

(Aus der Vergleichend-Pathologischen Abteilung und der Edwin-Goldmann-Stiftung
des Pathologischen Instituts der Universität Berlin. — Direkt. : Geheimrat Lubarsch.)

Experimentell-pathologische Untersuchungen über den Fettstoffwechsel.

Von

Dr. Erich K. Wolff,
Privatdozent.

(Eingegangen am 16. März 1924.)

Das Auftreten von Fett in Leber und Niere in Abhängigkeit von der Ernährung.

Die *funktionelle Betrachtung* gewinnt in der Pathologie langsam wieder an Boden. Hat lange Zeit hindurch die pathologisch-anatomische Betrachtungsweise, das mit allen Mitteln histologischer Technik verfeinerte Studium vor allem färberisch darstellbarer Veränderungen der Gewebe und Zellen das Feld beherrscht, haben histochemische Untersuchungen die Zusammensetzung des toten Materials zu analysieren versucht, und ist auf diesen Bausteinen allmählich das große Gebäude der pathologischen Anatomie errichtet worden — so bricht sich jetzt wieder die alte Erkenntnis Bahn, daß auch im anatomischen Bilde neben die *Feststellung* der Veränderung auch ihre *Erklärung* derart hinzutreten muß, daß wir aus dem zu irgendeinem Zeitpunkt gegebenen Zustand den *Vorgang seiner Entstehung* lesen lernen, daß für uns das anatomische Bild nur ein Sinnbild des *eigentlichen Zustandes*, des *funktionellen Zustandes* werden muß. Aschoff hat dies einmal in die Worte gekleidet, daß dann vielleicht die pathologische Anatomie eine führende Stellung in der Medizin wieder einnehmen wird, wenn sie, dem Drängen des Klinikers nachgebend, über die *morphologische Diagnose* hinaus eine *kausal-konditionale*, also eine *funktionelle Diagnose* zu stellen vermag. Damit ist eine der wichtigsten Aufgaben der Pathologie festgelegt, die sie zu dem Ziel hinführt, in Wahrheit eine Lehre vom *Krankheitsprozeß* und nicht in der bisherigen Übung eine Lehre von den *krankhaften Veränderungen* zu sein. Die Erforschung der Krankheit als *Reaktion* des *lebendigen Organismus* verlangt die Einstellung auf eine Arbeitsrichtung in der Pathologie, die neben der anatomischen Betrachtung und dem Studium toten Materials auch die Methoden der Physiologie umfaßt, also das gelegentlich als Sonderfach abgetrennte Gebiet der pathologischen Physiologie mit einbezieht. Darin liegt der Wert *experimentell-pathologischer* Forschungsweise begründet, daß sie am Lebenden ar-

beitend, physiologischem Geschehen Rechnung zu tragen und die *Verbindung zwischen Klinik und pathologischer Anatomie* herzustellen versucht, indem sie krankhaftes Geschehen nachbildet und analysiert. So kann es gelingen, dem zufälligen Querschnitt des pathologischen Bildes, wie ihn uns die Sektion darbietet, insofern einen Sinn unterzulegen, als wir dann vielleicht imstande sind, die Folge der vorausgegangenen und unterbrochenen Entwicklung, die *Bedingungen ihres Ablaufes* irgendwie festzulegen, vor allem aber aus den sichtbaren Veränderungen Schlüsse auf den *unsichtbaren funktionellen Zustand* zu ziehen, der zur Zeit der Unterbrechung bestand. Da die Zelle ganz allein nach Maßgabe ihrer Funktionen ihren Platz im Zellstaat des Organismus behauptet, heißt *Cellularpathologie* im Virchowschen Sinne *Pathologie der Zellfunktion*, mag sie in der Störung der Nahrungsaufnahme oder -abgabe, der Bildung und Ausscheidung abnormer Produkte, der abnormen Aufstapelung besonderer Stoffe, in der Störung fermentativer Fähigkeiten, der Atmung, der Vermehrungsfähigkeit, Wachstum usw. bestehen. Der Fülle möglicher funktioneller Beeinträchtigungen mit ihrer ungeahnten Mannigfaltigkeit der Einwirkung auf die Zelle selbst und auf den ganzen Organismus stehen die wenigen Bilder gegenüber, die uns die anatomische Präparation liefert und die zu der unbefriedigenden Einteilung in *progressive* und *regressive* Veränderungen der Zellen geführt haben.

Es fehlt nicht an Versuchen, in der Pathologie die *beschreibenden Begriffsbestimmungen* durch *erklärende Begriffsbestimmungen* zu ersetzen beziehungsweise zu ergänzen. Das Beispiel der *Entzündung* zeigt dies am deutlichsten; hier geht der Kampf der Geister am schärfsten um die Berechtigung der Betrachtungsweise selbst, viel mehr als um die eigentlichen Tatsachen. Die Unterordnung der vorwiegend beschreibenden Darstellung der Entzündung von Lubarsch im Aschoffschen Lehrbuch unter die „Pathologisch-anatomischen Befunde bei den Abwehr- und Heilungsvorgängen (Lehre von den Regulationen)“ zusammen mit der „Schutzkörperbildung und Immunität“ einerseits und dem „Pathologischen Wachstum“ andererseits, kennzeichnet das Bestreben Aschoffs, die *Bedeutung* der Vorgänge in den Vordergrund zu schieben und der Form des Reaktionsablaufes einen bestimmten Sinn zu unterlegen. Inwieweit die Subjektivität dieser Betrachtungsweise eine gewisse Gefahr in sich birgt und der objektiven Schilderung der Abläufe nachsteht, oder ob die gegenseitige Ergänzung beider Methoden zum Ziel führt, kann erst in Zukunft beurteilt werden.

Neuere Bemühungen, den *Funktionszustand der Zellen* einer Analyse zugänglich zu machen, finden sich auf mehreren Gebieten. Vor allem ist es die *physikalisch-chemische* Forschung, die sich damit immer mehr Boden in der Pathologie erobert, sei es, daß sie das Studium der Ober-

flächenphänomene der Zellen und angrenzenden Säfte, der Zellpermeabilität, des Stoffaustausches u. dgl. unter normalen und abnormen Bedingungen zum Gegenstande hat, sei es, daß sie die Zelleistung beim Vorgang der Nahrungsaufnahme, der Phagocytose, Farbstoffspeicherung usw. untersucht. Auch die Methodik der *Vitalfärbung* ihrerseits dient zur Erforschung des Funktionszustandes, insofern, als wir heute wissen, daß die Farbstoffaufnahme, Speicherung und Abgabe bestimmte Funktionszustände zur Voraussetzung hat. Je mehr wir in der Pathologie davon abkommen, rein *passive Vorgänge* anzunehmen, sondern auch eine Reihe früher hierzu gezählter sog. *degenerativer Vorgänge* unter die „*aktiven*“ *Vorgänge* rechnen, je mehr sich der Begriff der „*Aktivierung*“ und „*Zellaktivität*“ — (alles schon einer funktionellen Betrachtungsweise zugehörige Begriffe!) — in der Pathologie einbürgert, um so mehr muß unser Bestreben dahin gehen, diese Zustände zu analysieren. Im Hinblick hierauf hat sich auch die *Immunitätsforschung* in der Pathologie das Heimatsrecht erworben, indem wir in der Immunisierung einen Faktor erkannt haben, der den Zustand des Organismus dahingehend ändern kann, daß eine „*Allergie*“, eine Umstellung funktioneller Betätigung der einzelnen Zelle und des ganzen Organismus resultiert; der Begriff der „*Immunreaktion*“ hat die Deutung mancher bisher nicht verständlichen anatomischen Bilder ermöglicht. — Nicht unerwähnt bleiben soll letzten Endes der Einfluß der *explantativen* und *implantativen* Technik auf die Beantwortung der hier angeschnittenen Probleme. Die Herauslösung einzelner Bestandteile aus dem Verbands des Organismus, die Möglichkeit, sie genauer zu ermessenden Einflüssen aller Art auszusetzen, hat auch in dieser Hinsicht bereits Früchte getragen.

Wenn im folgenden an dem Beispiel der „*Verfettung*“ gezeigt werden soll, wie wenig die alleinige histologische Betrachtung auch mit den feinsten Mitteln der Histochemie die Kernfragen der Problematik zu klären vermochte, wie die Deutung der Befunde nur unter Berücksichtigung der normalen und abnormen Zelleistung möglich ist, wie nur die Verknüpfung physiologischer und pathologisch-anatomischer Fragestellungen und auch Arbeitsmethoden die Grundlage für das Verständnis zu schaffen vermocht hat, so soll damit vor allem erneut die *Bedeutung experimentell-pathologischer Forschung* dargetan werden. Wir wählen das Fett als Beispiel, weil seine Ansammlung in den Zellen wegen seiner Färbbarkeit verhältnismäßig leicht unserer Methodik zugänglich ist. Zur Erschöpfung des Problems der Verfettung wäre die intimste Kenntnis der allgemeinen und speziellen normalen und abnormen Stoffwechselvorgänge, wechselnd von Art zu Art, Individuum zu Individuum, Zelle zu Zelle erforderlich — ein Zustand, von dem wir ja leider noch allzu sehr entfernt sind. Wir müssen uns größtenteils damit begnügen, die Probleme zu erkennen und die Forschungsrichtung festzulegen.

Es mag die kurze Bemerkung gestattet sein, daß die begriffliche Abgrenzung des „*Pathologischen*“ vom „*Nichtpathologischen*“ Gegenstand verwirrender Benennungen geworden ist, insofern sich die Unsitte eingebürgert hat, „*physiologisch*“ und „*pathologisch*“ als Gegensätze gegenüberzustellen, wobei unter „*physiologisch*“ „*normal*“ verstanden werden soll. Das mag daher kommen, daß man unbewußt „*pathologisch-physiologisch*“ dem „*normal-physiologisch*“ gegenüberstellt — beides keine sehr glücklichen Bezeichnungen — und dann bei der letzteren das „*normal*“ unter den Tisch fallen läßt. Die Schwierigkeiten der Abgrenzung sollte man nicht noch durch nomenklatorische Alogismen vergrößern. Ist die *Physiologie* die Lehre von den Lebensvorgängen, so ist auch die *Pathologie* ein Teil ihrer selbst, denn auch Krankheit ist ein Teil des Lebens. Stellt man aber begrifflich physiologische Betrachtungs- und Forschungsweise in Gegensatz zur pathologisch-anatomischen, so meint man mit ersterer das Studium der *Abläufe*, der *Funktionen*, mit letzterer das der *anatomischen Substrate* und ihrer Veränderungen. So verschiebt sich im Einzelfalle das Bild dessen, was man „*physiologisch*“ nennt. — Die Grenzen des normal-physiologischen und des pathologisch-physiologischen Geschehens sind übrigens bei der Frage der „*Verfettung*“ besonders schwer zu ziehen. Schon dieser Ausdruck gibt zu Beanstandungen Veranlassung. *Lubarsch* betont stets in seinen Vorlesungen, daß die *Bezeichnung* „*Verfettung*“ insofern falsch gewählt sei, weil sie ein Werturteil enthielte, das nicht für jeden Fall zutreffend sei: „*ver*“ ist die Verdeutschung von „*dys*“, umfaßt demnach eine Wertminderung, die in allen den Fällen, die unter das normale Geschehen fallen, unberechtigt erscheint. Dies wird noch im einzelnen für das Verhältnis des Fettes in der Leber und Niere auszuführen sein. — Mangels brauchbaren Ersatzes wird man auch auf Grund dieser theoretischen Bedenken allein *nicht* auf den Gebrauch des Ausdrucks, wie bisher, also für *alle* Fälle von Auftreten von Fett in den Zellen und Geweben, verzichten können.

Von den vielen Aufgaben, die der *Leber* im Stoffwechselgetriebe des Organismus zukommen, ist diejenige, die sie im Fettstoffwechsel spielt, bislang vielleicht am wenigsten geklärt, obwohl auch hier in den letzten Jahren eine Fülle wertvoller Einzeltatsachen bekannt geworden sind; allerdings liegen diese neueren Beobachtungen im wesentlichen auf *physiologisch-chemischem* Gebiet und haben bisher für die *Pathomorphologie* kaum befruchtend gewirkt. Das hat seinen Grund zum Teil darin, daß wieder einmal auch beste histochemische Methoden bisher nicht imstande waren, den Spuren physiologisch-chemisch nachgewiesener Besonderheiten zu folgen, daß wir heute noch, soweit wir das färberisch in die Erscheinung tretende Fett studieren, auf eine relativ primitive Methodik angewiesen sind, die den Feinheiten der Stoffwechselvorgänge nur zum kleinsten Teil zu folgen vermag; so kommt es, daß wir nicht sehr wesentlich über die schon *Virchow* bekannten Tatsachen der *Abhängigkeit* des Auftretens von Fett in der Leber von der *Nahrungsaufnahme* und dem Verdauungsvorgang in der Pathologie hinausgekommen sind, daß wir aber auch heute noch — zum Teil auf Grund weniger stichhaltiger als mehr gefühlsmäßig begründeter Kriterien — in jedem einzelnen Fall den unausgefochtenen Kampf über *Fettinfiltration* und *Fettdegeneration* weiterführen, zwar nicht mehr in der unbedingten Form, daß infiltrativ in Gegensatz zu degenerativ gesetzt wird, sondern

vielmehr derart, daß darüber gestritten wird, ob das wohl anerkannterweise zumeist infiltrativ in die Zelle eingetretene Fett der Ausdruck einer normalen Zelleistung ist oder unter die degenerativen Vorgänge zu rechnen ist. Die Deutung der Fettbefunde in der Leber ist ja auch gerade durch das *Nebeneinander* sicher *normaler* Stoffwechselvorgänge, die mit Auftreten von Fett in den Zellen verbunden sind, und solcher, die wir ihrer Entwicklung und ihres Ablaufs wegen in die *degenerativen* Vorgänge einreihen möchten, die aber im histologischen Bilde ununterscheidbar voneinander sind, besonders erschwert, mehr als in jedem anderen Organ, das dem Fettstoffwechsel ferner steht.

Wie selbst bei doch scheinbar viel übersichtlicheren Verhältnissen, wie es die Entwicklung des *Gehirns* und das Verhalten der *Gliazellen* *Neugeborener* darstellt, die Schwierigkeiten der Abtrennung normaler und abnormer Vorgänge bisher nicht überwunden ist, zeigt die ja in neuester Zeit wieder so lebhaft Auseinandersetzung über den Fettgehalt der Gliazellen (s. *Gohrbandt*, *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **247**; 1923 und *Wohlwill*, *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie* **73**, H. 4—5, daselbst Lit.). Man kann sich danach nicht wundern, daß die Fragen bei der Leber ganz ungeklärt — vielleicht auch mit histologischer Technik nicht zu klären sind!

Die Schwierigkeit der *Abgrenzung* *normalen* und *pathologischen* Geschehens in der Leber wird dadurch noch vergrößert, daß der *Tierversuch* nicht ohne weiteres zur Entscheidung heranzuziehen ist. Gerade hinsichtlich des normalen Fettgehaltes sowie auch hinsichtlich der Beteiligung der Zellen am (sichtbaren) Fettstoffwechsel sind die Unterschiede innerhalb der verschiedenen Tierarten auch in bezug auf das gleiche Organ ganz enorm. Wenn ich im folgenden mich aus verschiedenen Gründen entschlossen habe, dennoch vorwiegend ein Tier, die *weiße Maus*, zu meinen Versuchen heranzuziehen und andere Nagetiere nur gelegentlich zur Beantwortung besonderer Fragen, so geschah das aus dem Bestreben, wenigstens für diesen einen Organismus einigermaßen eine Übersicht zu gewinnen, ohne daß ich mich berechtigt glaube, mehr als gelegentlich Analogieschlüsse auf die menschlichen Verhältnisse zu ziehen. Neben der weißen Maus wurden einige Versuche an *Kaninchen*, mehrere an *Meerschweinchen* durchgeführt, letzteres besonders dann, wenn es sich darum handelte, durch wiederholte operative Entfernung von Organstücken den Ablauf der Reaktionen auf die verschiedenen Stoffwechselreize zu verfolgen. Zur Beurteilung ist dann aber jedesmal der *Eigenart* des Verhaltens der *betreffenden Tierart* Rechnung zu tragen; so lassen sich die Ergebnisse der Meerschweinchenversuche nur zum kleinen Teil mit denen der Mäuseversuche zur Deckung bringen.

Von vornherein erscheint die Mäuseleber deswegen eigentlich wenig geeignet, weil die sehr lebhafteste Beteiligung, die sie am Fettstoffwechsel nimmt — soweit sich dies aus dem Auftreten sichtbaren Fettes und der

großen Abhängigkeit von der Nahrungszufuhr erschließen läßt — oft die Klarheit der Versuche zu stören scheint, doch ergeben sich auch andererseits gewisse Vorteile, die das Organ hierzu geeigneter machen, als zum Beispiel die Kaninchenleber. Ist letztere z. B. verhältnismäßig häufig — ob normal oder pathologisch, soll hier noch nicht entschieden werden — Sitz einer recht erheblichen Sternzellenverfettung, so fehlt diese Erscheinung bei der normal ernährten Maus ebenso regelmäßig wie beim normal ernährten Meerschweinchen, dessen Leber überhaupt normalerweise in viel geringerem Umfang mit sichtbarem Fett erfüllt ist.

Die Voraussetzung für die Brauchbarkeit der histologischen Methodik zur Klärung des Fettstoffwechsels ist die Beantwortung der Frage, welche Bedeutung dem Auftreten sichtbaren Fettes in der Zelle für den Stoffwechsel der Zelle insbesondere und für den allgemeinen Stoffwechsel überhaupt zukommt, Voraussetzung einerseits und andererseits auch Ziel. Ohne hier schon im einzelnen auf die Frage der Transformation, Phanerose, Infiltration mit und ohne Degeneration eingehen zu wollen, sei nur hervorgehoben, daß jetzt wohl allgemein anerkannt wird, daß eine Vermehrung des Neutralfettes im histologischen Bilde auch einer Vermehrung im chemischen Sinne entspricht. *Rosenfeld* stand bekanntlich noch nicht auf diesem Standpunkt; er, der eigentliche Begründer der modernen Fettstoffwechsellehre und speziell auch der Fettverschiebungslehre, hebt ausdrücklich hervor, daß das morphologische Sichtbarwerden des Fettes allein noch kein Zeichen für die Fettvermehrung im Organ überhaupt darstellt, ein Standpunkt, den auch heute noch *M. H. Fischer*¹⁾, der modernste Vertreter physikalisch-chemischer Anschauungen für die Erklärung pathologischer Vorgänge, einnimmt. Nach ihm ist das Auftreten von Fett allein der Ausdruck einer physikalisch-chemischen Änderung der Stabilisierung der Emulsion des Fettes im Protoplasma unter dem Einfluß des Auftretens von Säure in den Zellen, also ein Sichtbarwerden vorher schon unsichtbar vorhandenen Fettes, aber kein Zeichen einer Zunahme des Fettes in den Zellen, d. h. also im Zusammenhang stehend mit ganz anderen Stoffwechselvorgängen als etwa dem Fettstoffwechsel allein. Es ist wohl heute kein Zweifel mehr, daß *Fischer* hierin zu weit geht und die gewiß wertvollen chemisch-physikalischen Beziehungen, erläutert durch Modelle am Unbelebten, zu einer verallgemeinernden Erklärung benutzt, die gänzlich nicht unserem Erklärungsbedürfnis genügt, da sie nur einem Teil der Tatsachen gerecht wird. Wir werden auf Vorstellungen, wie die der Phasenänderungen, zur Erklärung gerade der histologischen Bilder beim Fettstoffwechsel nicht mehr verzichten können — wir können damit aber auch nicht ohne weiteres die Gesamtheit des normalen pathologischen Geschehens erklären, so verlockend die Vereinfachung

¹⁾ Kolloid-Zeitschrift 18, H. 6. 1916.

auch ist. Die Abhängigkeit von der Fettzufuhr, von der Ernährungslage, die uns im folgenden ganz ausführlich beschäftigen wird — größtenteils ist sie ja auch für die Leber schon lange bekannt — wird hierbei gar nicht berücksichtigt. Wir halten gerade eine *Fettvermehrung* für die *wichtigste Voraussetzung* für das *Sichtbarwerden* des Fettes. Dabei bleibt dahingestellt, ob jede Fettvermehrung auch unmittelbar sichtbar wird, und ob wir aus dem Umfang der Fettansammlung im histologischen Präparat auch der Menge nach auf die Verhältnisse des Fettes Rückschlüsse ziehen können. *Dietrich* hat schon 1908 gezeigt (Verh. D. pathol. Ges., 11. Tag.), daß eine verfettete Niere mehr Fett enthalte als eine normale Niere; in sehr ausgedehnten Versuchen ist dann von *Shibata* und *Endo* (Biochem. Zeitschr. 37) derselbe Nachweis auch für die Leber geführt worden, indem ohne gegenseitige Kenntnis der Ergebnisse der Anatom und der Chemiker seine Untersuchungen anstellte, und der Vergleich ergab, daß das Urteil des Anatomen: „starke Verfettung“, „mittelstarke Verfettung“ usw., in weitem Umfang mit dem Ergebnis der chemischen Analyse sich deckte. — Der wiederholt — neuerdings wieder von *Gross* und *Vorpahl* — gemachte Versuch, am überlebenden Organ, also unter Lostrennung vom fettzuführenden Blutstrom, eine Verfettung der Organe, speziell der Niere, zu erzielen und histologisch sowie chemisch das Auftreten von Fett — und damit seine Entstehung aus nicht fetthaltigen Vorstufen (Eiweiß) — nachzuweisen, ist ja immer wieder auf Ablehnung gestoßen und kann wohl nach den neuesten Untersuchungen von *Goldberg* (Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 25) sowie von *Strauss*, *Popescu-Inotesti* und *Radoslav* (Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 98, 1923) trotz der Einwände von *Gross* (Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 142, 1923) als widerlegt gelten.

Es muß an dieser Stelle hervorgehoben werden, daß sich die nachfolgenden Auseinandersetzungen ausschließlich auf das Auftreten von *Neutralfett* (wozu selbstverständlich auch die davon untrennbaren Fettsäuren gehören) bezieht.

Die Frage der *Lipoide* im wahren Sinne des Wortes, also der fettähnlichen Substanzen mit Ausschluß der Fette selbst, steht hier nicht zur Erörterung. Die myelinige Degeneration, gekennzeichnet durch ganz andere physikalisch-chemische und färberische Eigenschaften, steht außerhalb des Rahmens vorliegender Untersuchung. Daß Durchströmungsversuche am überlebenden Organ im histologischen Präparat zum Auftreten von Stoffen führen kann, die sich mit Fettfarbstoffen färben (ohne daß die chemische Untersuchung eine Vermehrung des extrahierbaren Fettes ergibt), ist ja lange bekannt. *Cesa-Bianchi* hat seinerzeit mit Nachdruck darauf hingewiesen, daß es sich hier ausschließlich um Myelinbildung und nicht Fettentstehung handelt. Für diesen Fall des Sichtbarwerdens unsichtbaren „Fettes“ gelten ganz andere Bedingungen als für das Auftreten von echten Neutralfetten — es betrifft dieser Vorgang ja auch ausschließlich ab-

sterbende Zellen im Gegensatz zur Neutralfettinfiltration. Ähnliches dürfte wohl auch bei der Verfettung ex- und implantierter Gewebsstücke vorliegen, die u. a. von *Busse*, *Dietrich* (Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges., 9. Tagung) und *Griesser* (*Zieglers Beiträge* Bd. 51) vorliegen, obwohl gerade hier die Aussprache über die „Fettesorption von innen“ oder den „Fetttransport von außen“ noch nicht abgeschlossen ist¹⁾.

Es kann hier nicht auf alle die Untersuchungen eingegangen werden, die den Nachweis der infiltrativen Entstehung des Neutralfettes in den Organzellen zum Gegenstand haben. Die offensichtliche Abhängigkeit des Fettgehalts der Leber von der Nahrungszufuhr, schon in ältesten Untersuchungen bekannt, spricht ebenso überzeugend dafür, wie — um nur ein Beispiel zu nennen — die grundlegenden Versuche von *Fischler*, dem es gelang, zwar durch vorübergehende Unterbrechungen des Blutstroms, hingegen nicht durch dauernden völligen Abschluß den Zustand der Verfettung experimentell zu erzeugen. (S. ferner die abschließenden Untersuchungen von *Cesa-Bianchi*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol., Bd. 3, 1909.)

Da im folgenden ersten Teil der Untersuchungen im wesentlichen der Einfluß der Ernährung auf den Fettgehalt der Organe, speziell der Leber und Niere — in der folgenden Mitteilung sollen die Verhältnisse der Nebennieren, Muskulatur und der Fettdepots berücksichtigt werden — abgehandelt werden, ergibt sich die Beschränkung des Themas ohne weiteres. Es bleibt immer noch umfangreich genug! Bedenken wir nur, wieviel Probleme heute noch etwa der Stoffwechsel eines mikrochemisch so leicht nachweisbaren Stoffes wie des Eisens darbietet, um wieviel größer müssen dann die Schwierigkeiten der Erforschung des Stoffwechsels eines so labilen Stoffes wie des Fettes, bei dem nicht nur durch Spaltung ein Übergang in unfärbbare Form anzunehmen ist, sondern auch ein Aufbau aus anderen Bestandteilen der Nahrung und des Organismus als vorgebildeten Fetten veranschlagt werden.

Es würde sich vielleicht nicht verlohnen, das Auftreten von Fett in der Leber in Beziehung zum Verdauungsvorgang erneut experimentell anzugreifen, wenn man nicht immer wieder bei der Lektüre pathologisch-anatomischer Abhandlungen die Empfindung hätte, daß die Verhältnisse nicht genügend bekannt sind und man nicht der Auffassung begegnete, es handle sich bei den Verfettungszuständen der Leber ganz allgemein um pathologische Vorgänge. Ich habe eben schon erwähnt, daß ja gerade die lebhafteste Beteiligung der Leber am normalen Fettstoffwechsel die Abgrenzung normalen und pathologischen Geschehens so sehr erschwert, dies überhebt aber erst recht nicht der Mühe, den

¹⁾ Auf die Frage der *autolytischen* „Verfettung“ bin ich in einem Vortrag auf der Rostocker Pathologentagung 1924 (ref. im Zentralbl. f. allg. Pathol.) näher eingegangen.

normalen Ablauf der „Verfettung“ im Verlaufe verschiedener Ernährungseinflüsse zu untersuchen.

Die Beurteilung der Verhältnisse beim *Menschen* beruhen naturgemäß vor allem auf der Auswertung *statistischen* Materials. Dem Versuch nicht zugänglich, ist man darauf beschränkt, das Vorkommen von Fett in den Leberzellen — ebenso in den Sternzellen — in Beziehung zu den verschiedenen Krankheitszuständen zu setzen und daraus allgemeine Schlüsse abzuleiten, die dann evtl. im Tierversuch erhärtet werden. Da spielt nun leider der schon erwähnte Übelstand eine Rolle, daß sich scheinbar jede Tierart verschieden verhält, vielleicht auch die einzelnen Individuen derselben Art verschieden, vielleicht auch die Lebensalter, daß bei der einen Art dauernd Fett in den Leber- oder Nierenzellen (Katze!) verbleibt, bei anderen hingegen im normalen Ernährungsrhythmus auftritt und verschwindet. Ist doch auch das Vorhandensein von Fett in den Zellen z. B. der Leber nicht allein von der jeweiligen Nahrungszufuhr, sondern — wie aus unseren Versuchen einwandfrei hervorgeht — auch von der gesamten Ernährungslage, vom Zustande der Depots usw. abhängig, läßt sich doch ein Urteil hierüber überhaupt nur nach Kenntnis aller dieser Faktoren mit einiger Sicherheit abgeben.

Die statistischen Erhebungen an der Leiche haben zweifellos in der Fettfrage zu keinem allzu befriedigenden Ergebnis geführt (s. *Fischer* VA. 208/1912). Die Statistik von *Helly* aus dem Jahre 1911 (*Ziegler* 51) bringt lehrreiche anatomische Einzelheiten über die Verschiedenheit der Verteilung in der Leber selbst sowie in den einzelnen Zellen, ohne daß die von ihm gewählte Typeneinteilung, der peribiliären, perivaskulären, zentrocellularen und diffusocellulären Fetteinlagerung (mit Bezug auf die Zelle) und der periarteriellen, periportalen, zentralen diffusen und inselförmigen Verfettung (bezogen auf die Läppchen) die Bedeutung dieser Formen verständlich gemacht hätte. Es ergaben sich ganz allgemeine Beziehungen zum Blutumlauf, sei es im Bereich des arteriellen bzw. portalen Gebietes (periarteriell), periportal oder des venösen (zentral); letztere Anordnung ist ja schon öfters als besonderer (pathologischer) Typus vor allen anderen herausgehoben worden, so 1908 von *Rössle*, der sie auf die mangelhafte Sauerstoffversorgung in Gefolge von Anämien, unterstützt durch Stauung, bezieht. Zirkulatorische Momente, speziell Stauung vom r. Herzen aus, werden ja seit langem der ebenfalls zentral beginnenden Verfettung bei Lungentuberkulose und Herzfehlern zur Last gelegt. Ganz allgemein wird wohl heute angenommen, daß das pathologische Auftreten von Fett mit einer allgemeinen oder örtlichen Herabminderung der Oxydationsvorgänge zusammenhängt — nur liegt die Schwierigkeit eben darin, in jedem Fall festzustellen, ob es sich tatsächlich um ein pathologisches Vorkommen

von Fett handelt. Auch die Annahmen des „Liegenbleibens“ und der „gestörten Oxydation“ ist noch nicht so spruchreif, wie es den Anschein hat, so verlockend einfach auch diese Erklärung ist. Es handelt sich ja vielleicht nicht immer um das behinderte „Heraus“, sondern vielleicht auch um das abnorme „Herein“!

Die Morphologie des Fettstoffwechsels der Leber ist bisher am genauesten an *Schnecken* und an *Eidechsen* untersucht worden, während die Säugetierversuche im allgemeinen nicht so eingehend durchgeführt sind. Die vergleichende Betrachtung birgt auch hier wieder viel Vorteile, weil die Säugetierleber trotz ihrer funktionellen Vielseitigkeit durch strukturelle Einförmigkeit innerhalb der Leberzellen ausgezeichnet ist, während z. B. bei der Gastropodenleber funktionell verschiedene Zellsysteme auch histologische Besonderheiten aufweisen. Aus diesem Grunde sei etwas ausführlicher auf diese Untersuchungen eingegangen, weil sich später zum Teil wichtige Parallelen zu den Verhältnissen auch der Säuger ziehen lassen werden.

Die ausführlichsten Angaben über den feineren Bau der *Gastropodenleber* verdanken wir *Barfuth* (Arch. f. mikroskop. Anat. **22**. 1883). Für hier wichtig ist das Nebeneinander mehrerer morphologisch verschiedener Zellsysteme, der „Sekretzellen“ bzw. „Fermentzellen“, der Resorptionszellen oder „eigentlichen Leberzellen“ und der sog. „Kalkzellen“. Die Gastropodenleber ist nicht nur Verdauungsdrüse, sondern noch in viel höherem Grade als Speicherorgan aufzufassen, sowohl für Nährstoffe (Kohlenhydrate, Fette und möglicherweise Eiweißkörper) wie auch für gewisse anorganische Salze (Calciumphosphat), die im Haushalt des Organismus eine besonders wichtige Rolle spielen (*Biedermann*, Handb. d. vergl. Phys. **2**, 1. Hälfte, S. 956). Die Fermentzellen bereiten ein Sekret, welches, in den Magen ergossen, hier die Verdauung vor allem der Cellulose und Stärke vermittelt, die Resorptionszellen nehmen ebenso wie die Kalkzellen Glykogen und Fett auf und speichern es oft in sehr erheblicher Menge, und zwar wahrscheinlich auf dem Wege, daß das zu speichernde Material den eigentlichen Speicherzellen, den Kalkzellen durch die eigentlichen Leber- (=Resorptions-) Zellen zugeführt wird. Schon wenige Stunden nach der Fütterung von Mehl mit Rahm bei *Helix pomatia* und noch besser bei *H. hortensis* tritt in den Leber- und Kalkzellen reichlich Fett auf; bei Fütterungsversuchen im Spätherbst fanden sich die ersten Stadien der Fetteinlagerungen in den Resorptionszellen der Leber meist nach 3—6 Stunden; nach 10—20 Stunden hat sie ihre höchsten Grade erreicht. Beim Hungern schwindet dies gespeicherte Fett erst nach mehreren Wochen (2—4), zuerst aus den Resorptionszellen, später aus den Kalkzellen (a. a. O. S. 1016ff.). Auf weitere Einzelheiten kann hier nicht eingegangen werden; im einzelnen sind die Verhältnisse der Fettspaltung, Resorption, Umbau der Kohlenhydrate zu Fette in mancher Beziehung besser als beim Wirbeltier studiert und scheinen sich ganz grundsätzlich mit denen der Wirbeltiere zu decken. Die räumliche Trennung in Zellsysteme verschiedener Funktion läßt vielleicht noch manche beim Wirbeltier schwer lösbare Frage hier mit Erfolg angreifen. — Auch das Schicksal gefärbter Nahrungsfette deckt sich mit denen bei Wirbeltieren beobachteten (s. hierüber im einzelnen: *Biedermann* und *Moritz*, Beiträge zur vergl. Phys. der Verdauung III, Über die Funktion der sog. Leber der Mollusken, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **75**. 1899).

Die *Amphibienleber*, speziell die von *Salamandra maculata* ist neuerdings im Hinblick auf ihre funktionellen Strukturen von *Berg* studiert worden. Hier liegen

wieder besondere Verhältnisse vor, als der Stoffwechsel durch die Einschaltung der Winterruhe und Brunstzeit in Perioden gegliedert ist. Dementsprechend sind auch die Speicherungs- und Resorptionsverhältnisse zu verschiedenen Zeiten verschieden (Arch. f. mikroskop. Anat., Festschr. Hertwig und Bd. 96). Bezüglich des Fetts ließ sich zeigen, daß man nur sehr schwer Fettfreiheit erzielen kann; nach mehr als 8 monatigem Hungern, im Herbst beginnend, ist erst das in Parenchym sowie Endothel sowie lymphoiden Zellen gespeicherte Fett bis auf Spuren geschwunden. Füttert man nun Neutralfett, so ist erst nach 23 Stunden zum ersten Male mit Sicherheit Fett in der Leber nachzuweisen. Nach 2 mal 24 Stunden sind in der Leber zahlreiche Tropfen von Neutralfett vorhanden, daneben kommen in den lymphoiden Zellen mit Nilblau sich violett färbende Tropfen vor. Nach 5 mal 24 Stunden ist das Fett in den Leberzellen merklich vermindert; in den Parenchymzellen zeigen die Tropfen öfters Vakuolen und nehmen nach Nilblausulfat einen bläulichen Ton an. Demnach ist der Ablauf des Fettstoffwechsels der Leber ein recht langsamer; das Fett tritt verhältnismäßig spät in die Erscheinung und verbleibt verhältnismäßig lange darin.

Die Fettverhältnisse der *Mäuseleber* sind auf den ersten Blick verwirrend. Entnimmt man gesunden, normal ernährten Tieren zu Vergleichszwecken Stückchen der Leber, so begegnet man Fällen, die völlig frei von Fett sind (selten!), zumeist finden sich in der Mehrzahl der Fälle die Leberzellen mit kleinen Fetttropfen angefüllt, häufig sind nur einzelne verstreute Zellen stark mit Fett angefüllt, während die übrigen frei sind oder nur spärlich Fetttropfen aufweisen. Mitunter begegnet man aber auch einer hochgradigen totalen Verfettung sämtlicher Zellen. Die Lokalisation in den Läppchen wechselt ebenso wie die Größe der Tropfen innerhalb der Zellen; kurz, jeder einmal — auch als pathologisch — beim Menschen beschriebene Typus der Fetteinlagerung in die Leberzellen kann vorkommen. Untersucht man dieselben Tiere mehrere Male, so begegnet man oft einem erstaunlich schnellen Wechsel der Befunde.

Protokoll Nr. 1. Maus H 12. Normale Kost.

22. X.: Exstirpation eines Stückchens Leber. Die Leber ist in allen Abschnitten stark mit Fett angefüllt, und zwar überwiegend mit großtropfigem, in einzelnen Zellen mit kleintropfigem Fett. Nur die Gallengangsepithelien und Sternzellen sind frei von Fett. Das Tier wird weiter normal ernährt (Hafer und Brot).

24. X.: Getötet. Der Leberbefund ist völlig verändert. Während vorher die ganze Leber diffus mit großtropfigem Fett angefüllt war, ist die Leber nunmehr in ihren meisten Teilen frei von Fett. Nur noch einzelne Zellen (Speicherzellen) sind reichlich mit großtropfigem Fett angefüllt. Gallengangsepithelien und Sternzellen frei von Fett.

Maus H 13. Normale Kost.

22. X.: Exstirpation eines Leberstückchens. Die Leberzellen sind in mäßigem Umfange verfettet, vorwiegend sind einzelne Zellen mit großtropfigem Fett stark angefüllt (Speicherzellen). Diese liegen ungleich verteilt in allen Abschnitten der Läppchen. Daneben zahlreiche Zellen mit spärlichen kleineren Fetttropfen angefüllt. Weiter normale Kost.

24. X.: Getötet. Die Speicherzellen haben in der Mehrzahl ihr Fett abgegeben. Statt dessen findet sich eine diffuse, aber ganz kleintropfige Verfettung der ganzen Leber, erst bei Betrachtung mit stärkerer Vergrößerung sichtbar. Die Tropfen

liegen im Protoplasma der Zellen ungleich verteilt, ohne daß aber in allen Fällen ein Verteilungstypus überwiegt. Sternzellen und Gallengangsepithelien frei.

Maus H 14. Normale Kost.

22. X.: Exstirpation eines Leberstückchens. Leber fast frei von Fett. Nur in einzelnen, zumeist peripher gelegenen Zellen Ansammlung spärlicher Fetttropfen verschiedener Größe. Sternzellen und Gallengangsepithelien frei von Fett.

23. X.: Getötet, in einer bedeutend größeren Anzahl von Leberzellen feintropfiges Fett, einzelne Zellen stärker mit Fett gefüllt.

Die erforderliche Grundlage für das Studium des Eintretens und Verschwindens des Fettes war die Schaffung einer *fettfreien* Leber. Man mußte dahin gelangen, bei der Probeentnahme ein fettfreies Organ vor sich zu haben, wenn man den Einfluß der gewählten Versuchsanordnung einigermaßen richtig beurteilen wollte. Dies ist aber bereits die erste Schwierigkeit. Der gegebene Weg ist natürlich der, das Tier hungern zu lassen, unter der Voraussetzung, daß dann das Fett aus den Organen schwindet. Wir wissen nun aber, daß im Verlauf des Hungerns selbst es zu einer Verfettung der Organe kommen kann; wenigstens liegen eine Reihe allerdings im einzelnen nicht unwidersprochener Mitteilungen hierüber vor. (Die ältere Literatur s. bei *Statkiewitsch*, Schmiedebergs Arch. Bd. 33, S. 415, 1874, die neuere bei *Geelmuyden*, *Ergebn. d. Physiol.*, Bd. 21, Abt. 1, S. 334). Es bleibt also zu befürchten, daß gerade die Maßnahme, die zur Fettfreiheit führen soll, ihrerseits störend eingreift, indem der unerwünschte Effekt der *Hungerverfettung* die gewöhnliche rhythmische Verdauungsverfettung überdeckt. Es erwies sich denn auch als unumgänglich notwendig, zuerst die oft beschriebene Hungerverfettung für den besonderen Fall der Maus und des Meerschweinchens von neuem zu untersuchen.

Vor Besprechung der Mäuseversuche seien einige der weniger zahlreichen hierher gehörigen Versuche am Meerschweinchen mitgeteilt. Das Meerschweinchen weist im Gegensatz zur Maus bei normaler Fütterung mit Körner- und Grünfütter eine erheblich geringere Beteiligung der Leber am Fettstoffwechsel, soweit er zum Auftreten sichtbaren Fettes führt, auf. Die Probeentnahmen zeigen im allgemeinen völlige Fettfreiheit sämtlicher Zellen, sei es, daß der Umsatz an Nahrungsfett geringer ist als bei der Maus, sei es, daß der Ablauf der rhythmischen Füllung und Entleerung der Leberzellen im Verlauf der Verdauung schneller vor sich geht. Daß es überhaupt im Verlauf der Verdauung normalerweise ebenfalls beim Meerschweinchen zum Auftreten von Fett kommt, zeigt die an einem Tag gleichzeitig vorgenommene Probeexcision bei zwei Meerschweinchen (4251 und 4252), die in beiden Fällen das Vorhandensein kleiner Fetttröpfchen in allen Leberzellen ergab.

Nachfolgend wird ein Versuch wiedergegeben, der parallel an zwei Meerschweinchen durchgeführt, das wechselnde Verhalten des Fettes

der Leber unter den Bedingungen des Hungers bzw. der normalen Kost demonstriert.

Protokoll Nr. 2. Meerschweinchen Nr. 7650 bis zum Beginn des Versuches mit Hafer, Heu und Rüben ernährt.

26. X.: *Erste* Probeentnahme eines Leberstückchens. Befund: Leber völlig frei von Fett.

1. XI.: *Beginn der Hungerperiode*, täglich nur ein kleines Stückchen Wasserrübe.

6. XI.: *Zweite* Probeentnahme. Befund: Besonders in den peripheren Abschnitten der Leberläppchen, aber auch in den mittleren und (weniger zahlreich) in den zentralen finden sich mit großen Fetttropfen angefüllte Leberzellen. Die Sternzellen und Gallengangsepithelien sind frei von Fett. Von da ab *normale* Kost.

9. XI.: *Dritte* Entnahme: Die Zahl der fetthaltigen Zellen ist viel geringer geworden, die Verteilung ungefähr die gleiche. Weiter *normale* Kost.

14. XI.: *Vierte* Entnahme: Nur noch ganz vereinzelte fetthaltige Leberzellen. Weiter *normale* Kost.

12. XII.: *Fünfte* Entnahme: Leber völlig frei von Fett. Von da ab wieder *Hungerkost*.

21. XII.: *Exitus*. Befund in der Leber: Vereinzelte Zellen in der Nähe der Portalgefäße fetthaltig.

Meerschweinchen 7647, völlig gleich behandelt wie Meerschweinchen 7650. *Entnahmen zum gleichen Zeitpunkt*.

26. X.: *Erste* Entnahme. Befund: Leber völlig frei von Fett.

6. XI.: *Zweite* Entnahme. Befund: Fett in den Leberzellen in etwa gleicher Menge und Verteilung wie bei Meerschweinchen 7650, daneben aber noch starke Fettansammlung in den Epithelien der Gallengänge, geringere Fettansammlung in einzelnen Sternzellen.

9. XI.: *Dritte* Entnahme. Noch ganz spärliches Fett in einzelnen Leberzellen der Läppchenperipherie, etwas reichlicher noch in den Gallengangsepithelien. Sternzellen frei von Fett.

10. XI.: Tod. Befund unverändert.

Ergebnis: In den beiden Protokollen ist bemerkenswert, daß bei den vorher normal ernährten Tieren, die demnach mit einem ausreichenden Fettpolster versehen sind, die Nahrungsentziehung innerhalb 5 Tagen eine recht erhebliche Ansammlung von Fett in zahlreichen Leberzellen, vor allem in der Peripherie der Läppchen bewirkt. In dem einen der beiden Fälle kommt eine recht erhebliche Fettansammlung in den Gallengangsepithelien und eine geringere in den Sternzellen hinzu, die in dem anderen Falle vermißt wird. Nach 8 Tagen sind nur noch ganz vereinzelte Zellen fetthaltig, die 1 Monat später vorgenommene Untersuchung ergibt wieder Fettfreiheit, also denselben Zustand wie vor dem Versuch. — Das Tier mit Gallengangsepithelien- und Sternzellenverfettung stirbt vorzeitig; bei der letzten Entnahme vor dem Tode hatte sich aber bereits auch die Gallengangsepithelienverfettung zurückgebildet, und die Sternzellenverfettung war gänzlich geschwunden.

Auf die Frage der Fettansammlung in den Leberzellen selbst möchte ich an Hand dieser Beispiele nicht eingehen, da sie von mir an der Maus in viel größeren Versuchsreihen studiert worden ist. Daß die Verfettung der Leberzellen auch hier die Folge eines abnormen Stoffwechsels ist, wie ihn der Hungerstoffwechsel darstellt, dessen Abnormität bezüglich des Fettstoffwechsels bei einem normal wenig fettreiche Kost genießenden Tiere besonders schwer ins Gewicht fällt, kann nicht be-

zweifelt werden; hinreichende Erfahrungen an Normaltieren lehren, daß sie außerhalb des normalen Rhythmus der Verdauungsverfettung liegt, wobei selbstverständlich einseitige fetthaltige Nahrung als für das Meerschweinchen ungewohnt als nicht normale Kostform bezeichnet wird. Damit soll schon hier gesagt sein, daß wir die für das Auftreten des Fettes in den Leberzellen verantwortlichen Faktoren in erster Linie nicht im Zellstoffwechsel selbst, sondern im allgemeinen Fettstoffwechsel suchen. Dies könnte aber nur für den Eintritt des Fettes in die Zellen Geltung haben; es bleibt die Frage offen, ob sich damit eine die Leberzelleistung selbst betreffende Störung verbindet, die durch das lange Verweilen des Fettes in den Zellen — noch am 9. Tage nach Wiedereinführung normaler Kost! — gekennzeichnet wird. Hoffentlich gelingt es, durch weitere Ausdehnung der Meerschweinchenversuche diesem Problem näher zu kommen.

Der besondere Anlaß, diese Meerschweinchenversuche bereits an dieser Stelle abzuhandeln, ist darin zu suchen, daß sie Gelegenheit geben, zwei Fragen zu erörtern, die uns bei den Mäuseversuchen weniger beschäftigen werden, die der *Gallengangsepithelien-* und der *Sternzellenverfettung*. Beide Erscheinungen stehen etwas abseits von unserem eigentlichen Thema, müssen aber wegen der räumlichen Zugehörigkeit dieser Zellsysteme zur Leber wenigstens kurz abgehandelt werden. Die Verfettung der Gallengangsepithelien ist ja zusammen mit der Verfettung der Gallenblasenepithelien bereits in den ältesten Arbeiten *Virchows* über die Fettfrage ausführlich beschrieben und mit dem allgemeinen Fettstoffwechsel in Beziehung gesetzt worden. *Virchow* nahm an, daß das Fett aus den Leberzellen in die Gallenwege abgesondert, hier wieder resorbiert wird und so zum zweiten Male in die Zirkulation zurückkehrt. Wir sind heute nicht mehr geneigt, diesen Weg des Fettes für den normalen zu halten. Wir wissen zwar durch die Untersuchungen von *Glässner* und *Singer*, daß bei reichlicher Fettfütterung ein Teil des Fettes durch die Galle ausgeschieden wird (Med. Klinik 1909, Bd. 51); die reichlicher sezernierte Galle wies bereits 2 Stunden nach der Fettfütterung eine Steigerung des Fettgehaltes von 0,5—0,6% normal auf 3,4—4,4—5% auf, aber erstens ist dies sicher nur ein Teil des zugeführten Fettes, und zweitens schafft die Überfütterung mit Fett zweifellos abnorme Bedingungen, die zur Durchbrechung der natürlichen Regulationen führen und die Einschaltung von Hilfsregulationen veranlassen können. Daß die Cylinderepithelien der Gallenblase aus dem Inhalt der Gallenblase Fett resorbieren und in Tropfen speichern können, ist ja auch nach *Aschoffs* Untersuchungen sehr wahrscheinlich (sog. physiologische Fettresorption s. *Policard*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1914), ohne daß im Einzelfalle die Bedingungen für dies „physiologische“ Geschehen — erhöhter Fettgehalt der Galle? — bekannt

wären. Ganz unabhängig davon ist grundsätzlich die Möglichkeit der Fettaufnahme durch den Blutstrom weder für die Gallengänge noch die Gallenblasenepithelien von der Hand zu weisen. Dies Spezialgebiet der Fettforschung enthält jedenfalls noch eine Reihe interessanter Fragen. — Inzwischen sind die Ausscheidungsverhältnisse des Fettes durch die Gallenwege mehrfach studiert worden, und zwar histologisch meist mit Zuhilfenahme der gefärbten Fette. *Jacobsthal* (Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges., XIII. Tagung 1909) kommt zu dem sehr vorsichtigen Schlusse, daß zwar eine Ausscheidung des Farbstoffes in die Gallenwege hinein stattfindet, daß auch im Innern derselben gefärbtes „Fett“ aufträte, daß aber die Eigenart dieses Fettes keine Schlüsse für den (uns hier allein interessierenden) Neutralfettstoffwechsel zuließen. *Oppenheimer* (Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. 29. 1923) verfütterte Scharlachrot mit Olivenöl und stellte fest, daß rotgefärbte Gallengangsausscheidungen auftraten, die im wesentlichen aus Cholesterinestern bestanden. Die Ausscheidung selbst wurde durch gleichzeitige Darreichung von Cholesterin oder Desoxylsäure sehr wesentlich gesteigert, sei es, daß durch den Zusatz die Stabilität der Lösung erhöht und die Bedingungen der Resorption verbessert wurden, oder daß die Kombination Cholesterin-Fett — wie bekannt — die Voraussetzung für die Entstehung einer Lipämie und infolgedessen vermehrter Ausscheidung darstellte¹⁾.

Aus dem Angeführten geht hervor, wie schwierig die Beurteilung eines scheinbar so einfachen Phänomens sein kann; erschwert wird sie noch durch das unterschiedliche Verhalten der verschiedenen Tiere. So zeigt die weiße Maus nach meinen Erfahrungen niemals (auch nicht bei stärkster Fettmast) eine Verfettung der Gallengangsepithelien — ebensowenig im Hungerzustande — möglicherweise, weil es sich hier um eine besser auf den Fettstoffwechsel eingestellte Tierart handelt als das Meerschweinchen. — Besonders mißlich scheint es, aus der Lagerung des Fettes innerhalb der Epithelien Schlüsse auf die Richtung des Eintritts des Fettes ziehen zu wollen. Das Beispiel der Resorptionsverfettung der Darmepithelien zeigt doch zu deutlich, wie gerade in dem Teil der Zelle zuerst das Fett in sichtbaren Tropfen auftritt, der dem Darminhalt, also dem zuführenden Strom, abgekehrt ist. Der wichtigste Abschnitt des Resorptionsvorganges ist uns ja auch verborgen: die lösliche Form, in der, wie wir annehmen, das Fett bei der Resorption in die Zelle eindringt, konnte bislang im histologischen Bilde noch nicht nachgewiesen werden. Hieran ist ja bekanntlich auch *Fischler* mit seiner Fettsäuremethodik gescheitert. Wir tun jedenfalls gut, die Lokalisation des Fettes in der Zelle nicht zum Ausgangspunkt für Untersuchungen über den Weg des Eintritts oder Austritts zu wählen.

¹⁾ Siehe hierzu auch die Untersuchungen von *Chalatow* Virchows Archiv 1912 u. „Die anisotrope Verfettung usw.“ 1922, S. 150.

Wir werden am vorsichtigsten handeln, wenn wir in unserem speziellen Falle das zweifellos abnorme Auftreten und Verweilen des Fettes in den Gallengangsepithelien mit den Besonderheiten des Hungerstoffwechsels — auf die später einzugehen sein wird — in Zusammenhang bringen (Umstellung auf den Fettstoffwechsel) und die Frage einer besonderen Störung des Zellstoffwechsels vorläufig offen lassen.

Von ganz anderen Gesichtspunkten aus ist die Ansammlung von Fett in den *Sternzellen* zu betrachten. Die doppelte Rolle, die ihnen gewissermaßen im Organismus zukommt, indem sie einmal als wichtiger Anteil des allgemeinen reticulo-endothelialen Apparates dessen allgemeine Funktionen mit ausüben, und indem ihnen andererseits als Capillarendothelien besondere das Organ betreffende Aufgaben zufallen, als deren wichtigste die Teilnahme an der Gallenfarbstoffbereitung und am Fettstoffwechsel der Leber genannt seien, erfordert eine doppelte Behandlung der Frage. Die Bedeutung der Sternzellen für die Bilirubinbereitung ist ja heute noch recht umstrittenes Gebiet; (auf die gegensätzliche Auffassung von *Aschoff* und *Lubarsch* und ihre Begründung kann hier nicht näher eingegangen werden [s. hierüber die unlängst erschienene Arbeit von *Elek*, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 4]), die für den Fettstoffwechsel der Leber nicht minder, obgleich hier schon mehr Übereinstimmung — im negativen Sinne — erzielt ist. Bevor ich darauf eingehe, seien in Ergänzung der Meerschweinchenprotokolle die Ergebnisse einiger gleichartiger Mäuseversuche wiedergegeben.

Protokoll Nr. 3. Maus H 1.

20. X.: Auf Hungerkost gesetzt, nur Wasser.

21. X.: Das Tier macht einen kranken Eindruck, sieht struppig aus, sitzt zusammengekauert. Experimentell *getötet*. Befund: Leber, Sudanfärbung, in der Leber verstreute, gemischt lympho-leukocytaire Herde mit nekrotischem Zentrum. In den anstoßenden Leberzellen reichlich Fett. — Übrige Leber: Bis auf einige, stärker gefüllte Zellen sind die Leberzellen frei von Fett, hingegen sind zahlreiche *Sternzellen* reichlich mit Fett gefüllt.

Maus H 2.

20. X.: Auf Hungerkost gesetzt, nur Wasser

21. X.: Einige Körner Hafer.

22. X.: Tier krank, struppig, unruhig, wird *getötet*. Befund: Starke und fast ausschließliche Verfettung der *Sternzellen*, kleintropfiges Fett in den Leberzellen in mäßigem Umfang.

Maus H 3.

20. X.: Auf Hungerkost gesetzt.

21. X.: Schmale Kost, einige wenige Körner Hafer. Probeentnahme: Leber. Spärliche Fetttropfen mittlerer Größe in zahlreichen Leberzellen; *Sternzellen* frei von Fett.

22. X.: Hunger.

23. X.: Tier gesund. *Getötet*. Leber: Ziemlich reichlich mittelgroße Tropfen in vielen Zellen, einige besonders stark verfettet. *Sternzellen* völlig frei von Fett.

Maus H 4.

20. X.: Auf Hungerkost, nur Wasser.

21. X.: Schmale Kost, Probeentnahme eines Leberstückes, Leberzellen fast frei von Fett, *Sternzellen* frei von Fett.

22. X. bis 28. X.: Sehr wenig Nahrung, abwechselnd Hungertage mit schmäler Kost.

28. X.: Tier krank, *getötet*, einzelne verstreute Leberzellen ziemlich reichlich mit Fett angefüllt, in einzelnen *Sternzellen* spärliche Fetttropfen.

Drei von vier Tieren dieser Serie hatten demnach zu irgendeinem Zeitpunkt Fett in den Sternzellen. Bei allen Tieren hatte die Nahrungsentziehung bzw. -beschränkung verhältnismäßig früh zur Erkrankung geführt; Fall 1 war außerdem durch eine Leberinfektion kompliziert.

Ich möchte nicht aus diesen wenigen Versuchen irgendwie bindende Schlüsse für die Bedeutung der Sternzellenverfettung ziehen. Ich bin ihr in späteren Versuchen, allerdings zumeist unter anderen zeitlichen Versuchsanordnungen, verhältnismäßig selten, keineswegs so regelmäßig begegnet wie in dieser Versuchsreihe. Es steht fest, daß weder die normal ernährte gesunde Maus noch die etwas mit Fett überfütterte jemals Fett in den Sternzellen aufweist — auffallend ist ferner, daß die Tiere dieser Versuchsreihe den Hunger sehr schlecht vertrugen und bald erkrankten. — Irgendeine Beziehung zum Fettstoffwechsel der Leber ließ sich jedenfalls hieraus nicht ableiten; das Auftreten der Sternzellenverfettung war ganz unabhängig von dem der Leberzellen.

Die vergleichende Betrachtung zeigt auch hier Besonderheiten der verschiedenen Tierarten, die in jedem Fall berücksichtigt werden müssen. So liegt z. B. für das Kaninchen die Angabe vor, daß es regelmäßig in den Sternzellen Fett enthalte, daß es also ein normaler Befund ist. So allgemein kann ich die Angabe nicht bestätigen; Tatsache ist aber, daß wir oft genug das Fett antreffen, ohne einen Anhaltspunkt für irgendeine Störung im Organismus zu finden. Ein schlecht genährter Hund, den ich zu untersuchen Gelegenheit hatte, zeigte denselben positiven Befund, doch läßt sich hier die Einwirkung einer Schädigung nicht ausschließen. Für Maus und Meerschweinchen müssen wir jedenfalls mit dem Vorhandensein einer solchen rechnen, ohne ihre Art näher angeben zu können, wenn wir den positiven Befund erheben.

Am menschlichen Sektionsmaterial ist die Frage der Sternzellenverfettung wiederholt studiert worden. In der ausführlichen Arbeit von *Schilling* (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 196, 1909) begegnen wir einer recht klaren Stellungnahme, besonders was die Frage des Stoffaustausches zwischen Sternzellen und Leberzellen in dieser Hinsicht betrifft. *Schilling* spricht den Sternzellen jede Bedeutung für den Fetttransport an die Leberzellen ab; dieser Ansicht schließen sich im wesentlichen die späteren Untersucher an, so vor allem *W. Fischer* auf Grund ausgedehnter Untersuchungen statistischer Natur (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 208, 1912). *Fischer* weist nachdrücklich darauf hin, daß sich keinerlei Übereinstimmung

zwischen dem Auftreten von Fett in den Sternzellen und den Leberzellen findet, ebensowenig wie sich zuverlässige Beziehungen zu einer bestimmten Erkrankung aufdecken lassen (mit Ausnahme des Diabetes) [Rössle, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges., 11. Tag.]. Als normaler Befund gilt es jedenfalls beim Menschen nicht. *Schilling* untersuchte durchweg ausgesuchtes Material, kranke, lebens- oder altersschwache Individuen und fand unter diesen Umständen allerdings regelmäßig eine Sternzellenverfettung, *Fischer* fand hingegen bei unausgewähltem Material in 43 von 150 Fällen die Sternzellen frei von Fett, *Helly* (Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1909) beobachtete in nur gut 40% eine Sternzellenverfettung. Danach sind die älteren Angaben über das normale Vorkommen von Fett in den Sternzellen überholt (*Asch, Platen*: Beziehung zum Verdauungsvorgang!). Als Hungerfolge beobachtete *Lubarsch* die Sternzellenverfettung bei sonstiger Fettfreiheit der Organe und Schwund des Depotfetts (Die Erschöpfungskrankheiten im Handb. d. ärztl. Erfahr. i. Weltkrieg), wie auch schon 1897 *Habas* (ref. in Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat., Jahrg. V, S. 602) die Hungerverfettung der Sternzellen hervorgehoben hat (s. auch *Arnold, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* 171, ferner „Plasmastrukturen“ S. 84.)

Die Ursachen, die zur Sternzellenverfettung führen, sind also sicher mannigfach, und der in unserer Anordnung gewählte Hunger ist nur eine von den vielen Ursachen, wenn wir nicht letzten Endes ein allen gemeinsames auslösendes Moment annehmen wollen. Jedenfalls scheinen diese Bedingungen außerhalb der Leber selbst zu liegen und mit dem Fettstoffwechsel der Leber nichts zu tun zu haben. Damit wäre die eine der angeschnittenen Fragen erledigt. Betrachten wir nun die Sternzellen als Teil des allgemeinen Reticulo-endothels, also unabhängig von ihrer Sonderstellung innerhalb der Leber, so müssen wir auch in der Verfettungsfrage die gemeinste Funktion dieses „Apparates“ in Betracht ziehen, nämlich seine phagocytotischen Fähigkeiten, und es fragt sich in jedem einzelnen Falle, ob das Auftreten von Fett in diesen Zellen nicht etwa der Ausdruck einer normalen funktionellen Betätigung ist, also Phagocytose von kreisendem Fett besonderer Beschaffenheit, ob wir demnach auch hier wieder mit einer außerhalb der Zelle gelegenen Störung zu rechnen haben, die zu dem besonderen Angebot und Anreiz zur Aufnahme führt, oder ob eine zur Verfettung führende Störung der Zelltätigkeit selbst vorliegt. Diese Frage wird sich nicht so allgemein entscheiden lassen. Den noch von *Schilling* herangezogenen Unterschied der infiltrativen und degenerativen Verfettung auf Grund der Tröpfchengröße oder der Farbtönung der Fettfärbung können wir heute kaum mehr als zu Recht bestehend anerkennen; diese Beweisführung hat zu oft irregeführt. Dennoch kann

natürlich mit beiden Möglichkeiten gerechnet werden. Im Einzelfall, z. B. dem der Sternzellenverfettung beim Diabetes, ist man geneigt, die Blutveränderung direkt als Ursache anzusprechen: die im lipämischen Blut vorhandene Änderung der Fett-in-Serum-Emulsion kann den Anreiz zur Fettphagocytose geben (s. die interessante Arbeit von Pfeiffer und Studenath über die Beziehungen der Dispersität im Blut kreisender Stoffe zur endothelialen Speicherung. (Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 37); für die Verhältnisse des Hungers haben wir weniger Anhaltspunkte in dieser Richtung. Wohl wird auch hier ein Lipämie angenommen — hierauf wird später ausführlicher zurückzukommen sein —, doch handelt es sich nach allem nur um ein Mehrangebot von Fett in normaler Form bzw. Mischung, etwa um dieselben Verhältnisse, wie sie bei Überlastung des Blutes mit Nahrungsfetten zustandekommen. Hierin dürfte keine Veranlassung zur Phagocytose zu suchen sein, wie ja auch die Fettüberfütterung, wie erwähnt, keine Sternzellenverfettung hervorruft. Im Experiment besitzen wir ohne weiteres die Möglichkeit, diese Form, die phagocytotische, der Sternzellenverfettung auszulösen; es genügt die intravenöse Injektion einer beliebigen künstlichen Emulsion (Olivenöl, homogenisierte Fettmilch), um im Bereich des gesamten phagocytotisch wirksamen Systems, also genau so auch in der Milz, lebhaft Phagocytose von Fett zu erzielen; genau dem gleichen begegnen wir auch bei der natürlichen Fettembolie, falls die Tropfen hinreichend klein sind.

Es reichen heute die uns zur Verfügung stehenden Merkmale noch keineswegs aus, im einzelnen Falle zu entscheiden, ob wir diese Form der Verfettung vor uns haben, die *infiltrativ-phagocytotische* oder die mit oder ohne eine Störung des Eigenstoffwechsels der Zelle auftretende *infiltrativ-resorptive*. Wenn wir diese Bezeichnung wählen — und in diesem Zusammenhang von den nichtinfiltrativen Verfettungen absehen —, so verbinden wir damit eine bestimmte Vorstellung des Verfettungsmechanismus. Speziell für die Fettaufnahme bedeutete die phagocytotische Einverleibung diejenige, bei der Fetttropfen als solche aus dem Blutstrom unmittelbar in das Zellinnere eindringen, also als körperliche wie Fremdkörper wirkende Substanzen, während die resorptive Aufnahme die Überführung der Fette in einen chemisch oder physikalisch-chemisch geänderten Zustand zur Voraussetzung hat. Der Umstand, daß für die Speichervorgänge körperfremder Stoffe, also vor allem der vitalen Farbstoffe, derartige Unterscheidungen mehr und mehr abgelehnt werden (s. die Möllendorffsche Auffassung. Handb. d. biolog. Arbeitsmethoden, Abt. V, Teil 2, S. 21), kann uns nicht davon abhalten, bei einem Nahrungsstoff wie dem Fett eine solche Trennung durchzuführen. Leider sieht sich die pathologische Forschung im einzelnen heute noch vor unüberwindbaren Hindernissen infolge des Fehlens ausreichender

Kenntnisse vom Umfang und der Art der Beteiligung der verschiedenen Zellsysteme am normalen Fettstoffwechsel.

Wie ersichtlich, komplizieren sich bei näherer Betrachtung die scheinbar einfachsten Fragen. In höchstem Maße ist das nun der Fall bei der Untersuchung der Fettverhältnisse der Leberzellen selbst, sofern man sich bemüht, das so wechselvolle histologische Bild in Beziehung zu den ablaufenden normalen und abnormen Stoffwechselvorgängen zu setzen. Ich habe oben einige Beispiele angeführt, die die scheinbare Regellosigkeit und den steten Wechsel der Erscheinungen kennzeichnen sollten. Im folgenden soll etwas systematischer der Einfluß verschiedener Ernährungsweisen bzw. der Nahrungsentziehung dargestellt werden.

Technisch ist zu bemerken, daß die operative Entnahme von kleinen Stückchen Leber bei den Mäusen ohne weiteres gelingt. Die Maus wird aufgespannt, ganz schwach ätherisiert, die Bauchhaut enthaart. Nach Eröffnung des Bauches unterhalb des Proc. xiph. wird ein Stück der Leber vom Rande her mit einer breiten elastischen Pinzette aus der Öffnung herausgezogen und mit einer kleinen glühenden Schere abgeschnitten. Dabei darf keine Blutung entstehen. Naht der inneren und der äußeren Bauchdecken getrennt. — Die Nierenexstirpation (s. unten) wird in der Weise vorgenommen, daß die Niere durch einen Schnitt am Rücken freigelegt aus der Öffnung herausgewälzt wird, was bei der Elastizität des Nierenstiels leicht gelingt. Dann Umschlingung am Hilus mit einem kräftigen Faden, Knotung, Abschneiden der Niere oberhalb des Knotens, Reposition des Stumpfes, Naht in 2 Etagen. — Bei einiger Übung arbeitet man ohne Blutverlust und verliert kein Tier an den Folgen der Operation.

Arbeitet man in Serien, und verfügt man derart über Vergleichsmaterial von dem Zeitpunkt der Probeentnahme und der Sektion, so wird man imstande sein, sich einigermaßen ein Urteil über den Ablauf der Veränderungen zu verschaffen. Unser erstes Bestreben ging nun dahin, die Leber fettfrei zu machen, um gewissermaßen auf dieser, durch die Probeexcision nachgewiesenen Grundlage den Versuch aufzubauen. Wegen des raschen Wechsels der Fettverhältnisse der Leberzellen empfiehlt es sich oft, den eigentlichen Versuch unmittelbar an die Operation anzuschließen, ohne in jedem Fall vorher das Ergebnis der Untersuchung abzuwarten, oft wird man, wenn es sich um Fütterungsversuche handelt, mit Vorteil sogar unmittelbar vor der Probeentnahme füttern, weil die Tiere nach der Narkose häufig schwer zum Fressen zu bewegen sind. Nebenbei sei bemerkt, daß die Narkose selbst keinen störenden Einfluß auf die Versuche gehabt hat, wie zahlreiche Kontrollen zeigten. Es wurde auch stets nur ganz wenig Äther gegeben, der die Tiere etwas beruhigte und das starke Pressen verhinderte, aber nicht einmal einschläferte.

Trotz größter darauf verwendeter Bemühungen bin ich heute noch nicht imstande, eine Versuchsanordnung anzugeben, die zuverlässig zur Fettfreiheit der Mäuseleber führt. Dies Ergebnis ist zu sehr von individuellen Einflüssen abhängig, nicht allein von der Art der voran-

gegangenen Ernährung, sondern auch dem Erfolg der Ernährung für das einzelne Tier, vor allem dem Umfang des Fettdepots. Ein Weg führt allerdings immer zum Ziel; er ist aber nicht zu beschreiten, weil er mit einer Schädigung der Leberzellen unvermeidlich verknüpft ist, nämlich der des langdauernden Hungerns oder besser der Verhungerung. Wir suchen aber einen Normalzustand als Grundlage der Versuche und nicht einen solchen sicher geänderter Reaktivität; ist nun die Fettfreiheit überhaupt ein Normalzustand der Leberzellen der Maus? Ich glaube, diese Frage bejahen zu können, da ich jeden zu irgendeinem Zeitpunkt des rhythmischen Ablaufs der Fettinfiltration und des Fettschwundes eintretenden Zustand als dem normalen Stoffwechselvorgang zugehörig, als normal bezeichnen muß; die Fettfreiheit ist für die Leberzelle ebenso normal wie die Fettfüllung — wie sie ja auch ebenso wie diese abnorm sein kann, wenn sie eine Funktionsstörung begleitet (Verhungerung!). Mit der Relativität dieser Begriffe muß man sich abfinden, wenn man nicht zu Trugschlüssen gelangen will. Etwa die Fettfreiheit der Leberzelle als *den* Normalzustand anzusprechen, heißt die Breite ihrer normalen Funktionen mißachten!

Das Stadium der Fettfreiheit, das wir mit unseren Versuchen anstreben, ist jenes, das zwischen dem Schwund des Nahrungsfettes und dem Eintritt des Hungerfettes liegt. Theoretisch handelte es sich um die Spanne Zeit, in der der Organismus nach Beginn der Nahrungsentziehung im wesentlichen von seinen Kohlenhydratbeständen lebt und noch kein Fett mobilisiert. Dieser Zustand dauert natürlich nicht lange, wenn er überhaupt unter diesen Umständen (völlige Nahrungsentziehung) je besteht, da wahrscheinlich gleichzeitig mit dem Kohlenhydrat-Verbrauch aus den Beständen auch der Fettverbrauch einsetzt. Später wird an Beispielen gezeigt werden, daß bereits 24 Std. nach der Nahrungsentziehung eine starke Fetteinschwemmung in die Organe beginnt. Wird das fettfreie, kalorisch nicht ausreichende Regime lange genug durchgeführt, so kann man dahin gelangen, das Tier zum Aufbrauch seiner Depotfette zu zwingen, doch ist dieser Zustand der Entfettung schwer ohne Störungen durchzuführen. Hier sei nur daran erinnert, daß an derartigen fettfrei gemachten Tieren die wichtigen Untersuchungen über die Rolle des Depotfettes bei der Phosphorverfettung der Leber angestellt sind. Nach *Shibata* (Biochem. Ztschr. 37) gelingt es nicht, unter dem Einfluß alleiniger Kohlenhydraternährung durch Phosphor eine Leberverfettung der Mäuse zu erzielen¹⁾. Dieses Stadium der Fettfreiheit der Organe wünschte ich, wie gesagt, meinen Versuchen nicht zugrunde zu legen, weil eine Schädigung des Organismus dabei nicht mit Sicherheit auszuschließen war.

¹⁾ Siehe hierüber *Schwarz*, Rostocker Pathologentagung 1924, Referat im Zentralbl. f. allg. Pathol.

Am besten hat sich für meine Zwecke bewährt, die vorher mit Hafer und Brot ernährten Tiere 1—2 Tage auf ausschließliche Brotnahrung zu setzen und dann etwa 24 Stunden hungern zu lassen¹⁾. Man wird aber auch hierbei immer erleben, daß die Tiere einer Serie sich ganz verschieden verhalten, daß bei einem Tier bereits völlige Fettfreiheit eingetreten ist, beim anderen noch einige Zellen mit Fett gefüllt sind, während wieder andere eine diffuse Verfettung, wahrscheinlich die beginnende Hungerverfettung, aufweisen.

Protokoll Nr. 4. Serie H 11—14.

7. XI.: Alle 4 Mäuse auf Hungerkost gesetzt, nur Wasser.

8. XI.: Probeexcision der Leber.

Maus H 11: In einzelnen wenigen Zellen in unregelmäßiger Anordnung reichliche Tropfen Fett (kleintropfig).

Maus H 12: Leber frei von Fett.

Maus H 13: Leber frei von Fett bis auf einzelne „Speicherzellen“.

Maus H 14: Leber: Einzelne wenige Zellen mit großtropfigem Fett gefüllt. Unregelmäßig innerhalb der Läppchen angeordnet.

Maus H 15: Leber: Ganz vereinzelte Zellen mit großtropfigem Fett angefüllt.

Maus H 16: Stirbt im Anschluß an die Operation, Leber frei von Fett.

10. XI.: Unter Fortsetzung der Nahrungsentziehung werden alle Tiere krank. Das Fell wird struppig, die Tiere teils unruhig, teils träge. Daher werden alle Tiere getötet. Bei sämtlichen Tieren sind Leber und Niere frei von Fett.

Es handelte sich in diesem Versuch, der auffallend einheitlich ausfiel, um eine Reihe schlecht genährter Tiere, die die Nahrungsentziehung, zumal sie völlig und plötzlich einsetzt, schlecht vertragen. Bei der Probeentnahme nach 24stündigem Hungern sind die Lebern nahezu fettfrei. Es finden sich nur bei einigen Tieren verstreute, verhältnismäßig stark mit Fett gefüllte Zellen, die ich als „Speicherzellen“ bezeichnet habe. 2 Tage später müssen die Tiere unter den Anzeichen schwerer Erkrankung getötet werden; Lebern und Nieren erweisen sich als fettfrei.

Aus diesem Versuch geht schon hervor, daß die Art der Nahrungsentziehung nicht ohne Einfluß auf den Ablauf der Verhungierung sein kann. Die plötzliche völlige Entziehung ist jedenfalls ein recht gewaltiger Eingriff. *Cesa-Bianchi*, dem wir eingehende Untersuchungen über das Verhalten der Leber- und Nierenzellen bei der Verhungierung verdanken (Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 3, S. 723), unterscheidet zwischen den Folgen einer brüsken und allmählichen Verhungierung. Wenn er allerdings angibt, daß seine Mäuse durchschnittlich 36 Stunden nach der plötzlichen völligen Entziehung eingingen, so können wir diese Beobachtung nicht bestätigen und es läßt auf die Verwendung eines anderen Mäusematerials schließen. Die Veränderungen an den Zellen traten bei dieser akuten Verhungierung weniger deutlich auf als bei der sich länger hinziehenden. Wir haben beide Formen der Verhungierung untersucht, die Ergebnisse sind natürlich bezüglich der Fettverhältnisse verschieden. Auf jeden Fall endet aber die Verhungierung

¹⁾ Nach Abschluß dieser Versuche bin ich mit gutem Erfolg dazu übergegangen, die Nahrungseinschränkung mit erhöhter Arbeitsleistung zu kombinieren (Laufen in der rotierenden Trommel).

mit einer Fettfreiheit auch der Leber (die Verhältnisse des Depotfettes, die hier natürlich wichtig sind, sollen an der folgenden Mitteilung im Zusammenhang berücksichtigt werden). Dieser Zustand ist für die vorgeschrittenen Stadien der Verhungerung lange bekannt, wenn auch noch nicht völlige Einigkeit erzielt worden ist (s. hierüber *Cesa-Bianchi*, l. c.). Die Unterschiede der Befunde lassen sich nach meinen Erfahrungen weniger auf die verschiedenen Tierarten als auf den Zeitpunkt der Untersuchung und die Nichtberücksichtigung der Fettlager beziehen. Hier mag nur so viel gesagt sein, daß die Abhängigkeit des Fettes in den Leberzellen von den Fettdepots nicht so weit geht, daß die Fettfreiheit bei der Verhungerung ganz allein auf einen Mangel von Lagerfett zurückzuführen ist. Zumal bei der akuten Verhungerung sind sicher nicht in der oft sehr kurzen Zeit alle Fettdepots restlos geleert — und doch wird die Leberzelle und ebenso die Nierenzelle frei von Fett gefunden: wir müssen hier eine durch die Verhungerung bedingte Funktionsstörung der Leberzellen annehmen. Während im positiven Falle, also bei Auftreten von Neutralfett in der Leberzelle unbedingt auf ein Angebot von Fett durch den Blutstrom — sei es von der Nahrung oder von den Depots herrührend — geschlossen werden muß — die alten *Lindemannschen* Anschauungen über die endocelluläre Fettbildung aus Kohlenhydraten gerade für den Fall der Hungerverfettung im frühen Stadium (*Ziegler* 25, 1899) sind ja mit Sicherheit widerlegt — dürfen im negativen Falle, also bei der Fettfreiheit der Zellen, keine Schlüsse auf das Fehlen eines Angebots von Fett gezogen werden. Wir werden denselben Verhältnissen in noch ausgeprägterem Maße bei der Niere begegnen. Die Organe sind keine leblosen Filter, sondern sind lebendige, zu Regulationen befähigte Zellsysteme!

Als Gegenstück zu dem letzten Protokoll, bei dem es sich um schlecht genährte Tiere handelte, die auf Nahrungsentziehung prompt mit Schwund des Leberfettes reagiert hatten und verhältnismäßig schnell unter dem Zeichen der Verhungerung zugrunde gingen, also nunmehr völlig fettfreie Organe aufwiesen, sei ein Protokoll angeführt, das besonders deutlich den Einfluß der Hungerinvasion erkennen läßt. Die Versuchsanordnung ist nicht wesentlich anders, nur war der Ernährungszustand der Tiere ein anderer, indem 24stündige Nahrungsentziehung, folgend auf 48stündige Hungerkost, keine Änderung in dem Befinden der Tiere hervorgerufen hatte.

Protokoll Nr. 5. Maus 118—120.

12. I.: Sehr wenig Brot und Wasser.

13. I.: Desgleichen.

14. I.: Kein Futter, nur Wasser.

15. I.: Leberexstirpation. Befund: Bei allen 3 Mäusen ist die Leber stark mit Fett angefüllt. Die Ausbreitung der Verfettung ist ziemlich allgemein. Sämtliche

Zellen sind in verschiedenem Umfange befallen. Die Tropfen sind zumeist mittelgroß, teilweise etwas kleiner.

Wir begegnen also einheitlich in diesem Versuch am 3. Tage teilweise bzw. völliger Nahrungsentziehung der sehr erheblichen „Hungerverfettung“. Der Regel — sofern bei so schwankenden von so vielen noch unbekannten Einflüssen abhängigen Abläufen heute schon von Regeln gesprochen werden kann — entspricht diese Beobachtung nicht. Ich führte oben an, daß die mehrtägige Broterrnährung mit folgendem 24stündigen Hungern nach meiner Erfahrung die besten Aussichten böte, einigermaßen fettfreie Lebern zu erhalten. Ich führe dies geteilte Ergebnis gerade deshalb an, um zu zeigen, wie gefährlich hier jedes Schematisieren ist, wie viele uns noch nicht bekannte Einwirkungen die Versuchsergebnisse umgestalten können; die Kreise der Ernährungs- und der Hungerverfettung können sich unter Umständen überschneiden, geänderte Resorptionsbedingungen können unberechenbare Einflüsse ausüben — ganz zu schweigen von den „pathologischen“ Momenten allgemeiner und örtlicher Natur, deren Vorhandensein im Tierversuch oft schwer nachweisbar ist.

Die Schwierigkeit der Analyse eines gegebenen Zustandes bei Mensch und Tier wäre geringer, wenn es Kriterien gäbe, die eine morphologische Unterscheidung der Verfettung aus verschiedenen Ursachen durchführen ließen. Für die uns hier beschäftigenden beiden Formen der Verfettung, der Ernährungs- und der Hungerverfettung, können wir das Vorhandensein unterscheidender Merkmale nicht erwarten, wenn unsere Vorstellung von der Hungerverfettung richtig ist —, und tatsächlich auch nicht erweisen. In beiden Fällen handelt es sich um das Auftreten echter Fette in den Leberzellen, überwiegend um Neutralfette, wenn der Ausfall der Nilblausulfatreaktion dies Urteil mit einiger Wahrscheinlichkeit zuläßt. Die Form der Fetttropfen, ihre Lagerung innerhalb der Leberzellen sowohl wie die Verteilung fetthaltiger Zellen innerhalb der Läppchen, ist ununterscheidbar, und auch das Auftreten und Verschwinden des Fettes vollzieht sich allem Anschein nach in der gleichen Weise. Wir haben keinen Anhaltspunkt dafür, daß das Auftreten des Hungerfettes mit degenerativen Vorgängen der Leberzellen irgendwie zusammenhinge: histologisch unterscheidet sich in diesem Frühstadium des Hungers auch die entfettete Zelle (im Giemsa-präparat) in nichts von der gleichbehandelten im Verdauungsablauf infiltrierten Zelle. Es hat dies hier in Frage kommende Stadium noch nichts mit dem der echten Verhungierung zu tun; dies liegt mit seinen feineren Veränderungen — abgesehen von den schon erwähnten Fettverhältnissen — außerhalb des Kreises unserer Betrachtungen. Hierüber liegen ja reichlich Untersuchungen aus älterer und neuerer Zeit vor. Außer den schon mehrfach genannten Arbeiten von *Cesa-Bianchi* unterrichtet hierüber die jüngst erschienene Arbeit von *Okuneff* (Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 97, 1923).

Virchow hat im Gegensatz zum Verhalten der fettigen Degeneration als Kennzeichen der Fettinfiltration die Persistenz der befallenen Zellen hingestellt. Auch die hochgradigst verfetteten Leberzellen der

Mastgänse z. B. bezeichnet er aus dem Grunde als infiltriert und nicht degeneriert, weil dabei nicht nur — allem Anschein nach — die Funktion der Zellen dauernd erhalten bleibt, sondern auch eine Wiederherstellung des fettfreien „Normal“-Zustandes wieder möglich ist. Von der Mastverfettung und ihren Folgen wird später ausführlicher die Rede sein; für die Hungerverfettung haben die genannten Kriterien volle Gültigkeit. Für eine funktionelle Beeinträchtigung während dieses Zustandes fehlen uns alle Anhaltspunkte, anatomisch läßt sich unter verschiedenen Bedingungen ein Schwund des Fettgehaltes erzielen, ohne daß nachweisliche Veränderungen der Zellen zurückblieben. Die Verhungerungsentfettung möchte ich hier allerdings nicht anführen, da sie eine beginnende schwere Schädigung zum mindesten einleitet, obwohl keineswegs die durch Verhungerung fettfrei gewordenen Zellen in ihrer Gesamtheit bereits Hungerveränderungen erkennen ließen — die Fettfreiheit und Wiederherstellung des „Normal“-Zustandes tritt aber auch bei genügend langer Durchführung einer ausreichenden, aber fettfreien Ernährungsform ein. Setzt man ein Tier im Stadium der Hungerverfettung längere Zeit auf reichliche Brotkost, am besten aufgebessert mit einer Eiweißzulage, so bildet sich die Fettinfiltration in kürzerer oder längerer Zeit ganz wesentlich zurück. Es kommt oft auch unter diesen Bedingungen nicht zu einem völligen Schwund des Fettes; so erhalten sich einige „Speicherzellen“ ihren Fettbestand recht lange; es ist damit zu rechnen, daß bei dieser fettfreien Ernährung, obwohl sie an sich ausreichend ist, um das Kalorienbedürfnis des Organismus zu decken, doch fortlaufend oder gelegentlich kleinere Mengen Depotfett mobilisiert und umgesetzt werden. Der Fettspiegel des Blutes bleibt ja unter allen diesen Bedingungen annähernd konstant (*Freudenberg*); es ist also mit einer dauernden Versorgung des Kreislaufs mit Fetten zu rechnen, mag man den Weg über die Fettlager als den gegebenen ansehen oder die Fettentstehung aus Kohlenhydraten und Einschwemmung ins Blut in einem anderen Organ lokalisieren. Da nach unseren Vorstellungen geringe Schwankungen des Fettgehaltes des Blutes nach der Plussseite genügen, um zum Auftreten von Fett in der Leber zu führen, so ist es verständlich, daß es auch bei der angegebenen Ernährungsform im Gefolge uns nicht näher bekannter Einflüsse zur gelegentlichen, aber nicht sehr hochgradigen Fettinfiltration der Leber kommen kann. Tritt dies nicht ein, und schwindet das Fett wieder aus den Leberzellen, so bietet sich uns das völlig normale Bild der fettfreien Leberzelle dar, ganz gleich dem Zustande, den wir bei den rhythmischen Schwankungen der Verdauungsinfiltration vor uns haben.

Ist es denn überhaupt berechtigt, die sog. Hungerverfettung von der Verdauungsverfettung zu unterscheiden? Ist der Vorgang der Fettinfiltration, was die Leberzelle selbst betrifft, nicht in beiden Fällen

der gleiche und nur die Umstände, außerhalb der Leber gelegen, verschieden? Es ist sehr wahrscheinlich, daß es sich in beiden Fällen um die gleiche Reaktion auf ein über die Norm hinausgehendes Angebot von Fett handelt. Im Hungerzustande deckt ja der Organismus seinen Calorienbedarf nach dem schnellen Verbrauch der Glykogendepots zu 72—90% aus den Fettbeständen (s. hierüber „Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen“ von *Grafe*, Bergmann, München 1923, S. 114). Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Bereitstellung dieses Depotfettes für den allgemeinen Verbrauch des Organismus denselben Weg zurücklegen muß, wie das Nahrungsfett, bevor es von den Verbrauchsstellen umgesetzt wird. Die physiologische Forschung hat ja immer mehr die Vorstellung gestützt, daß sich die Leber in diesen Kreislauf des Fettes einschaltet und nicht nur als regulierendes und infolgedessen auch speicherndes, sondern vor allen Dingen auch als Fett umbauendes und für den endgültigen Verbrauch präparierendes Organ von zentraler Bedeutung für den Fettstoffwechsel ist (*Leathes*, *Hartley*, *J. Bang*). Sie hat auch nach manchen Schwankungen für den Fall der Hungerverfettung nunmehr wohl endgültig den Beweis geführt, daß die Erhöhung des Fettspiegels des Blutes die Voraussetzung dafür ist (*Bloor*). Es muß wegen der Bedeutung der Fragen für unser Problem kurz hierauf eingegangen werden.

Art, Form und Menge des im Blute kreisenden Fettes sind Gegenstand fast ebenso zahlreicher, wie zu verschiedenen Ergebnissen führender Untersuchungen geworden: die *Art*, indem die echten Fette, Fettsäuren und die sog. Lipide voneinander getrennt und ihren gegenseitigen Beziehungen studiert wurden, die *Form* als Gegenstand physikalisch-chemischer Betrachtungen (Art der Emulsionsierung), die *Menge*, die als Gesamtfett oder gesondert in Fraktionen unter dem Einfluß der verschiedensten Bedingungen geprüft wurde. Alle diese Untersuchungen sind untrennbar miteinander verknüpft, und die Beantwortung der einen Frage ist von der Beantwortung der anderen abhängig. Wenn wir heute in diesem scheinbar so einfachen physiologischen Problem noch nicht klar sehen, so tragen nicht nur die methodischen Schwierigkeiten, sondern zum Teil der in den Einzelheiten zutage tretende Mangel der komplexen Betrachtung des ganzen Problems die Schuld daran¹⁾.

Besonders groß ist der Unterschied der einzelnen Angaben über den *Fettgehalt des Blutes* unter verschiedenen Bedingungen. *Lattes* hat 1911 die darüber vorliegenden Mitteilungen zusammen- und gegenübergestellt (Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 66). Interessanterweise ist nicht einmal die Annahme der (Hyper-) Lipämie als Folge der Nahrungsfettaufnahme unwidersprochen geblieben. Nach *Bloor* fehlt sie beim Kaninchen, jedenfalls verhalten sich die Tiere anders, ob Omnivoren oder Herbivoren. Dies wird noch immer oft genug übersehen. Man braucht nur an die Cholesterinmast der Kaninchen, die Lipoidablagerungen und die daraus gezogenen Schlüsse für die Atherosklerose des Menschen zu erinnern! *Lattes* selbst hat dann in exakten Untersuchungen nachgewiesen, daß nach Aufnahme fettreicher Nahrung, besonders der leicht resorbierbaren Milch, der Fettgehalt des peripheren Blutes auf das Doppelte der Norm steigt; das Maximum liegt in der

¹⁾ Siehe hierzu die Arbeiten von *J. Bang* und von *Feigl*, Biochem. Zeitschr. 1918/19.

5. bis 7. Stunde nach der Nahrungsaufnahme. Beim Hunde liegt die Norm zwischen 0,3 und 0,42%, und zwar bei Bestimmung mit der jetzt wohl allgemein verwandten *Kumagawa-Suto-Methode*, die wesentlich bessere Ergebnisse als alle älteren Methoden liefert, obwohl auch hier noch nicht alle Fehlerquellen beseitigt sind (s. *Shimidzu*, *Biochem. Zeitschr.* **28**). Die Vermehrung des Blutfettes im Hunger hatte *Fr. N. Schulz* bereits 1897 festgestellt, und zwar am Hund und Kaninchen (*Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* **65**) sowie Tauben. Nach einer Reihe bestätigender Nachuntersuchungen wurde 1912 von *Freudenberg* mit der *Kumagawa-Suto-Methode* nachgewiesen, daß während des Hungers keine Änderungen der Blutfettmengen einträten (*Biochem. Zeitschr.* **45**). *Lattes* selbst hatte gefunden (1911), daß bei kurzdauerndem Hunger eine geringe Zunahme des Blutfettes, bei langdauerndem hingegen nicht festzustellen war. Schließlich hat *Bloor* in scheinbar befriedigender Weise die Gründe der Abweichungen der Ergebnisse aufgedeckt (*Journ. of biol. chem.*, **19**, 1. 1914). Bei der Bestimmung des Blutfettes mit Hilfe der nephelometrischen Methodik ergab sich ein Steigen, Gleichbleiben oder sogar Fallen des Wertes je nach der Art der Ernährung der Tiere vor dem Versuch. Bei einem Hunde, der keine Steigerung des Blutfettes im Hunger erkennen ließ, genügte die 1 Woche durchgeführte Mast mit Fleisch, Milch und Olivenöl, um nunmehr bei Wiederholung des Versuchs steigende Werte zu bekommen. Der Ernährungszustand des Tieres war demnach für das Verhalten des Blutfettes maßgebend. Ich erwähnte oben die Versuche von *Shibata*, der bei brotgefütterten Mäusen durch Phosphorvergiftung keine Fettwanderung in die Leber erzielen konnte (*Biochem. Zeitschr.* **37**). Schon *Rosenfeld* hatte die Erfahrung gemacht, daß bei mageren Tieren die Phosphorvergiftung nicht zu Fettinfiltration der Leber führte (s. auch *Geelmuyden*, Die Neubildung der Kohlenhydrate im Tierkörper, *Ergebn. d. Phys.* **21**, Abt. I S. 334ff., sowie *Schwarz* l. c.).

Die Untersuchung des Verhaltens des Blutfettes unter den verschiedenen Bedingungen stimmt also letzten Endes mit den Untersuchungen über die Fettinfiltration der Leber unter den gleichen Bedingungen überein. Bezüglich der Hungerverfettung konnten wir auch immer wieder die Beobachtung machen, daß sie von der Füllung der Fettlager direkt abhängig ist, d. h. bei mageren Tieren ganz kurzdauernd und gering war, auch sehr bald von der (entfettenden) Verhungeringung gefolgt wurde, während sich fette Tiere umgekehrt verhielten.

Es wurde nun auch versucht, das Blut unter Umgehung der Verdauungsorgane mit Fett anzureichern, um die Beziehungen der Fettinfiltration zur Beschaffenheit des kreisenden Fettes aufzuklären und so den Infiltrationsvorgang selbst genauer zu studieren. Bislang sind alle diese Versuche, wie auch die früherer Untersucher ohne den gewünschten Erfolg geblieben, bzw. haben nicht zu Ergebnissen geführt, die eindeutig genug wären, um beweisend zu wirken. Ich möchte hier auf diese Versuche im einzelnen nicht eingehen, da sie noch nicht abgeschlossen sind; versucht wurden tierische und pflanzliche Fette, sowohl als Emulsion wie auch zum Teil oder ganz verseift, die Injektionen wurden teils in die Schwanz-, teils in die Mesenterialvene (bei Kaninchen) vorgenommen — der gewünschte Erfolg der schnellen Infiltration von Leber und Nierenepithelien war auf keine Weise zu erzielen. Auch

die feinsten von uns verwandten Emulsionen gaben zu Embolien in den kleinsten Capillaren Veranlassung; die Tropfen wirkten innerhalb der ganzen Gefäßbahn gewissermaßen als Fremdkörper und wurden in großem Umfang phagocytiert, soweit nicht der — nicht histologisch nachweisbare — Abbau der injizierten Fette stattgefunden hatte. Es ergab sich demnach das wohlbekannte Bild der capillären Fettembolie mit allen Begleiterscheinungen, Durchtritt von Fetttropfen durch wahrscheinlich mechanisch bedingte Lücken der Glomeruluswandungen in den Kapselraum sowie bei längerer Versuchsdauer in der Umgebung größerer liegen gebliebener Fettmassen (in der Leber und Niere) Anzeichen einer Resorption, kenntlich durch Auftreten von Fett in den anstoßenden Epithelien, also Verhältnisse, wie sie genauer von *Rössle* für die portogene Fettembolie beschrieben worden sind (Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges., 11. Tag.). Ich hoffe, nach Weiterführung der Versuche Gelegenheit zu haben, hierauf näher einzugehen. Bevor nicht unsere Kenntnisse über die Form, in der das resorbierte Fett im Blute kreist und den Zellen angeboten wird, exaktere geworden sind — sei es, daß die revolutionären Anschauungen von *Mansfeld* über die Fett-Eiweißverbindung im Blut sich durchsetzen oder nicht —, haben derartige Versuche wenig Aussicht auf Erfolg. Die besondere Beschaffenheit des normal kreisenden Fettes können wir bislang nicht nachbilden; an ihr hängt aber das ganze Geheimnis der Resorption durch die Organzellen, der „zweiten“ Resorption, die mindestens das gleiche Interesse beansprucht wie die erste Resorption im Darm.

Die von uns vertretene Ansicht der Hungerinvasion des Fettes in die Leber als Ausdruck einer normalen, regulierenden Reaktion auf ein Überangebot findet seine Stütze darin, daß diese Reaktion sich auf die auch den Verdauungs-Fett-Stoffwechsel regelnden Organe, Leber und Nieren, beschränkt und nicht zum Auftreten von Fett an normalerweise fettfreier Stelle führt. Der Fettstoffwechsel überschreitet in diesem Stadium keine normalen Grenzen; weder die allgemeine Körper- noch die Herzmuskulatur werden mit hineinbezogen, sondern sind regelmäßig frei von sichtbarem Fett. Wie verschiedenen im übrigen die Beteiligung der Organe am sichtbaren Fettstoffwechsel innerhalb der Tierreihe ist, zeigt das von *Virchow* (V. A. 7, S. 564) angeführte Beispiel der „normalen Verfettung“ bestimmter Muskelabschnitte der Seitenmuskulatur der Neunaugen. Ich hebe dies deshalb hervor, weil vielfach noch immer die Verfettung ganz verschiedener Organe auf eine Stufe gestellt wird; das erscheint gänzlich unzulässig; eine Verfettung z. B. der Herzmuskulatur verdient eine von der Leber- und Nierenverfettung gänzlich abgesonderte Betrachtung und Bewertung. So kann bei Leber und Niere der Anlaß der Verfettung ausschließlich außerhalb der Organe liegen, so daß unter diesen Umständen die Verfettung dieser Organe nur der

Ausdruck einer normalen Zelleistung ist, während bei dem gewählten Beispiel der Herzmuskelverfettung mit einer Störung der Zellfunktion selbst gerechnet werden muß, die insofern von den äußeren Umständen (Fettangebot) unabhängig sein kann, als der normale Fettspiegel für ihr Zustandekommen genügt und kein Überangebot vorzuliegen braucht¹⁾. Versucht man eine Einteilung dieser verschiedenen Verfettungsformen durchzuführen, so gehören zwar sowohl die Herzmuskelverfettung wie die Leber- und Nierenverfettung im Verdauungsrhythmus und Hunger zur infiltrativ-resorptiven Verfettung, erstere ist aber der Ausdruck einer *gestörten Zelleistung* bei *normalem Angebot*, letztere hingegen eine *normale Zelleistung* bei *Überangebot*.

Es soll hier nicht der Versuch gemacht werden, die verschiedenen Verfettungszustände, denen der Pathologe begegnet, nach diesem scheinbar einfachen Schema zu ordnen. Das geht schon aus dem Grunde nicht, weil wir in zahlreichen Fällen mit einer Kombination beider Bedingungen zu rechnen haben, also sowohl einem Überangebot von Fett im kreisenden Blut wie auch mit einer Störung der Zellfunktion. Vielleicht gehört die Phosphorvergiftung hierher, bei der zwar die Mobilisation des Depotfettes das Bild beherrscht, aber auch mit einer direkten Beeinflussung der Zelleistung durch das Gift gerechnet werden kann, obwohl noch keineswegs erwiesen ist, daß die Phosphorvergiftung die Leberzellen selbst auch im Sinne einer Fettstoffwechselstörung schädigt. Auch bei den anämischen Zuständen wird besonders auf Grund experimenteller Untersuchungen das Bestehen hyperlipämischer Zustände betont, doch wird man unter Berücksichtigung der Art und Verteilung der hierbei auftretenden Verfettungen geneigt sein, diesen Umstand weniger hoch einzuschätzen und mehr die Störungen der Zelleistung hervorzuheben. Denselben Fragen sieht man sich bei den Verfettungszuständen bei Gravidität, Infektionskrankheiten, Vergiftungen aller Art usw. gegenübergestellt, bei denen die Verfettung ein Ausdruck gestörter Regulationen ist, aber erst im einzelnen Fall entschieden werden muß, wo die Störung angreift, bzw. ob mehrere Ursachen zusammenwirken. Hier ist ja auch noch die Reihe allgemeiner, nicht lokalisierbarer Einwirkungen zu berücksichtigen, der Stoffwechselstörungen, soweit sie den Umsatz der Fettstoffe im weitesten Sinne betreffen, vielleicht am deutlichsten, wenn auch ungeklärt, durch das Beispiel des Diabetes gekennzeichnet. Die Beurteilung wird scheinbar vereinfacht bei der Masse örtlich bedingter und umschriebener Verfettungen, sofern sie sich auf die allgemeine Formel der Zirkulationsstörungen und dadurch hervorgerufenen Ernährungsstörung der betreffenden Gewebe oder Zellen bringen lassen, wie z. B. die Verfettung der Randpartien der anämischen Infarkte. Wir wissen hier aber nur, daß auch diese Ver-

¹⁾ Ich hoffe, in der folgenden Mitteilung hierauf genauer eingehen zu können.

fettungen an das Erhaltensein eines fettführenden Ernährungsstromes gebunden ist, aber nicht, welcher Art die Störung ist, die zum Auftreten sichtbaren Fettes in den Zellen führt, ob etwa eine durch Asphyxie bedingte Störung fermentativer Fähigkeiten, also das Liegenbleiben normal durch die Zellen zirkulierender, sonst nicht sichtbar werdender Fettstoffe, oder eine Änderung der Permeabilität der Zellen für Fettstoffe vorliegt. Damit sind aber die Möglichkeiten noch nicht erschöpft. So stellen uns; um nur noch ein Beispiel zu nennen, die schon von *Cesa-Bianchi* und neuerdings wieder von *Romeis* sowie von *Hett* beschriebenen Leberverfettungen der weißen Mäuse unter dem Einfluß der Hitze wieder vor neue Probleme; hier können wir nicht einmal unterscheiden, ob wir mit einem direkten örtlichen Einfluß auf die Leberzellen (und dann einem wie gearteten?) oder mit einer den ganzen Organismus primär betreffenden Schädigung zu rechnen haben. Es muß immer wieder betont werden, wie vieldeutig das Symptom der Verfettung ist, wie große Schwierigkeiten auch hier — wie stets in der Pathologie — die Abgrenzung der normalen und pathologischen Zelleistung hat und daß zum mindesten praktisch — weil theoretisch nicht durchführbar — die Feststellung der *normalen* Funktionsbreite für jeden Organismus und jedes Zellsystem gefordert werden muß.

Es ist unmöglich, die Mannigfaltigkeit der *Verfettungstypen*, wie sie sowohl im Verlaufe normaler Verdauung und Resorption wie bei Hungerzuständen in der Leber auftreten, zu beschreiben. Eine Vorstellung gibt davon erst die Untersuchung zahlreicher Versuchsserien zu den verschiedensten Zeitpunkten, am besten die mehrmals wiederholte desselben Tieres. Es ist ja besonders für den Hungerversuch nicht gleichgültig, ob man ein fettes oder mageres Tier nimmt, ob die Nahrungsentziehung eine vollständige und plötzliche oder unvollständige und langsame ist, welche Kost gereicht wird usw. Ebenso verhält sich die Resorptionsverfettung durch Nahrungszufuhr; auch hier sind eine ganze Reihe innerer und äußerer Umstände von Einfluß.

In einer Reihe von Versuchen wurde die Zeit festgelegt, die von der Nahrungsaufnahme bis zum ersten sichtbaren Auftreten von Fett in der Leber vergeht. Man muß bei diesen Versuchen von einem möglichst fettfreien Zustand der Leber ausgehen (nachgewiesen durch unmittelbar von der Fütterung vorgenommene Probeentnahme) und dann in verschiedenen Abständen die Tiere töten, nachdem man entweder mit Milch oder noch besser mit Speck gefüttert hat. Es erübrigt sich wohl hier die Wiedergabe von ausführlichen Protokollen. Nach einer reichlichen Speckzufuhr, die der entfettenden Vorbehandlung folgt, ist nach 4—5 Stunden, also etwa zu der Zeit, in der nach *Lattes* der Fettspiegel des Blutes stark erhöht ist, bereits eine sehr beträchtliche Fetteinlagerung in die Leber festzustellen; Untersuchungen zu einem

früheren Zeitpunkt ergeben zwar auch schon das Auftreten feiner Tröpfchen in den Leberzellen, doch meist erst mit stärkeren Systemen sichtbar, und ohne daß der Gesamteindruck einer Verfettung vermittelt würde. In der Mehrzahl der Fälle ist dies erste Auftreten diffus über die ganze Leber ausgebreitet, oft allerdings mit Bevorzugung der peripheren Abschnitte. Wenn es auch dann im weiteren Ablauf der Füllung und Leerung der Leber mit Fett gar nicht selten zur Ausbildung der verschiedenen lokalisatorischen Typen kommt, die wir auch beim Menschen kennen, so ist dies doch nicht regelmäßig genug der Fall, um daraus Beziehungen zum Ablauf der Verfettung abzuleiten. Die periphere Verfettung findet sich, wie gesagt, etwas häufiger beim Beginn der Verfettung, doch ist nicht etwa ein regelmäßiger Ablauf — peripher-intermediär — zentral zu beobachten. Einfache Kreislaufeinflüsse scheinen für die Verteilung allein nicht maßgebend zu sein, so einfach die Annahme ist, daß beim Eintreten des fettüberladenen Blutes zuerst die peripheren Abschnitte mit Fett übersättigt werden, und daß umgekehrt beim Abbau des Fettes dasselbe am längsten in den mit dem schlechtesten, sauerstoffärmsten Blut versorgten Partien liegen bleibt. Diese Theorie ist ja, wie schon erwähnt, zur Erklärung der menschlichen Verfettungstypen mehrfach herangezogen worden (s. *Rössle*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges., 11. Tag.). Doch gilt das, was für Kreislaufstörungen von Bedeutung sein kann, nicht ohne weiteres für die normalen Zirkulationsverhältnisse unserer Versuchstiere. Auf jeden Fall ist neben zirkulatorischen Momenten mehr als bisher auch die Verschiedenheit der Leistung der verschiedenen Leberabschnitte für die Verteilung des Fettes innerhalb der Leber zu berücksichtigen, die ja neuerdings wiederholt Gegenstand ausgedehnter Untersuchungen gewesen sind. So versucht *R. Noel* (Über einige neue Tatsachen der Histo-physiologie der Leber und ihre Beziehungen zur Leberpathologie. Journ. de méd. de Lyon, Jg. 4, Nr. 76, S. 133 ref. im Kongreßzentralbl. 28, S. 308) aus dem Verhalten der Chondriochonten innerhalb der Leber Zonen verschiedener Aktivität abzuleiten. Es ließen sich 3 Zonen innerhalb eines Läppchens abgrenzen: um die Zentralvene herum eine Lage von Zellen, die funktionell im Ruhezustand sind und auch 4 Stunden nach der Mahlzeit keine Zeichen einer Tätigkeit zeigen. Dagegen zeigt die periphere Zone auch noch nach 24stündigem Hungern alle Zeichen der Arbeit (= die Zone ständiger Funktionen) während die mittlere Zone wechselnde Bilder aufweist: Umbildungen in der Chondriochonten schon 2 Stunden nach der Mahlzeit, speziell in den peripheren Abschnitten, während die zentralen noch im Ruhezustand sind, nach 4 Stunden Reaktionen in der ganze Zone. In welchem Umfang diese Beobachtungen an den Chondriochonten für eine funktionelle Zoneneinteilung von Wert sind, muß sich erst erweisen. Über die Berechtigung solcher

Deutungen und den heutigen Stand unseres Wissens hiervon unterrichtet am besten die schon genannte Arbeit von *Berg*: Über funktionelle Leberzellstrukturen (Arch. f. mikroskop. Anatomie, Festschr. Hertwig und Bd. 96).

Jede Fettinfiltration beginnt mit dem Auftreten feinsten Tröpfchen Fett in den Leberzellen, und die Zunahme der Tropfengröße kommt erst allmählich unter dem Einfluß weiterer Resorption von Fett zustande. Im Verlaufe eines Resorptionsvorganges ändert sich die Tropfengröße oft außerordentlich schnell, aus den kleineren Tropfen werden größere, diese können zusammenfließen und so das Bild einer diffusen Durchtränkung der Zelle hervorrufen oder aber auch als einzelner großer Tropfen innerhalb der Zelle liegen bleiben. Unter dem Einfluß sehr reichlicher Fettzufuhr — worauf noch etwas ausführlicher einzugehen sein wird — kann letzten Endes auch eine Umwandlung einer Leberzelle in eine Zelle vom Typus der Fettgewebezellen zustande kommen. Diese Selbstverständlichkeiten wären keiner Erwähnung wert, wenn nicht so oft die Tröpfchengröße als etwas Besonderes bewertet und Einteilungen zugrunde gelegt würde. Wenn irgendwo, so haben hier die einfachen physikalisch-chemischen Vorstellungen klärend gewirkt, und die Modellversuche von *M. H. Fischer* und anderen an Fettemulsionen sind vorbildlich geworden. Ist es erst einmal in der Zelle zum Auftreten sichtbaren Neutralfettes gekommen, und vermehren wir durch erneute Fettzufuhr den Fettgehalt der Zelle, so folgen die Veränderungen des Fettes scheinbar den Gesetzen der unbelebten Emulsionen. Besonders gut studiert sind diese Verhältnisse an reifenden Ölfrüchten; auch hier findet sich der allmähliche Phasenumschlag von „Fett in Cytoplasma“ zu „Cytoplasma in Fett“: das Öl, die ursprünglich innere Phase wird im reifenden Samen zur äußeren Phase (s. *Policard* und *Mangenot*: Cytologische Untersuchungen über das Öl in den Ölsamen, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 176, Nr. 25, S. 184 1. 1923).

Helly hat auf die Lage der Fettröpfchen innerhalb der Zellen besonderen Wert gelegt (peribiliär, perivascular, zentrocellulär und diffusocellulär). Die von ihm herangezogenen physikalisch-chemischen Erklärungsversuche befriedigen heute nicht mehr. Ganz ungeklärte Vorstellungen über den Übergang in den Zellen vorhandenen unsichtbaren Fettes in die sichtbare Form (s. die eingangs erwähnte Arbeit von *M. H. Fischer*, Kolloidzeitschr. 17. H. 6, 1916) werden kombiniert mit Theorien über die eine Ausfällung hemmende bzw. begünstigende Wirkung des vorbeiströmenden Blutes bzw. der Galle, etwa abhängig vom relativen Fettgehalt der Flüssigkeiten und der Zellen. Die Deutung der von *Helly* beobachteten Lokalisationen muß auch heute noch offen bleiben; sicherlich sind physikalisch-chemische Milieubedingungen von entscheidendem Einfluß — unsere Kenntnisse über derartige intracelluläre Besonderheiten reichen nur heute für eine Erklärung noch nicht aus. Die Annahme einer Fettwanderung innerhalb der Zelle in Beziehung zur Fettaufnahme und -abgabe sind nach allen unseren Kenntnissen jedenfalls sehr unwahrscheinlich. Die Tierversuche bieten übrigens wenig Gelegenheit zur Durchführung derartiger Untersuchungen, da die Typen nicht derart deutlich ausgebildet werden.

Bei der Durchsicht zahlreicher Fettlebern fällt nur immer wieder das Verhalten einiger mehr oder weniger zahlreicher Leberzellen auf, die im Gegensatz zu den übrigen, entweder mehr oder weniger stark fettinfiltrierten oder aber auch fettfreien Zellen, in erheblich stärkerem Maße mit Fett vollgestopft sind und in dieser Form auch den Schwund des Fettes aus den anderen Zellen überdauern. Diese Zellen scheinen demnach an dem rascher ablaufenden, an die jeweilige Verdauungsphase geknüpften Fettumsatz in der Mehrzahl der Leberzellen keinen Anteil zu nehmen; das erste Auftreten von Fett ist natürlich auch in diesen Zellen an die Fettzufuhr gebunden und auch der Menge nach von ihr abhängig, aber die bei weitem stärkere Beladung der Zellen und das bedeutend längere Festhalten des Fettbestandes im Stadium der Entfettung räumt diesen Zellen eine Sonderstellung ein. Ich habe schon verschiedentlich von diesen Zellen unter der Bezeichnung „*Speicherzellen*“ gesprochen und hoffe mit diesem Namen nicht zu viel vorwegzunehmen; während sonst die Leber ihre Hauptaufgabe im Fettstoffwechsel offenbar in der *Regulation* und der *Präparation* zu haben scheint, sie hingegen als Fettstapelplatz, also Speicherorgan, keine Rolle spielt, heben sich diese Zellen möglicherweise durch Übernahme einer solchen Speicherfunktion hervor. Es soll damit nicht gesagt sein, daß etwa von Anbeginn an jeder Leber eine bestimmte Menge von Speicherzellen zugehören, es scheint vielmehr, als ob je nach den Anforderungen eine kleinere oder größere Zahl gewöhnlicher Leberzellen eine solche Funktion übernehmen kann. Ich habe oben auf die *Barfurth*schen Untersuchungen über die Gastropodenlebern gerade im Hinblick auf diese Beobachtungen ausführlicher hingewiesen: hier fanden sich regelmäßig von den anderen Zellen anatomisch unterscheidbare sog. Kalkzellen, denen im Fettstoffwechsel der Leber die Rolle der Fettspeicherung zufiel. Nach *Biedermanns* Untersuchungen füllten sich diese Zellen im Anschluß an die Füllung (und durch Vermittlung?) der eigentlichen Resorptionszellen und blieben dann länger und reichlicher als diese gefüllt.

Über die Schwierigkeiten, den Schwund der Nahrungsverfettung genauer zu verfolgen, ist bereits oben genug gesagt. In unseren Fütterungsversuchen ist die Dauer der Entfettung natürlich in erster Linie von der Menge der zu Versuchszwecken eingeführten Fettnahrung sowie seiner Art weitgehend abhängig. Es wäre zwecklos, hier Zahlen oder Beispiele anzuführen. Wichtig ist nur, daß diese Speicherzellen den allgemeinen Fettschwund oft lange überdauern und man nicht auch auf ihre Entfettung warten kann, wenn man einen Versuch auf der Basis der Fettfreiheit anstellen will, da sonst häufig genug bereits die Hungerverfettung störend einsetzt.

Von gewissem Interesse ist der Einfluß, den die länger fortgesetzte, reichliche Fettzufuhr, also die *Fettmast*, auf die Leber ausübt, sei es,

daß sie in Form einseitiger Fettnahrung oder als reichliche Fettzulage zu einer vollständigen Kost verabfolgt wird. In der Hauptsache erstrecken sich die folgenden Befunde auf die einseitige, also insuffiziente Fetternnährung.

Die Folgen dieser Ernährung machen sich bald bemerkbar. Die Tiere bekommen ein struppiges, fettig-feuchtes Fell, die Haare stehen, in Büscheln zusammengeklebt, stachlig von der Haut ab. Die Tiere sind aber die ersten Specktage hindurch munter und fressen den Speck ganz gut; dabei nimmt die Leber gewaltig an Umfang zu, so daß sich der untere Leberrand bisweilen $1\frac{1}{2}$ cm unterhalb des Brustbeins befindet; die Farbe der Leber geht vom Rosa-Roten ins Gelblich-Rote über, dabei bekommt die Leber einen speckigen Glanz, schließlich überwiegt der gelbe Ton — häufig bis zum Gelblich-Weiß ablassend. Bei weiterer Fortsetzung der Specknahrung nimmt dann die Größe des Organs langsam wieder ab, der gelbliche Farbenton macht wieder einem bräunlich-gelben Tone Platz. Gleichzeitig zeigen die Tiere Anzeichen von Krankheit, werden mager, verweigern die Nahrung und gehen — etwa am 10. Specktage — zugrunde.

Verfolgt man mikroskopisch die Wandlungen der Fettinfiltration der Leber, so kommt es anfänglich zu der eben beschriebenen Bildung kleinerer, dann größerer Tropfen, und zwar in sämtlichen Leberzellen. Nur die Sternzellen und die Gallengangsepithelien bleiben dauernd frei. Recht bald ist der höchste Grad der Verfettung, die völlige diffuse Durchtränkung des gesamten Zellbestandes erreicht; in den Zellen sind keine Tropfen mehr zu erkennen, das Protoplasma ist im Fettpräparat unsichtbar und tritt nach Entfettung als zartes Wabengerüst in die Erscheinung. Die Kerne sind zu diesem Zeitpunkt scheinbar noch gut erhalten; sie liegen wie gewöhnlich in der Mitte der Zellen, schwimmen gewissermaßen in der Fettmasse, die die Zelle völlig erfüllt. Dieser Zustand bleibt aber nicht dauernd unverändert. Auch bei fortgesetzter Fettnahrung machen sich deutliche Zeichen einer Rückbildung der Verfettung bemerkbar. Es sind dann nicht mehr alle Zellen gleichmäßig und völlig von Fett vollgestopft, sondern in einem Teil der Zellen finden sich nur noch kleinere Fetttropfen oder aber sie sind auch bereits völlig frei von Fett und machen einen ganz normalen Eindruck. Daneben ist die Mehrzahl der Zellen nach wie vor mit Fett angefüllt; in einem Teil dieser Zellen hat sich nun die Umwandlung in Zellen vom Typus der Fettgewebszellen vollzogen; lag vorher der Kern in der Mitte der Zelle und zeigte er eine normale Form und Struktur, so ist er nun abgeflacht, an die Wand gedrückt, während der Zelleib von einem großen Fetttropfen angefüllt ist. Bei der diffusen Durchtränkung, ebenso wie bei der Anfüllung mit zahlreichen kleineren Tropfen war das Protoplasma als Maschenwerk, in dem die Fetttropfen lagen, erhalten; jetzt ist es bis auf die Spuren, die den Fetttropfen umkleiden, aus dem Raum der Zelle geschwunden; die Fettextraktion hinterläßt ein großes Loch.

Wir sehen also trotz fortgesetzter Überfütterung mit Fett ein deutliches Bestreben der Leber, zum mindesten einzelne Zellen wieder vom Fett zu befreien und wahrscheinlich ihrer eigentlichen Funktion wieder zuzuführen¹⁾. Wir werden uns mit dieser Erscheinung bei der Besprechung des Verhaltens der Nieren näher zu befassen haben. Auf der anderen Seite

¹⁾ Nach *Chalatow* zeigt die Rattenleber bei längerer Fütterung einer Lösung von Cholesterin in Öl die Neigung, die dadurch hervorgerufene Fettinfiltration wieder los zu werden (Die anisotrope Verfettung im Lichte der Pathologie des Stoffwechsels, S. Fischer, Jena 1922).

zeigt sich die Anpassung an die Ernährungsform in der Ausbildung der Zellen vom Typus der Fettgewebszellen. Äußerlich dokumentiert sich diese Rückbildung in der Abnahme der Größe der Leber und dem Umschlag der Farbe ins Bräunliche.

Die *Zellkerne*, die lange Zeit hindurch noch gut erhalten zu sein scheinen, erleiden im Verlauf dieser Entwicklung manche Veränderung. Besonders auffallend ist die auf dem Höhepunkt der diffusen Durchtränkung auftretende Erscheinung des Schwundes des Chromatinbestandes, derart, daß zwar die Umrisse einzelner Kerne — allerdings oft nur mit Mühe nachweisbar — in unveränderter Form erhalten ist, der Chromatinbestand aber ganz wesentlich verringert erscheint, so daß die Zellkerne unter Umständen nur noch wie *Schattenkerne* wirken. Daneben finden sich dann in überwiegender Anzahl wohlerhaltene chromatinreiche Kerne. Die Zellen mit Schattenkernen stehen oft in Gruppen zusammen, meist um eine Zentralvene angeordnet. Bisweilen kann man diesen Befund schon verhältnismäßig frühzeitig erheben, jedenfalls zu einem Zeitpunkt, bei dem wir noch nicht mit dem Einfluß der Verhungerung infolge der Insuffizienz der Nahrung zu rechnen haben. Es finden sich dann aber auch, zumeist allerdings erst später, herdförmige oder auch einzelne verstreut angeordnete Hyperchromatosen und Pyknosen. *Hett* hat ähnliches bei der Hitzeverfettung der Leber unlängst beschrieben (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1924) und rechnet diese Veränderungen unter die Folgen der Verfettung. Jedenfalls scheinen auch diese Zustände ebenso wie die Bildung der Schattenkerne wiederausgleichbar zu sein, denn gerade in den letzten Stadien begegnen wir diesen Veränderungen weniger häufig. Es kommt ja auch niemals unter diesen Bedingungen zu Nekrosen, die auch weder von *Cesa-Bianchi* noch von *Okunoff* bei ihren Verhungerungsversuchen beobachtet wurden; oft genug glaubt man allerdings ziemlich umfangreiche kernfreie Abschnitte besonders um die Zentralvene herum zu sehen, kann aber dann mit Hilfe sorgfältiger Einstellung doch in fast jeder einzelnen Zelle den (Schatten-)Kern nachweisen.

Die nur einige Tage währende Fettmast hinterläßt beim Übergang zu normaler Kost keinerlei Spuren. Die Zellen erweisen durch ihre „Persistenz“ den infiltrativen und nicht degenerativen Charakter der Verfettung. Die Rückkehr zum normalen histologischen Bilde tritt bei einem Teil der Zellen schnell ein — es erfolgt dieser Vorgang doch sogar unter der Fortdauer der Fettmast. Haben sich hingegen schon echte Zeichen der Verhungerung eingestellt, so scheint eine Rettung der Tiere und damit eine völlige Restitutio ad integrum nicht mehr möglich.

Die abwechselnde Ernährung mit Speck und Brot wird naturgemäß viel besser vertragen. Dabei kommt es zu den echten Zuständen der Fettmast, starker Füllung der Depots. Auch hierbei begegnen wir der Selbstregulation der Leberzellen; die anfängliche diffuse Durchtränkung aller

Zellen macht bei gleichbleibender reichlicher Fettzufuhr einer teilweisen Fettfreiheit Platz.

Die histologische Untersuchung der Fettablagerung in der Leber muß ihr Gegenstück, oder vielmehr ihre Ergänzung in der Untersuchung des *Glykogens* finden, da so häufig, besonders in der Stoffwechselphysiologie auf die Beziehungen beider Stoffe zueinander besonderer Nachdruck gelegt wird. Auf eine eingehendere Behandlung dieser Probleme muß hier verzichtet werden, obwohl ihre Kenntnis unserer morphologischen Betrachtung zugrunde liegen müßte. Es handelt sich um den vielumstrittenen „Antagonismus“ zwischen Glykogen und Fett, abgeleitet aus den Beobachtungen am glykosurischen Menschen und Tier, besonders gründlich am Phlorrhizin-Diabetes des Hundes studiert (*Rosenfeld*). Der Glykogenschwund in der Leber wird geradezu als Ursache für die Mobilisierung des Fettes angesprochen; die Leber soll sich auf diese Weise neues Material zur Kohlenhydratbildung verschaffen; dem liegt die Voraussetzung zugrunde, daß die Körperzellen unverändertes Fett nicht oder nur in geringer Ausdehnung als Energiequelle verwenden können, sondern vorzüglich nur Kohlenhydrat — andernfalls wäre eine vorherige Umwandlung des Fettes in der Leber in Kohlenhydrate überflüssig (s. hierüber die zusammenfassende Darstellung von *Geelmuyden*, *Ergebn. der Physiol.* 21, Abt. 1, S. 286). Auch bei der Phosphorvergiftung, beim Hunger soll der Glykogenschwund der Leber das „Syndrom der Fettwanderung und Ketonurie“ auslösen, um nur einige hierhergehörige Beispiele zu nennen. Zur Erklärung des Verbleibs des Fettes in den Leberzellen hat seinerzeit *Rosenfeld* die bekannte Hypothese aufgestellt, daß das „Fett im Feuer der Kohlenhydrate verbrenne“, daß also die Kohlenhydratfreiheit das Liegenbleiben des Fettes verschulde; unlängst ist *Sekita* wieder hierauf zurückgekommen (*Mitt. d. Med. Fak. d. Univ. Tokio* 28, 2). In seinen experimentellen Studien über die Phosphorvergiftung stellte er eine Herabsetzung des Fettumsatzes beim hungernden Phosphortier fest. Er hält es für denkbar, daß die mit Phosphor „asphyktisch“ vergifteten Zellen des Organismus das O₂-arme Fett nur schwer verbrennen könnten; wenn diese „zuckerhungrigen“ Zellen durch Verbrennung des O₂-reicheren, leicht oxydablen Kohlenhydrats aktiviert worden sind, könnten diese aktivierten Zellen möglicherweise auch das Fett besser verbrennen.

Der Beitrag, den die Morphologie des Glykogen-Fettstoffwechsels zu diesen Problemen liefern kann, ist heute noch nicht sehr erheblich. Ich hoffe, später zusammenhängend hierauf eingehen zu können, möchte heute nur einige mit den Fettuntersuchungen parallel durchgeführte Glykogenuntersuchungen anführen.

Protokoll Nr. 6. Mäuse 56—58. Hungerversuch.

7. XII.: 3 normal gefütterten Mäusen wird plötzlich die Nahrung völlig entzogen.

8. XII.: Maus 56 getötet. Leberzellen frei von Fett, in Sternzellen ziemlich reichlich Fettablagerung. Glykogen: In diffuser Ausbreitung reichlich Glykogen in den Leberzellen.

9. XII.: Maus 57 getötet. Leberzellen bis auf vereinzelte Speicherzellen frei von Fett. In einzelnen Sternzellen spärliches Fett. Glykogen ziemlich reichlich, vor allem um die Zentralvene.

10. XII.: Maus 58 getötet. Leber: Zahlreiche Zellen mit feintropfigem Fett gefüllt, vor allem peripher. Glykogen negativ.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß nach normaler kohlenhydratreicher Kost die in der Leber aufgestapelten Glykogendepots einem 48stündigen Hungern standhielten; erst am 3. Hungertage, an dem schon deutliche Krankheitsanzeichen auftraten, war die Leber völlig frei von Glykogen. Wenngleich dieser Versuch für einen gewissen Antagonismus spricht, so warnen doch zum Teil entgegengesetzte Beobachtungen hierüber vor weiteren Schlüssen.

Protokoll Nr. 7. Maus 51 und 53.

Am 1. und 2. XII. wenig Brot gefüttert.

Am 3. XII. kein Futter, nur Wasser.

Am 4. XII. etwas Milch, 5 Stunden später getötet. Leberzellen sämtlich mit mittel-großtropfigem Fett gefüllt. Glykogen bei Maus 51 spärlich, bei Maus 53 sehr reichlich und über die ganze Leber ausgebreitet.

Der Versuch zeigt das Nebeneinander sehr reichlicher Fett- und Glykogenablagerung. Der Einfluß der einmaligen MilCHFütterung läßt sich zwar mangels vorheriger Probeexsion nicht genau bestimmen. Auf Grund von Parallelbeobachtungen halte ich seinen Einfluß auf die Fett- und Glykogenverhältnisse für gering. Ich halte es für wahrscheinlich, daß in diesen Fällen die auf Brotnahrung folgende 24stündige Nahrungsentziehung die Glykogendepots der Leber nicht erschöpft hat (s. das vorige Protokoll). Dennoch befinden wir uns allem Anschein nach auf der Höhe der „Hungerverfettung“.

Die Schwierigkeiten der Beurteilung sind in jedem einzelnen Falle nicht gering. Untersuchen wir späte Stadien des Hungers, so fehlt regelmäßig Fett und Glykogen, im Stadium der „Hungerverfettung“ kann Glykogen noch vorhanden und Fett schon infiltriert sein und dem gleichen Nebeneinander begegnen wir auch im normalen Verdauungsrhythmus. Bei der Phosphorvergiftung wie beim Phlorrhizin-Diabetes liegen wieder andere Verhältnisse vor, indem in beiden Fällen der Glykogenschwund aus der Leber erheblich beschleunigt ist, etwa im Vergleich zum Hungerschwind (innerhalb weniger Stunden). Wenn danach in großer Ausdehnung die Fettwanderung und Infiltration der Leber einsetzt, so ist mit dem post hoc das propter hoc nicht ohne weiteres gegeben. Wir befinden uns hier noch auf dem unsicheren Boden der Hypothesen und nehmen manches, weil es unserer teleologischen Einstellung entspricht, als gesicherter und allgemeingültiger an, als wir nach unseren heutigen Kenntnissen berechtigt wären.

Schon die Betrachtung des Verhaltens der Nieren unter den gleichen Bedingungen zeigt die Unmöglichkeit einer Verallgemeinerung etwa des oben angeführten *Rosenfelds*chen Satzes. Im folgenden wird auszuführen sein, mit welchen Schwankungen des Gehaltes an sichtbarem Fett die Nierenepithelzelle auf die verschiedenen Einwirkungen der

Ernährung und des Hungers reagiert. Hierbei spielen nun die Glykogenverhältnisse gar keine Rolle, denn normalerweise findet sich in den betreffenden Zellen kein Glykogen und ebensowenig tritt es unter den gewählten Versuchsbedingungen auf. Man müßte also zur Erklärung dieser Vorgänge wieder zu neuen Hypothesen greifen.

Zusammenfassend läßt sich über das Verhalten des Neutralfettes in der Leber unter den gewählten Versuchsbedingungen etwa folgendes sagen:

1. Der Gehalt der Leber an sichtbarem Neutralfett ist von der Menge des mit dem Blutstrom bzw. Lymphstrom zugeführten Fettes abhängig und schwankt entsprechend der Größe des Angebots. Dies gilt unter der Voraussetzung der ungestörten Funktion der Leberzellen. Beispiel: Rhythmische Verdauungsverfettung, Hungerverfettung, vielleicht auch Verfettung nach Phosphorvergiftung (Verfettung infolge Überangebots bei erhaltener Zelleistung).

2. Im Gegensatz dazu muß eine Verfettung bei normalem Angebot infolge gestörter Zelleistung angenommen werden bei manchen Vergiftungen, Infektionen, Zirkulationsstörungen, Hitzeeinwirkung. Dieser Verfettungstypus ist besser an Organen zu studieren, die normalerweise nicht in sichtbarer Form am Fettstoffwechsel beteiligt sind (Herzmuskel). Auch diese Verfettung ist infiltrativ-resorptiv.

3. Die Verdauungs- und Hungerverfettung sind morphologisch nicht zu unterscheiden. Beide verschwinden unter den gleichen Bedingungen ohne Hinterlassung nachweisbarer Veränderungen.

4. Die Art der Verfettung ist von der Menge des zugeführten Fettes und der Dauer der Zufuhr abhängig. Für die Verteilung innerhalb der Zellen sowie innerhalb der Leberläppchen lassen sich noch keine eindeutigen Beziehungen zum Ablauf des Verfettungszustandes ableiten.

5. Von den „Resorptionszellen“ unterscheiden sich die „Speicherzellen“ durch stärkere Füllung mit Fett und längeres Bestehenbleiben der Verfettung. Sie liegen verstreut in den Läppchen, wechselnd an Zahl und scheinen besondere Funktionszustände darzustellen, die jede Leberzelle annehmen kann.

6. Die einseitige Fettmast zeigt der Reihe nach alle bekannten Typen der Verfettung. Die kleintropfige Verfettung aller Leberzellen wird von einer großtropfigen, diese von einer diffusen, die einzelne Zelle völlig durchtränkenden Verfettung abgelöst. Letzten Endes kann die Umwandlung von Leberzellen in Zellen vom Typus der Fettgewebszellen erfolgen.

7. Bei fortgesetzter Fettmast entledigt sich eine mehr oder minder große Zahl von Leberzellen völlig des Fettes bzw. zeigt nur noch spärliche Tropfen kleintropfigen Fettes (Selbstregulation der Zellen).

8. Die Folgen der einseitigen Fettmast machen sich an den Leberzellkernen bemerkbar. Es interferiert bei der Insuffizienz der (einseitigen) Nahrung die schädliche Einwirkung der Fettüberladung und des Hungers.

Es kommt zum Auftreten fast chromatinfreier „Schattenkerne“, von Hyperchromatosen und Pyknosen. Diese Veränderungen sind zum Teil der Rückbildung fähig.

9. Die Verfettung der Gallengangsepithelien und der Sternzellen erfordert gesonderte Betrachtung. Bei ersterer sind die Ausscheidungsverhältnisse zu berücksichtigen, bei letzterer die Möglichkeit der infiltrativ-phagocytären neben der infiltrativ-resorptiven Verfettung.

10. Die morphologische Analyse der stoffwechsel-physiologisch wichtigen Beziehungen zwischen Glykogen und Fett bedarf weiterer eingehender Untersuchungen.

Die Bearbeitung der Fettverhältnisse der *Niere* stellt den Untersucher wieder vor neue Aufgaben. Auch hier besteht die Notwendigkeit, sich über das innerhalb normaler Grenzen in den Nierenzellen auftretende Fett bei der betreffenden Tierart zu unterrichten, bevor man die Abgrenzung des normalen vom abnormen vornehmen kann. Jede Tierart weist ja auch hier ihre Besonderheit auf und jede Übertragung aus dem Tierexperiment gewonnener Ergebnisse auf die menschlichen Verhältnisse muß mit derselben Vorsicht aufgenommen werden wie etwa bei der Leberverfettung. Die Betrachtung der menschlichen Verhältnisse zeigt doch deutlich, daß bei einem so häufig und vielseitig untersuchten Material noch keine Übereinstimmung über das Vorkommen und die Bedeutung der Verfettung erzielt wurde, daß noch immer von dem einen als pathologisch angesprochen wird, was der andere als normal bezeichnet. Am vorsichtigsten drückt sich *Fahr* in seinem Referat (Ergebn. Lubarsch-Ostertag 19) aus, indem er sagt, daß man auf den Fettgehalt in der Marksubstanz kein allzu großes Gewicht legen dürfte — und schneidet damit die Diskussion eigentlich in sehr wenig befriedigender Weise ab. Die systematischen Untersuchungen von *Prym* (Frankf. Zeitschr. 5) hatten zu dem Ergebnis geführt, daß bei den Erwachsenen 11%, bei den Kindern 60% sich als fettfrei erwiesen hatten, während *Fischer* (Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 49) in allen untersuchten 150 Fällen in den Henleschen Schleifen und Schaltstücken das Fett niemals vermißt hatte; hingegen wurden die Epithelien der Tubuli contorti stets frei von Fett gefunden. Nach seiner Ansicht ist im Gegensatz zu der systematischen Verfettung der Epithelien der Schleifen, Schaltstücke und Sammelröhren die nur unter pathologischen Bedingungen vorkommende Verfettung der Epithelien der Hauptstücke nur eine lokale. Den Unterschied gegenüber den *Prymschen* Befunden erklärt er damit, daß von *Prym* die ganz geringen Spuren von Fett nicht mitgerechnet wären. *Lubarsch* gibt neuerdings¹⁾ eine Zusammenstellung der Untersuchungsergebnisse von 924 Fällen (ausgeführt von *M. Schmidt*-

¹⁾ Handb. d. spez. pathol. Anat. u. Histologie 6 (im Erscheinen begriffen).

mann). In 192 Fällen fand sich bei genauester Durchsicht in Herz, Leber, Niere, Milz, Nebenniere kein Fett; davon waren 124 Fälle Totgeburten. Bei 778 Säuglingen wurden 5% der Fälle in allen diesen Organen fettfrei befunden; die Niere war in 498 Fällen frei von Fett, in 54 Fällen stark infiltriert, in den übrigen Fällen gering bis mäßig stark. Diese Befunde entsprechen etwa den *Prymschen* Befunden. Bei Untersuchungen von 72 Fällen von plötzlichem Tod, waren 26 Fälle frei von Fett; alle übrigen (fetthaltigen) Nieren wiesen Anzeichen einer krankhaften Veränderung auf. — Was das verhältnismäßig regelmäßige Auftreten von Fett im Zusammenhang mit zahlreichen pathologischen Zuständen der Niere anlangt, so ist auch hier die Beurteilung der Verfettung selbst als eines pathologischen Zustandes nicht ohne weiteres gegeben. *Fahr* sagt hierzu sehr diplomatisch, daß wir auch unter diesen Umständen in der Verfettung keinen pathologischen Zustand sondern einen pathologischen Begleitzustand zu erblicken haben!

Es ist begreiflich, daß die Betrachtung der *Nierenfunktion* in erster Linie die Hauptfunktion, die der Harnbildung und Ausscheidung, zum Gegenstand gehabt hat und daß daneben andere funktionelle Aufgaben der Niere weniger Berücksichtigung gefunden haben, so der *Eigenstoffwechsel* des Organs (soweit er sich nicht mit der Bildung ausscheidungsbedürftiger Produkte befaßt) und im Zusammenhang damit etwaige Stoffwechselleistungen für den ganzen übrigen Organismus. Nun ist gerade für den Fettstoffwechsel innerhalb normaler Grenzen die Ausscheidungsfunktion der Niere allem Anschein nach bedeutungslos, denn in normaler (und wohl auch über die Norm gesteigerter) Menge kreisende Fettstoffe werden nicht durch die Niere aus dem Körper herausgeschafft — hingegen ist eine gewisse Anteilnahme der Nierenepithelien an dem allgemeinen Fettstoffwechsel nicht von der Hand zu weisen. Über den Umfang und die Bedeutung dieser Beteiligung wissen wir heute erst sehr wenig auszusagen, da sich die physiologisch-chemische Forschung in dieser Richtung im Gegensatz zur Leber mit der Niere noch nicht befaßt hat; sie geht aber unseres Erachtens einwandfrei hervor aus einem dem *Verdauungsrhythmus in gesetzmäßiger Weise folgenden Auftreten und Verschwinden* sichtbaren Fettes in den Nierenepithelien.

Das Auftreten von Fett oder Lipoiden im Urin im Anschluß an eine Fett-embolie oder als Begleiterscheinung einer akuten, gelben Leberatrophie (*Landau*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 115) oder einer Lipoidnephrose gehört nicht in diesen Zusammenhang. Die Verhältnisse der Lipurie stellen ja auf jeden Fall etwas ganz besonderes dar und beweisen nichts für eine normale sekretorische Funktion der Nieren für Fett. Niemand wird behaupten, daß das Auftreten von Fett als Begleiterscheinung der chronischen Nephritis der Ausdruck einer gesteigerten Sekretionsfähigkeit (evtl. sogar einzelner umschriebener Abschnitte) ist. Das Auftreten von Fett in den Nierenepithelien — mag man es Speicherung nennen oder nicht, auch dies ist schon eine Vorwegnahme! — muß vorläufig unter denselben Gesichtspunkten betrachtet werden, wie das Auftreten in anderen Epithelzellen,

besonders wie das in der Leber, hingegen nicht von dem einseitigen Standpunkt der Sekretion. Die Besonderheiten dieses Auftretens ergeben sich ohnehin schon aus der Art und dem Umfang der Beteiligung dieses Organs an dem allgemeinen normalen und pathologischen Fettstoffwechsel. Gerade bei der Niere werden wir ganz besonderen Eigenarten der „Speicherungs“-Bedingungen und der Art des Umsatzes begegnen.

Schon die Tatsache allein, daß die Fettverhältnisse der Nieren verschiedener Tiere sich so voneinander unterscheiden und — innerhalb eines gewissen Spielraums — für die einzelnen Arten charakteristisch sind (Frosch und Maus, vielleicht auch Mensch „normaliter“ negativ — Hund und Katze unter denselben Bedingungen positiv) legt den Gedanken nahe, hierin eine Besonderheit der Stoffwechselleistung der Nierenzellen der einzelnen Arten zu erblicken — wie wir ja auch bei der Leber bei den einzelnen Tieren eine unterschiedliche Beteiligung am (sichtbaren) Fettstoffwechsel fanden, die nicht allein durch Unterschiede in der Ernährung bestimmt sein konnte.

Wie man sich durch Vergleichsuntersuchungen normal mit Hafer und Brot ernährter Mäuse leicht überzeugen kann, ist deren Niere im wesentlichen frei von Ablagerungen von Fetten; die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen sind jedenfalls regelmäßig völlig fettfrei, in den Epithelien der Schleifen und geraden Kanälchen hingegen kann man unter Umständen feine Fetttröpfchen in spärlicher Menge finden, oft nur bei Betrachtung mit starken Systemen. Denselben Befund erhob auch *Arnold* (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **171**, 206) an einem gewiß nicht kleinen Tiermaterial. Wir sind also beim Experimentieren an der Maus in der angenehmen Lage, unter normalen Bedingungen mit einer Fettfreiheit des Organs rechnen zu können bzw. mit einer so geringfügigen Fettansammlung, daß der Erfolg unserer Maßnahmen verhältnismäßig leicht zu erkennen sein muß; wir sehen uns also viel günstigeren Bedingungen als beim Studium der Fettverhältnisse der Leber gegenüber. Während hier erst geeignete Ernährungsmaßnahmen, deren Einfluß auf den Ablauf der Versuche nicht ohne Bedeutung bleiben konnte, zur Entfettung dem eigentlichen Versuch vorausgeschickt werden mußten, können wir bei den Nierenversuchen von diesen Maßnahmen absehen. Dennoch haben wir in jedem einzelnen Falle auf eine Kontrolluntersuchung nicht verzichtet und womöglich den Versuch erst angesetzt, wenn die Probeentnahme völlige Fettfreiheit ergeben hatte — und wir haben uns so vor manchen Irrtümern bewahrt. Bisweilen liegen doch abnorme — uns im einzelnen nicht erkennbare — Bedingungen vor, die trotz scheinbar normaler Ernährung eine Anreicherung von Fett in der Niere hervorrufen; deckt man diesen Zustand — er begegnete uns bei einer ganzen Serie von Tieren und war wahrscheinlich auf einen uns entgangenen Fütterungsfehler zu beziehen — nicht auf, so muß man zu falschen Schlüssen

kommen. Wir hoffen daher unter Berücksichtigung dieser Tatsachen zu bestimmteren Schlußfolgerungen zu gelangen und nicht zu derart zurückhaltenden Schlüssen wie *Arnold* (l. c.) gezwungen zu sein.

Im folgenden soll der Versuch gemacht werden, die Rolle der Niere als ein ebenfalls in den Fettstoffwechsel eingeschobenes Organ neben der Leber darzustellen unter Vernachlässigung ihrer für den normalen Fettstoffwechsel ja ganz unbekannten und problematischen sekretorischen Funktion. Es läßt sich zeigen, daß, wie die Leber auf feinere Schwankungen des Fettspiegels des Blutes, so die Niere auf nicht viel gröbere Schwankungen mit dem Auftreten und Wiederschwinden sichtbarer Fettmengen in den Nierenepithelien reagiert, wie aber diese Funktion der Nieren, ihre Beteiligung am Fettumsatz in der sichtbaren Form auch von besonderen cellulären Bedingungen abhängig ist, insofern die Niere deutliche Schwankungen ihrer Leistungen erkennen läßt. Hiermit schaffen wir erst die Grundlage für die Kernfrage des Problems, wie diese Beteiligung am Fettstoffwechsel für den Stoffwechsel der Nierenzelle selbst sowie für den des übrigen Organismus zu bewerten ist, ob letztere regulierender Natur ist oder auch präparierender, so wie wir dies jetzt ganz allgemein für die Leber annehmen, für welche Annahme aber bei der Niere heute noch keine Stützen zu finden sind.

Ich kann mich im einzelnen bei Besprechung der Versuchsanordnungen kürzer fassen, da dieselben zum größten Teil die gleichen sind wie bei der Leber, sich ja auch die Ergebnisse oft auf die gleichen Tiere beziehen, und da sich ja auch eine gewisse Parallelität der Erscheinungen findet. Es handelt sich auch hier wieder im wesentlichen um die beiden Einflüsse, deren Einwirkung für sich oder kombiniert studiert wurden, nämlich den *Hunger* und die *Überernährung*, sei es die einseitige *Fettmast* oder die reichliche Fettzulage zu sonst ausreichender Kost.

Bei Hungerversuchen ist in gleicher Weise wie bei der Leber vor allem der Ernährungszustand des Tieres bei Beginn des Versuches zu berücksichtigen. Arbeitet man mit schlecht genährten Tieren, die vielleicht schon lange unter dem Einfluß eines partiellen Hungers stehen, so fallen die Ergebnisse ganz anders aus als bei gut genährten Tieren. Nur so läßt es sich erklären, daß anfänglich die Resultate verschiedener Serien so verschieden ausfielen — ebenso wie die Einheitlichkeit der Ergebnisse aller Tiere einer Serie, die weitgehend beobachtet wurde, wenn die Serie einer einheitlichen gleichartig gehaltenen Zucht entstammte. Die vielen individuellen Faktoren, die aber anscheinend bei dem Verhalten der Niere von noch größerem Einfluß sind als bei dem Verhalten der Leber, zwingen ja auf jeden Fall dazu mit großen Versuchsreihen und unter häufigem Wechsel der Versuchsbedingungen zu arbeiten, um einigermaßen Einblick in diese Einflüsse oder wenigstens ihre Auswirkungen zu bekommen.

Das Auftreten von recht erheblichen Mengen Fett in den Epithelien nicht nur der Schleifen und geraden sondern auch der gewundenen Harnkanälchen ist eine unter verschiedenen Bedingungen schnell einsetzende und auch wieder verschwindende Erscheinung, der Abklingen allem Anschein nach von einer Phase verminderter Aufnahmefähigkeit der Zellen für Fett, d. h. Auftreten sichtbaren Fettes, gefolgt ist.

Im folgenden werden Beispiele angeführt werden, die 1. den Einfluß des Hungers, 2. der einmaligen reichlichen Fettnahrung, 3. der Fettmast und 4. des Wechsels fettreicher und fettarmer Kost auf das Verhalten der Nieren zeigen. Es handelt sich zum Teil um dieselben Beispiele, die bei der Besprechung der Leberveränderungen angeführt wurden.

Protokoll Nr. 8. Serie Maus H. 11—16; magere Tiere.

7. XI.: Beginn des Hungerversuchs.

8. XI.: Operative Entnahme eines Stückchen Leber. Befund: In allen Fällen nicht sehr beträchtliche mittelgroßtropfige Verfettung besonders der um die Zentralvene gelegenen Leberzellen. Maus 16 stirbt im Anschluß an die Operation. Niere: Mäßige Mengen von Fett in einzelnen Zellen der Schleifen und geraden Harnkanälchen.

10. XI.: Nach fortgesetztem Hunger werden alle Tiere getötet. Befund: Leber und Nieren sämtlich frei von Fett.

Bei den schlecht genährten Tieren hatte das 24stündige Hungern genügt, um zur (geringfügigen) Fetteinschwemmung in Leber und Nieren zu führen. Am 3. Hungertage — alle Tiere waren in sehr schlechtem Zustande — war die Fettinfiltration völlig geschwunden, also der für die beginnende Verhungierung charakteristische Zustand bereits eingetreten.

Protokoll Nr. 9. Serie Maus H. 47—54. Kräftige, gut genährte Tiere.

1. XII.: Beginn des Hungerversuchs.

4. XII.: Keine Anzeichen von Krankheit. Entfernung je einer Niere bei Maus 47, 48 und 49 sowie 54 (Tier gleichzeitig getötet). Befund: In allen Fällen eine zum Teil sehr reichliche Fettinfiltration der Epithelien aller Kanälchenabschnitte. Maus 51, 52, 53 werden am gleichen Tage getötet, nachdem sie eine einmalige Nahrungszufuhr (wenig Milch) erhalten haben. Befund: Genau die gleichen Veränderungen wie bei den übrigen Tieren.

5. XII.: Maus 47, 48 und 49 getötet. Befund: Maus 47: Niere frei von Fett, Leber: einzelne Speicherzellen gefüllt. Maus 48 und 49: Nieren etwas weniger stark verfettet. Lebern: Nur zahlreiche Speicherzellen mit Fett gefüllt, keine diffuse Verfettung.

Protokoll Nr. 10. Maus H. 146 und 147. Normal ernährte Tiere (Hafer, Brot).

25. I.: Probeexstirpation der linken Niere bei beiden Tieren. Befund: Nieren völlig frei von Fett. Nach der Operation keine Nahrung mehr innerhalb der nächsten 30 Stunden.

26. I.: Nachmittags getötet. Nieren in beiden Fällen stark mit kleintropfigem Fett in den Epithelien aller Kanälchenabschnitte gefüllt. Leber sehr reichlich und diffus mit kleintropfigem Fett gefüllt. Einzelne Speicherzellen zeigen stärkere Fetteinlagerung.

In diesem Falle haben wir bei 2 gleichbehandelten Tieren nach 30stündigem Hungern eine ausgedehnte Verfettung der vorher völlig fettfreien Nieren.

Das 3tägige Hungern, das die kräftigen Tiere nicht sichtlich geschädigt hatte, hat in allen Fällen zu einer recht erheblichen Fettinfiltration der Nieren geführt.

Bei einer Maus, die die geringste Fettinfiltration aufwies (47), war 24 Stunden später (bei fortgesetztem Hunger) dieses Fett restlos geschwunden, bei den anderen nur vermindert.

Protokoll Nr. 11. Serie Maus H. 37—41. Kräftige, gut genährte Tiere.

24. XI.: Beginn des Hungerversuchs.

27. XI.: Maus 38 und 39, nach einmaligem Milchgenuß Entfernung einer Niere. *Befund: Reichliche Ablagerung von kleintropfigem Fett* in den Epithelien der Harnkanälchen aller Art. Maus 41 wird getötet. Niere etwas *weniger stark verfettet*, Verfettung der Leber nicht sehr ausgedehnt, vorwiegend kleintropfig und diffus, daneben einige Speicherzellen gut mit Fett gefüllt. Maus 40. Entnahme eines Leberstückchens. Mittelgroßtropfige Verfettung mittlerer Ausbreitung. Maus 37 wird getötet. Recht reichliche Ansammlung von Fett in Leber und Niere in *allen Abschnitten* der Kanälchen.

28. XI.: Maus 38 und 39 werden getötet. Die *Nierenverfettung* ist *ungefähr gleich stark* wie am Tage zuvor. Lebern sehr stark diffus, mittelgroßtropfig verfettet. Maus 40 wird getötet. *Leber*: die vorher schon nicht sehr starke Verfettung ist noch *etwas zurückgegangen*. Im wesentlichen noch eine Anzahl von Speicherzellen gefüllt.

Auch hier hatte das 3tägige Hungern, von den kräftigen Tieren gut getragen, zu einer recht beträchtlichen Verfettung der Organe geführt, noch stärker als bei der Serie H. 37—41. Dementsprechend zeigt auch am 4. Hungertage die Verfettung keine deutliche Neigung zur Abnahme, vielleicht mit Ausnahme der Leber von Maus 40, bei der die Verfettung am 3. Tage auch schon nicht sehr beträchtlich gewesen war.

Wir sehen demnach eine große *Ähnlichkeit des Verhaltens* der Leber und der Nieren gegenüber dem Einfluß des Hungers. Auch hier ist wieder der Ernährungszustand von wesentlicher Bedeutung. Auch schwankt der Zeitpunkt des Eintritts sowie der des Schwundes des Fettes, letzterer in diesen Fällen in beiden Organen durch den Beginn der Verhungering bestimmt. Und dennoch ergeben sich *grundsätzliche Unterschiede* in dem Verhalten beider Organe, die nur in der hier angeführten Versuchsanordnung nicht deutlich hervortreten.

Es ist auffallend, daß *Cesa-Bianchi* bei seinen ausgedehnten und so vorzüglichen Studien über die Verfettung dieser Organe die Hungerverfettung der Nieren entgangen ist. Das läßt sich nur so erklären, daß er ausschließlich verhungerte Tiere untersucht hat, die Anfangsstadien des Hungerns aber unberücksichtigt ließ. Unter die Hungerveränderungen der Organe selbst kann man diese Befunde auch gar nicht einordnen, da der Vorgang der Verfettung selbst ein *völlig normaler Vorgang* ist, dessen Quellen nur nicht wie sonst aus dem Nahrungsfett, sondern aus dem Körperfett fließen.

Die *Wiederausgleichbarkeit* dieser Fettinfiltration und das *Bestehenbleiben* der von der Infiltration befallenen Zellen gestattet auch hier die Abgrenzung von degenerativen Vorgängen. Dies läßt sich weniger gut aus den angeführten Beispielen ersehen, da hier die Verfettung durch die Verhungering beseitigt wurde (und auch dies nur in einzelnen der angeführten, hierfür zu kurzfristigen Fällen) und wir jedenfalls die Zellen im Verhungeringszustand nicht mehr als normal bezeichnen können. Der Nachweis der restlosen *Restitution* ist aber ebenso leicht zu führen,

wenn man ein Tier mit einer derartigen experimentell erzeugten Fettinfiltration der Nieren wieder unter die gewöhnlichen Ernährungsbedingungen setzt. Wie die folgenden Beispiele zeigen, die nur grundsätzlich diese Frage klären sollten, aber für genauere zeitliche Angaben entschieden zu langfristig gewählt sind, gelingt dies für die Niere ebenso wie für die Leber, und zwar im allgemeinen noch viel gründlicher und auch schneller, wofür später andere Beispiele gegeben werden sollen. Die Niere besitzt ja auch keine Speicherzellen wie die Leber bzw. solche Zellen, die den Charakter von Speicherzellen annehmen; der Grad ihrer Verfettung wird ja auch niemals unter diesen Bedingungen so hoch wie der der Leber, kommt doch die Verfettung makroskopisch gar nicht einmal zum Ausdruck!

Protokoll Nr. 12. Maus H. 62 und 63.

6. XI.: Wenig Brot und Wasser.

8. XI.: Kein Futter und Wasser, desgl. 9. XI.

10. XI.: Beide Tiere sehr munter, erhalten ca. 2 ccm Milch, 1 $\frac{1}{2}$ Stunde später Nierenexstirpation: *Reichliche kleine Fetttropfen* in den Epithelien sämtlicher Harnkanälchenabschnitte, in den Tubuli contorti etwas spärlicher als in den Schleifen und geraden Harnkanälchen. Nach der Operation *normale* Kost (Hafer, Brot, Wasser, wenig Milch).

13. XI.: Maus 62 getötet. Niere *völlig frei von Fett*. Leber in zahlreichen Zellen einzelne mittelgroße Tropfen.

15. XI.: Maus 63 getötet. Niere (vorher noch stärker verfettet als Niere Maus 62) *völlig frei von Fett*. Leber: Einzelne Speicherzellen mäßig stark gefüllt.

Aus diesen beiden Beispielen geht zum mindesten der *starke Wechsel* der Fettinfiltration auch der Nieren hervor. Das Auftreten findet in diesem Fall im Anschluß an eine Hungerperiode statt, das Verschwinden im Verlaufe der wieder eingeführten normalen Ernährung. Der gewählte Zeitraum betrug 3 bzw. 5 Tage; wie aus anderen später wiederzugebenden Versuchen hervorgeht, ist diese Spanne unnötig weit gegriffen; das Fett verschwindet unter Umständen noch viel schneller wieder aus dem Organ.

An dem *transitorischen* Charakter des Fettes, um diesen treffenden Ausdruck *Virchows* hier zu gebrauchen, ist nach alledem nicht zu zweifeln. Indem *Virchow* diesen Ausdruck verwandte und die damit gekennzeichneten Verfettungsformen von den nekrobiotischen Vorgängen einerseits und von dem Auftreten des Fettes in den Lagern andererseits abtrennte, legte er bereits grundsätzlich alles das fest, was uns heute noch zur Einteilung der Verfettungsformen dient. Eigentlich hat die spätere Forschung hinsichtlich der Einteilung nur einige Änderungen vorgenommen, indem wir heute einen Teil der von *Virchow* noch unter die nekrobiotischen Verfettungen gezählten Formen der infiltrativen Verfettung zurechnen, so daß im wesentlichen nur noch die autolytische myelinige Degeneration als einzige echte degenerative „Verfettung“ gilt. Der Bereich der „fettigen Degeneration“ ist entsprechend kleiner geworden und heute würde man über ein Kapitel, das ganz allgemein die Verfettung behandelt, wie das Kapitel der

Cellularpathologie nicht mehr die Überschrift: „*Passive Vorgänge. Fettige Degeneration*“ setzen. Wie groß der Anteil *Virchows* auch an der heute geltenden Auffassung der Lehre der Verfettung ist, wie im wesentlichen die neueren Erkenntnisse die Folge der Fortschritte auf chemischem Gebiete sind und wieviel Streit um Worte die Fettfrage beherrscht hat, das geht klar aus der in großen Zügen dargestellten Geschichte der Frage der „Fettigen Degeneration“ im Gedenkband für *Virchow* aus *Aschoffs* Feder hervor! *Virchow* hat übrigens sehr scharf den Vorgang der Fettaufnahme in Epithelien und Bindegewebszellen voneinander getrennt. Von ersteren sagt er: jede Epithelzelle ist fähig, Fett aufzunehmen — und speziell im Hinblick auf die Darmepithelien spricht er von einer Freßtätigkeit der Zellen, stellt also die *Phagocytose* — wie er sagt „*Voracität*“ — bewußt in die Reihe der Stoffwechsel- und Ernährungsvorgänge und erweist sich damit wieder einmal als der Vorläufer erst sehr viel später sich verbreitender — und selbstverständlich auch im einzelnen modifizierter — Vorstellungen!

Wir sahen bisher, daß das Fett aus den *Nierenepithelien* unter *zwei Bedingungen schwindet*, einmal bei weiter fortgesetztem Hunger, worauf u. a. auch *Ikoda* unlängst hingewiesen hat, ohne aber nähere Angaben zu machen (Mitt. aus d. Med. Fakult. d. Univ. Tokyo 29, H. 1) und dann auch bei Wiedereinführung *normaler*, nicht etwa fettfreier *Kost*. Nimmt man beim Hungerschwind an, und dies tun wohl übereinstimmend sämtliche Forscher, daß der (ver-)hungernde Organismus sein zunehmendes Nahrungsbedürfnis aus dem Fett der Nieren- wie der Leberzellen deckt, so stellt man dieses Fett in gewisser Weise mit dem Depotfett in eine Linie. Es scheint mir diese besonders für die Leber beliebte Auffassung des Organs als eines Fettspeicherungsorgans für die Niere äußerst bedenklich, weil man damit dem Organ innerhalb des Fettstoffwechsels Funktionen unterschiebt, die ihm vielleicht sehr fern liegen. Ich sprach schon davon, daß man bei der *Leber* möglicherweise *Speicherzellen* von *Resorptionszellen* absondern könnte — für die Niere haben wir dazu keine Berechtigung. Die Rechnung des Fettbedürfnisses des hungernden Organismus als Erklärung für den Fettschwund stimmt ja auch nicht, wenn, wie gezeigt wurde, auch die völlig ausreichende normale Kost denselben Erfolg hat, denn bei genügender und vielseitiger Nahrungszufuhr einen *partiellen Fetthunger* annehmen zu wollen, widerspricht allen unseren Vorstellungen der Physiologie des Stoffwechsels. Wir werden vielmehr auf eine in der (Nieren-)Zelle selbst gelegene, das *Auftreten und Schwinden von Fett regelnde Funktion*, geführt, wobei die Bedeutung dieser Regulation für den allgemeinen Fettstoffwechsel vorläufig offen bleiben muß.

Hieran wird bei Besprechung des Einflusses der *Fettmast* auf die Nieren anzuknüpfen sein. Vorher ist noch der Zeitpunkt des *ersten*

Auftretens des Fettes in den Nieren genauer festzulegen. Die Versuche wurden so angestellt, daß den normal gefütterten Mäusen die eine Niere entfernt wurde; die Tiere erhielten dann bis zum nächsten Tage nur Brot und Wasser, falls der Versuch nicht mehr am selben Tage durchgeführt wurde; dann wurde ihnen die abgemessene Speckportion verabfolgt. Die Tötung der Tiere erfolgte dann in verschiedenen Abständen. Man könnte einwenden, daß die Exstirpation der einen Niere für die andere Niere unnatürliche Verhältnisse schaffe, daß durch die plötzliche Überlastung allein die Niere in einen geänderten Funktionszustand versetzt würde. Man könnte aber unter dieser Voraussetzung nur von einer geänderten Reaktivität gegenüber dem mit der Nahrung reichlich angebotenen Fett rechnen, nicht etwa mit einer unabhängig von unserer Fettzufuhr allein infolge der Exstirpation eintretenden Verfettung, denn zahlreiche Kontrollen zeigen das Gegenteil; zudem ließen sich so nicht die recht genau festzulegenden von der Nahrungszufuhr abhängigen zeitlichen Verhältnisse erklären. Wir verfügen nun aber über hinreichend große Erfahrungen über das Auftreten von Fett im Anschluß an die Nahrungszufuhr an Tieren, denen vorher keine Niere entfernt wurde und die Übereinstimmung der Ergebnisse dieser Versuche mit denen mit Exstirpationskontrollen versehenen berechtigt zu der Annahme, daß der Einfluß der Operation für unsere Fragestellung gering sein muß.

Im allgemeinen läßt sich sagen, daß bei der angegebenen Versuchsanordnung bereits am nächsten Tage, also etwa 16 Stunden nach der Fettzufuhr eine mehr oder minder reichliche klein- bis mittelgroßtropfige Verfettung der Kanälchenepithelien sämtlicher Abschnitte besteht. Die Ausdehnung der Fettinfiltration wechselt naturgemäß von Tier zu Tier, ebenso die Größe und Zahl der Tropfen, bisweilen sind vorzugsweise die Schleifen und geraden Harnkanälchen befallen und nur wenige Epithelien der gewundenen Kanälchen weisen Fetttropfen auf, bisweilen findet sich das ganze Kanälchensystem nahezu gleichförmig dicht infiltriert — genau das gleiche nicht immer einheitliche Bild, wie wir es bei der Hungerverfettung zu sehen gewohnt sind. Auch die Lagerung der Fetttropfen innerhalb der Zellen an der Basis, zumeist unterhalb, erst bei Zunahme der Größe oder Vermehrung der Zahl der Tropfen auch neben dem Kern, ist genau die gleiche. Auch hier sind bisweilen einzelne Zellen etwas stärker gefüllt, die sich dadurch von den sonst recht gleichmäßig gefüllten Zellen abheben; schließlich hier wie dort gelegentlich herdförmige Ausbreitung an einzelnen Stellen des Kanälchensystems.

Der früheste Zeitpunkt der Fetteinwanderung wurde in folgendem Versuche ermittelt:

Protokoll Nr. 13. Maus 121, normal gefüttert.

16. I.: Exstirpation der linken Niere. Befund: *Völlig frei von Fett.* Nach der Operation bis zum nächsten Tage Brotnahrung.

17. I.: Von 10 Uhr 55 Min. bis 12 Uhr 25 Min. frißt die Maus etwa $\frac{3}{4}$ g Speck. 1 Uhr 25 Min, also $2\frac{1}{2}$ Stunden nach Beginn der Fettfütterung wird die Maus getötet. Makroskopischer Befund: Leber, Niere, Milz o. B. Darm mit seifigem Inhalt gefüllt, die Wandungen des Dünndarms von weißer Farbe, fettig glänzend. Leber: Mikroskopisch ausgedehnte, diffuse, klein- bis mittelgroßtropfige Verfettung. Niere: Bei Betrachtung mit schwachen Systemen fällt nur die größere Dichte des Protoplasmas auf im Gegensatz zur exstirpierten Niere. Man glaubt, einen rötlichen Saum an der Basis einzelner Epithelien zu erkennen. Bei Immersionsbetrachtung erweisen sich eine *große Anzahl* ungleichmäßig verteilter *Epithelien* sämtlicher Kanälchenabschnitte an ihrer Basis mit *äußerst kleinen Fetttropfen* erfüllt, teilweise mit nur einem Tropfen, teilweise mit mehreren. Die übrigen Anteile der Zelle sind frei von Fett, die Infiltration beschränkt sich auf einen ganz schmalen Saum.

Der Versuch zeigt, daß $2\frac{1}{2}$ Stunden nach Beginn der Fettzufuhr die Infiltration der Nierenepithelien in Form feinsten, eben sichtbarer Tröpfchen beginnt.

Es geht hieraus hervor, wie fein und schnell die Niere neben der Leber auf eine sicherlich nicht sehr erhebliche Erhöhung des Fettspiegels des Blutes reagiert, daß bereits die Zeit von $2\frac{1}{2}$ Stunden nach der nicht sehr beträchtlichen Fettmahlzeit zum Auftreten sichtbaren Fettes in der Niere genügt hat.

Es darf nicht unerwähnt bleiben, daß mit diesem Versuch die zeitlichen Verhältnisse nicht in stets zutreffender Weise festgelegt sind. Unter sehr zahlreichen positiven Fällen verfüge ich über 2 Fälle, in denen auch nach 5 Stunden die Niere noch fettfrei war.

Protokoll Nr. 14. Maus 124, bis zum 17. I. normal ernährt.

17. I.: Exstirpation der linken Niere; völlig frei von Fett.

18. I.: Reichliche Fütterung mit Speck.

19. I.: Getötet. Makroskopisch: Leber gelblich-braun, mit schwach fettigem Glanz. Nieren etwas blutarm, Darm im Zustande der Fettresorption. Mikroskopisch: Nieren: *Schleifen* und *gerade Harnkanälchen stärker*, gewundene Harnkanälchen schwächer mit kleintropfigem Fett angefüllt (Epithelien). Leber mäßig stark verfettet, überwiegend in zentraler Anordnung, mittelgroßtropfig, einzelne Zellen stärker mit Fett gefüllt.

Demnach 24 Stunden nach der reichlichen Fettzufuhr Auftreten beträchtlicher Mengen Fett in der vorher fettfreien Niere.

Protokoll Nr. 15. Maus 126—128. 3 normale, fettarm ernährte Tiere.

17. I., nachmittags: Erste Specknahrung.

18. I.: Speck und Wasser.

19. I.: Exstirpation der linken Niere. In allen 3 Fällen in der Niere *mäßig starke Fettablagerung*, auch in den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen. Maus 128 stirbt durch Unfall; Leber völlig diffus mit Fett durchtränkt. Maus 126 und 127 weiter Specknahrung.

21. I.: Maus 126 tot aufgefunden.

25. I.: Maus 127 am 9. Tage der Speckfütterung getötet. Leber noch stark, aber ungleich mit Fett gefüllt, einige Zellen diffus, andere mit großen Tropfen, einige mit kleinen Tropfen, eine Anzahl von Zellen frei von Fett. *Nieren frei von Fett.*

In allen 3 Fällen war nach $1\frac{1}{2}$ tägiger Speckzufuhr mäßig reichlich Fett in allen Abschnitten der Kanälchenepithelien nachweisbar. Über das Verhalten des Tieres 127 (unter dem Einfluß fortgesetzter Specknahrung) s. später.

Ganz besonderes Interesse bietet das Verhalten der Nieren bei *fortgesetzter reichlicher Fetternährung*, sei es bei ausschließlicher Darreichung von Fett oder von einer reichlichen Zugabe von Fett zur normalen Kost. Es empfiehlt sich, sich das *Verhalten der Leber* unter den gleichen Bedingungen zu vergegenwärtigen. Wir sahen, daß in der Leber bereits nach kurzdauernder Fetternährung die Leberzellen sämtlich mit Fett förmlich vollgestopft sind, daß die zuerst auftretende klein-, später mittelgroß-tropfige Anfüllung der Zellen einer diffusen Durchtränkung Platz macht, bei der man keine einzelnen Tropfen unterscheiden kann, aber die Leberzellstruktur immer noch erhalten ist (Kern in der Mitte der Zelle, Protoplasma nach Fettextraktion darstellbar als zartes wabiges Gerüst), und daß erst später ein Teil der Leberzellen den Charakter der Fettgewebszellen annimmt, indem die Zelle von einem großen Tropfen erfüllt ist, den das Protoplasma wie ein schmaler Saum umgibt und dem der an die Seite gedrückte platte Kern aufliegt; die Extraktion hinterläßt ein großes freies Loch; neben diesen „Fettzellen“, die sich in wechselnder Menge oft sehr zahlreich finden, weist die Leber nun aber wieder Zellen auf, die im Gegensatz zum vorangehenden Stadium völlig frei von Fett sind und den Eindruck gänzlich normaler Leberzellen machen; daneben finden sich dann stets noch Zellen normalen Aufbaus mit verschieden starker tropfiger Fettfüllung. Die *Nieren* zeigen nun auch bei fortgesetzter reichlichen Fettzufuhr nicht alle diese Entwicklungsstadien der Verfettung. Die Verfettung nimmt überhaupt unter diesen Bedingungen nicht derartig erhebliche Grade an, kommt es doch sogar im Stadium des Höhepunktes der Verfettung kaum zu einer deutlichen Ausprägung im makroskopischen Bilde! Mikroskopisch überschreitet die Menge des in den Zellen auftretenden Fettes nicht sehr weite Grenzen. Was oben für die einmalige Darreichung von Fett gesagt wurde, bedarf für die Verhältnisse der fortgesetzten Fettmast keiner sehr erheblichen Erweiterung; zumeist bleibt es auch hier bei einer höchstens mittelgroßtropfigen Verfettung der Epithelien; die Fetttropfen bleiben ebenfalls zumeist unterhalb des Kerns an der Basis liegen und breiten sich höchstens bei Zunahme des Fettgehalts und der Tropfengröße zu den Seiten der Kerne aus. Bisweilen sieht man auch Zellen, die stärker mit Fett vollgestopft sind, so daß das Protoplasma neben dem Fett verschwindet. Es kommt aber in *keinem Fall* zur *Umbildung* einer Nierenepithelzelle in eine Zelle vom Typus der *Fettgewebszellen*, wie wir dies bei der Leber sahen. Der größere Umfang der Fettzufuhr äußert sich in diesen Fällen mehr in der Ausdehnung des Prozesses als in der Art der Verfettung der einzelnen Zelle: am 2. bis 3. Tage der Fettmast ist bisweilen das ganze Kanälchensystem lückenlos verfettet, nicht nur die Schleifen und geraden Harnkanälchen sondern in demselben Umfang auch die gewundenen Harnkanälchen, ohne daß etwa

dieser Befund regelmäßig zu erheben wäre; genau das gleiche Bild kann man auch bei der sog. Hungerverfettung zu sehen bekommen. Mit der Beurteilung quantitativer Verhältnisse im histologischen Bilde kann man ja nicht vorsichtig genug sein: man bedenke nur, auf wieviel mehr Zellen sich die gleiche Menge Fett verteilen kann, wenn nur die Tröpfchengröße in der einzelnen Zelle etwas geringer ist. Zudem scheint nach allem für das Auftreten von Fett in der Niere die Abhängigkeit von dem Umfang der Fettzufuhr wesentlich geringer zu sein als bei der Leber. Das *Maximum* der *Aufnahmefähigkeit* scheint jedenfalls *sehr bald* erreicht; den verschiedenen Phasen, die wir bei der Leber unterscheiden konnten, begegnen wir bei der Niere nicht und die Unterschiede im histologischen Bilde sind dementsprechend geringer.

Wie bei der Leber beteiligen sich auch bei der Niere die Zellen des *Gefäßbindegewebsapparates* nicht an der *Verfettung* unter dem Einfluß der Fettmast. Die *Glomeruli* wurden ausnahmslos *fettfrei* gefunden, auch bei den stärksten Graden der Epithelverfettung.

Im Gegensatz zu diesen Befunden an den Epithelien, wie sie in den ersten Tagen der Fettmast erhoben werden, stehen die Ergebnisse der Untersuchungen zu einem *späteren Zeitpunkt* dieser Ernährungsweise. Füttert man die Mäuse längere Zeit hindurch mit Speck und untersucht dann die Organe auf ihren Fettgehalt, so bietet die *Leber* das oben geschilderte nahezu charakteristische Bild des Gemisches von „Fettgewebszellen“, völlig fettfreien und in mäßigem Umfang mit Fett angefüllten Zellen — die *Niere* hingegen weicht in diesem Stadium ganz merklich von der Leber ab, indem sie regelmäßig *völlig* oder *nahezu völlig fettfrei* gefunden wird.

Protokoll Nr. 16. Serie Maus 82—85 (Speck). Normale ernährte Tiere.

22. XII.: Beginn der Fettfütterung. Bis zum 25. XII. reichlich Speck und Brot, ab 26. nur noch Speck (daneben stets Wasser).

29. XII.: Maus 82 und 83 getötet. *Leber* sehr stark verfettet; große Tropfen (Fettzellen), einzelne Zellen fettfrei, zahlreiche Zellen mit kleintropfigem Fett angefüllt. *Nieren völlig frei von Fett*. Fettpolster sehr gut entwickelt, Darm im Zustand der Fettresorption, Leber makroskopisch weiß-grau, Milz klein und hell.

31. XII. 1923 bis 1. I. 1924: Maus 84 und 85 Brot und Wasser.

2. I.: Speck und Wasser. Maus 84 getötet. *Leber* sieht aus wie Fettgewebe, dazwischen einzelne fettfreie normale Zellen. Mitosen. *Niere völlig frei von Fett*.

3. I.: Maus 85 getötet. *Leber* wie Maus 84, doch Verfettung im ganzen geringer. *Niere*: Vereinzelt kleine Fetttropfen in den gewundenen und geraden Harnkanälchenepithelien.

Aus dem Versuch geht hervor, daß am 8. Tage der Fettmast die *Nieren* der beiden ersten Tiere des Versuchs (82 und 83) bei hochgradiger Verfettung der Leber und Gefülltsein der Fettpolster *frei von jeglicher Fettablagerung* sind. Das am 11. Tage des Versuchs getötete Tier 84 ist auch frei von Fett in der Niere, hat aber 2 Tage Brotkost in die Fettmast eingeschoben bekommen. Maus 85 wird noch 1 Tag später getötet; die hier nachweisbare spärliche Fettablagerung könnte auf den erneuten Einfluß beginnender Fettzufuhr im Anschluß an die Brottage aufgefaßt werden.

Protokoll Nr. 17. Serie Maus 96 und 97 (Speck).

2. I.: Beginn der Speckfütterung.

5. I.: Die Leber schimmert durch die rasierte Bauchhaut hellgelb, fast weißlich-gelb durch. Überragt den Rippenrand am Sternum um 1—1½ cm.

8. I.: Maus 97 getötet. Leber sehr stark vergrößert, gelblich-braun, Milz klein, Fettpolster mäßig entwickelt, Nieren o. B. Mikroskopisch: Leber hochgradig verfettet, *Nieren völlig frei* von Fett.

10. I.: Maus 96 getötet. Tier sehr abgemagert. Leber graubraun, Milz klein und anämisch, Darm im Zustand der Fettresorption, Nieren normal. Mikroskopisch: Typisches Bild des späten Stadiums der Fettmast (s. oben). *Nieren völlig frei von Fett*. Darm: Epithelien der Dünndarmzotten und Lymphräume stark mit Fett gefüllt.

Auch hier die Fettmast am 7. bzw. 9. Tage einen negativen Fettbefund an den Nieren ergeben.

Daß diese *Fettfreiheit* in den späteren Stadien der Fettmast *nicht* etwa in einem *partiellen Hungerzustand*, bedingt durch die Einseitigkeit und infolgedessen Unzulänglichkeit der Nahrung bedingt ist, geht aus einer Reihe Versuchen hervor, in denen entweder abwechselnd Fett und Brot gereicht wurde oder die reichliche Fettnahrung durch Zusatz von Eiweiß in Form von Eiereiweiß aufgebessert wurde.

Protokoll Nr. 18. Serie 99—101 (Speck und Brot).

Es genügt ein kurzer Auszug aus den Protokollen. Die Mäuse erhalten 12 bzw. 16 Tage lang abwechselnd reichlich Speck und Brot (daneben stets Wasser). Während die Leber das Bild der Fettmast zeigt, der Darm alle *Zeichen der Fettresorption* aufweist, sind die *Nieren frei* von Fett.

Protokoll Nr. 19.

7. I.: Die Mäuse 101—112 werden auf eine Kost gesetzt, die reichlich Speck und einen Brei von Eipulver in Wasser eingerührt enthält.

15. I.: Maus 109 getötet. Leber gelblich-braun, Milz normale Größe und Farbe, Nieren o. B. Fettpolster stark ausgebildet. Leber: Großtropfige, vor allem periphere Verfettung, einzelne Zellen ganz frei von Fett, einzelne schwächer gefüllt. Niere: Ganz vereinzelt in einigen Epithelien der Harnkanälchen einzelne größere Tropfen Fett.

17. I.: Maus 110 und 111 getötet. Makroskopischer Befund wie 109. Maus 110 mikroskopisch: Leber: Zahlreiche, über die ganze Leber verstreute Zellen vom Typus der Fettgewebszellen, andere Zellen mit großtropfigem und kleintropfigem Fett gefüllt, zahlreiche Zellen frei von Fett. Niere frei von Fett. Maus 111 mikroskopisch: Leber wie Maus 110, Niere herdförmig, in einzelnen Kanälchenabschnitten Ablagerung von großtropfigem Fett in den Kanälchenepithelien.

22. I.: Maus 112 getötet. Sehr starke Fettpolster, Leber makroskopisch kaum verändert, etwas vergrößert. Mikroskopisch: Gemischtropfige, ausgedehnte Verfettung, stärker in der Peripherie der Läppchen. Niere völlig frei von Fett.

Die 9—16 Tage durchgeführte Eiweißfettmast zeigte bei Unterbrechung des Versuchs in 2 Fällen völlige Fettfreiheit der Nieren, in 1 Fall eine Fettsammlung, die kaum über die gelegentlich unter dem Einfluß normaler Ernährung beobachtete Verfettung hinausgeht, im 4. Fall eine nur wenig stärkere Verfettung. Gegenüber den oben angeführten Befunden der Hunger- und (anfänglichen) Nahrungs Verfettung sind diese Befunde sehr geringfügig.

Aus allen diesen Versuchen geht ganz eindeutig hervor, daß der *Fettgehalt der Niere im Verlaufe der Fettmast* ganz erheblichen Schwankungen

unterliegt, indem trotz gleichbleibenden Überangebots die erste Phase des Auftretens von Fett in sichtbarer Form von einer zweiten Phase gefolgt ist, in der diese Erscheinung nicht auftritt. An der Tatsache der Fettüberladung des Blutes unter den gegebenen Bedingungen ist nicht zu zweifeln; außer den bekannten chemischen Untersuchungen, ich erinnere nur an die Untersuchungen von *Bleibtreu*, der bei Mastgänsen 6,126% Fett im Blut fand (Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 85, 1901), spricht dafür auch die mikroskopische Betrachtung der Fettverhältnisse des *Darms*, die auch in den späten Stadien auf eine sehr erhebliche *Fettresorption* schließen lassen. Wir müssen also die Ursache für das Verhalten der Nierenzellen gegenüber dem dauernd gesteigerten Fettangebot *in den Nierenzellen selbst* suchen und nicht auf äußere Einflüsse schieben. Wenn etwas gegen die Annahme einer sekretorischen Funktion der Nieren für im Blute kreisende Fette spricht und gegen die gedankliche Verbindung in den Nierenepithelien sich abspielender Fettablagerung mit Absonderungsvorgängen — so ist es meines Erachtens die eben geschilderte Beobachtung — es sei denn, man müßte eine allzu schnell einsetzende Insuffizienz der fetteliminierenden Funktion der Nieren annehmen.

Trotz der großen Unterschiede finden sich ja auch in der *Leber* die Anzeichen eines ähnlichen Verhaltens. Auch hier begegneten wir ja der Erscheinung, daß im Verlaufe der Fettmast ein Teil der Zellen sich völlig vom Fett befreite, scheinbar um den übrigen an die Leber gestellten funktionellen Ansprüchen zu genügen. Wenn man sich auf Deutungen überhaupt einlassen will, kann man das Verhalten der Nierenzellen im gleichen Sinne auslegen. Man kann sich sehr wohl denken, daß eine starke Fettanfüllung die funktionelle Leistungsfähigkeit ganz wesentlich beeinträchtigt und daß die Beendigung dieses Zustandes im Interesse aller Funktionen erwünscht ist. Für die Leber hat *Virchow* wiederholt darauf hingewiesen, daß die hochgradige Verfettung bei Mastzuständen nicht unter die degenerativen Vorgänge zu zählen sei, weil die wichtige Funktion der *Gallenproduktion* ungestört von staten ginge. Es ist aber doch fraglich, wie lange dies der Fall ist und ob sich nicht doch Beeinträchtigungen der Leberfunktion auf einem der vielen Betätigungsbereiche einstellen würden, wenn nicht auch bei fortgesetzter Fettmast langsam wieder die Selbstregulation einiger Zellen oder Zellsysteme einsetzte und sich von der Fettüberschwemmung befreite.

Wir sind heute noch weit davon entfernt, die *Zustandsänderung der Nierenepithelien*, die wir nach alledem annehmen müssen, zu analysieren. Vielleicht wird die fortschreitende physikalisch-chemische Forschung, der wir so viel neue und exakte Kenntnisse über die Bedingungen der Phagocytose, der Farbstoffaufnahme und Speicherung, der Oberflächen- und Permeabilitätsverhältnisse lebender Zellen verdanken,

auch die Bedingungen der *geänderten Fettresorption* in bestimmten Zellprovinzen aufklären helfen. Die Grundlage dafür muß die weitere Auffindung biologischer Daten sein, die die nötigen Anhaltspunkte darbieten.

Vergegenwärtigen wir uns das Verhalten der Nierenepithelien gegenüber dem sichtbar auftretenden Fett, wie es sich aus unseren Versuchen darstellt, so konnten wir feststellen, daß alle gewählten Maßnahmen letzten Endes zu einer Fettfreiheit der Zellen führten, gleich, ob durch Hunger oder Fettzufuhr der Zustand der Verfettung hervorgerufen war — sowohl die Fortsetzung der Nahrungsentziehung wie das Übergehen zu normaler Kost wie endlich auch die fortgesetzte Fettmast — alle diese Anordnungen hatten den gleichen Erfolg. Aus allen den Versuchen geht wieder einmal klar hervor, daß sich die Zelle ihr Verhalten gegenüber den Nahrungsreizen nicht ohne weiteres und ein für allemal vorschreiben läßt; je nach dem Zustand, in dem sie sich befindet, macht sie von dem Angebot Gebrauch oder nicht. Es bewahrheitet sich eben auch hier wieder der viel zitierte *Virchowsche Satz*, daß die *Zelle sich ernährt und nicht ernährt wird!*

Ich kann diesen Abschnitt nicht schließen, ohne noch zwei Dinge erwähnt zu haben, nämlich erstens das Verhalten der Niere bei der *Phosphorvergiftung* und zweitens die vielfach behauptete *chemische Besonderheit* des in den Nieren auftretenden Fettes. Hinsichtlich der Phosphorvergiftung ist meines Wissens auf die Verschiedenheit der einzelnen Untersuchungsergebnisse nirgends klar hingewiesen worden. So einheitlich die Ergebnisse der Leberuntersuchung sind, nachdem die kleinen Abweichungen sich auf nachweisbare Unterschiede der Versuchsanordnung haben zurückführen lassen (Art der Ernährung vorher und während des Versuchs, Zeitpunkt der Untersuchung, Dosierung), so widerspruchsvoll sind die in der Literatur niedergelegten Tatsachen über den *Einfluß der Phosphorvergiftung auf die Nieren*. Ich nenne nur als Beispiel die Arbeiten von *Cesa-Bianchi* „Beobachtungen und experimentelle Untersuchungen über die fettige Degeneration und die Myelindegeneration“ (Frankf. Zeitschr. 3, 1909), die ich schon mehrfach zitiert habe und die gleichfalls schon genannte Arbeit von *Griesser*, „Versuche über Fettbildung in implantierten Geweben“ (Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 51, 1911). Während *Cesa-Bianchi* weder bei akuten Vergiftungen noch bei den chronischen jemals eine „fettige Degeneration“ der Nieren beobachten konnte, gibt *Griesser* eine ausführliche Beschreibung der „exquisiten Verfettung der Tubuli contorti“. Beide Untersucher haben am gleichen Tier, der weißen Maus, gearbeitet; der zwischen der Darreichung der vergiftenden Dosis und der Sektion verstrichene Zeitraum ist aber in beiden Fällen verschieden: *Griesser* entnahm zwecks Implantation in Kaninchen die Nieren bereits am 1.—2. Tage nach der Phosphordarreichung, *Cesa-Bianchi* untersucht nicht nur die chronisch ver-

gifteten Tiere viel später sondern auch die akut vergifteten, etwa am 3. bis 5. Tage je nachdem der Tod des Tieres eintrat. Ich hatte oben schon erwähnt, daß derselbe Forscher auch die Hungerverfettung nicht beschreibt und zwar aus dem Grunde, weil er nicht die hungernden sondern die verhungerten Tiere untersuchte. Allem Anschein nach liegen die Verhältnisse für die Phosphorvergiftung gleich. Für die Verfettung der Nieren ist hier neben den allgemeinen Voraussetzungen (verfügbares Depotfett) das gleiche zeitliche Moment des Auftretens und Schwindens des Fettes zu berücksichtigen, dem wir bisher bei jeder Form der Nierenverfettungen begegneten. Auch bei der Phosphorvergiftung ist das Auftreten von Fett in den Nieren *nicht der Ausdruck* einer *Schädigung* des Organs selbst — es fehlen ja wenigstens in diesem Stadium alle Anzeichen einer Degeneration — ebensowenig wie dies bei der Hungerverfettung oder auch bei der direkten Ernährungsverfettung der Fall ist, sondern in allen Fällen nur die Reaktion auf das vermehrte Angebot durch den Blutstrom — und hier wie dort regelt sich das Verbleiben des Fettes in den Zellen bzw. die Aufnahmefähigkeit für neues Fett nach in der Zelle selbst gelegenen, vom Angebot unabhängigen Bedingungen.

Der zweite Punkt betrifft die Ergebnisse der *mikrochemischen* Untersuchung des *Fettes* in den *Nieren*. In der oben angeführten Arbeit hebt *Griesser* hervor, daß das bei der Phosphorvergiftung in den Nieren auftretende Fett sich bei der Nilblausulfatfärbung blau färbte, zum Teil sogar tiefdunkelblau, während das Leberfett derselben Tiere ausnahmslos eine rote Farbe zeigte. Da nicht daran zu zweifeln ist, daß das Fett jedesmal derselben Quelle entstammt, nämlich den Fettdepots, müssen wir für die Niere, zum mindesten für den Augenblick der Tötung in diesem besondern Fall, eine andere Phase, vielleicht auch einen anderen Ablauf des Fettabbaus bzw. Fettumbaus oder -aufbaus annehmen, als der Leber zukommt. Wir begegnen bei unseren Versuchen sehr *häufig derselben Erscheinung*; selten sind allerdings alle Fetttropfen blau gefärbt, sondern daneben finden sich immer noch rosa gefärbte, oft genug sieht man alle erdenklichen Mischfarben nebeneinander in einer Niere, unbestreitbar ist aber eine gewisse Häufigkeit dieser färberischen Besonderheit, der wir z. B. in der Leberzelle ebensowenig begegnen wie in der eigentlichen Fettzelle. Nach *Berg* (Arch. f. mikroskop. Anat. 96) kommt es in der Leberzelle von *Salamandra maculata* zum Auftreten sich mit Nilblausulfat *blau* färbender Fetttropfen. Hier liegen sicher keine grundsätzlichen Unterschiede zwischen Leber und Niere vor. Das „Milieu interne“ einer Nierenzelle ist ja sicherlich völlig verschieden von dem einer Leberzelle; es kann nicht wundernehmen, daß der intermediäre intracelluläre Stoffwechsel sich in etwas anderer Richtung abspielt, ohne daß wir heute schon diese Richtung genauer festlegen

könnten. *Doppelbrechung* wurde übrigens weder von *Griesser* noch von uns beobachtet, doch sind unsere Untersuchungen in dieser ganzen, zweifellos interessanten Frage noch nicht abgeschlossen. Man mag über den Wert der *Nilblausulfatfärbung* als mikrochemische Methodik denken wie man will — durch die Untersuchungen von *Boeninghaus* sehen wir hierin ja ziemlich klar (Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 69) — derartige *Unterschiede* bei gleicher Behandlung zweier Organe bleiben doch als Tatsache bestehen und verlangen eine Erklärung, auch wenn es sich nur um Gradunterschiede handelt. Der Farbton wird ja jeweils durch das Überwiegen des einen Anteils, der Neutralfette oder der Fettsäuren bzw. durch die Art ihrer Mischung bestimmt; wir haben wohl regelmäßig mit dem Vorhandensein beider Anteile zu rechnen, nur daß sich die Mengen verschieben. Das Auftreten von *Fett-Lipoidgemischen* in der Niere beim Diabetes, auf das zuerst *Dietrich* hingewiesen hat (Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1910) und das von *Fahr* (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 223) bestätigt wurde, liegt außerhalb des Rahmens unserer Betrachtung; vielleicht gehören diese Erscheinungen in die Reihe der Umbauveränderungen denen längere Zeit auch intracellulär liegenbleibendes Fett jeder Art ausgesetzt ist, wie unlängst mit mikrochemischen Reihenuntersuchungen von *Wail* für die Phosphatidbildung aus Cholesterinen (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 245) nachgewiesen wurde; wahrscheinlich ist aber noch, daß die beim Diabetes neben der (Neutralfett-)Lipämie bestehende Cholesterino-Lipoidämie besondere *Sekretionsanforderungen* an die Niere stellt und das Auftreten von Cholesterinen zusammen mit Neutralfetten von der Art der *Lipämie* abhängt. Hierauf soll mangels eigener Erfahrungen hier nicht weiter eingegangen werden, wie ja auch weder die Verhältnisse der *Lipurie* noch der *Chylurie* hier berücksichtigt werden können.

*Zusammenfassend*¹⁾ läßt sich über das Verhalten des Neutralfettes in den Nierenepithelien der weißen Maus etwa folgendes sagen:

1. *Normalerweise* findet sich bei vorwiegend mit Hafer und Brot gefütterten Tieren in den Nieren *gar kein Fett*, gelegentlich *Spuren* von *Fett* in den Epithelien der Schleifen und geraden Kanälchen.

2. Die *Nahrungsentziehung* führt bei Tieren, die über genügende Fettdepots verfügen, zu einem *vorübergehenden Auftreten* von Fett in den Epithelien sämtlicher Kanälchenabschnitte; diese „*Hungerverfettung*“ *schwindet* aber sowohl bei fortgesetztem Hungern (Verhungern) wie bei Wiedereinführung der normalen (Hafer-, Brot-, evtl. Milch-) Nahrung.

3. Die Zufuhr *reichlicher Fettmengen*, am deutlichsten im Anschluß an ganz kurze Nahrungsentziehungen führt ebenfalls zum *Auftreten* von

¹⁾ S. auch die Zusammenfassung S. 334.

Fett in derselben Anordnung. Auch dieses Fett *schwindet* wieder beim Einführen *normaler Ernährung*.

4. Die *fortgesetzte Zufuhr reichlicher Fettmengen*, als einseitige Kost oder auch als Fettzulage zu gewöhnlicher Kost, führt auch nur *vorübergehend* zum *Auftreten von Fett* an den genannten Stellen; eine gewisse Abhängigkeit des Grades der Verfettung von der Dauer des Versuches läßt sich nachweisen. Es kommt aber auch noch während der Dauer der Mast selbst wieder zum *Schwinden des Fettes* bis zur völligen Fettfreiheit.

5. Der *Bindegewebsgefäßapparat* bleibt unter allen diesen Bedingungen *frei von Fett*.

6. Das Auftreten von Fett in den Nierenepithelien hängt *nicht allein vom Angebot* sondern auch vom (wechselnden) *Zustand der Zellen* ab. Im allgemeinen tritt im Anschluß an das erste Überangebot von Fett mit dem Blutstrom Fett in den Epithelien auf; dann regelt die Zelle ihren Fettumsatz unabhängig vom Angebot aus sich heraus.

7. Von einer degenerativen *Verfettung* kann unter allen angegebenen Bedingungen *nicht* gesprochen werden. Für die Verfettung der Niere sind *Fettüberfütterung, Hungerzustand* und wahrscheinlich auch *Phosphorvergiftung von gleicher Bedeutung*; die Fettaufnahme erfolgt als normale Reaktion auf die allen diesen Fällen gemeinsame Fettüberlastung des Blutes.
