

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der I. Universität in Moskau
[Vorstand: Prof. A. I. Abrikossoff].)

Zur Frage der Veränderungen des subcutanen Fettzellgewebes beim Flecktyphus.

Von
Dr. S. Wail.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 31. Mai 1922.)

Bei Menschen, welche den Flecktyphus überstanden haben, kann man manchmal eigenartige Veränderungen im subcutanen Zellgewebe beobachten; einige Monate, manchmal auch ein oder $1\frac{1}{2}$ Jahr nach überstandener Krankheit bilden sich gewöhnlich subcutan an der inneren Seite der Extremitäten (die oberen Extremitäten werden öfter befallen) sehr schmerzliche, harte Knötchen in der Größe von Hirsekörnern. Wie uns die Arbeiten von Prof. Schueninoff¹⁾, Dr. Garschin²⁾ und die vier von Prof. Abrikossoff³⁾ untersuchten Fälle zeigen, handelt es sich um Bildungen von knötchenförmigen Granulomen, in welchen Fetttropfen von verschiedener Größe, nicht selten von jungen syncytien gleichen Zellen umringt, vorgefunden wurden; mit einem Wort, wir gewahren das Bild, welches der sog. „Paraffinome“ bzw. „Oleogranulome“ gleich sieht. Die erste Zeit kam dem Experimentator der Gedanke, daß die oben beschriebenen Knötchen das Resultat einer Aufsaugung von fremdem pflanzlichen Öl vorstellen, welches unter die Haut in Form von therapeutischen Campherölinjektionen künstlich eingeführt war. Aber nachdem es festgestellt war, daß diese Veränderungen des subcutanen Fettzellgewebes auch bei solchen Menschen beobachtet werden, welche keinen Einspritzungen von Campheröl ausgesetzt waren und außerdem es sich herausstellte, daß sich die Knötchen oft an solchen Stellen bilden, in welchen eine Injektion überhaupt ausgeschlossen ist, kamen die Forscher (Prof. Schueninoff, Dr. Garschin, Prof. Abrikossoff) zu dem Schlusse, daß die genannten Granulome im Zusammen-

¹⁾ Schueninoff, Jubiläumssammlung von Prof. Grekoff. Petersburg 1921.

²⁾ Garschin, Sammlung von Arbeiten aus dem Bakteriologischen Institut in Sewastopol.

³⁾ Abrikossoff, Diskussion in der Sitzung der Moskauer pathologischen Gesellschaft 1921.

hang mit einer stellenweisen Nekrose des eigenen Fettzellgewebes sich entwickeln, weshalb wir auch das gewöhnliche Bild einer Zerschmelzung frei gewordenen Fettes sehen können. In dem Material, über welches ich verfügte, waren die Verhältnisse entgegengesetzt: eine große Menge verstreuter Knötchen ordnete sich gerade in der nächsten Nähe der Stellen, wo Campheröl injiziert war. Die Möglichkeit „Paraffinome“ auszuschließen war viel schwieriger, als im Falle der oben genannten Autoren. Ich unternahm eine morphologisch-experimentelle Untersuchung¹⁾), um die echte Natur des Fettes festzustellen: ob wir es mit einem vegetativen Öl zu tun haben, oder ob tatsächlich in diesem Falle

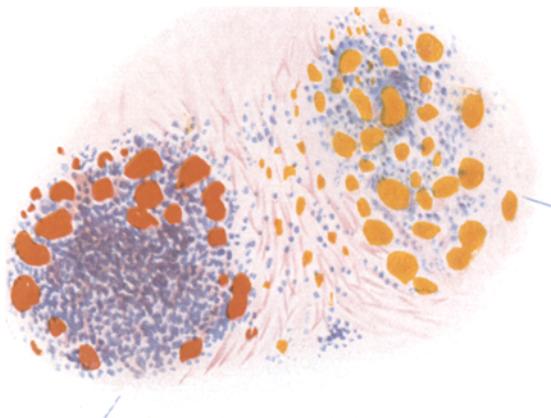


Abb. 1. Granulom im subcutanen Zellgewebe beim Flecktyphus. Sudan-Hämatoxylin.

die Veränderungen sich an endogenem tierischen Fett vollziehen. Dabei kam ich am Ende meiner Untersuchungen zu Ergebnissen betreffend diese Granulome, welche mit den Schlüssen der oben angeführten Autoren übereinstimmten.

Das Material in Form der in dem Unterhautzellgewebe liegenden Knötchen bekam ich durch Prof. A. Abrikossoff. Die miliären Knötchen verteilten sich in den oberen Extremitäten unmittelbar in der Nähe der Stellen, wo die Campheröleinspritzungen stattgefunden hatten. Makroskopisch stellte das Material mehrere in der Größe einer Erbse oder einer Bohne, härtere, als das sie umgebende Fettzellgewebe, kleine Knötchen dar. Die makroskopische Untersuchung der in Formalin gehärteten Objekte zeigt uns diese Knötchen in Form granulomatöser Wucherungen und in ihrer Mitte Fetttröpfchen verschiedener Größe. An verschiedenen Stellen des Präparates hatten die Fetttröpfchen wie

¹⁾ Der experimentelle Teil meiner Arbeit fand in der pathologisch-anatomischen Abteilung des Moskauer Metschnikow-Instituts für Infektionskrankheiten statt (Vorstand: Dr. J. Davydowsky).

auch das sie umgebende Infiltrat ein verschiedenartiges Aussehen. Die Fetttröpfchen unterschieden sich der Größe nach; an einigen Stellen waren sie klein und hatten eine regelmäßig runde Form, an anderen Stellen wieder überragten sie an Größe die Zellen des Fettzellgewebes; ihre Konturen büßten einen Teil ihrer Regelmäßigkeit ein, einige Tröpfchen vereinigten sich sogar zu größeren Fettmassen. Zwischen beiden Stufen existierten allmähliche Übergangsformen. Das Granulom-infiltrat war an verschiedenen Stellen von verschiedenartiger Reife. Es bestand aus einer Anhäufung kleiner, runder Zellen und den sie versorgenden Blutgefäßen. An manchen Stellen hatten die granulomatösen Wucherungen ein saftiges Aussehen (unreife Formen), enthielten sehr viel Zellelemente, welche sich in kugelförmige Knötchen gruppierten (Abb. 1a), größtenteils aber sehen wir sie in reiferen Stadien; wir gewahren hier das Verschwinden rundzelliger Elemente und eine Vermehrung der an ihre Stelle tretenden Bindegewebefasern (fibröse Metamorphose) (Abb. 1b). Stellenweise sind solche fibrös umgewandelte Teile von einer dichten Bindegewebsmembran eingefaßt (Abb. 2). Da ich das Ziel verfolgte, die Beschaffenheit des Fettes zu erforschen, so unternahm ich eine spezielle Bearbeitung des Materials nach dieser Richtung. Die Gefrierschnitte wurden der Färbung mit Sudan III, Nilblausulfat und Osmium unterzogen. Es offenbarte sich folgendes:

1. Beim Färben mit Sudan Hämatoxilin tritt der Unterschied der tintoriellen Eigenschaften zweier Arten von Fett deutlich hervor. Das Fett des Unterhautzellgewebes, die größeren Fettmassen färben sich mit Sudan *grellrot* und sind von jungen zellreichen Granulationsgeweben eingefaßt (Abb. 1a); der größere Teil kleinerer, von noch unreifen granulären Wucherungen umsäumten Fetttröpfen nimmt beim Färben mit Sudan eine orangefarbene Farbe an (Abb. 1b).

2. Beim Färben mit Nilblausulfat erhält das Fett des Unterhautzellgewebes eine hübsche, intensiv rosa Farbe. Eine geringe Zahl von Tropfen im Granulom nimmt beim wiederholten Färben einen kaum bemerkbaren blaßrosa Ton an der Peripherie der Tropfen an, denn die Mitte der Tropfen bleibt ungefärbt. Meistens bleiben die Fetttröpfen des

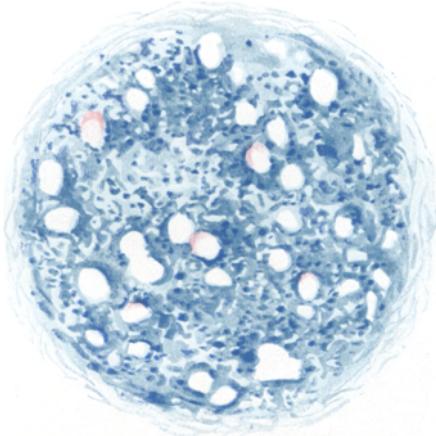


Abb. 2. Granulom im subcutanen Zellgewebe beim Flecktyphus. Nilblausulfat.

Granuloms völlig ungefärbt (Abb. 2). Beim Nachfärben solcher Schnitte mit Sudan färben sich die Fetttropfen in unreifen Granulationsgeweben grellrot, die meisten Tropfen orangerot.

3. Bei Behandlung mit Osmiumsäure erscheint das Unterhautzellgewebe schwarz, die großen Tropfen (diejenigen, welche Sudan rot färbt und welche den Stellen des unreiferen Granuloms entsprechen) auch schwarz. Einige Tropfen nehmen einen schwarzbraunen Ton an und zerfallen zu gleicher Zeit in feine Tröpfchen; meistenteils nehmen die Fetttropfen die Osmiumsäure überhaupt nicht an. Beim Nachfärben solcher Schnitte mit Sudan färbt sich das Fett, welches sich dem Osmium gegenüber negativ stellte, orangerot (Abb. 3).

Beim Nachfärben mit Nilblausulfat bleiben sie ungefärbt. Die *Doppelbrechung* zeigt in allen Fällen ein negatives Verhalten.

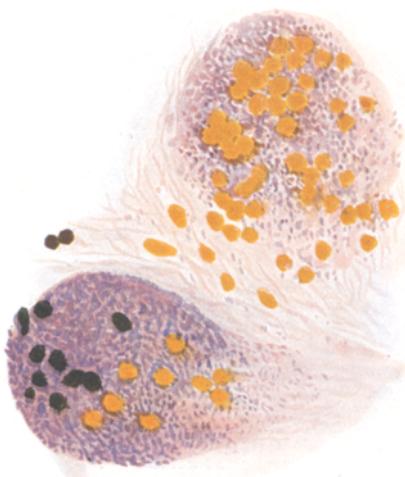
Nach der Übersicht verschiedener tinktorieller Eigenschaften des im Granulom enthaltenen und der oben beschriebenen Bearbeitung ausgesetzten Fettes konnte ich folgende Schlüsse ziehen:

1. Das Unterhautzellgewebe enthält ein seinen Eigenschaften nach normales Neutralfett, welches mit Sudan rot, mit Nilblausulfat rosa und mit Osmium

Abb. 3. Granulom im subcutanen Zellgewebe beim Flecktyphus. Sudan-Osmium.

schwarz gefärbt wird. Das Fett in den meisten Fällen des Granuloms besitzt keine einzige der tinktoriellen Eigenschaften, welche wir in den verschiedensten der uns bekannten Fettsubstanzen, wie tierischer, so auch pflanzlicher Herkunft beobachten (mit Sudangelb, mit Nilblausulfat und Osmium, Ausbleiben jeglicher Färbung); zu allerletzt bildet das Fett, welches inmitten noch unreifen Granulationsgewebes liegt, eine Mittelstufe zwischen beiden letzt beschriebenen Kategorien (mit Sudanrot, mit Osmiumschwarz, mit Nilblausulfat Ausbleiben der Färbung).

2. Alles dies erlaubt uns, das Fett in dem Granulom als ein von der Lebenstätigkeit des Organismus verändertes Fett zu betrachten; sodann bleibt uns noch übrig, sein ursprüngliches Naturell festzustellen, ob das Fett animaler oder vegetativer Herkunft ist. Bei dem gegenwärtigen Zustand der Färbungstheorie und der Fettfärbungstheorie insbesondere



ist es ganz unmöglich, diese Frage beim Studieren des Färbungsmechanismus zu beantworten. Das einzige Verfahren ist die morphologisch-experimentelle Untersuchung, welche ich auch in meiner Arbeit angewandt habe. Zu allererst suchte ich solch eine Modifikation des vegetativen Öls und des animalen Fettes zu erhalten, welches mit denen im Granulom übereinstimmende tinktorielle Eigenschaften besitzen sollte. Es wurde mir leicht, solch eine Modifikation zu erlangen mit Hilfe ganz einfacher physisch-chemischer Agentien. Zu diesem Experiment verwendete ich Kuhmilch und Frauenmilch: die Fettkugeln der ungekochten Milch färbten sich ähnlich wie es dem Neutralfett zukommt: mit Sudan rot, mit Nilblausulfat rosa. Ich machte zwei Striche aus zwei Milchportionen — die eine war gekocht, die andere roh — und färbte sie beide in gleichen Verhältnissen mit Sudan und Nilblausulfat; dabei färbten sich die Fettkugeln der gekochten Milch mit Sudan orangerot, mit Nilblausulfat sehr schwach oder überhaupt nicht; beim Nachfärben mit Sudan färbten sie sich orangegelb.

In der zweiten Serie sind die Experimente mit Pflanzenöl und animalem Fett zugleich angestellt worden. Dem Kaninchen wurde eine Fettembolie mit Hilfe von Campherölinjektionen verursacht (eben solch ein Öl, welches Typhuskranken, bei denen sich nachher Granulome gebildet, injiziert wird). Die Gefrierschnitte aus dem Herzmuskel dieses Kaninchens stellten auf ein und demselben Präparat die mit vegetativem Öl injizierten Gefäße und das Fettzellgewebe des Herzbeutels dar. Beim gewöhnlichen Färben mit Sudan färbt sich das Öl in den Gefäßen und ebenso auch das Fett in dem Fettzellgewebe rot; Nilblausulfat verleiht dem Fett in dem Fettzellgewebe eine rosa Farbe und dem pflanzlichen Öl in den Gefäßen eine gesättigte rosa-violette Farbe. Eine Bearbeitung der Schnitte mit *Erhöhen von Temperatur* (Erwärmung der Schnitte oder Kochen der Stückchen) zeigte folgendes Bild: das Fett im Fettzellgewebe des Herzbeutels färbt sich mit Nilblausulfat an einigen Stellen blaßrosa, an anderen Stellen bleibt die Färbung ganz aus; mit Sudan nachgefärbt nimmt es eine orangegelbe Farbe an (s. Fett im Granulom). Das injizierte vegetative Öl verändert seine tinktoriellen Eigenschaften gar nicht. Ich versuchte eine Modifikation von vegetativem Öl zu erhalten, welche sich nicht mit Nilblausulfat färben sollte, indem ich eine energischere Einwirkung physikalisch-chemischer Agentien instand setzte, aber ich erreichte es nicht. Die Bearbeitung mit erhöhter Temperatur bedingte eine Veränderung der Fettfärbung in rotviolette Farbe. Sudan verleiht dem vegetativen Öl nach Einwirkung hoher Temperatur rote Farbe. Der Einfluß von Campher war dadurch beseitigt worden, daß die Kontrollproben nur mit Öl (Sonnenblumen-, Provencer- oder Mandelöl) ohne Campher ausgeführt waren.

Auf diese Weise erhielt ich im tierischen Fett ähnliche Modifikationen, welche ebensolche tinktorielle Eigenschaften aufwiesen, wie wir sie im Granulom gesehen, ungeachtet dessen, ob physikalisch-chemische oder biologische Einflüsse auf das Fett einwirken. Das vegetative Öl wurde gar keinen Veränderungen ausgesetzt. Jedoch hier entsteht ein Zweifel, ob nicht vielleicht bei der Veränderung tinktorieller Eigenschaften animalen Fettes der Umstand eine Rolle spielt, daß die Fetttropfen von einer Membran eingefaßt sind (bei den allerkleinsten Fetttropfen in der Milch spielt die Spannung von Molekülen der oberen Schicht die Rolle einer Membran). Um diesen Umstand zu entgehen, unternahm ich bei einem anderen Kaninchen eine Embolie der Gefäße mit animalem Fett, mit aus Kuhmilch verfertigter Sahnenbutter. Wir gewahrten große Fetttropfen in den Lungen und Herzgefäßen. Beim Färben mit Sudan färbte sich das injizierte Fett ebenso wie das Fettzellgewebe rot; nach Erwärmen der Schnitte wechselte die Farbe in orangegelb. Nilblausulfat färbt das injizierte Fett rosa in derselben Schattierung wie in dem Fettzellgewebe; nach Erwärmen der Schnitte bleibt die Farbe entweder ganz aus, oder ist kaum bemerkbar; mit Sudan wurde das Fett in orangegelbe Farbe nachgefärbt. Auf solche Weise erhielt ich ein Resultat, welches oben beschriebenem Experiment mit Milchfetttropfen und mit Fettzellgewebe analog war.

Die Experimente mit vegetativem Öl (Sonnenblumenöl) und animalem Fett (Kuhmilchbutter) sind von mir auch *in vitro* mit demselben Effekt ausgeführt worden.

Um ein endgültiges Resultat zu erreichen, mußte ich unbedingt im Experiment das Schicksal des vegetativen Öls, welches wir unter die Haut des Menschen injiziert, verfolgen und seine tinktoriellen Eigenschaften, nachdem es der Wirkung biologischer Reagentien ausgesetzt war, studieren. Zu diesem Zwecke wurde einem an croupöser Pneumonie Erkrankten Campher injiziert und dann die Stelle der Injektion untersucht. Beim Färben mit Hämatoxylinsudan konnte ich eine Anhäufung von Öl in dem Unterhautzellgewebe entdecken, welches sich rot färbte; Nilblausulfat verlieh dem Öl eine rosaviolette Farbe. Das Öl war natürlich vor dem Gebrauch der Wirkung einer hohen Temperatur ausgesetzt (sterilisiert). Das Öl verweilte im Organismus verhältnismäßig kurze Zeit (einige Stunden). In einem anderen Falle waren zwischen der Zeit der Injektion und dem Tode 2 Tage verflossen. Die Reaktion auf das injizierte Öl war sehr energisch. Um das Öl herum sah ich eine rundzellige Infiltration, eine bedeutende Hyperämie, eine Diapedese von Erythrocyten. Das Öl zerging in kleine Tropfen, an einigen Stellen war das Öl fast ganz zerschmolzen. Ungeachtet der bedeutenden biologischen Wirkung von seiten des Organismus färbte sich das Öl mit Nilblausulfat intensiv rosaviolett und mit Sudan rot.

Unter dem in solch einer Richtung von mir untersuchten Material beobachtete ich folgendes Bild: in das Unterhautzellgewebe eines sehr belebten Menschen wurde eine Campherölinjektion gemacht; das Öl hatte sich eingesogen und an seiner Stelle bildete sich ein ansehnlicher Bluterguß. Unter dem Mikroskop gewahrte ich folgendes: das Blut, welches sich unter die Haut ergoß, umringt kleine inselförmige, aus Fettzellen bestehende Massen; an einigen Stellen gewahrt man eine rundzellige Infiltration. Die Fetttropfen sind verschiedener Größe; neben sehr kleinen Tropfen sehen wir solche, die eine bedeutende Größe erreicht haben; stellenweise schmelzen die Zellen zusammen. Die färbe-

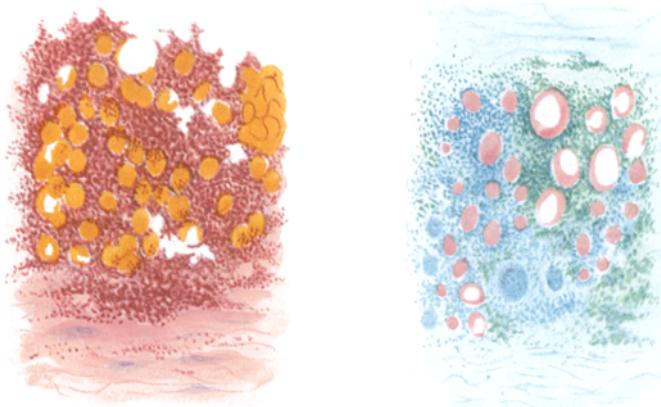


Abb. 4. Zerschmelzen des Fettes im subcutanen Zellgewebe an Stelle eines Blutergusses, welchen eine Campherinjektion verursacht. a) Sudan-Hämatoxylin-Eosin; b) Nilblausulfat.

rischen Eigenschaften dieses traumatisch geschädigten Fettes sind folgende: Sudan färbt es orangerot und Nilblausulfat rosa, hauptsächlich die Peripherie der Tropfen; die zentralen Teile der Tropfen färben sich gar nicht (Abb. 4). Indem ich allmählich, von den einfachsten physikalisch-chemischen Einwirkungen auf das Fettzellgewebe angefangen, zu den komplizierteren biologischen Einflüssen überging, stellte ich mir ein endgültiges Ziel, die Veränderungen der Fettzellen unter dem Einflusse granulomatöser künstlich hervorgerufener Wucherungen zu beobachten, mit anderen Worten wollte ich die Eigenschaften des in einem im Experiment erhaltenen Granulom befindlichen Fettes studieren (das Granulom betrachtete ich als Reaktion auf Fremdkörper in Form des eingeschalteten Fettes). Dies Ziel verfolgend, entnahm ich aus dem Unterhautzellgewebe eines Menschen ein Stück Fett und brachte es mit Beobachtung aller aseptischen Vorsichtsmaßregeln einem Kaninchen unter die Haut des Oberschenkels. Nach einiger Zeit (7 Tagen) schnitt ich die Stelle, wo ich das Fett untergebracht, aus und untersuchte

sie unter dem Mikroskop. Um die transplantierten Fettzellen herum hatte sich eine Wucherung aus Granulationsgewebszellen gebildet, mit zahlreichen neugebildeten Blutgefäßen versehen. An einigen Stellen erinnerte mich das Bild an Granuloma, wie wir sie beim Flecktyphus gesehen: eine rundzellige Infiltration umringt ganze Gruppen von Zellen und einzelne Zellen. Die letzteren sind sehr verschieden, wie an Größe, so auch an Form; wir sehen hier ganz kleine Tropfen neben sehr großen; einige sind oval oder keilförmig. Die Scheidewand zwischen einzelnen Zellen war zerstört und die Zellen stellten einen größeren Hohlraum dar. Die färberischen Eigenschaften des Fettes waren fol-

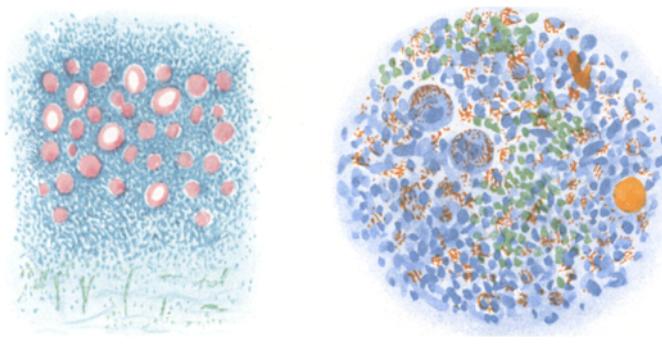


Abb. 5. Zerschmelzen des ins subcutane Zellgewebe eines Kaninchens transplantierten Menschenfettes (experimentelles Granulom). a) Nilblausulfat (Granulom nach 7 Tagen). b) Sudan-Hämatoxylin (Granulom nach 20 Tagen).

gende: Sudan färbte es orange (Abb. 5a), Nilblausulfat färbte (hauptsächlich die Peripherie der Tropfen) rosa, einige Zellen färbten sich überhaupt nicht (Abb. 5b). Bei Hämatoxylin-Eosinfärbung sieht das Fett gelb aus (Lipochrom?).

Die färberischen Eigenschaften der verschiedenen von mir untersuchten Fettarten und Modifikationen sind in der beigelegten Tabelle in Gruppen geordnet. Beim Betrachten dieser Tabelle und aus den oben angebrachten morphologischen Beschreibungen der Fetttropfen, den Anhäufungen im Granulom beim Typh. exanth. und in den Experimenten folgt, daß das Fett in dem Granulom des Unterhautzellgewebes beim Flecktyphus am meisten an das Fettzellgewebe erinnert (manchmal ihm sogar ganz identisch ist), welches von der biologischen Wirkung des Organismus, als Fremdkörper behandelt, liquidiert wird. Diesem entsprechend könnte man sich den Mechanismus von Entstehung der oben beschriebenen Granulome im subcutanen Zellgewebe beim Flecktyphus folgendermaßen vorstellen. Infolge gewisser Unregelmäßigkeit in der Blutzirkulation beim Typh. exanth. und toxischer Einflüsse auf

| | Sudan III | | Nilblausulfat | | Osmium | Doppelrechnung | Anmerkungen |
|---|-------------------------|--|--|---|---------|----------------|-------------|
| | Gewöhnliche Bearbeitung | Vorhergehende Bearbeitung m. phys.-chem. u. biol. Agentien | Gewöhnliche Bearbeitung | Vorhergehende Bearbeitung mit phys.-chem. u. biol. Agentien | | | |
| <i>I. Vegetatives Öl</i> | | | | | | | |
| 1. Das ins Herz eines Kaninchens injiz. Öl (Ölembolie) | rot | rot | intensiv rosa | Die Farbe nimmt zu bis zu rot-violett | | | |
| 2. Das unter die Haut ein. Menschen injizierter Öl, kurze Zeit vor dem Tode (das Öl war steril) | rot | rot | rosa-violett | rosa-violett | | | |
| 3. Das unter die Haut ein. Menschen 2 Tage vor dem Tode injizierte Öl (vorher sterilisiert) | rot | rot | intensiv rosa-violett | intensiv rosa-violett | | | |
| <i>II. Fett animaler Herkunft</i> | | | | | | | |
| 1. Fett im Fettzellgewebe | rot | orange-gelb | rosa | verliert teilw. oder gänzlich die Fähigkeit, sich zu färben | schwarz | | |
| 2. Fett i. d. Menschen- u. Kuhmilch | rot | orange-gelb | rosa | verliert teilw. oder gänzlich die Fähigkeit, sich zu färben | | | |
| 3. Die ins Herz eines Kaninchens injizierte Kuhmilchbutter (Fett-embolie) | rot | orange-gelb | rosa | verliert teilweis. od. gänzlich die Fähigkeit, sich zu färben | | | |
| 4. Fett an Stelle gewesener Hämmorrhagie | orange-gelb | | rosa hauptsächlich an der Peripherie der Tropfen | | | | |

Die Fettsubstanz im Granulom ist animaler Herkunft und von fermentativen Einflüssen des Organismus modifiziert

Fortsetzung.

| | Sudan III | | Nilblausulfat | | Osmium | Doppellebung | Anmerkungen |
|---|-------------------------|--|--|---|--|--------------|-------------|
| | Gewöhnliche Bearbeitung | Vorhergehende Bearbeitung m. phys.-chem. u. biol. Agentien | Gewöhnliche Bearbeitung | Vorhergehende Bearbeitung mit phys.-chem. u. biol. Agentien | | | |
| <i>III. Fett im Granulom.</i> | | | | | | | |
| 1. Fett im Unterhautzellgewebe | rot | — | rosa | — | schwarz | — | |
| 2. Fett i. frischen Granulationsgeweben | rot oder rötlich | — | eine kaum bemerkbare rosa Farbe. Beim wiederholten Färben blaß-rosa an der Peripherie d. Tropfen | — | schwarz | — | |
| 3. Das von reiferen Granulationsgeweben umwucherte Fett | orange-gelb oder gelb | — | färbt sich gar nicht | — | rötlich. (stellenweise). Meisten-teils färbt es sich gar nicht | — | |
| <i>IV. Fett des Granuloms im Experiment.</i> | | | | | | | |
| | orange-gelb | — | rosa, hauptsächlich a. d. Peripherie d. Tropfen | — | Hämatoxylin-Eosin gelb | — | |

das Fettzellgewebe kommt letzteres in den Zustand der Nekrobiose. Auf solch ein verändertes und dem Organismus fremd gewordenes Fett reagiert er mit Entzündung und Bilden von Granulomen um die pathologisch veränderten Fettmassen herum. Die Campherinjektion kann in solchen Fällen die Bedeutung von mechanischem Trauma haben.