

(Aus dem Pathologischen Institut des Krankenhauses Neukölln-Berlin [Prosektor:
Dr. H. Ehlers].)

Das Verhalten der Fett- und Lipoidsubstanzen in der Leber bei Vergiftungen.

Von

Dr. Else Petri,

Assistentin des Institutes.

(Eingegangen am 1. Februar 1924.)

Angeregt durch die Befunde, die sich mir im Verlaufe der histochemischen Prüfungen der Leber bei Phosphorvergiftung und akuter Leberatrophie ergaben, soll in folgendem der Versuch gemacht werden, auf Grund histochemischer Reaktionen zu einem Einblick in den Fett- resp. Lipoidstoffwechsel der Leberzelle unter dem Einfluß verschiedener, mit Vorliebe das Leberzellprotoplasma angreifender Gifte zu kommen. In den Kreis der Betrachtungen werden im wesentlichen nur die Wirkungen exogener, chemisch differenter Stoffe gezogen, die ich, ohngeachtet der noch ausstehenden genauen Charakterisierung und chemischen Analyse der Pilzgifte, in eine Gruppe zusammenfassen möchte mit Hinblick auf eine gewisse Einheitlichkeit in ihrer an der Endwirkung meßbaren Wirkungsweise. Es sind dies die Pilzgifte, insbesondere die Toxine der Amanitaarten, Chloroform, Phosphor und vielleicht noch Arsen. Sie alle verursachen in ihrem vornehmsten Erfolgsorgan, der Leber, mehr oder weniger schwere Zellschädigung mit folgender Fettinfiltration resp. -degeneration und Zellzerfall, Parenchymveränderungen und Gewebsumbau in allen Stadien bis zu den bekannten Bildern der akuten oder subakuten Leberatrophie. Dieser unter dem Einfluß der genannten Gifte zustandegekommene Leberab- und Umbau ist zu wiederholten Malen in der Literatur beschrieben worden. Ich kann es mir daher ersparen, auf das rein morphologische Verhalten der Leber näher einzugehen, und mich mit einer kurzen Schilderung des jeweiligen Stadiums der Veränderung, soweit es zum Verständnis meiner Untersuchungen notwendig ist, begnügen.

In den Veröffentlichungen über die durch Toxine — der Begriff hier im weitesten Sinne gefaßt — verursachten pathologisch-anatomischen Veränderungen in der Leber finden sich meines Wissens, mit Ausnahme kurzer Notizen bei *Kawamura* (Phosphorvergiftung) und *Liefmann*

(akute Leberatrophie) und ausführlicheren Berichten von *Salvioli* und *Sachetta* (Phosphorvergiftung bei Hungertieren) und *M. B. Schmidt* (Stoffwechselvorgänge bei der akuten Leberatrophie), stets nur Angaben über Menge, Lokalisation, Morphologie evtl. noch physikalisches Verhalten, nicht aber über die Art der abgelagerten Fettsubstanzen; doch wurden rein chemische Analysen, besonders bei Phosphorvergiftung, verschiedentlich versucht (*Heffter*, *Waldvogel*, *Meinertz*, *Mansfeld*, *Jastrowitz*, *Feigl*, *Joannovicz* und *Pick*, *Sahl*). Wenn diese bisher noch keine einheitlichen und sicheren Ergebnisse lieferten, so kann dies im Hinblick auf die vielen noch ungelösten Fragen und Schwierigkeiten in der Erforschung der Fett- und Lipoidsubstanzen nicht erstaunen.

Dank der Liebenswürdigkeit der Herren Prof. *Max Koch* (Krankenhaus am Urban, Berlin) und Prof. *Walter Koch* (Kriegspathologische Sammlung, Berlin) war ich in der Lage, an reichem Material, das noch durch Fälle aus dem hiesigen Institut ergänzt wurde, die beabsichtigten Prüfungen vorzunehmen. Untersucht wurden 13 Fälle von Pilzvergiftung (*Amanita*, *Morchel*, *Lorchel*), 4 Fälle von Chloroform-, 2 Fälle von Phosphor-, 1 Fall von fraglicher Arsenvergiftung. Hierzu kam noch ein nicht mit Sicherheit zu deutender Fall, bei dem die Frage exogene oder endogene Intoxikation (Gravidität?) nicht entschieden werden konnte.

Das zum größten Teil in Formalin konservierte Material wurde in Gefrierschnitten mit Hämatox.-Eosin, nach *v. Gieson*, mit Sudan, Nilblausulfat, Neutralrot, Karbolfuchsin, ferner nach den Methoden von *Giaccio*, *Smith-Dietrich*, *Fischler* behandelt. Dünne Schnitte wurden in Glycerin unter dem Polarisationsmikroskop untersucht.

A. Pilzvergiftungen.

I. M. B., Krankenschwester. Tod nach 3 Tagen. Guter Ernährungszustand. Amanitavergiftung?

Leberstruktur gut erhalten. Zellprotoplasma körnig, Kerne bezirksweise schlechter gefärbt. Die meisten Leberzellen maximal vakuolisiert, daneben solche mit wabiger Protoplasmastruktur. In dem nicht vermehrten Bindegewebe spärliche Rundzelleninfiltrate.

Sudan: Diffuse maximale Reaktion, großtropfig bis granulär, den Protoplastavakuolen entsprechend. Die dunkelorange bis leuchtend rotgefärbten Substanzen sind so massig, daß sie in vielen Zellen den Kern überdecken. Vereinzelt dunkelrote Hüllen um orangefarbene Tropfen.

Nilblausulfat: Die Färbung entspricht der Sudanreaktion fast an Stärke. Es zeigen sich diffus leuchtend rosa gefärbte Tropfen, daneben spärlicher mattblaue.

Neutralrot: Keine Färbung.

Karbolfuchsin: Keine Reaktion.

Ciaccio: Ganz spärlich feinste rote Granula (Pigmentreaktion?).

Smith-Dietrich und *Fischler*: Negativ.

Beim Polarisieren ganz spärlich kleinste, z. T. amorphe, z. T. tropfenähnliche doppelbrechende Gebilde, in denen ein sicheres Kreuz nicht erkennbar.

II. N., 32jähr. Tischler. Tod nach 5 Tagen. Mittlerer Ernährungszustand. Lorchelvergiftung.

Ausgedehnte zentrale Teile mit beginnendem Zellzerfall; nur noch in der Peripherie schmale Bänder gut erhaltener Leberzellen. Dieselben zeigen trübes, körniges, mit Vakuolen durchsetztes Protoplasma. Geringe Bindegewebsvermehrung mit spärlichen, kleinzelligen Infiltraten in den zentralen Teilen.

Sudan: Massen dunkelorange-farbener, tropfig, halbmondförmig und spärlicher hüllenartig auftretender Substanzen in den erhaltenen Leberzellen; in den zentralen Teilen dagegen nur ganz spärlich granulär und staubförmig.

Nilblausulfat: In der Peripherie Tropfen von dunklem bis hellem Blau, dunkelblaue Hüllen um mattblaue Scheiben; im Zentrum in gleicher Weise, doch in ganz geringem Grade.

Neutralrot: Es treten die noch gut erhaltenen Bezirke durch starke Bräunlich-rotfärbung der intracellulären Tropfen deutlich hervor gegenüber den spärlichen Einlagerungen aufweisenden Teilen beginnender Zellerstörung. Die Substanzen, die stellenweise aus der Tropfenform wie in Klumpen zusammengesintert erscheinen, sind peripherisch stärker gefärbt, das Zentrum matter oder garnicht.

Carbolfuchsin: Hier spricht die Substanz weniger an: mäßig rotviolette Tropfen und Klumpen.

Ciaccio: Spärlich rot gefärbte Granula und vereinzelt Hüllen in den zerfallenden Teilen, in den erhaltenen Leberzellen nur Spuren.

Smith-Dietrich: Wenig blaugraue Tropfen und Tröpfchen, ganz vereinzelt Hüllen- und Halbmondformen in den Leberzellen, Spuren in den zerfallenden Zellgebilden.

Fischler: Diffus, ohne bestimmte Lokalisation, aber nur in den gut erhaltenen Zellen gelagerte blaugraue Tröpfchen, Klumpen, Hüllen und amorphe zerrissene Gebilde, in Lokalisation und Intensität den mit Neutralrot gefärbten Substanzen gleichend.

Beim *Polarisieren* spärlich zarte Nadeln und Nadelbüschel, kleinste tropfenartige und amorphe Gebilde, die z. T. ein Kreuz eben erkennen lassen.

III. A. P., 5. Nähere Angaben fehlen. Pilzart war nicht festzustellen.

Leberstruktur als solche nicht mehr erkennbar. Die Gesamtheit der Leberzellen aufs äußerste, nach der Peripherie hin in geringerem Maße vakuolisiert; das trübe, körnige Protoplasma zeigt peripherisch mehr wabigen Charakter. Das vermehrte interstitielle Bindegewebe ist diffus mit kleinzelligen Infiltraten durchsetzt. Bezirksweis zentrale Nekrosen in den Anfangsstadien. Ganz spärlich regenerative Wucherungen.

Sudan: Überwiegend dunkelorange, weniger dunkelrot gefärbte, die Zellvakuolen ausfüllende großtropfige bis granuläre, hüllenartige und klumpige Massen; daneben sehr viele heller und dunkler orangegefärbte Nadeln und Nadelklumpen. In den Nekrosen nur spärlich sudanophile Substanzen.

Nilblausulfat: Die Färbung entspricht der Reaktion mit Sudan an Stärke und Ausdehnung; Tropfen blau bis blaviolett, Nadeln zum größten Teil dunkelblau, z. T. sind die weißglänzenden Nadeln nur leichtbläulich oder überhaupt nicht angefärbt.

Neutralrot: Ergibt abgesehen von dem mehr bräunlichroten Farbton ein ähnliches Bild wie mit Sudan: mächtige Tropfen, Klumpen und Büschel von plumpen Nadeln, kleinere, weniger leuchtend gefärbte Tropfen, Hüllen- und Halbmondformen, daneben aus zerlicheren und kürzeren Nadeln gebildete Klumpen, die nur teilweise oder garnicht den Farbstoff angenommen haben.

Carbolfuchsin: ein dem Vorigen sehr ähnliches Bild.

Ciaccio: Diffus, herdweis stärker, in die gut erhaltenen Zellen gelagert spärlich körnige und feintropfige oder überwiegend in Hüllenform auftretende dunkelrote Massen. Die Tropfen füllen die Vakuolen gewöhnlich nicht völlig aus, sondern liegen innerhalb oder am Rande derselben.

Smith-Dietrich: Es zeigen sich weniger die tropfigen, als besonders die Substanzen in Nadelform grau bis blaugrau gefärbt.

Fischler: Ergibt kein einwandfreies Resultat. Man findet rotbraune, amorphe, klumpige Massen und grüngraue mit bräunlichem Hof, grüne und braune Nadelbüschel und Klumpen.

Beim *Polarisieren* reichlich doppelbrechende Stoffe amorph und in Nadeln, Tropfen und das charakteristische Kreuz aufweisenden Kugeln; die einzeln und in Büscheln liegenden großen, etwas plumpen Nadeln heben sich durch ihren starken gelblichen Glanz ab von den mattweiß glänzenden Kugeln und zierlichen nadelförmigen Gebilden.

IV. M. K., 30jähr. Kutscher. Angeblich Pfefferlinge und Steinpilze gegessen. Tod nach 5 Tagen. Mittlerer Ernährungszustand. Amanitavergiftung?

Das Leberparenchym ist bis auf Reste als solches kaum noch erkennbar infolge stärkster Vakuolisierung der einzelnen Zellen. Der überall noch gut gefärbte Kern ist an die Peripherie gedrängt. Starke Capillarinjektion, umschriebene Blutungen. Keine Nekrosen. In dem kaum vermehrten Bindegewebe herdweise kleinzellige Infiltrate.

Sudan: Diffus dunkelorange Tropfen, Tröpfchen und Granula; herdweise mehr dunkelroter Farbton.

Nilblausulfat: Die Reaktion entspricht an Stärke und Ausdehnung der mit Sudan. Diffus hell- und dunkelblaue, meist tröpfige Gebilde; daneben dunkelblaue Hüllen- und Halbmondformen mit hellblauen zentralen Scheiben. Reichlich gelbbläulich aufglänzende Nadeln.

Neutralrot: Bräunlich rot gefärbte Massen, in der Lagerung den sudanpositiven Substanzen entsprechend. Überwiegend große Tropfen, die einzelnen teilweise matter gefärbt. Nur wenig gefärbte Nadeln. Daneben noch ein Teil ungefärbter Vakuolen.

Carbolfuchsin: Ähnliches Bild wie soeben beschrieben. Dunkelblauer Farbton.

Ciaccio: Starke Reaktion, diffus orangerote Granula in den noch als Zellen anzusprechenden Gebilden; innerhalb und am Rande derselben, zuweilen der Zellmembran gleichsam in Halbmondform anliegend, finden sich gleichartige, z. T. zu Klumpen zusammengeballte granuläre Substanzen.

Smith-Dietrich: Diffus spärliche, mattgraublaue, überwiegend großtropfige Massen.

Fischler: Keine eindeutige Reaktion. Herdweis rotbraune und blaugüne Klumpen und Nadelbüschel mit braunrotem Hof.

Beim *Polarisieren* viel Nadeln, Nadelbüschel; auch nach dem Erwärmen nur vereinzelte Kugeln mit Kreuzfigur.

V. A. Sch., 21jähr. Steindrucker. Tod nach fast 4 Tagen. Guter Ernährungszustand. Amanitavergiftung?

Leberstruktur zerstört. Das zentrale Gewebe ist umgewandelt in ein großmaschiges Netz, dessen Fäden von noch erhaltenem, stark vakuolisiertem und komprimiertem Leberparenchym gebildet werden. In den Maschen des Netzes Zellreste und Kerne, die z. T. noch gut gefärbt. Peripherisch, die Läppchen fast gegeneinander abgrenzend, Nekrosen, durchsetzt mit kleinzelligen Infiltraten und Regenerationsherden. Vereinzelt Inseln von besser erhaltenem Parenchym. Starke Capillarinjektion, herdförmige Blutungen.

Sudan: Reichlich in den zentralen Teilen, spärlich in den Nekrosen orangefarbene bis dunkelrote Klumpen, Tropfen und Granula; spärlich hellorangefarbene Nadeln im Interstitium; die meisten Nadelbüschel bleiben ungefärbt.

Nilblausulfat: Hell- und dunkelblaue Gebilde, den sudanophilen Stoffen entsprechend. Die Nadeln werden deutlich einzeln und in Büscheln sichtbar, zeigen einen gelblichbläulichen, glänzenden Farbton.

Neutralrot: Reaktion wie bei Sudan; leuchtendrote Massen in großen Tropfen und Klumpen. Nadeln gelblich, ungefärbt.

Carbolfuchsin: Entsprechende Färbung.

Ciaccio: In den noch erhaltenen (oder regenerierten?) Zellgebilden ist das Zellprotoplasma bis auf kleine Lücken diffus durchsetzt mit orangeroten, überwiegend granulären Substanzen. Vereinzelt finden sich größere Tropfen, Hüllen und Halbmonde am Rande von Vakuolen.

Smith-Dietrich: Keine sichere Reaktion.

Fischler: Fragliche Reaktion; herdweis graugrüne amorphe Massen.

Beim *Polarisieren* Nadeln und Klumpen. Auch nach Erwärmen keine sicheren Kreuzfiguren.

VI. Protokoll nicht vorhanden. Akute Pilzvergiftung. Pilz?

Leberstruktur erhalten; Leberzellen durchgehend vakuolisiert. Kerne gut gefärbt. Keine nennenswerten Nekrosen. Ganz spärlich interstitielle Infiltrate.

Sudan: Diffus starke Reaktion. Die Leberzellen sind angefüllt mit überwiegend großtropfigen, dunkelorange-roten Massen. In Zellen und Zwischenräumen bräunlichrote Klumpen von Nadeln.

Nilblausulfat: Meist rosaviolette, große Tropfen, spärlicher mattblaue und weißlichblaue. Die Nadeln gelbbläulich aufglänzend.

Neutralrot und *Carbolfuchsin* ergeben keine Reaktion.

Ciaccio: Nicht nennenswerte Spuren.

Smith-Dietrich: Diffus spärlich ganz mattgraublaue Tropfen.

Fischler: Desgl.

Beim *Polarisieren* leuchtende Klumpen, feinste Nadeln und Büschel von solchen, kleinste Tropfen mit Kreuz nur nach Erwärmen.

VII. H. Sch., Feldweibel. Tod nach $2\frac{1}{2}$ Tagen. Sehr guter Ernährungszustand. Amanitavergiftung?

Leberstruktur schwer verändert. Leidlich erhaltene Leberzellinseln zwischen beginnenden und fortgeschritteneren Nekrosen, die zum größten Teil vom Zentrum ihren Ausgang nehmen. In den Nekrosen noch vereinzelt Parenchymzellen erkennbar. Leberzellen durchgehend vakuolisiert.

Sudan: Dunkelorange-farbene tropfige Massen jeder Größe in den gut erhaltenen Zellen, weniger und von granulärem Charakter in den Bezirken mit eben beginnender Nekrose.

Nilblausulfat: Hell- und dunkelblau, letzteres besonders die Granula. Viel dunkelblaue Hüllen um mattblaue Scheiben.

Neutralrot: Diffus tropfig-klumpige, hüllen- und schalenförmige, leuchtend bräunlichrot gefärbte Substanzen.

Carbolfuchsin: Die Substanzen verhalten sich entsprechend.

Ciaccio: Starke Reaktion. Überwiegend orangefarbene Hüllen, daneben kleine Tropfen und Granula, diffus lokalisiert in gut erhaltenen und zerfallenden, jedoch noch als solche zu erkennenden Leberzellen.

Smith-Dietrich: Starke Reaktion, diffus dunkelgraublaue Hüllen, Tropfen und Tröpfchen; die gleiche Lokalisation wie bei der Reaktion nach Ciaccio.

Fischler: Nur bezirksweise, besonders subcapsulär, vereinzelt schwarzgraue und blaugraue Tropfen mittlerer Größe.

Beim *Polarisieren* spärlich kleinste Kugeln mit Kreuzzeichnung; reichlicher glänzende, verschieden gestaltete Nadeln und amorphe Massen.

VIII. M. R., 23jähr. Grenadier. Krankheitsdauer nicht ermittelt. Mittlerer Ernährungszustand. Morchelvergiftung.

Strukturlose Lebertteile wechseln mit solchen, in denen die Zeichnung noch gut erkennbar. Die noch erhaltenen Bezirke weisen zentrale Nekrosen in den ersten Stadien auf, peripherisch Leberzellen mit gut gefärbtem Kern und vakuolisiertem Protoplasma. Zwischen den Zellbalken viel ungefärbte, weißglänzende Nadelbüschel.

Sudan: Leuchtendrotorange Tropfen in den Leberzellen, spärliche und nur granuläre Massen in den Bezirken mit beginnendem Zellerfall, jedoch auch hier im wesentlichen in noch als solchen erkennbaren Leberzellen. Die Nadelbüschel sind leicht gelblich angefärbt.

Nilblausulfat: Überwiegend dunkelblau bis dunkelblauviolett; die Granula dunkelblau; Nadeln gelbglänzend.

Neutralrot: Spärliche periphere Reaktion in Tropfen- und Hüllenform.

Carbolfuchsin: Nicht nennenswerte Reaktion.

Ciaccio: Die noch erhaltenen Zellen und Zelltrümmer innerhalb der beginnenden Nekrosen enthalten diffus tropfige und granuläre, hüllen- und halbmondförmige, leuchtend orangegefärbte Massen. Einzelne Zellen sind fast ausgefüllt, andere enthalten daneben noch Vakuolen.

Smith-Dietrich und *Fischler*: Keine Reaktion.

Beim *Polarisieren* leuchtende Klumpen, Büschel, Nadeln, amorphe Massen. Auch nach Erwärmung keine Kreuzbildung.

IX. M. W., 50jähr. russische Zivilfrau. Tod nach 3 Tagen. Schlechter Ernährungszustand. Amanitavergiftung.

In den verschiedenen Lebertteilen ein wechselndes Bild. Gut erhaltene Bezirke neben solchen, die Nekrosen im Beginn oder im weiteren Fortschritt zeigen. In einzelnen Partien kaum noch erkennbare Struktur. Die Zellbalken sind durch ödematöse Quellung auseinandergedrängt, die schlecht erhaltenen, jedoch noch als solche zu erkennenden Leberzellen weisen stärkste Vakuolisierung auf. Herdweis kleine inter- und intraacinäre Infiltrate, geringe Bindegewebsvermehrung, geringe Zellregeneration. Zwischen den Balken Haufen von Nadelbüscheln.

Sudan: Die Stärke der Reaktion wechselt in den verschiedenen Abschnitten: die besser erhaltenen weisen überwiegend kleintropfige bis granuläre Massen in Zentrum und Peripherie der Acini mit auffallender Aussparung der intermediären Zone auf. Im stärker veränderten Gewebe reichlich orangerote, meist peripherisch gelagerte Tropfen; in den im Beginn der Nekrose stehenden zentralen Teilen nur spärlich dunkelorange Granula; Nadelbüschel zum großen Teil schwach mitgefärbt.

Nilblausulfat: Tropfen rosa bis rosaviolett, daneben hell- und dunkelblaue, auch Hüllen und Scheiben. Die intercellulären Nadelbüschel bleiben ungefärbt, gelblichweiß aufleuchtend.

Neutralrot und *Carbolfuchsin*: Spärlich kleine Tropfen und Hüllen in umschriebenen Bezirken.

Ciaccio: Zunehmende Reaktion mit Zunahme der Gewebsveränderung: im Zentrum mehr orangefarbene Granula und Tropfen, in der Peripherie mehr Hüllen.

Smith-Dietrich: Keine Reaktion.

Fischler: Keine nennenswerte Reaktion.

Beim *Polarisieren* feinste weißglänzende Nadeln, amorphe Massen und Klumpen. Nach dem Erwärmen maulbeerförmige Kugeln, einzeln und in Massen; nur spärlich solche, in denen die Kreuzfiguren angedeutet.

X. I. W., 13jähr. russisches Mädchen. Tod nach 3 Tagen. Guter Ernährungszustand. Amanitavergiftung.

Das aus der Struktur noch erkennbare Lebergewebe im ganzen schlecht erhalten, ohne ausgesprochene Nekrosen. Zellprotoplasma schlecht gefärbt, strukturlos, mit Vakuolen durchsetzt. Kerne erhalten, wenig strukturiert und gefärbt. Geringe interlobuläre Infiltrate im etwas vermehrten Bindegewebe.

Sudan: Diffus gelagert leuchtend rot gefärbte große bis kleinste Tropfen. In der Peripherie überwiegen die großtropfigen, halbmond- und hüllenförmigen Massen.

Nilblausulfat: Die großen Tropfen leuchtend blau, die kleineren meist heller; dunkelblaue Hüllen um weißliche blaue Scheiben.

Neutralrot: Mattrosa Tropfen und Halbmonde.

Carbolfuchsin: Diffus rotlila klumpige Massen; es lassen sich große bis kleinste Tropfen, viele Hüllen- und Halbmondformen erkennen.

Ciaccio: Diffus starke orangefarbene Reaktion; auch die größeren Tropfen haben angesprochen. Die Reaktion nimmt nach der Peripherie hin an Stärke zu.

Smith-Dietrich: Fast so starke Reaktion wie bei dem Verfahren nach Ciaccio: Heller und dunkler blaugraue, überwiegend tropfige, weniger hüllenartige Substanzen.

Fischler: Keine Reaktion.

Beim *Polarisieren* auch nach dem Erwärmen nur mäßig doppelbrechende amorphe Massen.

XI. I. B., 40jähr. russischer Schuhmacher. Tod nach etwa 36 Stunden. Mittlerer Ernährungszustand. Amanitavergiftung.

Ähnliches Bild wie in Fall 10. Daneben umschriebene Blutungen.

Sudan: Das Gesichtsfeld leuchtend rot von sudanophilen tropfigen, granulären und hüllenförmigen Massen; letztere besonders reichlich.

Nilblausulfat: Entsprechend der Reaktion mit Sudan, wenn auch nicht ganz so stark, leuchtend blaue und matte bis weißlichblaue Substanzen.

Neutralrot: Besonders peripherisch leuchtend rosa Tropfen und Gebilde, die z. T. die ganze Zelle erfüllen, z. T. förmlich über dieselbe hinausquellen, an Myelinfiguren gemahnend; daneben noch viel ungefärbte Vakuolen.

Carbolfuchsin: Entsprechend der Färbung mit Neutralrot.

Ciaccio: Diffus mäßige Reaktion, nur herdweis, besonders peripherisch stärkere.

Smith-Dietrich: Allerstärkste Reaktion. Diffus, besonders aber peripherisch, graublaue, überwiegend großtropfige Massen, weniger Hüllen und graugefärbte Granula.

Fischler: Zweifelhafte Ergebnis: graugrüne, intracellulär gelagerte, formlose Massen mit rotbraunem Hof.

Beim *Polarisieren* amorphe Massen und Klumpen. Nach dem Erwärmen innerhalb der Klumpen ganz vereinzelt Kreuzkugeln und Andeutung von solchen.

XII. R. F. Tod nach etwa 8 Tagen. Guter Ernährungszustand. Morchelvergiftung.

Leberstruktur gut erhalten. Zellen gut färbbar, mit spärlichen Vakuolen im Protoplasma. Kleinzellige Infiltrate, geringe Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes.

Sudan: Im wesentlichen rote und dunkelorangefarbene, tropfige, meist periphere gelagerte Massen; daneben spärliche Granula.

Nilblausulfat: Rote, rosa und rosaviolette Tropfen.

Ciaccio, *Smith-Dietrich*, *Fischler*: Keine Reaktion.

XIII. N. M., 9jähr. Kind. Protokoll nicht vorhanden. Fragliche Pilzvergiftung.

Leberstruktur noch eben erkennbar. Das ganze Gewebe schlecht erhalten, das vakuolierte Zellprotoplasma und Kern schlecht gefärbt. Vereinzelt Nekrosen im Beginn, ohne bestimmte Lokalisation. Kleine Blutungsherde. Diffuse Bindegewebsvermehrung.

Sudan: Diffus, besonders subcapsulär, stärkste Einlagerung dunkelorange gefärbter, meist tropfiger Substanzen; bezirksweis reichlich Hüllen.

Nilblausulfat: Leuchtend dunkelblaue, daneben mattblaue und mehr weißlich-bläuliche Tropfen; heller blaue inmitten dunklerer Büschel von blauen und gelblichbläulichen Nadeln.

Neutralrot: Tropfig und spärlicher amorph, hell und dunkler rosa, in Stärke und Ausdehnung etwa der Reaktion mit Nilblausulfat entsprechend. Nadelbüschel ungefärbt.

Carbolfuchsin: Die Substanzen verhalten sich ähnlich wie bei Neutralrotfärbung.

Ciaccio: Ganz spärlich orangefarben, im wesentlichen hüllenförmig um Vakuolen, besonders unter der Kapsel.

Smith-Dietrich: Herdweis Spuren von kleinsten blaugrauen Tropfen.

Fischler: Keine Reaktion.

Beim *Polarisieren* keine doppelbrechenden Massen.

B. Chloroformvergiftungen.

XIV. M. K., 30jähr. Arbeiterin. Mischnarkose. Tod nach 3 Tagen. Mittlerer Ernährungszustand.

Leberstruktur noch erkennbar. Durchgehends schlechte Kernfärbung (kaderös?). Kleinste herdförmige, z. T. eben erst beginnende Nekrosen ohne ausgesprochene Lokalisation. Die erhaltenen Leberzellen mit Vakuolen durchsetzt, peripherisch am stärksten. Geringe Bindegewebsvermehrung mit spärlichen Rundzelleninfiltraten.

Sudan: Sehr starke diffuse Reaktion der tropfig bis granulären Massen. Vorherrschender Farbton dunkelorange, hier und da dunkelrote Kleckse. In den Nekrosen ganz spärlich Granula.

Nilblausulfat: Überwiegend hell-, in geringerem Maße dunkelblau, peripherisch besonders in Hüllenform. Der blaue Farbton geht zuweilen ein wenig ins violette über. Spärlich gelbliche Nadeln. In den Nekrosen keine nennenswerte Farbreaktion.

Neutralrot: Keine Reaktion.

Carbolfuchsin: Rotlila Massen, besonders an der Grenze der Nekrosen zum Interstitium, jedoch in noch erhaltenen Zellen, plumptropfig und in Hüllen.

Ciaccio: Fleckweis geringe Reaktion: orangefarben, körnig, feintropfig und in Hüllenform.

Smith-Dietrich: Stärkere Reaktion: graublaue Massen in den Zellen innerhalb der Nekrosen.

Fischler: Vereinzelt, bezirksweise auch reichlicher, in peripherischen Zellkomplexen schwarzgraue Tröpfchen.

Beim *Polarisieren* keine erwähnenswerten doppelbrechenden Massen.

XV. I. K., etwa 40jähr. Chloroformnarkose. Tod nach 5 Tagen. Guter Ernährungszustand.

Leberstruktur noch erkennbar; durchgehends zentrale Nekrosen, durchsetzt mit kleinen Rundzellen. Peripherische Partien leidlich erhalten; das stark vakuolierte Zellprotoplasma, sowie Zellkerne gut färbbar. Ausgedehnte Blutungen. Nirgends regenerative Prozesse. Geringe Bindegewebswucherung innerhalb der nekrotischen Teile.

Sudan: Die Reaktion ist mit Rücksicht auf das morphologische Bild als sehr spärlich zu bezeichnen: dunkelrote Granula ohne bestimmte Lokalisation, diffus

matt rosa oder überwiegend überhaupt kaum angefärbte, den Vakuolen entsprechende Tropfen. Viel orangefarbene intra- und intercellulär gelagerte Nadelbüschel. (Auch bei höherer Temperatur und längerer Färbedauer wird kein wesentlich anderes Ergebnis erzielt.)

Nilblausulfat: In gleichem Ausmaße dunkel- und heller blaue Tröpfchen und Granula; reichlicher dunkelblaue Hüllen und weißlich-bläuliche Zentren. Nadelbüschel diffus blau gefärbt.

Neutralrot: Keine nennenswerte Reaktion.

Carbolfuchsin: Färbung an Stärke die anderen Reaktionen bei weitem übertreffend. Diffus rotviolette Massen, meist großtropfig und klumpig.

Ciaccio: Spärlich orangefarbenen Granula und Hüllen in den Zellen.

Smith-Dietrich und *Fischler*: keine Reaktion.

Beim *Polarisieren* amorphe Substanzen und Nadelbüschel, erst nach dem Erwärmen vereinzelt Kreuzkugeln.

XVI. B. K., 38jähr. Ehefrau. Mischnarkose. Tod nach 3 Tagen. Sehr guter Ernährungszustand.

Leberstruktur gut erhalten. Ausgedehnte zentrale Teile mit beginnendem Zellzerfall. Die Grenzen der untergehenden Zellen sind noch zu erkennen, Kerne jedoch nur noch z. T. gut erhalten. Stärkste Vakuolisierung besonders der peripheren Zellen.

Sudan: In Mengen dunkelorange große und kleine Tropfen, ganz vereinzelt Hüllen in den noch erhaltenen Zellen; spärlich in Form von kleinen Tropfen und Granula in den Nekrosen, jedoch stets innerhalb noch als solcher erkennbarer Zellen.

Nilblausulfat: Überwiegend rosa Tropfen, ganz spärlich rosa und violette in den nekrotischen Teilen.

Neutralrot, *Carbolfuchsin*, *Ciaccio*: keine Reaktion.

Smith-Dietrich: Spärlich mattblaue Tropfen und kleine dunkelgraue Körner in gut erhaltenen Zellen an der Grenze zu den Nekrosen.

Fischler: Keine Reaktion.

Beim *Polarisieren* keine doppelbrechenden Substanzen.

XVII. X. M. Mischnarkose. Tod nach etwa 20 Stunden. Mittlerer Ernährungszustand.

Der Bau der im ganzen schlecht erhaltenen Leber noch erkennbar. Herdweis, ohne bestimmte Lokalisation, schlechte oder völlig versagende Kernfärbung. Spärlich kleinzellige Infiltrate. Keine regenerativen Prozesse, keine Bindegewebsvermehrung.

Sudan: Diffus, peripherisch etwas stärker, dunkelrot gefärbte, überwiegend mitteltropfige und granuläre Substanzen.

Nilblausulfat: Die gleichen Massen dunkelblau. Spärlich violetter Farbton und dann meist in größeren Tropfen.

Neutralrot: Spärlich, granulär, bräunlichrot, meist in der Peripherie.

Carbolfuchsin: Keine Reaktion.

Ciaccio: Diffus geringe Mengen orangefarbener Granula, im Zentrum etwas reichlicher.

Smith-Dietrich: In umschriebenen Bezirken spärlich schiefergroße Granula.

Fischler: Keine Reaktion.

Beim *Polarisieren* keine doppelbrechenden Substanzen.

C. Phosphorvergiftungen.

XVIII. N. N. Protokoll nicht vorhanden.

Keine Leberstruktur mehr erkennbar, jedoch keine ausgesprochenen Nekrosen. Die Leberzellbalken sind infolge ödematöser Quellung auseinandergedrängt und

bilden ein weitmaschiges Netz, dessen Fäden von den komprimierten, z. T. stark vakuolisierten Leberzellen dargestellt werden. Zellprotoplasma und Kerne noch gut gefärbt, die Zellen jedoch regellos in Größe und Gestalt. Das gesamte Gewebe durchsetzt mit Rundzellansammlungen. Keine Bindegewebswucherung oder regenerative Prozesse.

Sudan: Diffus, mit Aussparung kleiner Stellen, groß-, und kleintropfige, spärlicher granuläre und hüllenartige Massen, rotorangefarben, fleckweise mehr dunkelrot.

Nilblausulfat: Überwiegend mattblauer Farbton mit leicht violetter Einschlag. In dunkelblauen Hüllen weißlich-bläuliche Zentren.

Neutralrot: Diffuse Reaktion: bräunlichrote Tropfen und Tröpfchen, einzeln und in Klumpen, z. T. die ganze Zelle anfüllend. Viel Hüllen- und Halbmondförmigen.

Carbolfuchsin: Rotviolett, in eben derselben Stärke und Ausdehnung.

Ciaccio: Diffus orangefarbene Massen als Tropfen und Hüllen, herdweise stärker.

Smith-Dietrich: Ebenfalls starke Reaktion: glaublaue Tropfen, Granula und Hüllen.

Fischler: Entsprechend der Reaktion nach Smith: schwarzgraue Substanzen, besonders stark subcapsulär.

Beim *Polarisieren* keine Kreuzfiguren, auch nicht nach dem Erwärmen. Das ganze Bild wie übersät mit feinen weißglänzenden Nadeln, Nadelbüscheln und kleinsten Tropfen.

XIX. B., engl. Fliegerleutnant. Getötet durch phosphorhaltige Gase. Tod nach 8 Tagen. Mittlerer Ernährungszustand.

Leber gut erhalten. Etwas Ödem. Nirgends Nekrosen. Zellprotoplasma nur mäßig vakuolisiert. Inter- und intraacinar Infiltrate.

Sudan: Reaktion fleckweis ohne ausgesprochene Lokalisation, orangerot. In einzelnen Teilen peripherisch stärker. Überwiegend granuläre Massen. In den stärker ansprechenden Teilen viel Hüllen, auch größere Tropfen. Intercellulär spärlich orangegefärbte Nadelbüschel und Klumpen.

Nilblausulfat: Der Sudanfärbung entsprechend, durchgehends dunkelblau, z. T. mit leicht violetter Schimmer. Nadeln gelblichgrünlich.

Neutralrot und *Carbolfuchsin* geben keine Reaktion.

Ciaccio: Diffus spärlich orangefarbene Granula und Hüllen; herdweis etwas stärkere Reaktion.

Smith-Dietrich: Ganz spärlich-blaugraue kleine Tropfen und Hüllen in und an Vakuolen gelagert; vereinzelt größere Tropfen.

Fischler: Keine nennenswerte Reaktion; ganz vereinzelt kleine matt-graublaue Tropfen.

Beim *Polarisieren* auch nach dem Erwärmen keine Kreuzfiguren. Große, gelbglänzende Nadeln und Spieße, z. T. in Klumpen gelagert.

D. Unbekannte Gifte.

XX. Protokoll nicht vorhanden. Arsenvergiftung?

Diffus verstreut im ganzen Lebergewebe Nekrosen, mit spärlichen Infiltraten durchsetzt; die noch vorhandenen Zellbalken leidlich erhalten. Zellprotoplasma dicht, wenig Vakuolen. Keine regenerativen Prozesse.

Sudan: Spärlich dunkelorangefarbene Granula und Hüllen, besonders in gut erhaltenen Leberzellen innerhalb der Nekrosen.

Nilblausulfat: Entspricht der Sudanreaktion: tiefblaue Granula und Hüllen.

Neutralrot: Spärlich bräunlichrote kleine Tropfen und Hüllen in erhaltenen Zellen.

Tabelle I.
Reaktionen der Fett- und Lipoidsubstanzen.

Fett	Krankheitsdauer	Ernährungszustand	Sudan	Nilblausulfat	Neutralrot	Karbolfuchsin	Ciaccio	Smith-Dietrich	Fischer	Doppelbrechung
I. Amanita?	3 Tage	gut	++	++	—	—	±	—	—	±
II. Lorchel .	5 "	mittel	++	++	++	+	+	+	+	+
III. ?	?	?	++	++	++	++	+	+	+	+
IV. Amanita	5 Tage	mittel	++	++	++	++	+	+	+	+
V. Amanita	4 "	gut	++	++	++	++	+	+	+	+
VI. ?	?	?	++	++	—	—	—	—	—	—
VII. Amanita	2 1/2 Tage	sehr gut	++	++	++	++	+	+	+	+
VIII. Morchel	?	mittel	++	++	±	±	+	+	+	+
IX. Amanita	3 Tage	schlecht	++	++	++	++	+	+	+	+
X. Amanita	3 "	gut	++	++	++	++	+	+	+	+
XI. Amanita	1 1/2 Tag	mittel	++	++	++	++	+	+	+	+
XII. Morchel .	10 Tage	gut	+	+	—	—	—	—	—	—
XIII. ?	?	?	++	++	++	++	±	±	±	±
XIV.	3 Tage	mittel	++	++	—	—	+	+	+	+
XV.	5 "	gut	+	+	—	—	±	±	±	±
XVI.	3 "	sehr gut	++	++	—	—	—	—	—	—
XVII.	20 Stunden	mittel	++	++	+	+	+	+	+	+
XVIII.	?	?	++	++	++	++	+	+	+	+
XIX.	8 Tage	mittel	+	+	—	—	+	+	+	+
XX.	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+
XXI.	3 1/2 Tage	mittel	++	++	—	—	+	+	+	+

Pilzgift

Chloroform

Phosphor

Arsen?
zweifelhaft.
Gift

Carbolfuchsin: Entsprechend in etwas geringerem Grade.

Ciaccio: Diffus geringe Reaktion; besonders weisen die noch erhaltenen Zellen innerhalb der Nekrosen orangefarbenen Tröpfchen, Granula und Hüllen auf.

Smith-Dietrich: In der Lokalisation der Reaktion nach *Ciaccio* entsprechend: schwarzgraue, schwarzblaue Tropfen, Hüllen und Granula.

Fischler: Ganz spärliche kleintropfige und granuläre, schwarz- und graublaue Substanzen.

Beim *Polarisieren* keine doppelbrechenden Substanzen.

XXI. F. P., 27jähr. Ehefrau. Gravidität im 3. Monat. Beginn der Erkrankung mit starkem Erbrechen, bald darauf leichter, später zunehmender Ikterus. Tod nach 3½ Tagen. Mittlerer Ernährungszustand. (Graviditätsintoxikation?) Arsen, Phosphor oder Chloroform konnten nicht nachgewiesen werden. (Untersuchungen durch Herrn Dr. *Landsberg*, Krankenhaus Neukölln).

Leberstruktur erhalten. Keine Nekrosen. Ausgedehnte interstitielle Infiltrate. Leberzellprotoplasma durchgehends vakuolisiert.

Sudan: Das gesamte Leberparenchym angefüllt mit dunkelorangefarbenen, mittel- und kleintropfigen Substanzen.

Nilblausulfat: Leuchtend tiefrosa bis violettrosa. Daneben spärlich dunkelblaue Granula, weißlichblaue Tropfen und Tröpfchen.

Neutratrot und *Carbolfuchsin* geben keine Reaktion.

Ciaccio: Diffus, spärlich orangefarben, granulär und in Hüllen; herdweis etwas stärker.

Smith-Dietrich: stärkste Reaktion in ganzer Ausdehnung, blaugrau bis grauschwarz, granulär bis mitteltropfig, viel Hüllen.

Fischler: Keine Reaktion.

Beim *Polarisieren* keine doppelbrechenden Substanzen.

Überblicken wir die Gesamtheit der vorliegenden Ergebnisse (Tab.), so zeigen die Befunde — unabhängig von der Art des einwirkenden Giftes — in großen Zügen Übereinstimmung im Charakter, jedoch Verschiedenheiten in Stärke und Ausdehnung der Veränderungen: von dem noch gut strukturierten Gewebe der Fälle I, VI, XII, XVI, XIX, XXI in allen Übergängen (II, VII, VIII, IX, X, XI, XIII, XIV, XV, XVII, XX) bis zum kaum noch zu identifizierenden Bilde des fast völlig zerstörten Leberparenchyms (III, IV, V, XVIII); durchgängig haben wir mehr oder minder starke Ablagerung von Fett und fettartigen Substanzen. Ein Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer, körperlicher Beschaffenheit, insbesondere dem Ernährungszustand des Individuums und dem Ablauf und Grad der Organzerstörung, dem Gehalt der Leberzellen an Fett- und Lipoidstoffen läßt sich nicht erkennen. Es müssen also Menge und Stärke der wirksamen Noxe, Zustand und Funktionsstadium der Leberzelle im Beginn der Toxinwirkung, vor allem aber die persönliche Reaktionsfähigkeit für die Verschiedenheiten innerhalb eines gewissen Spielraums von maßgebender Bedeutung sein. Fall XV lieferte keine einwandfreien Resultate. Die geringe Ansprechbarkeit auf Fettfarbstoffe (mit Ausnahme des Carbolfuchsin) stand im Gegensatz zu dem histologischen Bild (stark vakuolisiertes Zellprotoplasma), das auf Vorhandensein reicher Fettmassen schließen ließ, sofern man sich nicht der

Meinung *Fischers* anschließen will, daß es sich um vakuolär degenerierte, in früherem Stadium vielleicht reichlicher Fett enthaltende Leberzellen handelt. Möglichenfalls ist auch die mir unbekannte Konservierungsflüssigkeit, in welcher das Material jahrelang gelegen hatte, hierfür verantwortlich zu machen.

Art und Umfang meiner Untersuchungen wurden im wesentlichen bestimmt durch das Ziel, die in dieser Fülle von Formen, Farben und physikalischen Erscheinungen auftretenden Fett- und fettartigen Stoffe zu analysieren, soweit dies mit den Mitteln unserer heutigen Technik möglich ist. Wie schon erwähnt, sind die bisher unternommenen chemischen und histochemischen Prüfungen auf diesem Gebiet noch recht lückenhaft. Es liegt eine ältere Arbeit vor von *Heffter*, die sich mit der Verminderung des Lecithins der Leber unter dem Einfluß des Phosphors befaßt; er hält es für unwahrscheinlich, daß bei dem statthabenden Parenchymzerfall Lecithin als Zwischenprodukt auftritt, vielmehr soll der in der Zelle selbst vorhandene Lecithinvorrat unter Fettbildung zugrunde gehen. Da eine chemische Definition des hier als Lecithin bezeichneten Stoffes nicht vorliegt, ist nicht recht ersichtlich, ob es mit der heute als ungesättigtes Phosphatid (Monoaminophosphatid) charakterisierten Substanz gleichzusetzen ist. Mit dem Verhalten des sog. Lecithins beschäftigt sich auch *Waldvogel*; ihm war die Ähnlichkeit der autolytischen Prozesse mit der bei der Phosphorvergiftung einsetzenden fettigen Degeneration aufgefallen, und er suchte sich den Vorgang durch Behandlung des Lecithins mit Leberfermenten künstlich darzustellen. Die gewonnenen Resultate: Vermehrung der Fettsäuren, des Cholesterins, der Neutralfette, des Jekorins und der diesem nahestehenden Substanzen, Vorhandensein von Protagon, dessen Herkunft jedoch nicht aufzuklären war, ließen ihn an eine gelungene Nachahmung glauben. Die Deutung der Versuchsergebnisse, die von *Meinert* schon seiner Zeit mit Rücksicht auf die unzulänglichen Untersuchungsmethoden abgelehnt wurde, dürfte nach den heute geltenden Kenntnissen von der chemischen Struktur des Lecithins nur mit großen Einschränkungen noch anzunehmen sein.

Jastrowitz und *Mansfeld* fanden Vermehrung des freien Fettes im Blute bei Phosphorvergiftung; gleicherzeit werden nach letzterem bei länger dauernder Vergiftung die in der Norm gebundenen Fette der Leber zum Teil freigemacht und möglichenfalls in Fettsäuren und Glycerin gespalten, während *Lebedeff* den relativen Gehalt der Phosphorleber an Ölsäure und Triglycerid annähernd dem der normalen Leber gleichsetzen konnte. Blutuntersuchungen ergaben bei *Feigl* (zit. *Meiner*) starken relativen und absoluten Lecithinschwund, zugleich Ansteigen des Cholesterinspiegels, bei *Joannovicz* und *Pick* hämolytisch wirkende, jedenfalls aus lecithinartigen Komplexen (Leberphosphatiden) frei-

gewordene Fettsäuren. Auf Spaltung von nicht näher bezeichneten Fetten muß nach *Sahli* (zit. *Brüderl*) die bei Phosphor- und Pilzvergiftung im Blute festzustellende Säurevermehrung zurückzuführen sein. *Liefmann* vermutete in Anlehnung an *Albrecht* Bildung freier Ölsäure auf Grund der von ihm in der Leber bei akuter Leberatrophie beobachteten myelinähnlichen, neutralrotfärbbaren Gebilde, die *M. B. Schmidt* ebenfalls beschrieben und als fragliche Lipoidgemische gedeutet hat. *Schmidt* nahm umfassendere histochemische Prüfungen zur Erforschung der Stoffwechselvorgänge bei der akuten Leberatrophie vor, ging jedoch nicht näher auf die Deutung der dargestellten Farbstoffe ein.

Dagegen versuchte *Kawamura* die bei toxischen Nekrosen (Phosphorvergiftung) auftretenden Fettsubstanzen auf Grund ihrer physikalischen und färberischen Eigenschaften zu analysieren: es kommen neben Neutralfetten Phosphatide, Cerebroside, Seifen und Fettsäuren in Betracht. *Salvioli* und *Sacchetta* beschreiben „Lipoid“ in der Leber hungernder, mit Phosphor vergifteter Tiere, führen jedoch das Auftreten der fettartigen Zelleinschlüsse nicht so sehr auf die Intoxikation als auf den Hungerzustand zurück.

Das rein morphologische und morphologisch-topographische Verhalten der fraglichen Substanzen wurde häufiger zum Gegenstand der Untersuchung gemacht, ohne bisher irgendwelche sicheren Ergebnisse zu zeitigen. Nach *Oppel* spielt auch weniger die Art der Fettstoffe, als die jeweils vorhandene Struktur des Protoplasmas eine Rolle; nur aus dieser heraus ist die Anordnung der metamikroskopischen Fetttropfchen zu größeren Gebilden in Körnern und Tropfen, Ring-, Schalen-, Halbmond- und Kapuzenform zu begreifen. Die Annahme einer Eiweißkörpern eigentümlichen emulgierenden Fähigkeit des Protoplasmas läßt verstehen, daß nicht unter allen Umständen ein Zusammenfließen zu Tropfen erfolgt. *Helly*, besonders die topographische Seite der Frage berücksichtigend, verlangte eine spezifische Anziehungskraft der Zelle als Erklärung für die räumliche Verteilung und Anordnung der Fetttropfen innerhalb des Zelleibes (Begriff der „biotischen Avidität“).

Die Beobachtung der physikalischen Erscheinungen führt uns auch nicht viel weiter. Wohl sind sich die Autoren (*Aschoff*, *Adami*, *Panzer* u. a.) darüber einig, daß die doppelbrechenden Stoffe für gewöhnlich als Ester des Cholesterins und anderer nicht näher bekannter Alkohole mit Fettsäuren resp. als Mischung verschiedener Ester zu deuten sind. Zieht man aber in Erwägung, daß daneben auch Phosphatide (*Kawamura*) und Seifen, Lösungen von Cholesterin und Cholesterinestern in Fetten, Fettsäuren, Phosphatiden, ja, daß nach *Versé* (zit. *Escher*) an und für sich isotrope Glycerinester unter bestimmten Verhältnissen doppelbrechend sein können, so scheint die Charakterisierung der Substanzen nach ihrem physikalischen Verhalten ein unmögliches Unterfangen. Auch ist

zu berücksichtigen, daß es sich um äußerst hinfällige, unter Einfluß von Temperatur und besonders Fixation in einem anderen Aggregatzustand übergehende Stoffe handelt, und so Kugeln mit Kreuzfiguren oft gar nicht oder nur spärlich neben Massen von leuchtenden staubartigen Körnchen, Nadeln, Schollen, gestaltlosen kristallinen Gebilden aufzufinden sind. (*Karwicks, Munk, Löhlein*, zit. *Kawamura*). Da in den Organen gewöhnlich die verschiedenartigsten Fettsubstanzen neben- und übereinander lagern, dürfte die Frage, ob man bestimmte krystallinische Formen für bestimmte Fettstoffe in Anspruch nehmen kann, kaum zu entscheiden sein.

Als wichtigstes Hilfsmittel, das Wesen der eingelagerten Substanzen zu ermitteln, bleibt somit ihr färberisches Verhalten, für dessen Prüfung uns eine Reihe mehr oder weniger erprobter Farbstoffe zur Verfügung stehen. Betrachten wir die *Sudan*farbschwankungen! *Kawamura* stellt nach der Ansprechbarkeit der chemisch reinen Fettstoffe auf Sudan eine die chemischen Gruppen in großen Zügen kennzeichnende Farbenskala auf: vom matten Gelb (Phosphatide, Seifen) über stärker Gelb (Cerebroside, Fettsäuren), Gelbrot (Cholesteringemische und Cholesterinester) bis zum Dunkelrot der Glycerinester. Diese Skala ohne weiteres auf Gewebe zu übertragen, dürfte kaum angängig sein. Allerdings wird übereinstimmend berichtet, daß die anisotropen Substanzen sich im allgemeinen weniger stark mit Sudan färben als Neutralfette; doch stehen dieser Ansicht die Angaben *Karwicks* entgegen, nach welchen die Sudanfärbbarkeit der doppelbrechenden Lipide im wesentlichen von der Färbedauer abhängt. Mir scheint, daß auch bei genauester Technik, Einhaltung einer bestimmten ausreichenden Reaktionszeit, stets gleicher Zubereitung der Sudanfarblösung, in der wechselnden Lichtstärke und dem Auge des Beobachters nicht fern zu haltende Fehlerquellen verbleiben, die der Abschätzung feinsten Farbtöne entgegenstehen, so daß dem Ausfall der Sudanfarbreaktion nur in Gemeinschaft und im Vergleich mit anderen färberischen Ergebnissen ein gewisser Wert zuzusprechen ist. Für qualitative Untersuchungen wird im allgemeinen die *Nilblausulfat* methode vorgezogen und in der Praxis viel verwandt zur groben Unterscheidung zwischen „Neutralfetten und Lipiden“, obgleich *Boeminghaus* auf Grund genauester, ebenfalls an reinen Substanzen vorgenommener Prüfungen scharfe Kritik an den herkömmlichen Deutungen der Farbresultate geübt hat. Schon vor dem Erscheinen seiner Arbeit hatte *Escher* das Uncharakteristische der Nilblaufarbtöne für bestimmte chemische Individuen und die Unmöglichkeit überhaupt betont, auf Grund histoanalytischer Merkmale die Glycerinester zusammenzufassen und gegenüber anderen fettartigen Stoffen allgemein zu unterscheiden. Doch war es *Boeminghaus* vorbehalten, positive, in der Ausdeutung der Farbtöne bis ins Einzelne

gehende Arbeit zu leisten, und so die Nilblausulfatmethode brauchbar zu gestalten. Nach ihm ist die Stärke des roten Tones abhängig von dem Gehalt an Triolein (leuchtendrot) resp. Cholesterinoleat (heller rot), die Stärke des blauen Farbtons wird bedingt durch das Vorhandensein freier Ölsäure. Palmitin- und Stearinsäure ergeben nur blaßblaue Töne; Tripalmitin und Tristearin nehmen überhaupt kaum Farbstoff an. Ein ähnliches Verhalten zeigen Cholesterin und die Seifen. Entsprechend der Mischung, der Auf- und Nebeneinanderlagerung der verschiedenen Stoffe, treten die bei der Nilblaufärbung beobachteten mannigfaltigen Farbtöne auf. Leider hat *Boeminghaus* die Prüfung nicht auch auf die Lipoiden im engeren Sinne (Phosphatide, Cerebroside) ausgedehnt, so daß hier noch eine Lücke vorhanden ist.

Als ergänzende Farbstoffe können ferner das von *Albrecht* eingeführte, von ihm als wahrscheinliches Reagenz auf freie Ölsäure gedeutete *Neutralrot* und das von *Escher* empfohlene *Carbolfuchsin* herangezogen werden. Letzteres ist scheinbar ebenfalls im wesentlichen auf Ölsäure eingestellt. Seine Prüfung an reinen Substanzen steht bisher noch aus, und auch mir war es aus technischen Gründen nicht möglich, dieselben vorzunehmen. Sichere Kenntnis von der Verwandtschaft dieses Farbmittels zu bestimmten chemischen Individuen ist auch durch die chemische Analyse des Tuberkelbacillus nicht gewonnen worden; noch ist nicht geklärt, welcher Teil des Bacillus das Carbolfuchsin aufnimmt; nach einigen Forschern sind es die wachsähnlichen Bestandteile, andere, unter ihnen *Deyke*, machen für seine färberische Eigentümlichkeit die freien Fettsäuren verantwortlich, ohne nähere Angaben, ob die Gesamtheit derselben oder nur bestimmte, und ob dieses gesättigt oder ungesättigt, so daß die mit Carbolfuchsin erzielte Färbung vorerst nur den Wert einer Gruppenreaktion besitzt.

Auch die Methoden von *Smith-Dietrich* und *Fischler* bringen uns hier nicht weiter; die Frage nach der chemischen Qualität der hier neben anderen Stoffen zur Darstellung gelangenden Fettsäuren bleibt ungelöst. Nach *Escher* verkupfern auf die von *Fischler* angegebene Weise Ölsäure und Oleate sehr rasch, während die krystallinischen, erst bei höherer Temperatur schmelzenden Fettsäuren bedeutend träger reagieren, zu ihrer Darstellung also höherer Temperatur und ausgedehnterer Reaktionszeit bedürfen. Nun scheint es aber im Gewebe „Nicht-fettstoffe“ (Carboxylgruppe!) zu geben, die unter den letztgenannten Bedingungen ebenfalls kupfern, und sind die rotbraunen und graugrünen Mischöne der Fälle III, IV, V, XI, möglichenfalls darauf zurückzuführen. Wie es scheint, neigen auch die „neutralen Lecithine“ zur Verkupferung. Mit Sicherheit lassen sich letztere, als zur Gruppe der Lipoiden im engeren Sinne gehörig, im Gewebe sichtbar machen durch die modifizierte Sudanfärbung nach *Ciaccio*, welcher ursprünglich alle

auf die von ihm angegebene Weise färbbaren Substanzen als „Lecithine“ zusammenfaßte. Die Methode von *Smith Dietrich* hat sich zu ihrer histochemischen Darstellung ebenfalls bewährt. Die hämatoxylinlackbildenden Substanzen werden von *Kawamura* als fraglose Phosphatide und Cerebroside, zweifelhafte Fettsäuren und Seifen angesprochen; eine von *Dietrich* angenommene Reaktionsfähigkeit der Cholesterin- und Cholesterinestergemische wird von *Kawamura* nach dem Ausfall seiner Versuche aufs entschiedenste abgelehnt. Ob sich die letzterwähnten Methoden — abweichend voneinander — bestimmten Lipoiden oder chemisch enger verwandten Lipoidgruppen gegenüber annähernd verhalten, war bisher nicht zu ermitteln. Doch wird man zu der Annahme gezwungen, im Hinblick auf die Abweichungen im Ausfall der mit diesen Methoden erzielten Reaktionen in einem großen Teil der oben beschriebenen Fälle (IV, V, VIII, IX, XI, XIV, XVI, XXI).

Nach dem kritischen Überblick über die angewandten Arbeitsmethoden, will ich nun den Versuch machen, die mit ihnen gewonnenen Ergebnisse zu deuten.

Da die Mehrzahl der Fälle in den Hauptpunkten gewisse Übereinstimmung zeigt, können sie gemeinsam besprochen und kann auf die einzelnen Abweichungen jeweilig hingewiesen werden. Die schwere Schädigung des gesamten Fettstoffwechsels drängt sich in Form der mit tropfigen, granulären, hüllen- und halbmondförmigen und z. T. doppelbrechenden Substanzen beladenen Zellen dem Auge des Beobachters auf. Es erweist sich, daß in allen Fällen *Triglyceride*, u. zw. vorherrschend *Tripalmitin* und *Tristearin*, seltener *Triolein* (I, IX, XII, XXI) vorhanden sind. Die *Neutralfette* liegen teils frei im Parenchym, teils in enger Gemeinschaft mit *Fettsäuren*, *Cholesterin*, *Cholesterinestern* und *Lipoiden im engeren Sinne*. Wie weit es sich hier um echte Mischungen handelt, ob nur ein inniges Gemenge, ein dichtes Nebeneinander vorliegt, ist, soweit nicht klare, eindeutige Farbtöne sich scharf voneinander abheben, nicht zu sagen. Das reine, gegen die Umgebung abgesetzte Dunkelblau ist offenbar auf freie Fettsäuren zu beziehen, und zwar überwiegend auf Ölsäure. Es füllt entweder die Vakuolen vollständig aus oder lagert sich als Ring resp. Hülle um die wenig Farbstoff speichernden *Triglyceride* (*Tripalmitin* und *Tristearin*) resp. deren Säuren; vielleicht werden die Zentren der Tropfen auch eingenommen von dem sich dem Nilblausulfat gegenüber ähnlich verhaltenden *Cholesterin* und seinen *Palmitin-* und *Stearinestern*. Da *Boeminghaus*, worauf ich bereits hinwies, der *Lipoide im engeren Sinne* nicht Erwähnung getan hat, so könnten — die Deutung drängt sich bei Berücksichtigung der anderen Reaktionen auf — die dunkelblauen Hüllen auch von *Phosphatiden* gebildet werden, die bei Anwendung der Methode nach *Ciaccio* zum Teil ein ähnliches morphologisches Bild

ergeben; andererseits besteht natürlich auch die Möglichkeit, daß es sich bei einem Teil der ciacciopositiven ring- und schalenartig auftretenden Elemente um freie Fettsäuren handelt. Im allgemeinen werden jedoch die durch Chromaffinität ausgezeichneten Lipoiden als zur Gruppe der Phosphatide gehörig angesprochen, die nach *Kawamura* in ungesättigte (Lecithin, Vitellin, Cephalin, Cuorin, Leberphosphatid) und gesättigte (Sphigmomyelin, Neottin usw.) zerfallen. Diesen in der funktionstüchtigen Zelle offenbar in Kuppelung an Eiweißstoffe (als Liporoteide) vorhandenen Stoffen steht das Protagon verwandtschaftlich nahe, obwohl die Stellung dieses Körpers und seine Auffassung als einheitliche Verbindung noch umstritten ist. Vielleicht wäre den Phosphatiden auch noch das Jecorin anzugliedern als vermutliche Verbindung eines Phosphatids mit Kohlenhydrat. Berücksichtigen wir, daß in unseren Fällen die ciacciopositiven Substanzen mit Vorliebe in Hüllen- und Halbmondform auftreten, bei der Methode nach *Smith* die Lipoiden dagegen zum Teil sich morphologisch anders verhalten, so weist dieser Umstand auf eine schon oben vermutete Spezifität beider Methoden hin. Doch reagieren nach *Kawamuras* Auslegung bei der Behandlung nach *Smith* neben den Phosphatiden auch noch Cerebroside (Cerebron, Cerasin), und so könnte man vielleicht die graublauen Tropfen und Granula als solche deuten. Wenn ich, mich der Ansicht *Oppels* anschließend, auf die Morphologie der Fettsubstanzen auch nicht allzuviel Gewicht legen möchte, so gewinnt sie im Vergleich zweier, die gleichen oder ähnliche Substanzen zur Darstellung bringender Methoden, immerhin eine gewisse Bedeutung.

Der Hauptbestandteil der auftretenden fettartigen Stoffe wird augenscheinlich von freien Fettsäuren geliefert. Es würde sich dieser Befund bis zu einem gewissen Grade mit den rein chemisch gewonnenen Resultaten decken. Einige Fälle ausgenommen (I, XII, XVI, XXI) ergab der größte Teil der Reaktionen auf Fettsäuren einen positiven Ausfall. Es bleibt hier noch ein weites Arbeitsgebiet, die chemische Besonderheit der bei dem Gewebsabbau freiwerdenden Fettsäuren im einzelnen zu erforschen. Neben der gewöhnlich in den Vordergrund gestellten Ölsäure und den anderen aus Glycerin- und Cholesterinestern stammenden Fettsäuren, dürfen die als Spaltungsprodukt der Aminosäuren sicher vorhandenen Fettsäuren (*Bondi*) nicht vernachlässigt werden. Elektive Farbmethode für letztere sind mir nicht bekannt. Sieht man die Färbungen mit Neutralrot und Carbofuchsin, wie auch die Methode nach *Fischler* als charakteristische Reaktionen für freie Fettsäuren überhaupt an, so muß aus der hier beobachteten Verschiedenheit der Farbtonungen mit Notwendigkeit auf eine Vielheit chemischer Individuen mit bisher noch nicht färberisch darzustellenden spezifischen Merkmalen geschlossen werden. Die Ansprechbarkeit auf Neutralrot und

Carbolfuchsin hinsichtlich Stärke mit Ausdehnung war in den meisten Fällen annähernd die gleiche, dagegen bestand in einzelnen (s. das Material von Chloroformvergiftung XIV, XV, XVII) eine auffallende Abweichung. Die Reaktion nach Fischler war im allgemeinen qualitativ gering und wich bei III, IV, V, IX, X, XI, XIII, in stärkerem Maße von den anderen Fettsäurereaktionen ab. Seifen waren offenbar nur spärlich vorhanden.

Vielleicht haben wir es auch bei einem Teil der in Nadelform auskristallisierten anisotropen Substanzen mit Fettsäuren oder Seifen zu tun. Dem physikalischen Verhalten der zu analysierenden Substanzen dürfte jedoch kein allzugroßer Wert beizumessen sein mit Rücksicht auf die jahrelange Aufbewahrung des Materials in Formalin, zumal (nach Karwicka) die doppelbrechende Kraft anisotroper Stoffe überhaupt im Laufe der Zeit abnimmt.

Zusammenfassend ist also zu sagen, daß bei der durch bestimmte Toxine (Pilzgifte, Chloroform, Phosphor evtl. Arsen) bewirkten Parenchymschädigung der Leber eine förmliche Anarchie im Ablauf des Fettstoffwechsels einsetzt, die sich in Ablagerung resp. im Sichtbarwerden von Neutralfetten, Fettsäuren, Cholesterin und Cholesterinestern, Phosphatiden und Cerebrosiden kundtut, so daß man den Eindruck hat, fast alle im Haushalt des Körpers eine Rolle spielenden Fett- und Lipoidsubstanzen seien unter diesen Umständen in den Leberzellen aufzufinden.

Auf die Streitfragen und Annahmen über intra- oder extracelluläre Entstehung der in den untergehenden Zellen eingeschlossenen Fettstoffe möchte ich nicht näher eingehen. Wenn ich mich in meiner früheren Arbeit dahin äußerte, daß meines Erachtens Endogenese (Spaltung komplizierter, fettartige Komplexe enthaltender Verbindungen) und Exogenese (Infiltration von Farbstoffen oder Bausteinen derselben aus dem Blute) als gleichwertige Faktoren einzusetzen seien, so muß ich auf Grund meiner jetzigen Untersuchungen an umfassenderem Material auf dem gleichen Standpunkt verharren.

Zum Schluß möchte ich noch kurz der Tatsache Erwähnung tun, daß sich in den Bezirken mit ausgesprochener Nekrose durchgehends keine nennenswerten Mengen von Fettstoffen aufweisen ließen. Soweit solche vorhanden, lagen sie fast nur in noch erhaltenen Parenchymresten oder in Gebilden, die als Zelltrümmer zu erkennen waren. Zwei Erklärungen wären denkbar:

1. Es ist überhaupt nicht zur Bildung resp. Ablagerung von Fett- und Lipoidsubstanzen gekommen. Die Vermutung liegt nahe, daß bei stärkster Giftwirkung auf eine, vielleicht durch andere Momente schon geschwächte Zelle, der Zerfall des Zellprotoplasmas mit so ungeheurer Schnelligkeit vor sich geht, daß aus irgendwelchen auf Fermentwirkungen beruhenden Ursachen größere molekulare Verbände — ich denke

dabei an die Verbindungen resp. Kuppelungen der Lipide mit Eiweiß (Kohlenhydraten?) — unzerstört liegenbleiben oder als solche fortgeschafft werden, und so der histochemische Nachweis der lipoiden Stoffe nicht gelingt; daß ferner, da ja Ab- und Umlagerung von Stoffen nur in der noch lebenden Zelle vor sich gehen kann, zur Anlagerung oder chemischen Bindung bestimmter molekularer Komplexe ebenso bestimmte andere vorhanden sein müssen, mit deren Fortfall auch die Möglichkeit einer Abgabe von Fettstoffen durch das Blut erlischt.

2. Es sind Fettsubstanzen vorhanden gewesen, die beim Zerfall der Zellen frei und mit dem Säftestrom fortgeführt worden sind. Letztere Annahme halte ich für die unwahrscheinlichere, denn es ist nicht recht ersichtlich, — gewöhnlich finden sich Zellen in allen Stadien des Zerfalls, — warum es denn nicht gelingen sollte, in der Umgebung eben in Auflösung begriffener, aber doch noch als solcher erkennbarer Zellen, größere Mengen von Fettsubstanzen nachzuweisen.

Literaturverzeichnis.

- Aschoff*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **47**, 1. 1910. — *Boemighaus*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **67**, 533. 1920. — *Bondi*, Biochem. Zeitschr. **17**, 543. 1909. — *Brüderl*, Inaug.-Diss. München 1917. — *Deycke*, Münch. med. Wochenschr. 1910. — *Dietrich*, Lubarsch u. Ostertag Ergebn. **2**, 283. 1909. — *Escher*, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte **43**, 169. 1919. — *Fischer*, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **28**, 201. 1922. — *Heffter*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **28**, 97. 1891. — *Helly*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **51**, 462. 1911. — *Jastrowitz*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **15**, 106. 1914. — *Joannovicz* und *Pick*, Verh. d. Deutsch. pathol. Gesellsch. 1910, S. 26. — *Kawamura*, Die Cholesterinverfettung. Jena 1911. — *Karwicka*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **50**, 437. 1911. — *Liefmann*, Zentralbl. f. Pathol. **16**, 465. 1905. — *Mansfeld*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **129**, 46. 1909. — *Meiner*, Zeitschr. f. klin. Med. **92**, 406. 1921. — *Meinertz*, Zeitschr. f. physiol. Chemie **44**, 371. 1905. — *Oppel*, Arch. f. Entwicklungsmech. **30**, 304. 1910. — *Petri*, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **25**, 195. 1921. — *Salvioli* und *Sacchetta*, D., Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **28**, 111. 1922. — *Schmidt*, M. B., Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **69**, 222. 1921. — *Waldvogel*, Zeitschr. f. physiol. Chemie **42**, 200. 1904.