

X.

Über die Ablagerung von fettartigen Stoffen in den Organen.

(Aus dem Laboratorium für allgemeine Pathologie der Medizinischen Hochschule für Frauen, Direktor: Prof. P. M. Albitzky und dem Laboratorium für pathologische Anatomie der Kais. Militär-Medizinischen Akademie zu St. Petersburg, Direktor: Prof. A. J. Moissejef.)

Von

N. W. Wesselkin.

Die in jüngster Zeit festgestellte Tatsache, daß in den Organen und in den Geweben neben den eigentlichen neutralen Fetten oder Glyzerin-Estern fettähnliche Substanzen, die sogenannten Lipoide, angetroffen werden, hat wesentlich zum Ausbau der Lehre von der Ablagerung fettartiger Stoffe in den Organen bei physiologischen und pathologischen Zuständen beigetragen.

Gegenwärtig richtet sich das Hauptaugenmerk der Morphologen auf die mikroskopische Differenzierung der einzelnen Lipoidarten, auf den Ursprung ihres Auftretens in den Organen und auf die Rolle, die den Lipoiden in den Organen, wo ihre Aufspeicherung stattfindet, zukommt.

Diese an sich schon wichtigen Fragen gewinnen noch überaus an Bedeutung angesichts des Umstandes, daß gegenwärtig den lipoiden Substanzen eine eingreifende und mannigfaltige Rolle in der Existenz des tierischen Organismus zugeschrieben wird.

Zahlreiche Untersuchungen der Morphologen haben bereits in dieser Hinsicht viel wertvolles Material zutage gefördert, doch befindet sich diese Lehre, dank der Kompliziertheit des angestrebten Ziels, zurzeit noch im Anfangsstadium der Klärung.

In der Ermittelung der vor kurzem gefundenen Methode, die es ermöglicht, eine Aufspeicherung lipoider Körper in den Organen einiger Tiere auf experimentellem Wege zu erzeugen, erwuchs der Forschung über die Deponierung dieser Stoffe ein überaus günstiger Faktor.

Ignatowsky fand bei Kaninchen, denen längere Zeit hindurch Hühner-eier verfüttert wurden, augenfällige pathologisch-anatomische Alterationen in Leber, Aorta, Milz und einigen andern Organen. *Starokadomskij* studierte den bei obiger Ernährung in der Kaninchenaorta statthabenden Prozeß und fand in den Wandungen der Aorta ausgiebige Fettdepots. Weitere Forschungen (*Stuckey, Chalatoff*) ergaben: 1. daß die in Aorta und Leber auftretenden Alterationen ausschließlich durch den Eidotter, nicht aber durch das Weiße des Eies verursacht werden, und 2. daß nicht allein Neutralfette, sondern auch große Mengen von Lipoiden in Leber und Aorta aufgespeichert werden.

Da das Auftreten von pathologisch-anatomischen Alterationen in den Organen

des Kaninchens mit der Ablagerung von Fetten in denselben vollständig gleichen Schritt hielt und da diese beiden Vorgänge wiederum in augenfälligem Zusammenhang mit der Verfütterung von Eidotter — einer fettreichen Substanz — standen, so tauchte bei Stukke y naturgemäß die Vermutung auf, daß die erwähnten Alterationen engste Beziehung zur Deponierung von Fettsubstanzen des Eidotters in den Organen hätten.

Um die Stoffe ausfindig zu machen, deren Aufspeicherung in den Organen pathologisch-anatomische Alterationen verursacht, unternahm Chalatoff vergleichende Untersuchungen an Kaninchenlebern, deren Eigentümern Sonnenblumensamenöl, Lebertran, Ochsenfett und Ochsenhirn verfüttert worden war. Er fand den bei Dotterfütterung beobachteten analoge Alterationen und Depots von lipoiden Stoffen nur bei Kaninchen, denen Ochsenhirn, eine gleich dem Dotter lipoidreiche Substanz, verfüttert worden war.

Auf diese Weise wurde allmählich nachgewiesen, daß die Verfütterung von gewissen lipoidreichen Stoffen bei Kaninchen Ablagerung von lipoiden Substanzen und eine Reihe von pathologisch-anatomischen Alterationen im Gefolge hat. Dabei hat es den Anschein, als sei die Aufspeicherung von Lipoiden der primäre Vorgang, das Auftreten von pathologisch-anatomischen Alterationen hingegen dokumentiert sich als sekundärer, durch die Aufspeicherung der Lipoide bedingter Prozeß.

Vorliegende Arbeit ist ein weiterer Schritt in der von den zitierten Autoren eingehaltenen Richtung und behandelt die Frage über die Rolle gewisser lipoiden Substanzen in dem erwähnten Prozesse.

Dem Berichte über meine Untersuchungen sei eine kurze Übersicht über das Ergebnis der Forschungen meiner Vorgänger, soweit es sich auf die Deponierung lipoider Substanzen in den Organen und auf das Gesamtbild der pathologisch-anatomischen Alterationen erstreckt, vorausgeschickt.

In der Aorta (Ignatowsky, Starokadomsky, namentlich Stukke y) erwies sich hauptsächlich der thorakale Abschnitt und hier wiederum vornehmlich der Aortenbogen als Sitz der pathologisch-anatomischen Alterationen. Bei makroskopischer Musterung der affizierten Partien erschienen die Wandungen verdickt, derb, undurchscheinend, an der Innenseite mit Trübungen und Plaques bedeckt. Die mikroskopische Untersuchung ergab, daß der den genannten Alterationen zugrunde liegende Prozeß in erster Linie und vorherrschend die Intima ergreift, erst späterhin teilweise auch die Media, und in Erscheinungen pro- und regressiver Natur besteht: es treten mannigfache neue Zellenelemente auf, die sich in immenser Weise vermehren, daneben findet eine enorme Vermehrung der elastischen und Bindegewebsfasern statt. Dieses wuchernde Gewebe dringt in die Tiefe der Gefäßwandung; die die Intima von der Media scheidende Membran, sowie die intramuskulären Lamellen schwinden; die muskulären Elemente verfallen der Aufblähung und Vakuolisierung. Im weiteren Verlaufe des Prozesses kommt es zu einem Zerfall der großen Zellen der verdickten Intima. In den oberflächlichen Schichten tritt derbes Bindegewebe an ihre Stelle, in den tieferen Schichten jedoch bilden diese Zellen, gemeinsam mit den untergegangenen Elementen der Media, Zerfallprodukte, in denen späterhin Kalksalze abgelagert werden können. Neben diesem pathologischen Prozesse geht eine Aufspeicherung Sudansfärbung annehmender Stoffe in der Gefäßwandung, namentlich in der Intima, vor sich. Eine eingehend Untersuchung zeigt, daß dies zum Teil Neutralfette, zum Teil Lipoide sind. Dabei läßt sich feststellen,

stellen, daß die Ablagerung dieser Stoffe nicht nur dem äußersten Beginne der Intimawucherung synchron ist, sondern der letzteren sogar voraufgeht.

Die Leber (*I g n a t o w s k y*, zum Teil *S t u k k e y*, namentlich *C h a l a t o f f*) bietet augenfällige Alterationen. Sie ist abnorm groß, granuliert, von der Farbe des weißen Lehmes. Bei mikroskopischer Untersuchung findet man die Leberzellen in hohem Grade vakuolisiert, ihre Kerne geschrumpft, zahlreiche Zellen sind untergegangen. Als sekundäre Erscheinungen beobachtet man die Entwicklung der sogenannten Gitterfasern im Innern der Lobuli, ferner Wucherung des periportalen Bindegewebes und Vermehrung der Gallengänge. Außer den genannten Alterationen ist eine derartige Leber durch ihren enormen Gehalt an lipoiden Substanzen und zum Teil an Neutralfetten gekennzeichnet. Jene lipoiden Substanzen präsentieren sich zum Teil als Zelleinschlüsse im Leberparenchym, zum Teil findet man sie nach dem Untergange der Parenchymzellen freigelegt.

Der größere Teil der Lipide hat kristallinische Struktur und erscheint in Gestalt von Nadeln, Schollen und Plättchen; ein geringerer Teil hat akristallinischen Bau und ist nach dem Verfahren von *C i a c c i o* und dem von *D i e t r i c h* färbbar. Der Schmelzpunkt der kristallinischen Lipide liegt bei 50 bis 60° C; nach dem Erstarren bilden sie vorwiegend myelinähnliche Figuren, zum Teil jedoch auch Tropfen. Diese wie jene erweisen sich bei der Kreuzung der Nicole als doppelbrechend: die myelinähnlichen Figuren liefern Abtönungen der Regenbogenfarben mit irregulär zerstreuten Dunkellinien, die Tropfen jedoch charakteristische Kreuzfiguren.

Die Milz (*I g n a t o w s k y*) ist bedeutend vergrößert, in der Regel sehr hyperämisch, derb. Bei mikroskopischer Untersuchung erweist sich ihr Gewebe reich an langgestreckten Zellen und Fasern, die ein Maschennetz zwischen den weiten Venen bilden; die feinen Trabekeln sind verdickt; die Dimensionen der Follikel, zuweilen auch ihre Anzahl, sind herabgesetzt; unter den Elementen der Pulpa trifft man an blassem, granuliertem und vakuolisiertem Protoplasma reiche Zellen an. Auf Anwesenheit von Fetten und Lipiden wurde nicht geprüft.

Dieser gedrängten Übersicht der in der einschlägigen Literatur veröffentlichten Befunde lasse ich nun den Bericht über die eigenen Untersuchungen folgen.

Das Lezithin ist die quantitativ vorherrschende Substanz des Hühnereidotters (im rohen Dotter nach *P a r k e* etwa 10,7%, nach *U m i k o f f* etwa 11,5%).

Aufgabe und Ziel meiner Untersuchungen war nun, auf mikroskopischem Wege zu ermitteln, ob sowohl die Verfütterung bestimmter Quanten von Dotter, als auch die Darreichung von dem Lezithingehalte des Dotters entsprechenden Lezithinmengen bei Kaninchen Lezithinablagerung und pathologisch-anatomische Alterationen verursacht, ob also die schädigende Wirkung des Dotters durch seinen Gehalt an Lezithin bedingt wird.

Zu den Versuchen wurde anfangs eine Gruppe von fünf 1½ Monate alten Kaninchen ein und desselben Wurfes gewählt. Im Laufe von etwa 6 Monaten erhielt eines von ihnen täglich 15 g rohen Dotter und 25 g rohes Eiweiß in 20 ccm Kuhmilch verrührt; ein zweites — ein Gemenge von 25 g Eiereiweiß und 1,7 g Lezithin „Agfa“ in 20 ccm Milch verrieben; ein drittes — 15 g Dotter in 20 ccm Milch; ein vierter endlich — 1,7 g Lezithin in 20 ccm Milch. Das fünfte erhielt weder Dotter noch Lezithin und diente zur Kontrolle.

Dieser ersten Gruppe wurden späterhin noch zwei Kaninchen, gleichfalls Schwertiere, im Alter von 2 Monaten zugesellt. Eines von diesen erhielt täglich, im Laufe von ungefähr 4½ Monaten, 6 g Lezithin in 40 ccm Milch; das andere 40 ccm reine Milch ohne Lezithin.

Eine Angewöhnung der Tiere an die neue Kost fand allmählich im Laufe von 14 Tagen vor Beginn der Versuche statt, so daß die bezüglichen Gemenge während der Versuchsdauer ohne Zwang genossen wurden. Neben dem Gemenge bestand die Tagesration in Heu und Hafer zur Genüge und in 1 g roter Rüben auf das Kilogramm Körpergewicht. Mit Trinkwasser wurden die Tiere ebenfalls reichlich versorgt, doch immer erst, wenn sie ihre Gemenge verzehrt hatten (in der Regel befand sich Trinkwasser von 9 Uhr abends bis 1 Uhr nachmittags in den Behältern, häufig auch längere Zeit, wenn die Tiere ihre Gemenge in kürzerer Zeit bewältigten).

Während der ersten 3 bis 4 Monate der Versuchsdauer wurden die entsprechenden Gemenge von den Kaninchen mit Gier verzehrt; späterhin genossen sie dieselben weniger gern, des öfteren wurde dann nur ein Teil der Ration genommen; während der letzten Wochen verschmähten die Tiere ihre Gemenge zuweilen im Laufe von 1 bis 2 Tagen, gänzlich.

Diarröen oder andere augenfällige Abnormitäten im Verhalten der Tiere blieben während der ganzen Versuchsdauer aus. Der Harn enthielt weder Albumen noch Indikan und hatte in der Regel alkalische Reaktion.

Das Körpergewicht nahm sukzessive zu; Schwankungen wurden nicht beobachtet; doch blieben die beiden „Dotterkaninchen“ und das „Lezithinkaninchen“ der ersten Gruppe im Vergleich mit dem Kontrolltier ständig im Wachstum zurück. Doch darf diesem Umstande angesichts der so geringen Anzahl der Versuchs- und besonders der Kontrolltiere keine einschneidende Bedeutung beigelegt werden. Ich erachtete denselben jedoch für erwähnenswert, da auch Ignatowsky eine derartige Wachstumshemmung bei einem Kaninchen unter dem Einflusse der Dotterfütterung beobachtete. Die Angaben über das Körpergewicht meiner Kaninchen sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

Nr.	Ge- schlecht	Art der Fütterung	Körpergewicht in Grammen		Gewichts- zuwachs in Proz.
			zu Beginn	bei Ab- schluß	
			der Versuche		
Tiere der ersten Gruppe.					
1.	männlich	Kontrolltier	440	1800	+ 309
2.	weiblich	Eiweiß + Dotter + Milch	640	1800	+ 181
3.	männlich	Dotter + Milch	550	1570	+ 185
4.	männlich	Lezithin + Eiweiß + Milch	625	1780	+ 184
5.	weiblich	Lezithin + Milch	560	2000	+ 257
Tiere der zweiten Gruppe.					
6.	weiblich	Milch	1200	2610	+ 117
7.	weiblich	Lezithin + Milch	1140	2470	+ 116

Nach Ablauf der angegebenen Zeiträume wurden sämtliche Tiere durch Stich in das verlängerte Mark getötet und obduziert. Die Organe wurden nach voraufgegangener Fixation in 5 proz. Formalinlösung in Schnittpräparaten, die mittels

des Gefriermikrotoms hergestellt wurden, einer mikroskopischen Untersuchung unterzogen. Das Ergebnis dieser Untersuchung gestaltete sich folgendermaßen.

K a n i n c h e n , d e n e n E i d o t t e r v e r f ü t t e r t w o r d e n w a r e n .

Bei dem Kaninchen Nr. 2, dem Eidotter und Eiereiweiß in Milch verfüttert worden war, und bei Nr. 3, das Eidotter in Milch erhalten hatte, war das Bild der Alterationen in Organen und Geweben nahezu identisch.

Bei der Obduktion war auffallend reiche Fettpolsterung des Unterhautzellengewebes und besonders der Bauch- und Brusthöhle zu verzeichnen. Die Leber war bei beiden Kaninchen vergrößert und wog bei Nr. 2 182 g, bei Nr. 3 155 g, war von derber Konsistenz, weißlich lehmfarben mit einem Stich ins Gelbe, an der Oberfläche feinhöckerig. Die Milz — im Längen- wie im Querdurchmesser vergrößert und derb, von zahlreichen gelblichweißen, undurchsichtigen Granulis durchsetzt. Letztere schimmern durch die Kapsel hindurch und werden auch an der ganzen Schnittfläche sichtbar. Das Gewicht der Milz betrug bei Kaninchen Nr. 2 5 g, bei Nr. 3 2 g. Das Herz war etwas dilatiert. Die Aorta im thorakalen Abschnitt erweitert, ihre Wandungen verdickt, derb, undurchscheinend, ihre Innenfläche besät mit Plaques und kammartigen Erhebungen, die ihr ein höckeriges Aussehen verleihen; daneben noch bei dem Kaninchen Nr. 3 eine aneurysmatische Ausbuchtung im Aortenbogen, in der Nähe des Ursprungs der A. anonyma, die Innenfläche der Aorta abdominalis ist mit isolierten Trübungen und Plaques bedeckt; die von diesen verschonten Partien der Gefäßwandung — anscheinend normal. Die A. pulmonalis weist in der Nähe ihres Ursprungs dieselben Alterationen, nur in etwas geringerem Grade, auf. Die Nebennieren sind deutlich vergrößert. Die Nieren sind von normaler Größe, ihre Kapsel leicht abziehbar; auf der Schnittfläche zwischen Rinde und Mark eine trübe Zone sichtbar. Lungen und Magendarmkanal bieten keinerlei merkliche Alterationen.

Mikroskopiert wurden Leber, Aorta und Milz. Schon eine oberflächliche Musterung schloß jeden Zweifel darüber aus, daß hier die von den zitierten Autoren vorgefundene und beschriebenen Alterationen vorlagen. Ohne länger bei diesem Punkte zu verweilen, lasse ich das Ergebnis meiner Untersuchungen über die Ablagerung von Fetten und Lipoiden in den Organen folgen.

Im Parenchym der L e b e r , besonders in der peripherischen Zone der Läppchen, finden sich enorme Mengen von Substanzen, die in Alkohol und Äther löslich sind und Sudanfärbung annehmen. Diese Substanzen haben die Gestalt von Tropfen verschiedener Größe, Schollen und Nadeln; doch ist die Tropfenform die seltener, Schollen und kurze Nadeln sind die vorherrschenden Formen. Die Tropfen werden durch Sudan intensiv gefärbt, die kristallinischen Substanzen jedoch bedeutend schwächer, zum Teil bleiben sie vollständig ungefärbt. Die Tropfen und Kristalle finden sich sowohl im Innern der Leberzellen, als auch außerhalb derselben vor; zum Teil liegen sie isoliert, zum Teil — was häufiger vorkommt — zu Konvoluten vereinigt, und die Kristalle sind häufig von den Tropfen umschlossen. Durch Sudan tingierte Tropfen finden sich ferner noch im Endothel der Blutgefäße und im Lumen der Gallengänge.

Die Untersuchung der in ein Gemisch von Glyzerin und Wasser zu gleichen Teilen eingebetteten Präparate in polarisiertem Lichte ergibt, daß alle Schollen und Nadeln die ausgeprägte Eigenschaft der Doppelbrechung besitzen; den Tropfen jedoch kommt dieses Vermögen nicht zu. Nahezu alle der erwähnten Kristalle schmelzen bei 54 bis 56° C, büssen dabei das Vermögen der Doppelbrechung ein; beim Erkalten jedoch nehmen sie die Form von Tropfen an, die bei Kreuzung der Nicole das optische Phänomen von Kreuzfiguren liefern. Zuweilen entstanden nach der Abkühlung des Präparates myelinähnliche Gebilde, doch machte es dabei den eindeutigen Eindruck, daß diese Gebilde ausschließlich durch das Zusammenfließen der eben erwähnten Tropfen zuwege gebracht würden.

Ferner fanden sich in einigen Schnittpräparaten der Leber in sehr beschränkter Anzahl kleine Plättchen von der charakteristischen Gestalt und dem matten Glanze des Cholesterins.

Dieselben lagerten außerhalb der Zellen. Vermittelst der Reaktion von Golodetz wurde in einer, wenn auch beschränkten, Anzahl der Tropfen Cholesterin nachgewiesen.

Nilblausulfat färbte für einen kleinen Teil der Tropfen rot, die Mehrzahl derselben wurde jedoch violett, die violette Färbung ging zuweilen in Blau über. Die kristallinischen Gebilde blieben entweder ungefärbt, oder es resultierte ein rötlich-violetter Farbenton.

Bei Anwendung von Neutralrot beobachtete man Rotfärbung etlicher Tropfen; ein anderer Teil derselben blieb ungefärbt; die Mehrzahl derselben wurde jedoch blaß gelblichrosa. Auch die Kristalle erhielten hierbei einen blassen, rosiggelben Ton.

Die Reaktion Fischer fiel negativ aus.

In dem nach Dietrichs Methode behandelten Präparaten erwies sich die Mehrzahl der Kristalle tief blaugrün gefärbt. Auch nahezu alle Tropfen erhielten diesen Farbenton; einige derselben in noch intensiverem Grade als die Kristalle.

Ciacchios Methode ließ in den Schnittpräparaten die Anwesenheit von sehr bedeutenden Mengen Sudanfärbung annehmender Substanzen erkennen; diese Substanzen präsentieren sich zum Teil in Gestalt von Einschlüssen der Leberzellen, zum Teil lagern sie auch zwischen den Zellen, ferner im Endothel der Blutgefäße, sowie im Endothel und im Lumen der Gallengänge. Die Struktur dieser Stoffe ist die feinerer und größerer Körner, in einigen Zellen die Halbmondförm.

In der Aorta fanden sich auch enorme Mengen von Stoffen, die in Alkohol und Äther löslich sind und Sudanfärbung annehmen. Dieselben fanden sich vorwiegend in der verdickten Intima und in geringerem Maße in der Media und im Endothel der Gefäße der Media und Adventitia. Zum Teil erschienen sie als Zelleinschlüsse, zum Teil lagerten sie frei zwischen Zellen und Fasern. Die beträchtlichere Menge dieser Stoffe hat kristallinischen Bau — es sind dies Schollen oder Nadeln; ein geringerer Teil hat die akristallinische Form von Tropfen. In den Gefäßen der Adventitia trifft man fast ausschließlich Substanzen nicht kristallinischer Struktur an. Außer den erwähnten Formen findet man in die Intima eingebettete Cholesterintafeln. An diversen Stellen lässt fernerhin Golodetz' Reaktion auf die Anwesenheit von Cholesterin schließen. Die in der Aorta vorgefundenen Kristalle besitzen dieselben physikalischen und mikrochemischen Eigenschaften wie die in der Leber angetroffenen kristallinischen Formen. In entsprechender Weise verhielten sich auch die akristallinischen Substanzen Farbstoffen und Reagenzien gegenüber gleich den akristallinischen der Leber. Ciacchios Methode ließ beträchtliche Mengen feinerer und größerer Körner erkennen, die vorwiegend in den Zellen der verdickten Intima, in geringerem Maße zwischen den Fasern der Media und im Endothel der Gefäße der Adventitia und Media lagern. Fishlers und Kossas Reaktionen fielen hier negativ aus.

Die Untersuchung der Milz ergab gleichfalls die Anwesenheit sehr beträchtlicher Mengen von Fettstoffen. Die größte Ansammlung derselben wurde in der Pulpa konstatiert; nur ein winziger Teil fand sich in den Malpighischen Körpern. Im Gewebe der Malpighischen Körper lagern diese Stoffe zwischen den lymphoiden Zellen, in der Pulpa gleichfalls zwischen den lymphoiden Zellen, doch auch im Protoplasma der großen Zellen (der Makrophagen). Daneben fanden sich mäßige Mengen Sudanfärbung annehmender Substanzen in der Kapsel der Milz, in unwesentlicher Menge in den Balken derselben und in sehr beträchtlicher Masse in der Mehrzahl der feineren und größeren Gefäße der Malpighischen Körper. In den Kapillaren lagern diese Stoffe im Endothel, in den Gefäßen mittleren und großen Kalibers durchsetzen sie die Wandung anscheinend in ihrer ganzen Dicke.

Der größere Teil der Sudanfärbung annehmenden Stoffe hat die Struktur von Schollen und Nadeln; der geringere — die feinerer und größerer Tropfen von nicht kristallinischem Bau. In den Gefäßen, in der Kapsel und in den Trabekeln lagern nahezu ausschließlich akristallinische Stoffe, in den übrigen erwähnten Elementen der Milz vorwiegend kristallinische Substanzen.

Bei eingehendem Studium aller dieser Fettkörper der Milz erweisen sich dieselben hinsichtlich ihrer Eigenschaften mit den in Leber und Aorta vorgefundenen identisch. Ihr Verhalten zu den Reaktionen von Fischer und Golodetz war ein negatives.

Es werden also in den Organen des Kaninchens unter dem Einflusse der Dotterfütterung Fettsubstanzen deponiert, die vorwiegend kristallinischen Bau haben, in geringerem Maße Substanzen von nicht kristallinischem Bau.

Die detaillierte Untersuchung der kristallinischen Körper läßt eine Anzahl von charakteristischen Eigenschaften derselben erkennen, so daß man an der Hand der Untersuchungsergebnisse *A s c h o f f s* und *K a w a m u r a s* hinreichend berechtigt ist, sie als Cholesterin-Ester anzusprechen. Eine Ausnahme hiervon macht nur eine unbedeutende Menge von Cholesterin, dessen Vorhandensein unmittelbar mit Hilfe des Mikroskops ermittelt wird.

Bezüglich der Fettropfen, die das Vermögen der Doppelbrechung nicht besitzen, gestatten die mikrochemischen Reaktionen den Schluß, daß nur je ein geringer Teil derselben aus mehr oder minder reinen Neutralfetten und mehr oder minder reinen Lipoiden besteht. Ersteren sind wohl die Fettropfen einzuriehen, die weder Neutralrot- noch *D i e t r i c h* sche Färbung annahmen, sich aber mit Nilblau rot färben; zu den letzteren dagegen gehören wohl diejenigen Tropfen, die durch Nilblaustaufat blau, mittels der *D i e t r i c h* schen Methode tief grünlich-blau und durch Neutralrot rot gefärbt wurden. Die überwiegende Menge der übrigen Tropfen bestand sichtlich aus einem Gemenge von Neutralfetten und Lipoiden. Zugunsten einer derartigen Annahme sprechen: die an diesen Tropfen beobachteten Übergangstöne von Rot zu Blau bei Nilblaustauftfärbung, die blasse Tingierung durch Neutralrot, die variiierende Intensität der Färbung nach der *D i e t r i c h*-schen Methode und das Verhalten der Tropfen bei dem Verfahren von *C i a c c i o*.

Die chemische Natur dieser nicht doppelbrechenden Lipide kann nicht näher definiert werden. Da jedoch das negative Ergebnis der *F i s c h l e r* schen Reaktion das Vorhandensein freier Fettsäuren oder Seifen¹⁾ ausschließen läßt, waren sie in konsequenter Weise als Phosphatide, weiterhin, angesichts des hohen Lezithingehaltes des Dotters, am wahrscheinlichsten als Lezithine anzusprechen. Das Fehlen der typischen myelinähnlichen Figuren in den Präparaten findet vielleicht eine Erklärung in der Annahme einer Beimengung von Neutralfetten zu diesen Lipoiden.

K a n i n c h e n , d e n e n L e z i t h i n v e r f ü t t e r t w u r d e .

Bei der Sektion aller Kaninchen, denen Lezithin in Milch verfüttert worden war, wurden, gleichwie bei den Tieren der ersten Gruppe, überall mächtige Fettpolster vorgefunden. Die Leber erweist sich bei allen diesen Kaninchen von normaler Größe und Konsistenz, an der Oberfläche glatt; ist etwas hyperämisch; ihre Farbe dunkelrot mit einem Stich ins Gelbe. Milz, Lungen, Nieren und Magendarmkanal bieten keinerlei makroskopisch wahrnehmbare Alterationen. Die Nebennieren sind ein wenig vergrößert.

Einer mikroskopischen Untersuchung wurden jedesmal nur Leber und Aorta unterzogen; bei dem Kaninchen Nr. 6, das die relativ größte Lezithinportion erhalten hatte, außerdem noch die Milz.

¹⁾ Ich muß erwähnen, daß infolge des leider anhaltenden Verweilens der untersuchten Organe in der Formalinlösung die Kali- und Natronseifen durch das Formalin gelöst werden konnten, woraus sich dann die Abwesenheit derselben in den Präparaten erklären ließe.

In der Leber aller Kaninchen wurden sehr beträchtliche deutlich über das Normale hinausgehende Ablagerungen von Fettsubstanzen konstatiert. Die abgelagerten Fettmengen erweisen sich bei allen Tieren (auch Nr. 6 mit einbegriffen) annähernd gleichgroß; dem bei den Kaninchen der ersten Gruppe vorgefundenen Fettdepots stehen sie bedeutend nach. Am meisten fetthaltig erweisen sich die peripherischen Partien der Läppchen, während die zentralen Teile derselben stellenweise vollständig fettfrei befunden werden. Die Fettstoffe präsentieren sich fast ausschließlich als Einschlüsse der Leberzellen, und nur ausnahmsweise findet man sie zwischen diesen Zellen; in den andern zelligen Elementen werden sie gar nicht angetroffen. Der größte Teil der Fettstoffe erscheint in Gestalt von größeren und feineren Tropfen, nur zu einem geringen Teil in Form von Schollen und Nadeln. Diese in spärlicher Anzahl vorhandenen Kristalle sind bald in die erwähnten Tropfen eingebettet, bald unmittelbar in die Leberzellen eingeschlossen. Die Fetttropfen werden durch Sudan rot tingiert; Nilblausulfat verleiht einem Teile derselben gleichfalls Rotfärbung, dem beträchtlicheren Teile derselben jedoch einen violetten, ja blauen Ton. Neutralrot läßt einen Teil der Tropfen ungefärbt, die Mehrzahl derselben wird jedoch gelblichrosa und stellenweise rot gefärbt. Mittels der Dietrichschen Methode wird eine wenngleich nicht intensive, so doch deutlich wahrnehmbare Färbung der Mehrzahl der Tropfen erzielt. Bei Anwendung des Verfahrens von Ciacchio nimmt man in den Zellen eine geringe Anzahl feiner Granula und stellenweise Gebilde in Form feiner Sicheln wahr. Das Ergebnis der Fischer'schen Reaktion war negativ. Was nun die kristallinischen Substanzen anbetrifft, so versagte die Sudanfärbung bei der Mehrzahl derselben nahezu gänzlich; mittels Nilblausulfat wurde eine blasses rosaviolette Tönung erzielt; Neutralrot und Dietrichsche Färbung nahmen diese Substanzen gar nicht an. Auch die Reaktion Golodetz' fiel negativ aus. Bei der Untersuchung mittels des Polarisationsmikroskops erwies es sich, daß diese kristallinischen Körper bei 54° C unter Tropfenbildung schmelzen; nach der Abkühlung liefern die Tropfen das optische Phänomen von Kreuzfiguren. In Ausstrichpräparaten aus frischer, nicht in Formalin fixierter Leber werden flüssige Kristalle in Tropfenform angetroffen, die diese charakteristische optische Eigenschaft bei 54° C einbüßen, dieselbe nach der Abkühlung jedoch wieder aufweisen.

Weitere pathologisch-anatomische Alterationen fanden sich in der Leber nicht.

In der Aorta beschränkt sich das Vorhandensein von Fettsubstanzen ausschließlich auf einige zirkumskripte Partien des Bogens. Diese Substanzen lagern in sehr bescheidener Menge in den Zellen der Intima und hart unterhalb derselben zwischen den Fasern.

Der Struktur nach sind es feine Tropfen und Körner, ausnahmsweise nur nadelförmige Kristalle. Ein eingehenderes Studium derselben ergibt, daß die Mehrzahl der Tröpfchen und Körner durch Nilblausulfat violett, durch Neutralrot blaß gelblichrosa gefärbt wird und daß mittels Dietrichs und Ciacchos Methode gleichfalls eine Färbung erzielt wird. Auch die Fischer'sche Reaktion fällt negativ aus.

Die histologische Struktur der Aorta erweist sich nicht stark alteriert.

Bei mikroskopischer Untersuchung der Milz wurden Fettsubstanzen nur in den Wandungen der größeren und feineren Gefäße sowie zum Teil auch in der Kapsel vorgefunden. In den Gefäßen kleinen Kalibers finden sich diese Substanzen in das Endothel eingebettet, in den Gefäßen bedeutenderen Durchmessers, so im besonderen in den Arterien der Malpighischen Körper, ist die Gefäßwandung in ihrer ganzen Dicke mit Fettsubstanzen imprägniert. Diese Fette haben ausschließlich Tropfen- oder Körnerform, Kristalle werden nicht angetroffen. Sudan färbt diese Fette rot, Nilblausulfat verleiht denselben violette Färbung. Eine deutlich wahrnehmbare Färbung wird mittels der Dietrichschen Methode erzielt, auch gelingt die Färbung nach dem Verfahren von Ciacchio. Doch ist hier die gewöhnliche Sudanfärbung den Verfahren von Dietrich und von Ciacchio in quantitativer Beziehung deutlich überlegen.

Anderweitige Alterationen waren in der Milz nicht zu verzeichnen.

Aus den angeführten Befunden ist zu ersehen, daß unter dem Einflusse der Lezithinfütterung in den Organen der Kaninchen relativ spärliche Mengen von Fettsubstanzen aufgespeichert werden. Die diversen Organe erweisen sich in verschiedenem Grade fetthaltig. Die Leber steht, was den Fettgehalt anbetrifft, an erster, die Milz an zweiter Stelle, den geringsten Fettgehalt weist die Aorta auf. Die in Frage kommenden Substanzen sind zum Teil Neutralfette, zum andern Teile Lipoide — Phosphatide. In der Leber werden in mäßiger Menge auch Cholesterinester angetroffen.

Da die Aufspeicherung der Phosphatide im Gefolge der Lezithinfütterung eintrat, wird man wohl kaum fehlgehen bei der Annahme, daß der Körper, der die Reaktionen der Phosphatide aufwies, füglich als nichts anderes als Lezithin aufzufassen sei. Was nun die Cholesterinester anbetrifft, so findet ihr Auftreten eine Erklärung in der von Aschoff und Adami mitgeteilten Tatsache, daß das käufliche Lezithin kein chemisch reines Produkt sei und Cholesterinbeimengungen enthalte. Durch Kontrollprüfungen wurde außerdem erhärtet, daß in der Leber der Kaninchen auch bei gewohnter Ernährungsweise, besonders aber bei Milchnahrung die erwähnten Stoffe, allerdings in geringen Mengen, angetroffen werden.

Kontrollkaninchen.

Bei dem Kaninchen Nr. 1, das ausschließlich pflanzliche Kost erhielt, war die Fettpolsterung im Unterhautzellengewebe und in Brust- und Bauchhöhle mäßig; die Eingeweide boten keinerlei mit bloßem Auge wahrnehmbare Alterationen. Die mikroskopische Untersuchung von Leber, Aorta und Milz ließ gleichfalls keine Abweichungen von der Norm erkennen. Einige fettige Infiltration war nur in der Leber zu verzeichnen. Die Menge dieses Fettes steht in den Grenzen des Physiologischen und weist die Reaktionen der Neutralfette auf. Nur stellenweise finden sich in den Zellen isolierte Kristalle mit den charakteristischen Eigenschaften der Cholesterin-Ester.

Bei dem Kaninchen Nr. 6, das Milchnahrung erhalten hatte, ist das Fettpolster im Unterhautzellengewebe und in den Leibeshöhlen annähernd in demselben Grade entwickelt, wie bei den Versuchstieren der beiden ersten Gruppen. Die inneren Organe boten keinerlei makroskopische Alterationen. Die Leber, Aorta und Milz werden bei mikroskopischer Musterung normal befunden. Nur in der Leber wird eine fettige Infiltration angetroffen, die jedoch das Physiologische nicht nennenswert übersteigt. Seinem Verhalten den diversen Reaktionen gegenüber zufolge erweist sich das vorgefundene Fett zum größten Teile als Neutralfett, zum kleineren Teile als lipoide Substanz aus der Gruppe der Phosphatide. Weiterhin finden sich gleich wie bei dem vorerwähnten Kaninchen, doch in etwas beträchtlicherer Menge, Kristalle von Cholesterin-Estern vor.

Diese Kontrollversuche liefern den Beweis, daß von den in den Organen der Versuchstiere vorgefundenen Fetten nur ein unwesentlicher Teil der Phosphatide und ein noch geringerer Teil der Cholesterinester und auch nur ausschließlich in der Leber den Phosphatiden (dem Lezithin) und dem Cholesterin der Milch entstammen kann.

Bei der Verwertung der von mir erzielten und hier dargelegten Ergebnisse hielt ich mich in der Hauptsache an die Angaben von Aschoff und Kawamura. Dabei sei erwähnt, daß Kawamura bei der von ihm ausgeführten Nachprüfung der Dietrichschen Methode zu der Überzeugung kam, daß, entgegen der Annahme Dietrichs, diese Färbemethode bei den Cholesterin-

estern versagt, hingegen Gemenge von Cholesterin mit Fettsäuren und von den Lipoiden die Phosphatide und Zerebroside sowie die Fettsäuren und Seifen färbt. Diese wohlbegündete Angabe Kawamura bestätigte sich nochmals in dem Ergebnis meiner Untersuchungen: erstens wurden in den Organen der Kaninchen, denen Dotter verfüttert worden war, diverse Fettsubstanzen angetroffen, denen das Vermögen der Doppelbrechung abging und die dennoch sich zur Dietrich-schen Färbung fraglos positiv verhielten, wobei diese Substanzen zuweilen viel intensivere Färbung annahmen, als neben denselben lagernde doppelbrechende Lipoide, und zweitens nahmen in den Organen der Kaninchen, denen Lezithin verfüttert worden war, ausschließlich die nicht doppelbrechenden Substanzen die Dietrich-sche Färbung an, während die doppelbrechenden Lipoide für diese Methode vollständig unzugänglich blieben.

Fassen wir nun die wichtigsten Befunde unserer Untersuchung nochmals in Kürze zusammen, so kommen wir zu nachfolgenden Schlußsätzen:

Unter dem Einfluß der Eidotterfütterung findet in den Organen des Kaninchens neben der Aufspeicherung der eigentlichen Fette eine Ablagerung von lipoiden Substanzen statt, unter denen die Cholesterinester vorherrschen und in bedeutend spärlicherer Menge Stoffe angetroffen werden, die die Reaktionen der Phosphatide aufweisen.

Unter dem Einfluß der Lezithinfütterung werden andererseits in den Organen des Kaninchens neben den eigentlichen Fetten lipoide Substanzen deponiert, die gleichfalls den Reaktionen der Phosphatide entsprechen und aller Wahrscheinlichkeit nach als Lezithine aufzufassen sind.

Angesichts des großen Lezithingehaltes des Eidotters ist in entsprechender Weise die Annahme gerechtfertigt, daß die im Gefolge der Eidotterfütterung deponierten Phosphatide gleichfalls nichts anderes als Lezithin sind.

Doch muß hierbei erwähnt werden, daß unter dem Einfluß der Eidotterfütterung in den Organen (namentlich in der Aorta) bedeutend mehr Lipoide mit den Eigenschaften der Phosphatide deponiert werden, als unter dem Einfluß adäquater Mengen von Lezithin und selbst mehr, als nach Verfütterung von Lezithinmengen, die den Lezithingehalt der verfütterten Eidotterquanten um ein mehrfaches übersteigen.

Die Frage, ob die erwähnte Tatsache damit in Zusammenhang zu bringen sei, daß bei der Verfütterung von Eidotter neben dem Lezithin noch andere lipoide Stoffe in den Organen deponiert werden, die die gleichen mikrochemischen Reaktionen aufweisen wie das Lezithin, oder aber damit, daß bei Dotterfütterung die Bedingungen für die Lezithindeponierung günstiger sich gestalten, bleibt ungeklärt, und kann ich diese interessante Erscheinung nur konstatieren.

Weiterhin erwies es sich, daß die Lezithindeponierung keine augenfälligen pathologisch-anatomischen Alterationen in den Organen verursacht, und dem-

zufolge die intensiven Alterationen in den Organen, die nach Dotterfütterung sich einstellen, aller Wahrscheinlichkeit nicht durch Lezithinaufspeicherung hervorgerufen werden.

Beharrt man nun bei der Annahme, daß die in den Organen des Kaninchens nach Dotterfütterung vorgefundene Alterationen dennoch durch die Lipoide des Dotters verursacht werden, so sieht man sich veranlaßt, diesen schädigenden Einfluß den andern Lipoiden des Dotters zuzuschreiben, am ehesten dann, ange-sichts der beträchtlichen Ablagerung von Cholesterin-Estern in den Organen, dem Cholesterin des Dotters¹⁾.

L i t e r a t u r.

A. I. Ignatowsky, Alterationen in den parenchymatösen Organen und in der Aorta der Kaninchen unter dem Einflusse des tierischen Eiweißes. Nachr. d. Kais. Milit.-Med. Akad. Bd. 17, 1908. (Russisch.) — A. M. Starokadomsky, Zur Frage der experimentellen Arteriosklerose. Diss. St. Petersburg, 1909. (Russisch.) — N. W. Stukley, Über Alterationen der Kaninchenaorta unter dem Einflusse der forzierten Fütterung mit tierischer Nahrung. Diss. St. Petersburg, 1910. (Russisch.) — S. S. Chalatoff, Über Alterationen der Kaninchenleber bei tierischer Kost. Charkower Med. Ztschr. 1912. (Russisch.) — Derselbe, Über das Verhalten der Leber gegenüber verschiedenen Arten von Speisefett. Virch. Arch. Bd. 207, 1912. — N. S. Umikoff, Zur Biologie des Phosphors. Diss. St. Petersburg, 1895. (Russisch.) — Parke, zit. nach S. Hammarstens Lehrb. d. physiol. Chemie, 2. Ausg. der russ. Übersetzung, 1905. — L. Aschoff, Zur Morphologie der lipoiden Substanzen. Zieglers Beitr. Bd. 47, 1910. — R. Kawamura, Die Cholesterinesterverfettung. Jena 1911. — Aschoff und Adami, zit. nach der erwähnten Arbeit Aschoffs. — A. Dietrich, Eine Differenzialfärbung der fettartigen Substanzen. Ztbl. f. allg. Path. 1910. S. 465.

XI.

Lipoides Nervenzellpigment und die Altersfrage.

Von

M. Mühlmann, Balachany (Baku).

(Hierzu 4 Textfiguren.)

Gestützt auf eine Reihe von Tatsachen aus der Entwicklung und dem Wachstum des Organismus bin ich²⁾ zum Schluß gekommen, daß die Wachstumsperioden desselben, die Aufeinanderfolge des jungen, mittleren und höheren Alters durch Wachstumsgesetze bewirkt werden, welche mit den Ernährungsumständen der

¹⁾ Diese Schlußfolgerung wird in der letzten Zeit durch die experimentelle Untersuchung (Anitschkow u. Chalatow, Ctbl. f. allg. Pathol. 1913, N 1) an Kaninchen, denen reines Cholesterin per os einverlebt wurde, bestätigt.

²⁾ Über die Ursache des Alterns. Wiesbaden 1900.