die zwischen Tod und Sektion verstrichen war; der allgemeine Ernährungszustand des Individuums; die Menge des Fettes und seine Lokalisation und die Größe der Fetttropfen; ob Stauung, ob Atrophie und Pigmentablagerung vorhanden war; das Verhalten der **K u p f f e r** schen Sternzellen, die Todesursache und Hauptkrankheit.

Aus den Befunden sei gleich einer vorweggenommen: unter den 150 untersuchten Lebern fand sich keine, in der histologisch kein Fett nachzuweisen war. Und nur ganz wenige, in denen nur ganz geringe Mengen von Fett — somit nur einige Tröpfchen in einzelnen Zellen, ohne charakteristische Lagerung — sich fanden.

So dauerte es einige Monate, bis ich überhaupt eine menschliche Leber finden konnte, die histologisch als einigermaßen normal — wenn man darunter fettfrei verstehen will, d. h. in dem eben angeführten Sinne — zu bezeichnen war; es sollte nämlich eine solche, möglichst (histologisch) fettfreie chemisch untersucht werden, und wie gesagt, es dauerte lange, bis ich eine solche finden konnte; es war eine Leber von einem etwa 50jährigen Mann mit etwas brauner Atrophie des Organes.

Alle Lebern wiesen also mehr oder weniger reichlich Fetttropfchen in den Leberzellen oder Sternzellen auf — gleichgültig, welchen Alters die Individuen waren, gleichgültig auch, was für einer Krankheit sie erlegen waren. Auch die Zeit, die nach dem Tode des Individuums bis zur Sektion und Untersuchung verstrichen war, ist hierauf ohne Einfluß, um dies gleich vorweg zu nehmen.

Daß Beziehungen zwischen dem Ernährungszustand des Individuums und dem (histol.) Fettgehalt seiner Leber bestehen können, ist natürlich.

Die Notizen über Ernährungszustand sind in meinem Material folgende:

gut genährte Individuen	40
mittel genährte Individuen	42
schlecht genährte, reduzierte Individuen	58
10 mal fehlt die Angabe.	

Nun ist notiert über die Fettmenge der Leber:

viel	55 mal
mittel	41 mal
wenig	51 mal
keine Angaben	3 mal.

Diese Angaben über Menge, auch über Ernährung sind natürlich bis zu einem gewissen Grade subjektiv, und auf die Zahlen selbst ist natürlich durchaus kein großes Gewicht zu legen; sondern sie sollen nur dazu dienen, einen ungefähren Anhaltspunkt zu geben. Da wird man nun sagen können, daß man erstens histologisch in der Mehrzahl aller Sektionen sogar ganz beträchtliche Mengen von Fett in der Leber findet; und zweitens: daß man diese ebensowohl bei gut genährten Individuen wie bei schlecht genährten, reduzierten Individuen findet, ohne daß ein wesentlicher Unterschied zugunsten der einen oder anderen Kategorie zu Tage träte.

Dies geht des näheren aus folgenden Notizen hervor:

In den Fällen mit reichlichem Fettgehalt der Leber handelt es sich

19 mal um gut genährte,
15 mal um mittel genährte,
15 mal um reduzierte Individuen
(6 mal fehlt Angabe)

und umgekehrt: die Fälle mit geringem Fettgehalt der Leber betrafen

10 mal gut genährte,
16 mal mittelgut genährte,
24 mal reduzierte Individuen.

Man kann aus den Notizen jedenfalls das entnehmen, daß man aus dem allgemeinen Ernährungszustand eines Individuums keinen Schluß auf den histologisch nachweisbaren Fettreichtum seiner Leber ziehen darf. Eigentlich ist das ja auch schon von vornherein wahrscheinlich: denn es müssen doch noch viele andere Faktoren, wie Oxydationsfähigkeit der Zelle, Stadium der Verdauung, Blutzufuhr usw. für den Fettumsatz in der Leber in Frage kommen. Ganz ähnlich verhält es sich ja auch mit dem Fettgehalt der Niere und dessen Beziehung zum allgemeinen Ernährungszustand, wie ich an anderem Orte gezeigt habe.¹⁾

Nun wäre auf die Lokalisation des Fettes in der Leber einzugehen. Über die Frage, ob in bestimmten Leberabschnitten häufiger größere Mengen von Fett vorkommen, als in anderen, etwa im rechten Lappen mehr als im linken, habe ich keine Untersuchungen angestellt. Daß solche Differenzen vorkommen, ist wohl sicher: darauf hat ja auch Helly²⁾ schon früher hingewiesen. Aber eines sei gleich erwähnt: Man findet, abgesehen von der „septischen“ Leberfleckung bisweilen in Lebern Partien, die sich durch hellere Farbe von den übrigen abheben und die häufig als stärker verfettete makroskopisch diagnostiziert werden. Soweit ich solche Stellen untersucht und mit anderen Stellen derselben Leber verglichen habe, konnte ich im Fettgehalt eigent-

¹⁾ Fischer, W., Histologische Untersuchungen über den Fettgehalt der Nieren usw. Zieglers Beitr. Bd. 49, S. 34 ff.

²⁾ Helly, K., Über die septische Leberfleckung. Verh. d. D. Path. Ges. 1909, S. 312—314 (vgl. auch einzelne Angaben bei Schantz, Beitr. z. Kenntnis der Stauungsleber, Virchows Archiv, Bd. 188, 1907).

lich nie einen wesentlichen Unterschied finden: wohl aber im Blutgehalt. Es ist also hier ebenso wie bei der Niere, eine gewisse Vorsicht bei der makroskopischen Diagnose auf Verfettung angezeigt.

Was nun die Lokalisation des Fettes in den einzelnen Abschnitten der Leberazini betrifft, so ist hier ja in einer großen Zahl der Fälle die Diagnose makroskopisch gut zu stellen: die diffuse Verfettung, die vorwiegend periphere Verfettung (besonders auch in Fällen mit Stauung), aber auch die typisch zentrale Verfettung, wie sie bisweilen bei kindlichen Lebern sich ausgesprochen deutlich findet, kann man makroskopisch unschwer mit Sicherheit feststellen.

Die systematische mikroskopische Untersuchung ergibt nun, daß die oben genannten Typen der Fettverteilung nicht die einzigen sind, die in der Leber vorkommen, sondern, daß es deren eine ganze Anzahl gibt, und recht häufig verschiedene Typen gleichzeitig sich vorfinden. Daher kann die Entscheidung manchmal schwierig, oder gar unmöglich werden. Wenn ich nun kurz die Befunde wiedergebe, so soll die Bezeichnung, zentrale oder periphere Verfettung nur sagen, daß diese Lokalisation die wesentliche, vorwiegende war. Daß in sehr vielen Fällen eben Kombinationen bestanden, ist schon erwähnt; in solchen Fällen ist die Bezeichnung nach dem stärker ausgeprägten Typ gewählt.

Es fand sich die Lokalisation des Fettes:

in den zentralen Abschnitten der Azini	38 mal,
in den peripherischen Abschnitten der Azini	55 mal,
diffus im ganzen Azinus	19 mal,
irregulär, ohne augenscheinliche Bevorzugung eines Abschnittes	23 mal.

Die Kombination von zentraler und peripherer Verfettung wurde öfters angetroffen; indes so, daß beide Typen etwa gleichmäßig ausgeprägt waren, nur selten (5 mal).

Von den ganz seltenen Befunden sei noch erwähnt, daß in drei Fällen Fettröpfchen fast ausschließlich in den Sternzellen angetroffen wurden. Diese Fälle betrafen alle jüngeren Individuen: im Alter von 20, 26 und 35 Jahren; sie waren alle in etwas reduziertem Ernährungszustand. Die Todesursachen waren ganz verschiedene: in einem Falle Pneumonie, im anderen Apoplexie und Nephritis, im dritten Carcinoma ventriculi.

Dagegen fand sich eine isolierte, ausschließliche Verfettung nie in der intermediären Zone; nureinmal konnte hier, bei einem neugeborenen Kinde, relativ viel Fett neben typischer peripherer Lokalisation nachgewiesen werden.

Man hat die typische zentrale Verfettung der Leberazini relativ häufig bei Kindern gefunden. In meinem Material fand ich diese Lokalisation 9 mal bei 46 Individuen im Alter bis zu 10 Jahren; die übrigen 29 Fälle bei Individuen von über 10 Jahren.

Daraus würde sich kein Unterschied zugunsten des kindlichen Alters ergeben. Ein gewisser Zusammenhang dieser Lokalisation mit Infektionskrankheiten scheint allerdings insofern wenigstens zu bestehen, als bei allen den Kin-

dern mit zentraler Leberverfettung eine Infektionskrankheit (Diphtherie, Pneumonie usw.) die Todesursache war. Nimmt man jedoch die gesamten 38 Fälle mit zentraler Verfettung, so findet man daß von diesen 38 23 an Infektionskrankheiten gestorben sind; und fast ganz genau das gleiche Verhältnis ergibt sich für die Fälle mit vorwiegend peripherer Verfettung: hier sind von 55 36 Infektionskrankheiten erlegen. Also liegt die Sache doch nicht so ganz einfach. Und wenn man auch den Eindruck hat, daß die zentrale — übrigens makroskopisch oft sehr deutliche — Verfettung der Leberazini besonders häufig sich bei Kindern finde, die an Infektionskrankheiten zugrunde gehen, so ist der Schluß, daß diese Lokalisation auf diese Infektionskrankheit zurückzuführen sei, keineswegs gerechtfertigt, wenn auch immerhin möglich.

Eines trifft allerdings zu: die stärksten, und daher auch makroskopisch leicht diagnostizierbaren Grade zentraler Verfettung trifft man bei Kindern an.

Wenn nun, nach unseren Befunden, eine zentrale Verfettung überhaupt auch bei älteren Individuen recht häufig ist, so liegt es nahe, sie mit einer etwa vorhandenen Stauung oder auch den Folgen einer zentralen Atrophie, in Zusammenhang zu bringen.

Das erscheint auch nach unseren Aufzeichnungen einigermaßen plausibel.

In den Fällen mit ziemlich ausgesprochener Stauung in der Leber war die Lokalisation des Fettes in den Leberazini

zentral	22 mal (überhaupt 38)
peripherisch	20 mal (überhaupt 55)
diffus	5 mal (überhaupt 19)
irregulär	13 mal (überhaupt 23).

Nach diesen Angaben kann also jedenfalls die Stauung mit der zentralen Lokalisation in Verbindung gebracht werden; denn bei den Stauungslebern haben wir sogar absolut, nicht bloß relativ, häufiger zentrale Verfettung, während doch im ganzen Material überhaupt die periphere Verfettung ziemlich viel häufiger sich fand als die zentrale (55 gegen 38).

Die Stauung kann demnach einer der Faktoren für die zentrale Verfettung sein. In vielen Fällen war nun, wie zu erwarten, zentral eine mehr oder weniger ausgesprochene Atrophie der Leberzellen vorhanden. Es sei gleich betont, daß eine Verwechslung des Pigmentes bei der braunen Atrophie mit richtigen Fetttröpfchen bei Sudanfärbung ganz leicht zu vermeiden ist. In vielen Fällen wurden nur in den zentralen Abschnitten, abgesehen von dem Fettgehalt und Pigmentgehalt, histologische Veränderungen der Leberzellen beobachtet, so daß man hier also den Fettgehalt mit den regressiven Veränderungen der Zellen in ursächlichen Zusammenhang bringen kann. In vielen Fällen aber erscheinen wiederum die Leberzellen in den zentralen Abschnitten, vom Fettgehalt abgesehen, ganz intakt. Auch die Größe der vorhandenen Fettropfen gibt noch kein sicheres Kriterium für eine Entscheidung ab: fast gleich häufig fand sich eine ausgesprochene großtropfige Verfettung in den zentralen Abschnitten, wie eine ausgesprochene feintropfige (14:16). Auch kommen beide Typen gemischt vor.

Wenn also die Stauung für gewisse Formen der Fettlagerung in Frage kommen kann, so können wir gleich fragen, ob, abgesehen von der Lokalisation des Fettes, bestimmte Beziehungen zwischen Stauung und Menge des Fettes in der Leber bestehen.

Ich habe notiert: Menge des Fettes in der Leber bei Stauung

viel	22 mal (überhaupt 55 mal)
mittel	17 mal (überhaupt 41 mal)
wenig	23 mal (überhaupt 51 mal).

Vergleicht man diese Zahlen mit denen über die Menge des Fettes in allen untersuchten Lebern (oben in Klammern beige setzt), so ergibt sich eine auffallende Übereinstimmung. Wir sehen daraus, daß jedenfalls bei Stauung in der Leber nicht häufiger oder mehr Fett auftritt, als in Fällen ohne Stauung. Das scheint der Erfahrung direkt zu widersprechen: man sieht bei ausgesprochener Stauungsleber gerade die Verfettung, besonders die periphere so besonders deutlich, und schließt daraus, daß sie deswegen typisch und häufig sei. Wie man nun bei systematischer Untersuchung erkennt, ist dieser Schluß unrichtig: nur, weil infolge des Kontrastes zwischen Zentrum und Peripherie die verfettete periphere Zone sich bei der Stauung so gut abhebt, wird die Verfettung hier makroskopisch erkannt, und in den anderen Fällen wird sie eben makroskopisch nicht deutlich, oder erst mikroskopisch erkannt.

Über den Fettgehalt in Stauungslebern liegen ausführlichere Mitteilungen vor in der Arbeit von Schantz¹⁾.

Nach diesem Autor ist der Fettgehalt durchaus abhängig von der Blutzirkulation in dem betreffenden Azinusabschnitt: bei der Stauung tritt nach ihm, infolge der Verlangsamung der Blutzirkulation, erst eine Vermehrung des Fettes in den zentralen Abschnitten auf, die dann bei weiterer Herabsetzung der Zirkulation und fortschreitender Atrophie wieder schwinden soll. Schantz weist besonders noch darauf hin, daß in dem Gebiete zwischen Peripherie des Azinus und dem (atrophischen) Zentrum, also da, wo besonders weite Kapillaren zwischen den Leberzellen sich finden, in den Leberzellen dieser Zone sehr viel Fett in großen Tropfen sich finde.

Ich habe das bisweilen beobachtet, aber ob das typisch ist, wage ich nicht zu entscheiden, da ich relativ wenig Fälle von atrophischer Stauungsleber untersuchen konnte. Wenn auch nach Schantz's Befunden der Stauung ein großer Einfluß auf den Fettgehalt der Leberzellen zuzuschreiben ist, so liegen die Verhältnisse doch jedenfalls nicht so einfach: denn wir haben ja oben schon darauf hingewiesen, daß eben abgesehen von der Zirkulation noch eine ganze Reihe anderer Faktoren in Rücksicht zu ziehen sind.

Daß nach dem Gesagten Stauung in der Leber und starker Fettgehalt nicht parallel miteinander gehen, hat, nebenbei erwähnt, auch sein Analogon in der Niere. Ich habe früher gezeigt, daß, entgegen der vielfach vertretenen Ansicht, in ausgesprochenen Stauungsnieren sehr häufig recht wenig Fett in den Nieren-

¹⁾ Schantz, C., Beitr. z. Kenntnis d. Stauungsleber, insbes. Ungleichmäßigkeit ihres Baues. Virch. Arch. Bd. 188, 1907, S. 98—137.

epithelien vorhanden ist, und weitere Untersuchungen an Stauungsniere haben meine Ansicht weiterhin bestätigt¹⁾).

Was nun die häufigst vorkommende Lokalisation des Fettes in den Azinis, und zwar die periphere betrifft, so ist darüber nur zu bemerken, daß bei dieser i. a. die großen Fettropfen bedeutend überwiegen: mehr als doppelt so häufig wurde hier großtropfige, als feintropfige Verfettung konstatiert; letztere überhaupt in der Peripherie der Läppchen ziemlich selten, nur 10 mal.

Nun kann die periphere Lokalisation vermutlich mehr oder weniger abhängig sein von der Blutversorgung dieser Partien durch das Pfortaderblut. Man könnte daher auch annehmen, daß bei reichlicher Fettnahrung, vielleicht auch überhaupt bei gutem Ernährungszustand, diese Art der Fettablagerung die vorwiegende sein möchte.

Über die Frage, wie weit der Fettgehalt der Leber in Abhängigkeit gebracht werden kann von dem Stadium der Verdauung, kann ich aus meinem Material leider keine Schlüsse ziehen; das wird überhaupt bei Leichenmaterial auf große Schwierigkeiten stoßen.

Dagegen läßt sich sagen, daß periphere Fettablagerung in der Leber in keiner Abhängigkeit von dem allgemeinen Ernährungszustand steht.

In den Fällen mit typischer, peripherischer Verfettung habe ich notiert:

gut genährte Individuen	13 mal
mäßig genährte Individuen	20 mal
schlecht genährte Individuen	21 mal
keine Angaben	1 mal.

Über die Entstehung der Fettverteilung in den einzelnen Abschnitten der Leberläppchen können wir demnach aus der Lokalisation allein, aus der bestehenden Blutverteilung und etwaigen Stauung allein, aus der etwa vorhandenen Atrophie ebensowenig sichere Schlüsse ziehen, wie aus der Größe der Fetttropfchen, oder der Berücksichtigung des allgemeinen Ernährungszustandes.

Man könnte vielleicht annehmen, daß die diffuse Verfettung der Leber in näherer Beziehung zum allgemeinen Ernährungszustand, zu einer Mästung usw. stehe. Das kann bis zu einem gewissen Grade zutreffen, braucht es aber nicht, da wir ja diesen Zustand aufs schönste bei Vergiftungen, toxischen Prozessen überhaupt, repräsentiert sehen.

In meinem Material verteilen sich die Fälle diffuser Verfettung der Leber, wohl zufällig ganz gleichmäßig auf gutgenährte und reduzierte Individuen (je 9 Fälle). Die diffuse Verfettung kommt nicht bloß in der Form der großtropfigen Verfettung vor, obwohl das hierbei die häufigste Form ist; aber es wurden auch 6 Fälle beobachtet, wo die Fetttropfchen klein und sehr klein waren (mindestens kleiner als etwa die Hälfte eines Leberzellkernes), und andere, wo große und kleine Tropfen, wie überhaupt so häufig, nebeneinander vorkamen.

Auf die Frage, was die großen und die kleinen Tropfen im einzelnen zu bedeuten haben, und wie weit sich die ersten aus Zusammenfluß der kleinen

¹⁾ a. a. O. S. 56.

entwickeln können, möchte ich hier nicht eingehen; diese Frage ist bei Helly näher berührt. Daß man jedenfalls in manchen Fällen eine gleichzeitig vorhandene großtropfige und feintropfige Verfettung gut voneinander unterscheiden kann und nach der verschiedenen Lokalisation in den Zellen offenbar auch als ungleichwertig voneinander trennen muß, möchte ich ebenfalls annehmen.

Eigentümlich und daher schwer zu deuten sind die Fälle mit ganz irregulärer Lokalisation des Fettes in den Leberzellen: es handelt sich hier viel häufiger um große, als um feine Fetttropfen, und die Lokalisation dieser Tropfen ist nach den histologischen Bildern weder mit einer besonderen Blutverteilung, noch etwa mit atrophischen oder degenerativen Prozessen der betr. Zellen in Zusammenhang zu bringen. Diese Form der Fettablagerung fand sich einmal bei Kindern (mit Mehl-nährschaden), sonst meistens bei septischen Prozessen. Fast in der Hälfte der Fälle mit ganz irregulärer Verfettung (11 von 25) war die Menge des Fettes überhaupt gering, sodaß die wenigen, meist großen Fetttropfen in den Leberzellen dann um so mehr auffällig waren. Daß es sich bei einem grossen Teil dieser Fälle mit irregulärer Verfettung um degenerative Prozesse handelt, scheint nach dem Angeführten einigermaßen wahrscheinlich.

Endlich ist noch kurz der Befund von Fett in den Kupfferschen Sternzellen zu erwähnen. Über diesen Punkt besitzen wir durch mehrere Arbeiten aus älterer und neuerer Zeit (so. z. B. von v. Platen¹⁾, Asch²⁾, Koch³⁾, Schilling⁴⁾, von Nathan⁵⁾ u. a. ausführlichere Angaben.

Auch an guten und dünnen Gefrierschnitten sind die Kupfferschen Sternzellen leider nicht immer sehr deutlich zu sehen und mit Sicherheit von anderen Elementen zu unterscheiden: der Füllungszustand der Gefäße, die etwaige Atrophie spielen da eine große Rolle. Ferner ist in kindlichen Lebern, wenigstens bei Neugeborenen, die Unterscheidung der Sternzellen oft ganz unmöglich, vollends, wenn etwa noch ausgedehntere Blutbildungsherde in der Leber sich finden. Andererseits haben wir in vielen Fällen in der Fettfärbung der Leber mit Sudan ein ausgezeichnetes Mittel zur fast elektiven Färbung dieser Sternzellen, und zwar natürlich dann, wenn sie besonders viel Fetttropfchen enthalten. Die charakteristische Lagerung dieser ziemlich kleinen Tröpfchen zum Kern der Zelle — sie sind selten größer als der Kern der Zelle —, und ihre dichte Lagerung nebeneinander, meist in Reihen, läßt sie ohne weiteres von anderen Zellen unterscheiden. Die Bilder dieser Zellen sind ganz charakteristisch, oft die Y-

¹⁾ v. Platen, Otto, Zur fettigen Degeneration der Leber. Virch. Arch. Bd. 74, 1878, S. 268—276.

²⁾ Asch, Ernst, Über die Ablagerung von Fett und Pigment in den Sternzellen der Leber. Inaug.-Diss., Bonn 1884.

³⁾ Koch, Georg, Beiträge zur Pathologie des Endothels. 1. Über die Einlagerung von Fett in die Kupfferschen Sternzellen der Leber. Frankf. Ztschr. f. Path. Bd. 1, S. 88.

⁴⁾ Schilling, V., Zur Morphologie, Biologie und Pathologie der Kupfferschen Sternzellen, besonders der menschlichen Leber. Virch. Arch. Bd. 196, 1909, S. 1—68.

⁵⁾ Nathan, Marcel, La cellule de Kupffer. Thèse de Paris 1908.

Form, oft in der Mitte der Kern, an den beiden Polen des Kernes erst größere, dann kleinere Tröpfchen, die offenbar die ganze Zelle ausfüllen, sodaß diese an den beiden Enden spitz zuläuft.

Soweit nun die histologischen Präparate eine Entscheidung zuließen, so fanden sich folgende Verhältnisse.

In den untersuchten 150 Fällen war 43mal in den Sternzellen gar kein Fett, oder nur in einigen minimale Mengen davon vorhanden. In einer recht großen Anzahl der Fälle waren alle Sternzellen, oder doch sicher die überwiegende Anzahl derselben mit Fettröpfchen angefüllt, nämlich in 59 Fällen: sodaß man hier wohl von einer typischen Verfettung reden kann, die histologisch auch ohne weiteres scharf und deutlich zu erkennen war. (Helly findet eine Verfettung der Sternzellen in gut 40% aller beobachteten Fälle, allerdings in wechselnder Stärke).

In den übrigen (41) Fällen war nun entweder nur in einem Teil der Sternzellen Fett, mehr oder weniger reichlich, vorhanden, in den anderen wiederum sicher kein Fett; oder es mußte fraglich bleiben, ob die betreffenden Zellen tatsächlich Sternzellen waren, oder nicht; oder ob der Inhalt der Sternzellen sicher Fett war. Da nämlich bisweilen Pigment in recht reichlicher Menge in den Sternzellen gefunden wird, kann es bei der Kleinheit der Zellen und Gebilde manchmal schwierig sein, die feinen Fettröpfchen von Pigmentkörnern zu unterscheiden, zumal, wenn beides, Fett und Pigment, wie nicht so ganz selten, in der gleichen Zelle abgelagert ist.

Ob der Fettgehalt der Sternzellen mit dem der übrigen Leberzellen parallel geht, läßt sich aus folgenden Notizen ersehen:

reichliche Menge von Fett in den Leberzellen	15 mal
mittlere Menge von Fett in den Leberzellen	17 mal
geringe Menge von Fett in den Leberzellen	27 mal.

also: durchaus keine Übereinstimmung zwischen beiden: denn in der überwiegenden Mehrzahl war ja doch in den Leberzellen nur eine mäßige oder geringe Menge von Fett, während die Sternzellen durchaus fetthaltig waren.

Umgekehrt war in den Fällen mit fettfreien Sternzellen.

19 mal viel Fett in den Leberzellen,
11 mal eine mittlere Menge,
11 mal wenig,
2 mal fehlt eine Angabe.

Demnach geht der Fettgehalt der Sternzellen und derjenige der Leberzellen keineswegs parallel; man könnte sogar aus den angeführten Zahlen ein umgekehrtes Verhalten herauslesen. Doch, wie gesagt, möchte ich auf diese Zahlen nur insofern Wert legen, als sie uns überhaupt einen ungefähren Anhaltspunkt geben sollen; aber es ist vielleicht ganz gut, einen Eindruck, den man unmittelbar bei Sektionen oder Untersuchung einzelner Fälle gewinnt, und der dann so oft bestimmend für die Auffassung wird, systematisch einmal auf seine Richtigkeit zu prüfen.

Ob die Lokalisation des Fettes in den Leberzellen — besser gesagt, die Faktoren, die für diese maßgebend sind — auch für die Lokalisation des Fettes in den Sternzellen bestimmend sind, wird man nach dem histologischen Befund zahlenmäßig kaum feststellen können.

Doch will ich erwähnen, daß die Fälle mit negativem Fettbefund in den Sternzellen sich ganz gleichmäßig auf die verschiedenen Typen der Fettlokalisation (zentrale, periphere usw.) verteilen, ganz entsprechend der Häufigkeit der Lokalisation. Auch nach Helly besteht kein sichtlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Sternzellverfettung und dem jeweilig vorhandenen Typus der Leberzellverfettung.

Nicht ganz genau trifft das für die Fälle mit positivem Fettbefund in den Sternzellen zu: dieser fand sich gleich häufig bei zentraler wie bei peripherer Verfettung (19- bzw. 20mal). Außerdem wurde in 3 Fällen eine isolierte, ausschließliche Verfettung der Sternzellen konstatiert (s. o.).

Eine gewisse Beziehung zwischen Stauung in der Leber und Fettgehalt der Sternzellen scheint zu bestehen. Denn es findet sich in den Lebern mit ausgesprochener Stauung

32 mal Fett in allen Sternzellen,
19 mal Fett in einem Teile der Sternzellen,
14 mal die Sternzellen fettfrei,

während die entsprechenden Zahlen für die Sternzellen überhaupt 59, 41, 43 sind.

Demnach würde man bei Stauung relativ häufiger Fett in den Sternzellen finden.

Da nach Angabe der Literatur z. B. bei Pneumonie besonders typisch sich Fett in den Sternzellen finden soll, so erwähne ich, daß dies für 7 Fälle zutraf; in 3 weiteren Fällen war ein Teil der Sternzellen fetthaltig, in 2 Fällen waren sie fettfrei. Ferner wäre zu erwähnen, daß bei Peritonitis und allgemeiner Sepsis (22 Fälle) 5mal die Sternzellen frei von Fett waren, 11mal alle fetthaltig.

Über die Bedeutung des Fettgehaltes der Sternzellen und die Häufigkeit dieses Befundes liegen in der Literatur äußerst verschiedene Angaben vor.

Gerade durch die neueren Untersuchungen, hat sich ja nun der Fettgehalt der Sternzellen der menschlichen Leber als ein außerordentlich häufiger Befund, nach Schilling sogar als ein konstanter, herausgestellt: und damit sind natürlich die Ansichten, daß er für gewisse Affektionen spezifisch sei, unhaltbar geworden. Darauf hat übrigens schon Asch 1884 hingewiesen! Man kann also jedenfalls nicht mehr behaupten, die Sternzellverfettung sei für gewisse infektiöse Prozesse, wie Sepsis, Pneumonie, charakteristisch. Das kann man höchstens für eine andere Krankheit behaupten, für den Diabetes, worauf Rössle¹⁾ aufmerksam gemacht hat. Hier ist der Fettgehalt der Sternzellen so hochgradig und so gleichmäßig, daß man ein ganz charakteristisches Bild bekommt; bei

¹⁾ Rössle, Über die Leber beim Diabetes. Verh. d. D. Path. Ges. Bd. 11. S. 334 ff.

anderen Affektionen habe auch ich die Sternzellverfettung nie so exquisit schön gesehen, wie gerade bei Diabetesfällen.

Man hat in der Verfettung der Sternzellen auch schon den Ausdruck von Immunisierungsvorgängen sehen wollen (vgl. Gilbert u. Jomier, *Archives de médecine expérimentale* 1908, S. 156.): nach dem Gesagten ist das zunächst unwahrscheinlich. Immerhin müssen hier erst noch experimentelle Untersuchungen angestellt werden, bei denen das Verhalten der Sternzellen und das der Leberzellen selbst genauer zu berücksichtigen ist. Die Schwierigkeit für solche Untersuchungen liegt leider u. a. auch darin, dass man in den Sternzellen gewisser Versuchstiere fast konstant Fett findet, so z. B. beim Kaninchen (nach Gilbert-Jomier). Ich hoffe, in Bälde über diesbezügliche Untersuchungen näheres mitteilen zu können.

Bei Graviden fand sich regelmäßig Fett in den Sternzellen. In diesen 6 Fällen fand sich stets auch sonst in der Leber ein nicht unerheblicher Fettgehalt: ausschließlich zentral 3mal, zentral und peripher 2mal; 1mal eine ganz unregelmäßige Verteilung des Fettes in den Leberzellen.

Diese Befunde bei Graviden müssen ganz kurz besprochen werden. Es ist nämlich von Hofbauer¹⁾²⁾³⁾ auf typische Veränderungen der Leber bei Graviden hingewiesen, und von ihm der Begriff der „Schwangerschaftsleber“ aufgestellt worden. Histologisch ist diese „Schwangerschaftsleber“ charakterisiert durch Gallenstauung in den inneren Läppchenbezirken, Ektasie der Zentralvenen, und, was uns hier interessiert, durch Fettinfiltration in den zentralen Azinusabschnitten. Diese soll nach Hofbauer, der ein größeres Material von (menschlichen) Lebern Gravidar untersucht hat, konstant und nach ihm auch charakteristisch sein. Ob nun letzteres zutrifft, muß nach unseren bisherigen Darlegungen doch noch fraglich erscheinen — auch Schickele hat diese Ansicht kritisiert —. Daß sie bei Graviden vorkommt, das würden unsere Befunde ja bestätigen. Aber ich wage nicht, aus meinem Material Schlüsse zu ziehen: da diese Individuen teils an Sepsis, teils an Eklampsie, teils an Verblutung gestorben sind, können offenbar eine ganze Anzahl von Faktoren für eine (zentrale) Leberverfettung sich geltend gemacht haben. Ein sicherer Entscheid wird sich nur treffen lassen, wenn man Gelegenheit hätte, mehrere Fälle von plötzlich, etwa durch Unglücksfall, verstorbenen Graviden zu untersuchen.

Wenn die Schwangerschaftsleber in klinischem Sinne als ein in seiner Leistungsfähigkeit herabgesetztes Organ zu betrachten ist, so steht ja der geschilderte histologische Befund mit dieser Ansicht gut im Einklang; denn wir haben Grund anzunehmen, daß der zentrale Abschnitt der Leberläppchen

¹⁾ Hofbauer, J., Beiträge zur Ätiologie und zur Klinik der Graviditätstoxikosen. *Ztschr. f. Gebh. u. Gyn.* Bd. 61. — ²⁾ Derselbe, Die Graviditätsveränderungen der Organe in klinischer Beleuchtung. *Samml. klin. Vorträge*, herausgeg. v. Volkmann, *Gyn.* Nr. 210, 1910. —

³⁾ Derselbe, Zur Klärung des Begriffs „Schwangerschaftsleber“. *Arch. f. Gyn.* Bd. 93.

infolge der eigentümlichen Zirkulationsverhältnisse der ungünstigst gestellte ist: wir sehen ja, wie bei Stauung, aber auch bei der einfachen Atrophie er zuerst befallen wird. Dasselbe sehen wir auch bei einer Reihe toxischer Prozesse. Und alle diese Faktoren führen ja häufig genug zu einer „Verfettung“ der Zellen. Da nun offenbar bei der Gravidität sowohl Stauung, als evtl. auch ein toxischer Prozeß sich in der Leber geltend machen kann, wird eine vorzugsweise zentrale Verfettung der Azini nach dem Gesagten schon von vornherein nicht unwahrscheinlich sein.

Wir haben aber noch einen weiteren Faktor für die Lokalisation des Fettes in den Leberzellen — und das gilt für unsere Fälle insgesamt — außer acht gelassen: das ist die Funktion des betreffenden Leberabschnittes. Unsere Kenntnisse hiervon sind allerdings noch so gut wie null: aber doch haben wir allen Grund zur Annahme, daß die vielen verschiedenartigen Funktionen der Leber doch wohl nicht von allen Leberzellen gleichmäßig ausgeübt werden. Die Lokalisation bestimmter pathologischer Prozesse in der Leber — z. B. der amyloiden Entartung in ihrem Beginn in der intermediären Zone — zeigt uns vielleicht doch, daß die verschiedenen Abschnitte des Azinus auch verschiedene Funktion haben können. Sicher, ein gut Teil von oft eigenartiger Lokalisation pathologischer Prozesse in der Leber ist zunächst abhängig von der Zirkulation; aber damit läßt sich doch nicht alles einwandfrei erklären. Die oben erwähnten verschiedenartigen Typen der Leberverfettung können sehr wohl auch zum Teil durch die bestimmte, sagen wir, spezifische Funktion des betreffenden Azinusabschnittes eine Erklärung finden.

Auch Helly hat hierauf hingewiesen, und kommt zu dem Schluß, daß mindestens der Fettstoffwechsel nicht in allen Teilen des Leberläppchens unter den gleichen Reaktionsformen sich abspielen müsse. Aus dem gleichen Typ der Verfettung könne man möglicherweise auf die Gleichheit der Stoffwechselvorgänge schließen, wennauch dieser Schluß nicht unbedingt richtig sein müsse.

Wir haben bis jetzt einen Punkt noch nicht berücksichtigt: nämlich die Lokalisation des Fettes in den Leberzellen selbst. Man kann auch hier verschiedene Typen aufstellen, indes stößt das doch oft auf große Schwierigkeiten, zumal, wenn die Fetttropfen reichlich, und vor allem, wenn sie größer sind. Bei feintropfiger Verfettung sieht man recht häufig eine ausgesucht periphere Anordnung der Tropfen in der Zelle. Ich habe die Anordnung der Fetttropfen in der Zelle selbst nicht nach den oben besprochenen Gesichtspunkten für die einzelnen Fälle notiert, es ist mir auch zweifelhaft, ob sich die Unterscheidung so durchführen läßt, wie für die Lokalisation in den Azinusabschnitten. Nach Helly hätte man bei der Zellverfettung zu unterscheiden: einen peribiliären, einen perivaskulären, einen zentrozellulären und einen diffusozellulären Typ. Über die Bedeutung dieser verschiedenen Typen werden wir vermutlich am besten durch systematische experimentelle Untersuchungen — wie sie ja Helly auch in Aussicht gestellt hat — Aufschluß bekommen.
