

(Aus der Anatomischen Anstalt der Universität Halle. [Vorstand: Professor Dr. med. et phil. H. Stieve.])

Die Einwirkung erhöhter Außentemperatur auf die Leber der Hausmaus.

Von

Johannes Heit,
Privatdozent.

(Eingegangen am 4. August 1923.)

Inhaltsübersicht.

Einleitung. Allgemeine biologische Vorbemerkungen (S. 101).

Histologie der normalen Mäuseleber (S. 107).

Wärmeveränderungen der Leber (S. 107).

Besprechung der Befunde (S. 112).

Zusammenfassung (S. 122).

Literaturverzeichnis (S. 122).

Einleitung.

Allgemeine biologische Vorbemerkungen.

Nach der Art ihrer Wärmeregulation teilen wir bekanntlich die Tiere in zwei große Gruppen ein, in die Kaltblütler oder Poikilothermen und die Warmblütler oder Homiothermen. Die Tiere der ersten Gruppe, die sämtliche Wirbellose und von den Wirbeltieren die untersten Klassen bis zu den Reptilien einschließlich umfaßt, passen ihre Eigentemperatur der Temperatur des sie umgebenden Mediums an. Entsprechend den beträchtlichen Schwankungen der Außentemperatur schwankt die Eigenwärme dieser Tiere innerhalb relativ weiter Grenzen sowohl während eines Tages, als auch ganz besonders während verschiedener Jahreszeiten. Die im Körper selbst stattfindenden Stoffwechselvorgänge erfahren je nach den außen herrschenden Temperaturen ebenfalls eine Beschleunigung oder Verlangsamung. Nur bei besonders starken Körperbewegungen und entsprechenden Muskelaktionen haben Kaltblütler eine etwas höhere Temperatur als das umgebende Medium, so z. B. der fliegende Windenschwärmer oder der schwimmende Thunfisch. Physiologisch zeigen Herz, Muskel, Darm usw. von Kaltblütlern in den einzelnen Jahreszeiten verschiedenes Verhalten. Als bekanntes Beispiel seien die dem Physiologen besonders auffallenden Unterschiede der Erregbarkeit der Organe beim Sommer- bzw. Winterfrosch erwähnt.

Typische Änderungen der Reaktionsweise durch Änderung der Temperatur sind hauptsächlich bei Wirbellosen und Pflanzen bekannt.

Abänderung der Außentemperatur bewirkt wesentliche Einflüsse in der Reizstimmung. So fand *Straßburger*³⁹⁾, daß bei Steigerung der Temperatur sonst negativ phototaktische Schwärmer positiv phototaktisch werden und umgekehrt. Nach *Loeb*¹⁹⁾ wandelt sich bei niedriger Temperatur die negative Heliotaxis von *Polygordius*-larven und Copepoden in positive um.

Gegenüber dem eben dargelegten labilen Verhalten der Kaltblütler besitzen die Warmblütler im allgemeinen eine gleichbleibende Eigentemperatur, die wohl innerhalb eines Tages in sehr geringen Grenzen schwankt, sonst aber konstant erhalten wird, auch wenn die Außentemperatur starken Schwankungen unterworfen ist. Jede Art hat eine bestimmte ständige Eigentemperatur, beziehentlich eine ständige Tagesschwankung. Die Konstanz der Temperatur wird durch den verwickelten Mechanismus der Wärmeregulation aufrechterhalten. Hierbei spielen bekanntlich chemische wie physikalische Vorgänge eine große Rolle. Durch Hemmung oder Beschleunigung chemischer Prozesse kann die Körperwärme stark beeinflußt werden, ferner aber auch durch die physikalische Regulation, die in Verdunsten von Schweiß, Wärmeleitung und -strahlung besteht.

Wie überall in der Natur, finden wir zwischen den so grundverschiedenen Gruppen der Kalt- und Warmblütler Übergänge, oft auch nur angedeutet. So ist durch *Leichtentritt*¹⁷⁾ bekannt, daß bei jungen Vögeln (besonders Nesthockern, wie z. B. Sperlingen) durch Erniedrigung der Außentemperatur die Körpertemperatur der Tiere ebenfalls fällt, ohne daß jedoch bis zu einem gewissen Grade Schädigungen der Tiere bemerkt werden. Die jungen Vögel können ihre Temperatur noch nicht vollkommen regulieren. Der Erwerb dieses komplizierten Vorganges geht erst allmählich vor sich.

Nicht unerwähnt sei in diesem Zusammenhange die Beobachtung *Pembreys*²⁶⁾. Dieser Forscher verfolgte die Homiothermie am bebrüteten Hühnerei. Zwischen dem 11. und 19. Bebrütungstage hatte eine Herabsetzung der Außentemperatur eine Herabsetzung der Kohlensäureproduktion zur Folge. Eine Zunahme der Kohlensäure war nicht eingetreten, wie es bei einer schon in Tätigkeit getretenen Wärmeregulation zu erwarten gewesen wäre. Am 21. Tage, also unmittelbar vor dem Ausschlüpfen, fand nach Abkühlung kaum noch eine deutliche Herabsetzung der Kohlensäureausscheidung statt. Das dem Auskriechen nahe Hühnchen ist also fast fähig, seine Temperatur zu regulieren. Es sucht den Wärmeverlust durch gesteigerte Oxydation auszugleichen.

Auch jüngere Säuger (z. B. Hund) sind zunächst noch nicht imstande, ihre Körpertemperatur konstant zu erhalten [*Cavazzani*⁷⁾]. *Pembrey*²⁶⁾ fand bei neugeborenen Mäusen und bei eben ausgeschlüpften Tauben die Wärmeregulation unzureichend.

Beim jungen Säuger geht im Gegensatz zu den jungen Vögeln eine künstliche Erniedrigung der Eigentemperatur sehr leicht mit Schädigungen einher. Der menschliche Säugling verhält sich in dieser Beziehung genau wie ein junger Vierfüßler, der noch keine vollkommene Wärme-regulation besitzt. Er neigt zu Unterkühlungen, eine den Kinderärzten wohlbekannte Tatsache [*Genersig*¹¹), *Mendelsohn*²²]). Dieser Mangel schwindet mit dem Alter allmählich.

Niedere Säuger haben zeitlebens eine große Schwankung ihrer Körpertemperatur; sie bilden einen Übergang der Kaltblütler zu den Warmblütlern, wie sie ja auch anatomisch niedere Zustände aufweisen. Bei Schwankungen der Außentemperatur von 3—4 °C auf 37—40 °C schwankte bei Echidna die Körpertemperatur von 25,5—40 °C; bei Ornithorynchus ist die Tagesschwankung 31,8—35,5 °C, bei Dasyurus 31,1—40 °C [*Tigerstedt*⁴¹]). Die Marsupialier haben weniger große Schwankungen als die am tiefsten stehenden Monotremen.

Wenn wir also die vergleichenden Resultate zusammenfassen, so können wir sagen, daß wir sowohl während der Keimesentwicklung, der Ontogenie, mancher Organismen als auch während der Stammesentwicklung, der Phylogenie, Zustände antreffen, die als Übergänge der Kaltblütler zum Warmblüter zu deuten sind. In der Embryonalzeit verhalten sich viele Warmblü ————— lütler. Die Ontogenie wiederholt hier vielfach die Phylogenie.

Ganz zweifellos hat sich die Eigenschaft der Temperaturkonstanz erst im Laufe einer langen Reihe stammesgeschichtlicher Umwandlung herausgebildet, und zwar nach dem Übergang vom Wasser- zum Land- bzw. Luftleben. Hiermit gleichzeitig hat der Körper im einzelnen wesentliche Umgestaltung seiner Organe erfahren. Die Teilung des Herzens in eine rechte und linke Hälfte ist vollständig geworden, womit eine Scheidung arteriellen und venösen Blutes verbunden war. Damit in Zusammenhang steht die bessere Versorgung der Organe mit Sauerstoff, ferner die Möglichkeit einer schnelleren Reaktion, ein regerer Stoffwechsel, eine höhere Temperatur.

Wie sich dies im einzelnen ursächlich entwickelt hat, soll hier unberücksichtigt bleiben.

Während einer langen Reihe von Zeitperioden der Erdgeschichte ist es nun dem Organismus möglich gewesen, sich genau den Schwankungen der äußeren Umgebung anzupassen. Diese waren wohl im allgemeinen in der Luft bzw. auf dem Lande größer als im Wasser, weil sich dieses viel schwerer erwärmt als die Luft und der Erdboden. Die Anpassung an die Außentemperatur sowie an weitere gleichzeitig wirkende Faktoren, wie Feuchtigkeitsgehalt der Luft, Nahrungsverhältnisse usw., ist mit sehr wesentlichen Veränderungen am Körper der betreffenden Organismen einhergegangen. Hierbei haben sich nicht alle Formen erhalten

können; wir wissen aus den sehr gründlichen Untersuchungen *W. Kowalewskys* und *Abels*, daß die erworbenen Anpassungseigenschaften bei weiterer Entwicklung sich oft als ein Hemmnis erwiesen haben. Es sind somit keine vollkommenen, sondern unvollkommene Anpassungstypen entstanden. Letztere gingen allmählich zugrunde.

An die zwischen den Temperaturgrenzen vorkommenden Temperaturgrade hat eine Gewöhnung stattgefunden. Selten sind daher auch Schädigungen, die in der Natur durch Temperaturschwankungen am erwachsenen Tier hervorgerufen werden.

Beispiele einer Anpassung an abnorme Temperaturen zu nennen, erübrigt sich; ich erinnere nur an die in heißen Quellen vorkommenden Organismen, die dauernd in sehr hoher Temperatur leben, und an die Bewohner der Höhlen und der Tiefsee, die dauernd in sehr niederer Temperatur leben.

Zwischen den Maxima und Minima der möglichen Temperaturen können die Lebensprozesse in verschiedener Intensität stattfinden. Mit dem Steigen der Temperatur findet im allgemeinen eine Beschleunigung der Lebensprozesse statt [*Pflüger*²⁷]). Genau wie bei rein chemischen Prozessen nimmt die Geschwindigkeit der Lebensvorgänge bei Steigerung um 10° C um das Zwei- bis Dreifache zu. Für viele einzelne Teilvergänge in der Natur ist die Geltung der sogenannten *Van't Hoff'schen* Regel dargetan worden, so für die Entwicklungsgeschwindigkeit der Froscheier [*Cohen*⁹]) und die Eier des Seeigels [*Abegg*²]).

In den jenseits der gewöhnlichen, d. h. durch die Natur gegebenen Grenzen ist das Leben nur noch bedingt möglich. Beim Warmblütler kann die Wärmeregulation nur bis zu einem gewissen Grade die Überhitzung oder Unterkühlung verhindern. Bei Anwendung maximaler Temperaturen tritt schließlich die Unfähigkeit der Regulation sehr deutlich hervor. So erlischt bei einer Außentemperatur von 44—45° C das Leben gewöhnlich sehr schnell. Erniedrigungen der Temperatur werden bei weitem besser vertragen, meist bis zu 25° C.

Genaue Grenzen lassen sich bei Metazoen mit ihrem komplizierten Bau meist nicht abtrennen. Von den Organen des Körpers wird das eine mehr, das andere weniger betroffen. Manche Autoren betonen die Gerinnung des Eiweißes bei hohen Hitzgraden, andere, wie z. B. *Marchand*²⁰), die Schädigung zentraler Teile des Nervensystems.

Wesentlich einfacher lassen sich die Verhältnisse bei den Einzelligen übersehen. Hierfür hat *Verworn*⁴³) eine sehr übersichtliche Darstellung der Maxima und Minima sowie des Optimums in ihrer Abhängigkeit von den Temperaturgraden in Form einer Kurve angegeben. Wie bei vielen Prozessen, liegt das Optimum stark dem Maximum zu verschoben, d. h., bis zu einem gewissen Grade der Temperaturzunahme findet Zunahme des Stoffwechsels statt bis zum Optimum; dann aber zeigen

sich Schädigungen, die er folgendermaßen erklärt: „Vom Optimum an steigt zwar die Intensität gewisser Teilprozesse des Stoffwechsels, vor allem der Dissimilationsprozeß, mit zunehmender Temperatur noch beträchtlich weiter an, aber andere Prozesse des Stoffwechsels erfahren nicht die gleiche Intensitätssteigerung, vor allem weil nicht die genügenden Massen der zu den Reaktionen nötigen Stoffe zur Verfügung stehen, wie z. B. der Sauerstoff. Auf diese Weise entstehen sehr schnell Mißverhältnisse in dem Ablauf der einzelnen Teilprozesse des Stoffwechsels, die mit steigender Temperatur und mit andauernder Einwirkung hoher Temperaturen sehr schnell zum Tode führen.“

In der Erforschung der Maxima und Minima, bei denen bei den verschiedenen Tieren ein Leben, wenn auch nur für kurze Zeit, möglich ist, sind schon sehr viele Untersuchungen gemacht worden. Nicht nur an ganzen Tieren, sondern auch einzelnen Teilen, den Zellen, wie weißen Blutkörperchen, sind Studien über die Hitzeinwirkung angestellt worden. Diese Experimente waren aber meist nur von sehr kurzer Dauer, da die Tiere die hohe Außentemperatur nur kurze Zeit aushalten konnten. Größere Versuchsreihen sowie genaue mikroskopische Untersuchungen fehlen.

Ohne hier schon auf die Einzelheiten dieser Arbeiten einzugehen, muß zunächst hervorgehoben werden, daß eine Anpassung an diese meist sehr hohen Temperaturen nicht gelungen ist.

Im Gegensatz zu diesen Experimenten galt in den von mir angestellten Wärmeversuchen, die Anpassungserscheinungen des Organismus bei wesentlich veränderter Außenbedingung kennenzulernen, wobei es nicht nur auf die Veränderungen eines Organes, sondern auch auf die *gleichzeitig* in den verschiedenen Teilen des ganzen Organismus vorkommenden Veränderungen ankam. Neben dem Studium der Abhängigkeit der Organe voneinander waren auch die nach der Schädigung einsetzenden Regenerationseinrichtungen von besonderer Wichtigkeit.

Von vornherein war eine nicht zu hohe Anfangstemperatur zu wählen, bei der nicht allzu viele Tiere starben, andererseits auch keine zu niedrige, bei der eventuell der Regulationsapparat wenig beansprucht wird und wobei dann typische Organveränderungen ausbleiben oder schwer nachweisbar sind. Als günstig erwies sich eine von Anfang bis zu Ende gleichbleibende Außentemperatur von 37° C. Eine allmählich ansteigende Temperatur wurde nicht angewandt, weil sich hierbei der Körper weniger vor die plötzliche Entscheidung gestellt sieht, seine Regulationseinrichtungen umzustellen und sich entsprechend anzupassen. Hier wäre vielleicht auch die Entscheidung, ob typische Organveränderungen vorliegen, eventuell schwierig gewesen.

Zu den Versuchen wurden weiße und graue Hausmäuse verwendet. Nur geschlechtsreife Männchen und Weibchen kamen zum Versuch.

Die Tiere wurden, entweder einzeln oder nach Geschlechtern getrennt, zu mehreren zusammengehalten. Jüngere Tiere nahm ich aus dem Grunde nicht, weil ihre Organe gegenüber erwachsenen Tieren recht erhebliche Veränderungen zeigten, die sich schwer von experimentellen Einflüssen trennen ließen, die Untersuchung komplizierter gestaltet hätten.

Die Versuchstiere wurden mit Hafer oder Weizen, Wasser und Milch gefüttert. In den ersten Tagen war es nötig, dauernd zu kontrollieren, daß genügend Wasser zum Saufen vorhanden war, sonst gingen die Mäuse schnell ein. Der auf 37° C regulierte Thermostat wurde mehrmals täglich gelüftet, außerdem befand sich eine Dauerlüftung am Ofen. Alle zwei bis drei Tage wurden die Tiere bei Zimmertemperatur gewogen.

Auf das äußere Verhalten der Tiere während des Versuches brauche ich hier nicht mehr einzugehen. Darüber hat *Stieve*³⁷⁾ und Verf.¹⁵⁾ anderen Ortes berichtet. Zuerst sind die Mäuse ziemlich unruhig, werden aber zum Teil dann apathisch. In den ersten Tagen haben sie auch wenig Freßlust.

Zur Feststellung anatomischer Veränderungen wurden die Versuchstiere in verschiedenen Zeitabschnitten nach dem Versuchsbeginn mit Chloroform getötet und die Organe lebendfrisch fixiert. Dabei verwandte ich folgende Gemische: Sublimat-Eisessig (100 ccm konzentrierte wäßrige Sublimatlösung und 5 ccm Eisessig), Formol-Sublimat-Eisessig nach *Stieve* (20 ccm Formol, 80 ccm konzentrierte wäßrige Sublimatlösung, 2 ccm Eisessig), Formol (das käufliche mit der 2—4fachen Menge Wasser verdünnt).

Eingebettet wurde in Paraffin und zwecks Darstellung des Fettes in Gelatine nach *Gaskell*.

Außer den durch Chloroform getöteten Tieren kamen die während des Versuchs in der Hitze umgekommenen Mäuse zur Verwendung, soweit sie sich histologisch verwerten ließen.

Zur Kontrolle wurde eine große Reihe verschiedenaltriger Mäuse untersucht, einmal, um über die wichtigsten postembryonalen Umwandlungen der Leber der Maus eine Übersicht zu erhalten und um ferner festzustellen, ob sich eventuell an ausgewachsenen Organen Residuen postembryonaler Zustände ausnahmsweise erhalten können. Diese hätten natürlich bei Vergleich normaler und hitzeveränderter Organe berücksichtigt werden müssen.

Im folgenden werde ich zunächst den normalen Bau der Mäuseleber, sodann die experimentellen Veränderungen besprechen. Aus äußeren Gründen werde ich nur auf die hauptsächlichsten Befunde eingehen. Eine weitere Beschreibung, der auch Abbildungen beigegeben werden, soll später folgen.

Histologie der normalen Mäuseleber.

Ehe ich auf die experimentelle Veränderung der Leber eingehe, muß ich zunächst kurz die normale Histologie dieses Organes besprechen.

Die einzelnen Leberzellen sind zu Leberzellbalken angeordnet. Diese stehen radiär zur Vena centralis. Dieses Gefäß ist immer an seinem fast gleich großen, runden Lumen zu erkennen. Bei Formol-Sublimat-Eisessig-Fixierung grenzen sich die Leberzellen sowohl gegeneinander als auch gegen die Lebercapillaren gut ab. Das Protoplasma ist etwas unregelmäßig gebaut. Um den Kern herum und ferner im übrigen Teil des Zelleibes verstreut liegen unregelmäßige Schollen gefällter Eiweißteile. Teilweise ist die Anordnung der Schollen dichter, teils sind sie auch spärlicher vorhanden. Diese Schollen und Brocken sind durch die Fixierung entstanden. Aus dem wasserreichen Protoplasma der Zelle sind die erst gelösten Eiweißteilchen in Form dieser sichtbaren Schollen ausgefällt worden.

Frisch untersucht ist das Protoplasma der Leberzelle fein granuliert oder fast homogen, von kleinen hellglänzenden Fetttropfen abgesehen.

Die Leberzellen enthalten einen, häufig jedoch auch zwei Kerne. Diese sind im allgemeinen rund. Kleine Unregelmäßigkeiten in der Begrenzung, die wohl zum Teil auch auf die Fixierung zurückzuführen sind, kommen hier und da vor.

Mitosen fand ich in der Leber erwachsener Tiere nicht; dagegen ließen sich bei jüngeren Exemplaren zahlreiche Kernteilungen nachweisen, z. B. bei Mäusen von 6,5 und 11 g Gewicht.

Im Parenchym fallen neben runden Kernen noch diejenigen des Bindegewebes und des Endothels der Lebercapillaren auf; sie sind länglich bis oval.

Pigment ist in der Mäuseleber normalerweise nicht vorhanden. Das Bindegewebe ist sehr spärlich entwickelt; es läßt sich nur deutlich um die größeren Stämme der Vena portae nachweisen; um die Vena centralis herum ist es ebenfalls spärlich entwickelt.

Hauptsächlich sind es kollagene Fasern, dicht um die Gefäße auch elastische.

Die Leber der Maus besitzt im Protoplasma Fetttropfen. Der Fettgehalt im einzelnen schwankt etwas. Ob es sich hier um Ernährungs- oder Verdauungsunterschiede handelt, muß noch entschieden werden. Die Hausmäuse, die in der Falle gefangen waren und als Kontrolltiere dienten, hatten nur wenig Fett im Protoplasma. Dagegen wiesen die den Zuchten der Anstalt entnommenen Tiere wesentlich mehr Fett auf; um Gewichtsunterschiede kann es sich hierbei kaum handeln.

Die Fetttropfen sind ziemlich klein, man muß schon stärkere Vergrößerungen anwenden, um sie einzeln deutlich sehen zu können. Sie liegen um den Kern herum, zwischen ihm und der Zellwand außen, und haben einen Durchmesser von 1—2 μ , selten größer. Eine besondere Neigung, zusammenzufließen, besteht nicht.

Eine besondere Bevorzugung gewisser Teile des einzelnen Läppchens hinsichtlich des Fettgehaltes trat meist nicht deutlich hervor, zuweilen sind die dicht an der Vena portae liegenden Zellen etwas fettricher. Im allgemeinen war das Fett über die Zellen des Schnittes gleichmäßig verteilt. Bei stärkerer physiologischer Fettanhäufung war der Schnitt wie mit feinsten Fetttropfen übersät.

Blutbildungsherde, die man auch noch sehr zahlreich in der Leber neugeborener Mäuse findet, sah ich bei erwachsenen Tieren nicht auftreten. Riesenzellen, die ebenfalls bei Neugeborenen vorhanden sind, lassen sich bei Erwachsenen nicht mehr nachweisen.

Wärmeveränderungen der Leber.

Die ersten deutlichen Zeichen der Hitzewirkung, die sich histologisch genau nachweisen läßt, bestehen in einer Zunahme des Fettgehaltes

der Leber. Da nun, wie oben auseinandergesetzt, der normale Fettgehalt etwas schwankt, so kann nur eine wesentlich stärkere Zunahme des Fettes, wie sie physiologischerweise nicht stattfindet, als durch die Hitze bedingt angesehen werden. Aus diesem Grunde konnte immer erst nach anderthalb bis zwei Tagen ein wirklich deutlicher Unterschied nachgewiesen werden.

Das Bild, das uns in dieser Zeit ein mit Sudan gefärbter Gefrierschnitt bietet, ist ganz charakteristisch. Während normalerweise die einzelnen Fettkügelchen der Zelle mit schwächerer Vergrößerung einzeln nicht deutlich erkannt werden können, treten diese jetzt als größere Tropfen hervor. Dabei hat es oft den Anschein, als ob teilweise die kleinen Tropfen zu größeren zusammengeflossen sind. Eine besondere Bevorzugung einzelner Teile des Läppchens ist in diesem Stadium meist noch nicht angedeutet.

Vom 2. Tage an vermehren und vergrößern sich die Fetttropfen weiterhin, wobei besonders die Tendenz mehr und mehr hervortritt, die größeren Fettmengen in den Zellen der Peripherie abzulagern. Daraus resultiert am 3. bis 4. Tag das charakteristische Bild einer peripheren Fettleber. Die Zellen des Zentrums enthalten kleinere Tropfen, diejenigen der Peripherie sind mit Fett ganz vollgepfropft. Oft fließen hier die einzelnen Fettkügelchen zusammen, so daß ein riesiger Fetttropfen die ganze Zelle ausfüllt.

Mit dem Stadium der deutlichen peripheren Fettleber ist der Höhepunkt der Verfettung erreicht, gewöhnlich am 4. bis 7. Tage.

Bei weiterem Verbleiben in der Hitze bei genau der gleichen Temperatur nimmt der Fettgehalt gewöhnlich wieder ab. Das Zentrum des Leberläppchens verliert meist schneller das überschüssige Fett als die Peripherie des Läppchens. Wir sehen dann oft in späteren Stadien noch einzelne Zellen peripher mit größeren Fettkügelchen gelegen.

Anschließend an die eben besprochenen Veränderungen lassen sich weitere Befunde erklären.

Infolge der allmählichen Anhäufung von Fett in den ersten 4 bis 5 Tagen der Hitzeinwirkung geht die erst als unregelmäßig bezeichnete Struktur des Zelleibes in eine mehr und mehr vakuolierte über. Die erst mehr regellos zerstreuten gefüllten Eiweißteilchen ordnen sich in Form von Scheidewänden an, die die Fettvakuolen selbst begrenzen. Je mehr Fett auftritt, um so deutlicher wird dieses Bild. In den Stadien der maximalen Fettinfiltration wird dadurch das erst normale Bild eigenartig verändert. Nach Extraktion der Fettmassen durch Xylol und Alkohol erscheinen Paraffinschnitte wie siebartig durchlöchert. Hierbei ist es dann sehr schwer, den Läppchenbau der Leber, der an und für sich nicht deutlich ist, zu erkennen; einem Ungeübten würde selbst die Organdiagnose schwerfallen.

Mit dem Schwinden des Fettes, etwa vom 5. bis 7. Tage ab, gewinnt das Protoplasma wieder seine normale Struktur. Der Bau der Leber tritt jetzt wieder deutlicher hervor.

Die Änderung des Fettgehaltes und die entsprechenden Umgestaltungen des Protoplasmas bedingen nun Verlagerungen des in der Mitte der Zelle gelegenen Zellkernes, beziehentlich der beiden Zellkerne. Bei näherer Beobachtung gewinnt man ganz den Eindruck, daß durch die Ausbildung der sich vergrößernden Fettropfen die Kerne beiseite gedrängt werden. Scheinbar können sie dem Druck der in den Vakuolen enthaltenen Substanzen nicht standhalten, und so sehen wir allenthalben Dellen an der Kernoberfläche. Die erst regelmäßigen runden Begrenzungen gehen in unregelmäßige über.

Je nach der Art der Anlagerung durch einen großen Tropfen oder mehreren kleineren wechselt natürlich die Gestalt der deformierten Kerne in der Fettleber. So beobachtet man napfförmige Kerne bei Anlagerung einer großen Fettkugel.

Bei einer einfachen Kerndeformation bleibt es nun gewöhnlich nicht. Wir sehen gar nicht selten Kerndegenerationen. Der gewöhnliche Gang einer solchen ist zu bekannt, als daß sie hier ausführlich besprochen zu werden brauchte. Der Kernsaft wird meist sehr dunkel. Die feinen Chromationsstrukturen schwinden und nach Abrundung des erst unregelmäßigen Gebildes entsteht eine dunkel gefärbte Chromatin-kugel, die sich auflöst.

Mit der Verfettung geht also eine recht wesentliche Kernschädigung einher. Bei genauer Beobachtung der Degenerationsvorgänge fiel nun folgende merkwürdige Tatsache auf. Es degenerierte meist nur ein Kern der Zelle, der andere blieb erhalten. Hiermit war nun in Einklang zu bringen, daß entsprechend den zahlreichen Kerndegenerationen relativ wenig Zelldegenerationen vorkommen. Größere Substanzverluste treten nirgends auf und ein wesentlicher Umbau der Leber fand nicht statt. Am Gefäß wie am Bindegewebsapparat kommen keine Änderungen besonderer Art zum Vorschein.

Mit der relativ geringen Zahl von Zelldegenerationen in Zusammenhang zu bringen sind die wenigen Mitosen, die wir im Stadium der Regeneration, d. h. des Schwindens der hauptsächlichen Fettmassen finden. Die Mitosen gingen immer vom Lebergewebe selbst aus, eine Sprossung aus größeren Gallengängen war nirgends zu beobachten.

Bei Tieren, die längere Zeit in der Hitze gehalten wurden, fielen im Leberschnittbild hier und dort Infiltrationen von Leukocyten und Rundzellen auf. Sie konnten zuerst nach etwa 3—5 Tagen beobachtet werden. Zumeist liegen die Kernanhäufungen an Stellen, wo Lebergewebe in geringem Maße zugrundegegangen war oder wo deutlich Zellkerne degeneriert waren. Ich bringe diese Anhäufungen von Kernen

in Zusammenhang mit Resorptionserscheinungen. Man sieht nämlich oft die Leukocytenkerne lang ausgestreckt, also in Formen, wie sie im Blute nicht beobachtet werden, dagegen immer dort, wo Resorptionsvorgänge stattfinden.

Zuweilen kommen an den genannten Stellen kleine gelbe Pigmentkörnchen zur Beobachtung. Sie liegen in dem feinen Wabenwerk vakuolisierter Zellen.

Im Lebergewebe von Hitzetieren fallen bei genauer Untersuchung noch Riesenzellen auf; im allgemeinen sind sie relativ selten. Sie gleichen den Riesenzellen, die wir schon in der normalen Mäusemilz finden und auch denen, die während der Hitzewirkung sich vermehrt in der Milzpulpa beobachten lassen. Immer liegen sie in den feinen Blutcapillaren zwischen den Leberzellbalken, dagegen nicht in den großen Gefäßen der Vena portae oder Vena centralis. Ich erkläre sie nicht als Reste von Zellen der embryonalen Blutbildung, die von der embryonalen bzw. der ersten postembryonalen Zeit hier liegengeblieben sind; hierfür waren keine Anhaltspunkte gegeben, weil die embryonale Blutbildung in der Leber bald nach der Geburt gänzlich aufhört; hierbei bleiben Riesenzellen nicht zurück. Die Riesenzellen in der Leber der Hitzetiere werden von der Milz aus durch die Vena lienalis bzw. Vena portae in die Leber geschleppt und bleiben als größere Teile in den für sie engen Lebercapillaren hängen.

Sie sind am 4. bis 5. Tage der Hitzeinwirkung deutlich nachweisbar, in dem Stadium, in dem gerade auch die Milzpulpa massenhaft Riesenzellen enthält.

Daß sie wieder zugrunde gehen, habe ich ebenfalls beobachtet; dann wird ihr Protoplasma vakuolisiert.

Die hauptsächliche Veränderung der Leber besteht demnach in einer raschen, zunehmenden Verfettung, der nach 5—7 Tagen eine Abnahme folgt. Man kann dieses Verhalten schematisch in einer Kurve darstellen. Diese würde vom 2. Tage an deutlich steil ansteigen, am 4. bis 5. ihren höchsten Punkt erreichen und dann wieder abfallen, zuerst schnell, dann langsamer. Eine solche Darstellung kann und soll nur für diejenigen Tiere gelten, die sich rasch anzupassen vermögen.

In gleicher Weise wie für die Leber hat nun früher *Stieve*³⁸⁾ die Veränderungen des Körpergewichts und der Hoden in Form einer Kurve graphisch wiedergegeben. Auch hierbei zeigte es sich, daß nach einem schnellen Abfall des Körpergewichtes und nach einer raschen Abnahme des Hodenvolumens, bedingt durch schwerste Schädigungen des Keigmewebes, beide Kurven auf tieferem Niveau stehenbleiben und erst nach einer gewissen Zeit ein Anstieg erfolgt, der aber relativ langsam vor sich geht.

Von besonderem Interesse war nun die Frage nach den gleichzeitig in den Organen festzustellenden Veränderungen. Aus der Darstellung der Organveränderungen in Kurvenform ließ sich nun deutlich erkennen, daß, während der Leberfettgehalt relativ rasch den Höhepunkt erreicht, Gewicht und Hodenkurve noch fallen. Die Leber befindet sich schon wieder im Stadium der Regeneration, wenn der Hoden noch schwer beschädigt kaum Andeutungen einer beginnenden Wiederherstellung beobachten läßt.

Wir können ganz allgemein sagen, daß nur in einem angepaßten Gesamtkörper der Hoden regeneriert.

Dieser Zusammenhang wurde nun ganz deutlich in den Fällen verlangsamter Regeneration bzw. Anpassung.

Nicht jedes Tier kann sich in gleicher Weise in einer bestimmten Zeit anpassen, d. h. sein Anfangsgewicht wieder erhalten. Wir treffen hier sehr verschiedenes Verhalten an.

Bei der ungeheueren Mannigfaltigkeit, die die Tiere in ihrem Verhalten im einzelnen der erhöhten Außentemperatur gegenüber zeigten, kann ich nur einzelne Typen herausgreifen.

Zunächst ließen einzelne Tiere jede Anpassungsfähigkeit vermissen. Sie gingen oft in ein bis zwei Tagen ein, ohne daß eine deutliche Ursache für diese Erscheinung bisher gefunden werden konnte. Die Leber zeigte keine besonders starke Fettinfiltration.

Wesentlich leichter ließ sich das Verhalten derjenigen Mäuse erklären, deren Körpergewicht dauernd sank und die bei derselben Temperatur nach einigen Wochen bei vollständiger Abmagerung starben. Trotzdem überall in den gewöhnlichen Fettdepots des Körpers das Reservefett geschwunden war, enthielt die Leber dieser Tiere reichliche Fettmengen. Die Keimdrüsen ließen keine Spur von Regeneration beobachten. Sie waren vollständig degeneriert.

In diesen Fällen war eine Anpassung ebenfalls nicht eingetreten. Ein Absinken des Fettes in der Leber, ein Steigen der Körper- bzw. Hodengewichtskurve hatte nicht stattgefunden.

In weiteren Versuchen wurden nun Tiere beobachtet, die eine wesentlich langsamere Regeneration ihrer Organe aufwiesen, als bei anderen geschehen war. Hierbei war aber immer wieder deutlich, daß eine enge Parallelität der Vorgänge in den einzelnen Organen (Hoden, Leber, Milz) bestand.

Aus den Resultaten der Experimente konnte mit Sicherheit gefolgert werden, daß nur dann eine Regeneration der Hoden stattfindet, wenn der übrige Körper schon angepaßt ist. Die Keimdrüsen waren dann abhängig vom Zustand des Gesamtkörpers, so daß wir auch annehmen müssen, daß bei Schädigungen der Keimdrüsen immer auch am übrigen Körper sich Veränderungen finden werden, auf die aber bisher nur selten geachtet worden ist.

In obigen Ausführungen habe ich betont, daß mit dem Absinken des Leberfettes das Körpergewicht steigt, und eine Anpassung eingetreten ist, wenn kein überschüssiges Fett in der Leber mehr nachweisbar ist.

Dies trifft nun eigentlich nur für die Männchen zu. Die Weibchen verhalten sich etwas anders, obwohl es sich hier nicht um einen prinzipiellen Unterschied handelt, wie es anfangs scheinen möchte.

Die Weibchen nehmen in gleicher Weise wie die Männchen in der Hitze an Gewicht ab, und nach einer gewissen Zeit findet eine Zunahme statt. Dabei wird aber das Anfangsgewicht meist bedeutend überschritten, so kam bei unsren Versuchen ein Tier zur Beobachtung, das bei einem 174tägigen Aufenthalt in der Hitze von 37° C ein Schlachtwieght von 29 g aufwies, während 20—22 g für ein Weibchen schon ein hohes Gewicht darstellt. Zuerst nahmen wir an, daß das Tier tragend sei, da in diesem Falle noch ein graues Männchen in dem gleichen Behälter gehalten wurde. Bei der Sektion stellte es sich jedoch heraus, daß dem nicht der Fall war. Die Gewichtszunahme war durch Ansammlung großer Mengen von Fett im Subperitoneum und in der Gegend des Ovars erfolgt.

Die Leber war schon makroskopisch deutlich gelblich gefärbt; mikroskopisch fand sich reichliches Fett, besonders in Form von zusammengeflossenen großen Tropfen an der Peripherie des Läppchens.

In diesem Fall war trotz Zunahme des Gewichtes eine Zunahme des Leberfettes eingetreten. Auf die Deutung dieses Befundes komme ich in der Besprechung der Ergebnisse zurück. Die Eierstücke dieses Tieres waren vollständig zurückgebildet; sie enthielten nur atretische, aber keine reifenden Follikel.

Die bisherigen Veränderungen bezogen sich auf das Studium der mikroskopischen Befunde. Von dem makroskopischen Bild läßt sich bei den von mir beobachteten Fällen nur wenig sagen. Die Fettinfiltration muß schon sehr stark sein, um zu makroskopisch erkennbaren Veränderungen zu führen. Formveränderungen besonderer Art vermißte ich; ebenfalls Verdickungen der Kapsel, wie sie von *Romeis*^{29 a)} bei Hitzetieren gefunden wurden.

Besprechung der Befunde.

Ehe ich auf die Erklärung der experimentellen Leberveränderungen zu sprechen komme, muß ich zunächst kurz die Hauptresultate der wenigen Arbeiten anführen, die die Hitzewirkung am Organismus zum Gegenstand ihrer Untersuchungen haben. Ich lasse hier, wie anfangs erwähnt, diejenigen Versuche außer acht, bei denen abnorm hohe Außen-temperaturen angewandt wurden, da natürlich hierbei die Versuche nur kurze Zeit dauerten. Die Tiere konnten sich nicht anpassen und

gingen unter verschiedenen Symptomen, wie Konvulsionen, schneller angestrengter Atmung bald zugrunde. Nur selten sind die Organe genau histologisch untersucht worden. Meist werden nur makroskopische Befunde mitgeteilt. Zur Orientierung möchte ich für die hier außer acht gelassenen Arbeiten auf die vorzügliche Darstellung von *Marchand*²⁰⁾ verweisen.

Als erste der für uns in Betracht kommenden Arbeiten ist die von *Zwaschkewitsch*⁴⁵⁾ zu nennen.

Zu seinen Versuchen benutzte er Kaninchen und junge Hunde. Die Tiere brachte er in einen Wärmeofen aus Blech von der Größe 56 : 42 : 36 cm. Zur Ventilation dienten mehrere kleine Öffnungen in der Vorderwand und der Decke des Behälters. Als Anfangstemperatur benutzte er durchschnittlich 33° C., 2 mal 37—38° C. Erst nach einigen Tagen steigerte er auf 38—39°. Diese Temperatur hielten die Tiere gewöhnlich 8 Tage, einmal sogar 19 Tage aus. Bemerkenswert sind die Angaben über die Anpassung der Tiere selbst. *Zwaschkewitsch*⁴⁵⁾ maß die Körpertemperatur der Versuchstiere und fand, daß diejenigen Individuen, die erst allmählich durch langsam ansteigende Temperaturen an die Hitze gewöhnt wurden, eine viel niedrigere Eigenwärme besaßen als diejenigen, die gleich in die hohe Außenwärme gebracht wurden.

Die Anpassung geht also bei allmäßlicher Gewöhnung schneller vorstatten als bei sofortiger Anwendung hoher Temperaturen, eine leicht zu erklärende und von anderen Autoren bestätigte Erscheinung. Außer einer Atrophie, hauptsächlich der Leber und des Herzens mit Verkleinerung und körnigen Trübungen ihrer Zellen erwähnt der Autor noch Verfettungen. Letztere wurden aber leider nur makroskopisch, nicht mikroskopisch bestimmt.

Wesentlich ausführlichere Angaben über die Veränderungen der Organe in der Hitze gibt *Litten*¹⁸⁾.

Zu seinen Versuchen benutzte er ausgewachsene Meerschweinchen, die den Eingriff am längsten überstehen sollen und auch sonst wegen ihrer geringen Größe gut zu solchen Versuchen geeignet sind. Ferner sind diese Tiere vor anderen zu bevorzugen, weil sie normalerweise wenig Fett in ihren Organen enthalten, im Gegensatz zu Kaninchen und Hund. Jüngere Tiere zu nehmen ist beim Meerschweinchen wegen der im Jugendzustand physiologischerweise vorkommenden Fettleber nicht möglich.

*Litten*¹⁸⁾ sperrte die Tiere in einen Wärmekasten von 27 zu 22 cm bei einer Temperatur von 36—37° ein. Er gibt jedoch auch an, daß man in einem gut ventilirten Raum die Tiere auch bis 39 oder gar 40° gut einige Tage halten könne. Die Tiere wurden sofort, nachdem sie gestorben waren, untersucht; ob auch lebend-frisches Material verwandt wurde, hat er nicht erwähnt.

Als ständige Erscheinung fand nun *Litten* an den Leichen überhitzter Tiere Verfettungen, die frühestens nach 36 Stunden auftreten und „je nach der Länge der Versuchsdauer ganz exzessive Grade erreichten“. Die Reihenfolge, in der die Organe des Körpers verfetten, war eine ziemlich gleichmäßige. Die Leber bot zuerst Zeichen der Verfettung, nach ihr verfettete das Herz und die Nieren (2—3 Tage), zum Teil das Herz schon etwas früher. Sodann trat Verfettung in der quergestreiften Muskulatur auf, wobei die der Respiration dienenden Muskeln wie Zwerchfell und Zwischenrippenmuskeln bei weitem eher als die übrigen

quergestreiften Muskeln entarteten; oft waren die Atemmuskeln mit dem Herzen zusammengetroffen. Auf die Einzelheiten soll hier nicht näher eingegangen werden.

Die Verfettung der Leber eines Tieres, das 128 Stunden in der Hitze gewesen war, schildert er wie folgt: „Alle Zellen des Acinus waren meist mit einem sehr großen Tropfen erfüllt, so daß die Kerne dadurch fast verdeckt waren.“ Eine deutliche zentrale oder periphere Fettleber hat er nicht beschrieben.

Die längste Zeit, die die Tiere in der Hitze verbringen konnten, war 5—6 Tage. Nach dieser Zeit waren die Veränderungen am typischsten ausgeprägt.

Während des Versuches ließ er die Tiere hungern, entsprechend magerten diese ab; jedoch war die Abmagerung stärker als bei Tieren, die bei gewöhnlicher Außentemperatur hungrigten.

Um dem Wesen der von ihm beobachteten Verfettung näher zu kommen, nahm er Stoffwechseluntersuchungen vor. Hierbei kam er zu denselben Schlüssen, wie *Sanders-Ezen*¹³⁾, daß nämlich durch die Erhöhung der Außentemperatur die Kohlensäureausscheidung abnimmt. Es findet also eine geringere Oxydation statt. Eine Vermehrung der Kohlensäure sah er niemals. Die Verminderung betrug in vielen Fällen bis zu 50% der normalen Werte und darüber.

Litten faßte, dem damaligen Stand der physiologischen Chemie folgend, und auf Grund der Versuche von *Voit* und *Pettenkofer*^{26a)} die Verfettung als eine fettige, parenchymatöse Degeneration auf; es sollte sich Eiweiß bzw. Protoplasma in Fett verwandeln. Diese Deutung ist falsch, denn die Auslegung der von *Voit* und *Pettenkofer* unternommenen Versuche hat sich als unrichtig erwiesen.

*Nasaroff*²⁴⁾ arbeitete mit relativ hohen Temperaturen (nie unter 41° C); die Tiere blieben nur einige Stunden am Leben. Verfettungen werden nicht erwähnt.

*Naunyn*²³⁾ hielt seine Versuchstiere in einem Behälter bei einer Lufttemperatur von 35—40° C. Hierbei konnte er sie bis zu 13 Tagen am Leben erhalten. Die Körpertemperatur der Tiere stieg auf 41,5—42° C, kurze Zeit auch auf 43°. Einmal untersuchte er die Organe mikroskopisch und fand sie sämtlich normal; nur die Nierenepithelien etwas trübe, jedoch ohne sichtbare Verfettung. Hierdurch wurde der Autor zu dem Schluß verführt, daß nur Überhitzungen über 43° für Säuger tödlich seien, und zwar infolge „der Entwicklung der Wärmestarre, daß dagegen die Steigerungen der Eigenwärme zwischen 41 und 42° C schwankend und gelegentlich weiter hinaus bis selbst 43° unschädlich sind“.

Inwiefern ein solcher Ausspruch auf Grund einer mikroskopischen Untersuchung gerechtfertigt ist, bleibe dahingestellt. Eine größere Bedeutung kann jedenfalls seinen Angaben nicht beigemessen werden.

*Werhowsky*⁴⁴⁾ benutzte für seine Untersuchungen Kaninchen, die er in einem Brutapparat von 66 : 50 : 44 cm Größe unterbrachte. Die Ventilation war gut. Zu Anfang der Versuche war die Lufttemperatur nie über 37° C. Nach einigen Tagen steigerte er von 37° unter Vermeidung plötzlicher Schwankungen, jedoch nie über 41°.

Trotz reichlicher Nahrungs- bzw. Flüssigkeitsaufnahme magerten die Tiere durchweg ab.

In den sechs Versuchen, die 29, 9, 27, 2 und 10 Tage dauerten, hat er hauptsächlich Blutuntersuchungen ausgeführt. Seine Resultate der Hitzewirkung auf das Blut faßt er zusammen und sagt:

1. es tritt ein bedeutender Verlust an Hämoglobin auf,
2. es vermindern sich die roten Blutkörperchen,
3. die Leukocyten sind entweder vermehrt oder vermindert,
4. das Blut wird älter,
5. die Neubildung geht langsamer vor sich,
6. die Zerstörung geht rasch.

Speziell an der Leber fiel ihm folgendes auf: Nach dem Blut schien ihm dieses Organ ganz besonders betroffen. An den Hitzelebern fand er Fett, jedoch keine Zell- und Kerndegenerationen.

*Cesa-Bianchi*⁸⁾ wollte in seinen Hitzeversuchen, in denen weiße Mäuse verwandt wurden, hauptsächlich die Entscheidung treffen, ob sich eine sogenannte endogene Fettbildung mikroskopisch nachweisen lässt, besonders bei Anwendung von Mitteln, die eine rasche Verfettung gewisser Organe zur Folge haben. Von den vielen Mitteln, Fettleber zu erzielen, verwandte er Phosphor, Chloroform, Arsenik, Alkohol, Phlorrhizin, Oleum pulegii und schließlich erhöhte Außenwärme. Bei Fütterung mit Phosphor erzeugte er chronische und akute Formen. Bei dieser konnte er eine deutliche periphere Fettleber hervorbringen; bei der chronischen Vergiftung war die Leber diffus verfettet. Kern- und Zelldegenerationen fanden sich nur bei der chronischen, nicht bei der akuten Vergiftung.

Bei der Überhitzung der Tiere wandte er die Rouxsche Kammer an bei Temperaturen von 35—40° C. Entsprechend der Höhe der Temperatur und der Länge der Versuche beobachtete er verschiedene Grade der Fettinfiltration. Abgesehen von schweren Verfettungen sollen die Kerne ihre Struktur beibehalten. Die Fettzunahme deutete er als Fettinfiltration und nicht als Degeneration. Eine Andeutung histologischer Art, die auf eine Umwandlung von Eiweiß in Fett hinwies, fand er nirgends deutlich vor.

Die Zusammenstellung der Versuchsergebnisse der Autoren zeigt, daß, wenn auch nur kurze Versuchsreihen vorliegen und die Tiere nicht durchgehends genau untersucht worden sind, allgemein bei der Hitzeinwirkung Verfettungen als hauptsächliche Veränderungen angegeben werden. Außer *Naunyn*²³⁾, der nur *ein* Exemplar seiner Versuchstiere untersuchte, konnten alle übrigen Untersucher, besonders bei Einwirkungen von mehreren Tagen, Verfettungen bestätigen.

Außer der Leber sind oft noch andere Organe, hauptsächlich Muskeln, Herz und Nieren genannt worden. Auf diese kann hier nicht näher eingegangen werden.

In den von mir angestellten Versuchen trat eine mit dem zweiten Tag deutliche Zunahme des normalen Fettgehaltes der Leber auf. Sie war nur mikroskopisch, nicht makroskopisch sichtbar. Es waren hierbei alle Teile der Leber gleichmäßig betroffen. Für die Fettuntersuchungen nahm ich immer aus verschiedenen Teilen des großen Organes kleine Stücke heraus. Ich habe mich hierbei bisher nicht überzeugen können, daß in verschiedenen Lappen das Fett in verschieden großer Menge aufttritt.

Ehe ich weiter auf die Verfettung eingehe, muß ich kurz die Frage nach der Fettinfiltration bzw. Degeneration entscheiden.

Man macht bekanntlich seit langem in der Pathologie zwischen Fettdegeneration und Infiltration einen Unterschied. Bei ersterem Prozeß

soll sich durch eine fettige Metamorphose aus Eiweiß Fett in der Zelle bilden. Dieser Vorgang wird auch als endogene Fettbildung bezeichnet; ihr setzt man die exogene gegenüber. Hier kommt das Fett von außen als solches in die Zelle hinein. Die Zelle wird mit Fett infiltriert.

Die Frage nach der Umwandlung von Eiweiß in Fett hat nun ferner Pathologen und Physiologen beschäftigt. Obwohl auf diese Frage sehr viel Mühe verwandt worden ist, ist doch eine endgültige Entscheidung noch nicht getroffen. Mikroskopisch läßt sich der Vorgang nicht verfolgen. *Cesa-Bianchi*⁸⁾ kam bei seinen Untersuchungen zu keinem Resultat. Die histologisch für eine Umwandlung von Eiweiß in Fett geltend gemachten Einzelheiten wies er als Kunstprodukte, die durch die Behandlung der Schnitte entstanden waren, zurück.

Auch von physiologisch-chemischer Seite scheint der Streit noch nicht als entschieden betrachtet zu werden; so schreibt *Abderhalden*¹⁾: die Frage nach der Umwandlung von Eiweiß in Fett sei noch nicht endgültig entschieden. „Die ganze Forschung über Verfettung, Fettwanderung und Fettinfiltrationen ist noch zur Zeit im Fluß.“

Vielelleicht ist auch eine reinliche Scheidung dieser theoretisch unterschiedenen zwei Arten der Fettbildung nicht deutlich zu machen; so gibt *Gierke*¹²⁾ in *Aschoffs Lehrbuch* an, daß eine Trennung nicht durchgehend möglich sei, da wir jetzt wissen, daß auch bei der degenerativen Verfettung Fett aus dem Saftstrom ausgenommen wird, und da andererseits eine direkte Entstehung von Fett aus Eiweiß im menschlichen und tierischen Körper nicht nachgewiesen werden konnte.

In unserer Untersuchung habe ich keine Andeutungen dafür gefunden, daß Eiweiß in Fett umgewandelt wird. Ich schließe mich hier *Cesa-Bianchi* an. Ich halte es überhaupt für unwahrscheinlich, bloß wenn man sich aus dem rein morphologischen Bild eine Anschauung macht, daß durch Zelldegeneration eine so rasche Anzahl von Fetttropfen in so kurzer Zeit gebildet werden kann. Wir hätten es dann mit einer Degeneration des größten Teiles der Zelle zu tun. Entsprechend müßten dann auch mehr Kerndegenerationen zu finden sein, was nicht der Fall ist. Die Art des Auftretens an der Peripherie des Leberläppchens, also dort, wo durch die Vena portae nachweislich vom Darm Fett in die Leber strömt, macht es wahrscheinlicher, daß das Fett von Teilen außerhalb der Leber kommt. Durch verschiedene neue Untersuchungen ist nämlich nachgewiesen [*Joannovics*¹⁶⁾], daß das im Darm resorbierte Fett nicht nur durch die Lymphbahnen fortgeführt, sondern auch durch das Blut der Vena portae der Leber direkt zugeführt wird.

Weiterhin sprechen besonders *Cesa-Bianchi*'s Versuche für die Auffassung des Fettes als Infiltrations- und nicht als Degenerationsfettes. Dieser Autor bediente sich hierbei ähnlicher Versuchsbedingungen, wie sie von *Athanasiu*⁵⁾ und *Taylor*⁴⁰⁾ angewandt wurden, um bei Phosphor

und ähnlichen Giften die Frage nach der Fettdegeneration oder Infiltration zu studieren.

Cesa-Bianchi⁸⁾ nahm statt gut genährten Mäusen Hungertiere und setzte diese der erhöhten Außentemperatur aus. Durch den Hunger waren die Tiere sehr fettarm geworden, und entsprechend zeigte sich in der Leber und anderen Organen nach Aufenthalt im Wärmeofen keine Spur von Fett.

Damit ist bewiesen, daß bei der durch Hitze bedingten Verfettung genau dieselben Verhältnisse vorliegen, wie bei der Phosphorvergiftung. Das Körperfett nimmt im ganzen nicht zu. Es wandert nur, soweit es in den Fettdepots vorhanden, in die Leber. Ist das Tier fettfrei bzw. fettarm, so kann keine Fettwanderung eintreten. Wir müssen also annehmen, daß die Leber das ihr zugeführte Fett nicht verbrennt. Dieser Mangel an Oxydationsfähigkeit bleibt noch zu erklären.

Hierbei kommen zwei Möglichkeiten in Betracht.

1. Zunächst ist auffallend, daß in der Hitze hauptsächlich dort Verfettungen zu verzeichnen sind, wo normalerweise ein regerer Stoffwechsel stattfindet. An diesen Stellen reger Zelltätigkeit liegen die Orte der stärksten Wärmebildung; hauptsächlich sind hierfür die Muskeln und die großen Drüsen des Körpers, insbesondere die Leber, zu nennen. Nun ist es sehr merkwürdig, daß gerade diese Stellen in der Hitze verfetten.

Diesen Zusammenhang hat man sich einfach so zu erklären, daß der Körper vom Wärmezentrums aus, sei es durch Nerven, sei es auf dem Umweg innersekretorischer Drüsen, die Oxydation hemmt.

Die Erhöhung der Außentemperatur bedingt also zunächst eine Erhöhung der Körpertemperatur; dies ist genauer durch *Przibram²⁸⁾* bekanntgeworden. Dieser Erhöhung setzt der Warmblüterorganismus seine Regulationseinrichtungen gegenüber. Das Wärmezentrums hindert die Oxydationen, und als weitere Folge sehen wir eine Infiltration von Fett an Stellen regeren Stoffwechsels, besonders in der Leber.

2. Es könnte nun noch eine andere Art der mangelnden Oxydationsfähigkeit des Körpers vorliegen. Diese ist noch nicht genauer berücksichtigt worden.

Wie aus vielen Beobachtungen des Blutes erhitzter Tiere hervorgeht, könnte das Blut selbst stark beschädigt sein, und die Erythrocyten wären zur Übertragung des Sauerstoffes nicht mehr in der Weise wie normale fähig.

Es sei gestattet, für diese Ansicht einige Daten aus der Literatur anzuführen.

M. Schultze^{34a)} und *Wertheim^{44a)}* zeigten den Zerfall roter Blutkörperchen bei hoher Temperatur. *Manassein^{19a)}* sah die Erythrocyten in der Hitze kleiner werden und konnte dies feststellen, wenn Frösche, Molche, Salamander und Hühner in einem erwärmten Raum eingebracht wurden.

Claude Bernard^{5a)} fand im Venenblut normaler Tiere 12—15% Sauerstoff; bei Tieren, die infolge hoher Temperatur zugrunde gegangen waren, nur 1—3% Sauerstoff.

*A. Schmidt*³²⁾ konnte im Herzblut von durch Hitze gestorbenen Meerschweinchen keinen Sauerstoff herstellen.

*Aristoff*³³⁾ beobachtete Zerstörung der roten Blutkörperchen bei Fröschen, die in 30—50° C Wasser gehalten wurden.

Die Befunde *Werhowskys*⁴⁴⁾ bestätigen ebenfalls starke Veränderungen des Kaninchenblutes bei Aufenthalt in der Hitze.

Genaue Studien über die morphologischen Veränderungen des Blutes durch Hitze stellte *P. Schmidt*³³⁾ an. Er wiederholte die *Gravitzschen* Überhitzungsversuche an Mäusen und erhielt eine basophile Körnelung der roten Blutkörperchen, also ähnlich wie bei der Malaria. Vor ihrem Auftreten sah dieser Forscher Vermehrung der polychromatophilen Blutkörperchen und eine solche der mit Manson-Lösung sich dunkelblau färbenden, normalerweise bei der Maus vorkommenden kleinen Kugel in den Erythrocyten.

Es würde zu weit führen, wollte ich noch weitere Beispiele aus der Literatur anführen; ganz zweifellos läßt sich aber aus der Zusammenstellung ersehen, daß die Hitze Veränderungen des Blutbildes hervorruft.

Neben der mangelnden Fähigkeit der Leberzellen, zugeführte Stoffe, insbesondere also Fett, zu verbrennen, kommt wohl noch eine Schädigung des Blutes selbst bei der Erklärung der Leberverfettung in Betracht. Auf die Morphologie des Blutes habe ich bisher nicht eingehen können; daß aber hier größere Veränderungen vor sich gehen können, läßt sich daraus ersehen, daß im Blut von Hitzetieren Erythroblasten auftreten und daß die Milz starke Umgestaltungen erfährt.

Zum Schluß der Ausführungen über die Verfettung der Leber möchte ich noch bemerken, daß die Fettinfiltration nicht auf Mangel an Sauerstoff in der Atemluft zurückgeführt werden darf. Man könnte zuerst an einen solchen Mangel denken bei einem längeren Aufenthalt in dem Wärmeofen.

Um diesen Einwand auszuschalten, habe ich einige Tiere in einen nicht geheizten Thermostaten bei fast vollkommen verschlossener Luftzufuhr gesetzt. Die Leber blieb in diesem Falle vollkommen normal. Fett trat nicht vermehrt auf.

Ein weiterer Versuch bestand darin, daß ein Tier über einer Wärmequelle von 36—38° C in einem Käfig gehalten wurde, der aus einem grobmaschigen Drahtgitter bestand. Hier hatte die Zimmerluft ungehindert Zutritt. Trotzdem trat deutliche Vermehrung des Leberfettes ein, so daß etwaiger Mangel an Sauerstoff nicht die Hauptursache der Verfettung ist.

Mit Ausnahme einiger Wiener Forscher (*Przibram, Steinach, Kammerer*) haben die bisherigen Untersucher ihre Tiere nicht längere Zeit in der erhöhten Temperatur halten können. Dadurch konnte die Frage nach der Anpassungsfähigkeit nicht näher untersucht werden.

Aus den Protokollen der meisten Autoren geht hervor, daß sie die Tiere durch die Überhitzung einbüßten. Dies lag wohl zum Teil daran, daß relativ große Tiere genommen wurden (Hunde, Kaninchen), denen in einem relativ engen Kasten die natürlichen Bedingungen nicht im entferntesten gegeben werden konnten. Je kleiner die Tiere und um so größer der Wärmebehälter, um so besser gestalten sich die Ergebnisse.

Im allgemeinen berichten die Untersucher über eine mit dem Fortgang der Hitzeeinwirkung mehr und mehr sich ausbildenden Fettleber. Die Fettinfiltration sollte also eine dauernde Zunahme erfahren.

Im Gegensatz hierzu sind wir zu anderen Ergebnissen gekommen. Nach einer anfänglichen und ziemlich raschen Fettinfiltration tritt am 5. bis 7. Tage eine Wendung ein. Das Fett schwindet gewöhnlich und sucht allmählich den Ausgangswert wieder zu erreichen.

Nach einer gewissen Schädigung, nach einem Abfallen des Gewichtes sucht der Körper die Ausgangsstellung vor Beginn des Versuches zu erreichen. Das Gewicht wird tatsächlich wieder erreicht, die Leber wird wieder fettarm, und wie *Stieve*³⁷⁾ zeigte, tritt auch in dem erst schwer beschädigten Hoden eine Regeneration, d. h. Spermatogenese ein. Wir dürfen also sagen, daß die Anpassung eine ziemlich vollständige ist.

Daß ein erwachsener Körper fähig ist, sich solchen großen Unterschieden der Temperatur anzupassen, ist ganz erstaunlich. Hierbei müssen wir allerdings in unseren Versuchen die Einschränkung machen, daß nur eigentlich die Männchen eine vollkommene Anpassung zeigen; die Weibchen haben sich unvollkommen angepaßt; denn nur die Männchen sind fortpflanzungsfähig, die Weibchen bleiben steril, und mit *P. Schmidl*³⁴⁾ ist erst ein Körper vollkommen angepaßt (in den Tropen akklimatisiert), wenn normale Fortpflanzung eintritt.

In Stadien der Entwicklung ist der Körper noch weit mehr fähig, sich anderen Bedingungen anzupassen; er ist noch plastischer. Als recht interessante Beispiele möchte ich in dieser Hinsicht die Versuche von *Davenport* und *Castle*¹⁰⁾ nennen. Sie fanden, daß Kaulquappen, die 28 Tage bei 25° C gehalten wurden, bei 43,5° C Hitzestarre zeigten. Bei den in 15° C gehaltenen trat diese schon bei 40° C ein. Diese erworbene Fähigkeit ging nicht gleich wieder verloren; sie ließ sich noch nachweisen, wenn die Tiere wieder in kälteres Wasser zurückgebracht wurden.

Durch veränderte Außentemperaturen werden auch innere Organe wachsender Individuen oft ganz erheblich umgestaltet, wie dies in ganz eindeutiger Weise *Doms*^{10a)} an der Leber und Niere junger Anurenlarven zeigen konnte.

Die Eigenschaft der Anpassung ist eine grundlegende und prinzipiell wichtige für die Änderung der Eigenschaften durch äußere Einflüsse. Sie ist ein Teil der Selbstregulation, von der *Roux*³⁰⁾ sagt: „Infolge des

steten Wechsels der äußeren Verhältnisse ist die Selbstregulation die Vorbedingung, das Wesen der Selbsterhaltung, der Erhaltung aus eigenen Kräften. Mit den Grenzen der Selbstregulation hat auch die Selbsterhaltung ihre Grenzen.“

In bezug auf die Fähigkeit der Veränderung der Eigenschaften sagt er weiter: „Der Organismus hat Selbstregulationen allgemeinsten Charakters, bei denen nach einiger Zeit des Verharrens in einer abweichenden Lage diese letztere im Mittelpunkt der Variationsbreite wirkt; und wenn die Abweichung immer nach einer Seite hin weiter fortgeht, so kann der neue Mittelpunkt viel seitwärts abliegen von dem Maximum der ursprünglichen Variationsbreite.“

Bei der Besprechung der Anpassung habe ich die Weibchen als meist nicht vollkommen angepaßt bezeichnet. Im Gegensatz zu den Hoden der Männchen tritt das Ovarium nicht wieder in Funktion. Die sich hier zum Teil noch bildenden Follikel erreichen nicht das Stadium der Reife bzw. des Platzens. Eine Ovulation findet in der Hitze nicht mehr statt. Wir stehen hier im Gegensatz zu *Przibram*, *Steinach* und *Kammerer*³⁵⁾, die allerdings bei Ratten bei 40° Temperatur noch Würfe erzielten. Diese Autoren gaben weiterhin an, daß sie bis zu 35° eine Vermehrung der Thecaluteinzellen im Ovar gefunden hätten, ohne Behinderung der Reifung normaler Follikel. Die Unterschiede erklären sich vielleicht daraus, daß die Autoren die Tiere zum Teil von Jugend auf in der Hitze gehalten hatten, während in den hier beschriebenen Versuchen nur ausgewachsene Tiere verwandt wurden.

Die erwachsenen Mäuseweibchen sind also in bezug auf die Keimdrüsen sehr empfindlich. Dies steht in Einklang mit anderen Beobachtungen, die von *Stieve*³⁶⁾ durch experimentelle Beeinflussung des Ovars gewonnen worden sind. Im allgemeinen können die Ovarien als wesentlich empfindlicher als die Hoden bezeichnet werden. Infolge der fehlenden Ovarialfunktion tritt nun bei längerem Aufenthalt in der Hitze eine Erscheinung auf, wie sie sonst auch bei Kastraten erfolgt. Das Tier setzt an gewissen Stellen des Körpers beträchtliche Mengen von Fett an. Bei Untersuchung der Leber war diese reichlich mit Fett infiltriert.

Inwieweit auch bei den gewöhnlichen Kastraten Verfettung der Leber vorkommt, dafür habe ich bisher keine Anhaltspunkte gefunden [*Biedl*⁶⁾].

Die Fettleber des durch Hitze kastrierten angepaßten Weibchens ist nun nicht ohne weiteres auf die Hitze selbst zu beziehen. Sie ist erst entstanden auf dem Umwege des Ausfalls der Ovarialfunktion, ist also eher als sekundäre Kastratenfettleber zu bezeichnen. Ob sich auch noch andere Organe innersekretorischer Art bei der Hitze verändert haben, müssen weitere Untersuchungen lehren. Die Fettinfiltration der

Leber bei den weiblichen Hitzekastraten ist natürlich auch durch eine mangelnde Oxydationsfähigkeit des Körpers bedingt. Die Dinge liegen aber hier ganz anders als bei der einfachen Hitzeleber.

Die gleich nach Beginn der Hitzeeinwirkung einsetzende Verfettung der Leber zeigt eine Zu- und Abnahme. Bei sich gut anpassenden Tieren hat sie am 5. Tag ihren Höhepunkt erreicht. Sie ist bedingt durch Hemmung oxydativer Prozesse in der Leber, wodurch der Körper sich vor einer weiteren Temperaturerhöhung schützt. Hierbei spielt vielleicht noch die durch Schädigung des Blutes gehemmte Gewebsatmung eine weitere Rolle. Im allgemeinen müssen wir also diese erste Verfettung als einen Schutz gegen Überhitzung betrachten, der vom Wärmezentrum reguliert wird. Ganz anders liegen die Dinge bei den Kastraten. Hier tritt die Fettleber sekundär nach der ersten Verfettung auf, wenn die Ovarien infolge Hitzeschädigungen nicht mehr funktionstüchtig sind. Der mangelnde Ausfall der weiblichen Keimdrüsen bedingt einen allgemeinen Fettansatz, wie wir ihn auch sonst bei fehlender Ovarialfunktion in der Gravidität und besonders in der Zeit nach dem Klimakterium beim menschlichen Weib sehen. Als Ursache dieser Kastrationsverfettung müssen wir eine Oxydationshemmung annehmen, die ihren Grund in einer Schädigung des Komplexes verschiedener innersekretorischer Organe hat.

Zuletzt muß ich auch noch auf einige Befunde eingehen, die die De- und Regeneration betreffen. Ich habe oben erwähnt, daß mit der Fettinfiltration recht erhebliche Schädigungen der Zellen bzw. zunächst der Zellkerne eintreten. Die Schädigungen lassen sich aus der in den Zellen selbst enthaltenen Fettmengen erklären. Durch die sich ansammelnden Fetttropfen werden die Kerne gedellt und beiseitegedrängt. Bei einigen folgt auf die Gestaltveränderung eine Degeneration. Von anderen wird die runde Gestalt wieder angenommen, sobald weniger Fett in der Leber ist.

Bei Beobachtung der Kerndeformation im einzelnen scheint mir, daß die Fetttropfen durch den erhöhten Druck, den sie ausüben, die Dellung rein mechanisch ausführen.

Ähnliche Vorgänge habe ich^{13, 14)} im Corpus luteum der Dohle und bei der Leber einer Mastgans beschrieben.

Ob nun auch noch außer der durch Verunstaltung bedingten Degeneration eine Schädigung der Kerne durch die Hitze selbst stattfindet, ist schwer zu sagen.

Es wäre dann denkbar, daß die Kerndegeneration zweierlei Ursachen hat, einmal eine mechanische, zweitens eine thermische. Wissen wir doch, daß schon normalerweise das Blut der Pfortader höher temperiert ist als das der Vena cava inferior.

Die Art der Regeneration ist oben näher beschrieben worden. Ich stimme hierin mit Ribbert²⁹⁾ überein, der die Leber vom Parenchym

und nicht wie *Meder*²⁴⁾ und *Marchand* von den Gallengängen regenerieren läßt.

Zusammenfassung.

Die Ergebnisse der vorstehenden Arbeit lassen sich im folgenden zusammenfassen:

Die Hausmaus (graue und weiße) kann sich bei einer Lufttemperatur von 37° C den veränderten Wärmebedingungen anpassen.

Das Männchen zeigt eine fast vollkommene, das Weibchen meist nur eine unvollkommene Anpassung; d. h. die Fortpflanzungsfähigkeit stellt sich nur bei ersterem wieder ein.

In der Art der Anpassung ließen sich viele individuelle Verschiedenheiten beobachten.

Die hauptsächlichsten Hitzeveränderungen der Leber bestehen in einer Zu- und Abnahme des Fettgehaltes.

Mit dem Einsetzen der Wärme findet eine rasche Zunahme des Fettgehaltes statt, die am 2. Tage deutlich, am 4. bis 5. Tage maximal ausgebildet ist.

Das Fett sammelt sich besonders an der Peripherie des Läppchens (peripherie Hitzeffettleber) an. Nach dem 5. Tage tritt bei Tieren, die sich an die hohe Eigenwärme gewöhnt haben, eine Abnahme des Fettes ein.

Das Fett ist hauptsächlich Infiltrationsfett.

Infolge der Fettinfiltration erleiden die Leberkerne Deformationen, einzelne degenerieren. Zelldegenerationen sind relativ selten.

Die Riesenzellen, die während der Hitzeeinwirkung im Leberparenchym auftreten, lassen sich von verschleppten Zellen der Milzpulpa ableiten.

Blutbildung findet in der Hitzeleber nicht statt.

Die Fettinfiltration ist durch mangelnde Fähigkeit zu oxydieren bedingt.

Bei einem Vergleich der gleichzeitig in anderen Organen stattfindenden Vorgänge ließ sich erkennen, daß die Leber eher als der Hoden zur Norm zurückkehrt und daß erst auf Grund eines regenerierten Allgemeinkörpers die Keimdrüsen ihre Funktion aufnehmen.

Die Weibchen werden zumeist infolge der Hitzeeinwirkung dauernd steril und bekommen sekundär eine Kastratenfettleber.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Abderhalden, E.*, Lehrbuch der Physiologischen Chemie. 4. Aufl. 1920. Wien. — ²⁾ *Abegg*, Zeitschr. f. Elektrochemie 1905. — ³⁾ *Aristoff*, Arch. Weterinomich. Naouk 1881, 6. (Russisch.) — ⁴⁾ *Aschoff, L.*, Pathologische Anatomie, 1. Bd. Allgemeiner Teil. Jena 1913. — ⁵⁾ *Athanasiu, E.*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **74**. 1899. — ^{5a)} *Bernard, Cl.*, Leçons sur la chaleur animale. Paris 1876.

- ⁶⁾ *Biedl, A.*, Innere Sekretion, 2. Teil, 3. Aufl. 1916. — ⁷⁾ *Cavazzani*, Arch. di fisiol. **8**. 1911. — ⁸⁾ *Cesa-Bianchi, D.*, Beobachtungen und experimentelle Untersuchungen über die fettige Degeneration und die Myelin-Degeneration. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **3**. 1909. — ⁹⁾ *Cohen*, Vorlesungen über physikalische Chemie 1901. — ¹⁰⁾ *Davenport, C. B.* und *Castle, W. E.*, Studies in Morphogenesis 3. On the Acclimatization of Organisms to High Temperatures. Arch. f. Entwicklungsmech. der Organismen. 2. 1896. — ^{10a)} *Doms, H.*, Über den Einfluß der Temperatur auf Wachstum und Differenzierung der Organe während der Entwicklung von *Rana esculenta*. Arch. f. mikroskop. Anat. **87**, Abt. 1. 1916. — ¹¹⁾ *Genersig*, Monatsschr. f. Kinderheilk. **10**. 1910. — ¹²⁾ *Gierke, E.*, In Aschoffs Lehrbuch, Störungen des Stoffwechsels. — ¹³⁾ *Hett, J.*, Das Corpus luteum der Vögel. Verhandl. d. anatom. Gesellsch. zu Erlangen 1922. — ¹⁴⁾ *Hett, J.*, Das Corpus luteum der Dohle (*Colaeus monedula*). Arch. f. mikroskop. Anat. **97**. 1923. — ¹⁵⁾ *Hett, J.*, Der Einfluß höherer Außentemperatur auf Leber und Milz der Hausmaus. Verhandl. der anat. Gesellsch. zu Heidelberg 1923. — ¹⁶⁾ *Joannovics, G.* und *Pick, E. P.*, Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Leber bei der Fettresorption unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Verhandl. d. dtsch. pathol. Gesellsch. 14. Tagung. 1910. Erlangen. — ¹⁷⁾ *Leichtentritt, B.*, Die Wärmeregulation neugeborener Säugetiere und Vögel. Zeitschr. f. Biol. **69**. 1919, N. F. **51**. — ¹⁸⁾ *Litten, M.*, Über die Einwirkung erhöhter Temperaturen auf den Organismus. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **70**. 1877. — ¹⁹⁾ *Loeb, J.*, Über künstliche Umwandlung positiv heliotropischer Tiere in negativ heliotropische und umgekehrt. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **54**. — ^{19a)} *Manassein*, Zentralbl. f. med. Wiss. 1871. — ²⁰⁾ *Marchand, F.*, In Krehl-Marchand, Handb. d. Allgem. Pathol. **1**, Kap. 2. Die thermischen Krankheitsursachen. Leipzig 1908. — ²¹⁾ *Meder*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **17**. — ²²⁾ *Mendelsohn*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **3**. 1912. — ²³⁾ *Naunyn*, Kritisches und Experimentelles zur Lehre vom Fieber und von der Kaltwasserbehandlung. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. **23**. — ²⁴⁾ *Nassaroff*, Über die Bedeutung der künstlich hervorgerufenen Schwankungen seiner Temperatur auf den Organismus. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1870 (Russisch). — ²⁵⁾ *Pembrey, S. M.*, *Gordan, W. H.* und *Warren, R.*, On the Response of the Chick before and after Hatching to Changes of the external Temperature. Journ. of physiol. **17**. 1895. — ²⁶⁾ *Pembrey, S. M.*, *Gordan, W. H.* und *Warren, R.*, Journ. of physiol. **18**. 1896. — ^{26a)} *Pettenkofer, M.* und *Voit, C.*, Liebigs Ann. d. Chem. **57**. — ²⁷⁾ *Pflüger*, Über die physiologische Verbrennung in den lebendigen Organismen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **10**. — ²⁸⁾ *Przibram, H.*, Die Umwelt des Keimplasmas VI. Direkte Temperaturabhängigkeit der Körperwärme bei Ratten (*Mus decumanus* und *M. ratus*). Arch. f. Entwicklungsmech. der Organismen. **43**. 1918. — ²⁹⁾ *Ribbert, A.*, Zur Regeneration der Leber und Niere. Arch. f. Entwicklungsmech. der Organismen. **18**. 1904. — ^{29a)} *Romeis*, Verhandl. der Anat. Gesellsch. zu Heidelberg 1923. Diskussionsbemerkung zu Vortrag *Hett*. — ³⁰⁾ *Roux, W.*, Abhandl. der Entwicklungsmechanik **1**. Leipzig 1895. — ³¹⁾ *Sanders-Ezn*, Sächsischer Akademischer Sitzungsbericht der Mathematisch-Physikalischen Klasse. 1867. — ³²⁾ *Schmidt, A.*, Über die Dissoziation des Sauerstoffhämoglobins im lebenden Organismus. Jena 1876. — ³³⁾ *Schmidt, P.*, Experimentelle Beiträge zur Pathologie des Blutes. Jena 1902. — ³⁴⁾ *Schmidt, P.*, Über die Anpassungsfähigkeit der weißen Rasse an das Tropenklima. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **14**. 1910. — ^{34a)} *Schultze, M.*, Arch. f. mikroskop. Anat. **1**. — ³⁵⁾ *Steinach, E.* und *Kammerer*, Klima und Mannbarkeit. Arch. f. Entwicklungsmech. der Organismen. **46**. 1920. — ³⁶⁾ *Stieve, H.*, Über experimentell durch veränderte äußere Bedingungen hervorgerufene Rückbildungerscheinungen am Eierstock des Haushuhnes (*Gallus domesticus*). Arch. f. Entwicklungsmech. der Organismen. **44**. 1918. — ³⁷⁾ *Stieve, H.*, Der Einfluß höherer Außentemperatur auf die Keimdrüsen der

Hausmaus. Verhandl. der anat. Gesellsch. zu Heidelberg 1923. — ³⁸⁾ *Stieve, H.*, Untersuchungen über die Wechselbeziehungen zwischen Gesamtkörper und Keimdrüsen. 2. Teil. Arch. f. mikroskop. Anat. **98**. — ³⁹⁾ *Straßburger, E.*, Wirkung des Lichtes und der Wärme auf Schwärmsporen. Jena 1878. — ⁴⁰⁾ *Taylor*, Journ. of exp. med. **4**. 1899. — ⁴¹⁾ *Tigerstedt*, In Wintersteins Vergleichender Physiologie, **3**, 2. Hälfte, S. 56. — ⁴²⁾ *Van 't Hoff*, Vorlesungen über theoretische und physikalische Chemie. 2. Aufl. Braunschweig 1901. — ⁴³⁾ *Verworn, M.*, Allgemeine Physiologie. Jena 1922. — ⁴⁴⁾ *Werhowsky, B.*, Untersuchungen über die Wirkung erhöhter Eigenwärme auf den Organismus. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **18**. 1895. — ^{44a)} *Wertheim*, Wochensbl. d. Gesellsch. d. Ärzte zu Wien 1868. — ⁴⁵⁾ *Zwaschkewitsch*, Über die anatomisch-pathologischen Veränderungen der parenchymatösen Organe unter dem Einfluß der hohen Temperaturen. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1870 (russisch).
