

Über vitale Fettfärbung in Geweben und Sekreten durch Sudan und geschwulstartige Wucherungen der ausscheidenden Drüsen.

Von

M. B. Schmidt, Würzburg.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. April 1924.)

Die Beobachtung von *Jacobsthal* und *Schmorl*, daß nach Verfütterung von mit Scharlachrot gefärbtem Fett der Farbstoff zum Teil in dem Fettgewebe des Körpers abgelagert, zum Teil in die Gallenwege und bei manchen Tieren auch durch die Nieren ausgeschieden wird, gibt eine wertvolle Methode an die Hand, um den Weg des Fettes durch den Körper zu verfolgen, wenn man voraussetzen darf, daß er an dasselbe, soweit es nicht verbrannt wird, gebunden bleibt. Ich habe seit mehr als 3 Jahren umfangreiche Versuche dieser Art vorgenommen, nachdem ich gefunden hatte, daß weiße Mäuse, welche ich bei Gelegenheit von Vitaminuntersuchungen mit verschiedenen Ölen gefüttert hatte, zuweilen eine starke Fettsekretion durch die Haut und zum Teil eine citronengelbe Färbung des Fells bekamen. Letztere zeigte sich auch an Ratten, welchen Prof. *F. Hofmeister* bei seinen Beriberi-Versuchen wochenlang Carotin, Lebertran und Schmalz verabfolgt hatte: Wiederholt fand ich, daß an den auf Formol und auch auf 70 proz. Alkohol schwimmend gelegten Hautstückchen solcher Tiere die vorher leicht gelbe Farbe der Haare im Laufe von einigen Stunden in ein dunkles Kanariengelb überging; unter dem Mikroskop erschienen die dickeren Haare schwach gelblich und zeigten nach Sudanfärbung an ihrer Oberfläche Fetttropfen und Klumpen. Offenbar war der natürliche Farbstoff der Öle resp. derjenige des Carotin durch die Hautdrüsen ausgeschieden worden. Bei den Mäusen war nach Oliyenöl-fütterung in ausgesprochenem Maße auch die Sekretion der Talgdrüsen gesteigert; die Haare lagen in prall mit Fett gefüllten kugligen Hohlräumen der Haut, die offenbar aus dem Haarbalg und den beiden einmündenden Talgdrüsen hervorgegangen waren, zuweilen bildeten sie Fetteysten unter der Hornschicht, zuweilen öffneten sich diese breit an der Oberfläche. Die Hornlamelle der Epidermis war streckenweise durch eine dicke Fettschicht emporgehoben, die sich in große, den Fetteysten entsprechende Kugeln sonderte, und in letzteren fanden

sich wiederholt ausgestoßene oder abgebrochene Haare. Nach Leinöl-fütterung fehlten diese Veränderungen der Haut.

Diese Beobachtungen sprechen dafür, daß das verfütterte Olivenöl nicht nur die natürliche Talgdrüsensekretion stärker anregt, sondern selbst durch die Haut den Körper wieder verläßt und während der Darmresorption und auf dem Wege durch den Körper so wenig aufgespalten wird, daß es seine Eigenart bewahrt. Bemerkenswert ist die dabei entstehende Hautveränderung, welche der menschlichen Seborrhöe ähnlich ist.

Daraufhin unternahm ich also die Fütterung mit künstlich gefärbten Ölen, um festzustellen, in welchem Umfange dieselben durch die Talgdrüsen wieder austreten und ob nicht nur die Resorption im Darm und die Ablagerung in den Fettdepots, wie die Erfahrungen von *Rosenfeld* u. a. zeigen, ohne tieferen Abbau vor sich geht, sondern dies auch bis zur Wiederausscheidung der Fall ist.

Als Nahrung dienten Olivenöl, Leinöl, Mohnöl, Rüböl und Lebertran, die pflanzlichen Öle zum Teil unter Zusatz von Cholesterin oder Lecithin oder Kephalin; sie wurden durch Verreiben von pulverisiertem Sudan oder Scharlachrot kräftig rot gefärbt und mit gekochten Gerstengraupen gemischt; daneben wurde etwas Milch gegeben. Die Versuche wurden bis zu 92 resp. 150 Tagen ausgedehnt, ein Kephalinversuch bis zu 13 Monaten. Fast alle Tiere nahmen und vertrugen die Nahrung gut und wurden zwecks Untersuchung durch Äther getötet. Wenige wurden nach mehr oder weniger langer Versuchsdauer krank und fraßen nicht mehr; die Untersuchung ihrer Organe läßt sich nur mit gewissen Einschränkungen verwerten, denn die Sudanausscheidung in die Gallengänge ist bei ihnen gewöhnlich schon wieder verschwunden. Ob Sudan oder Scharlachrot verwendet wurde, hatte auf das Ergebnis keinen Einfluß, nur war die Intensität der Färbung bei letzterem etwas größer.

Durch den mit Ölen verfütterten Farbstoff wurden folgende Teile vital gefärbt:

1. Die *Talgdrüsen* der Ohren, an welchen die Rötung schon nach 1 Tag begann, weniger gleichmäßig auch diejenigen der übrigen Haut; jede der beiden in einen Haarbalg einmündenden Drüsen enthielt einen roten kuglichen Tropfen, dessen Größe wechselte.

2. Die *Fettpolster* unter der Haut, unter dem Peritoneum, im Mesenterium und zwischen den Muskeln, wo sich jedes kleinste Fettträubchen als roter Fleck abhob, sowie das Fettgewebe des Knochenmarks. Die Fetttropfen in den Zellen waren diffus gerötet, zuweilen von gleichem Kaliber, zum Teil verschieden, und zwar häufig übermäßig groß. Nicht selten dehnte sich die Sudanfärbung gar nicht über das ganze Fettpolster aus, sondern betraf nur einen Teil der Zellen,

und zwar diejenigen mit den großen Fetttropfen. Ferner fiel auf, daß die verschiedenen Fettpolster des Körpers nicht immer in gleicher Weise empfänglich für die Aufnahme des Farbstoffs waren; besonders das am Rücken zwischen den beiden Schulterblättern gelegene, welches sich wie ein gesondertes, wohl umschriebenes Organ ausnimmt, hatte seinen natürlichen bräunlichen Farbenton zuweilen bewahrt, während die intraabdominalen und subcutanen Läppchen lebhaft rot waren, oder zeigte die Sudanfärbung nur in seinen peripheren Abschnitten. Wiederholt ließ sich feststellen, daß die Talgdrüsen über Stellen mit fettreicher Subcutis weniger rot waren als an anderen, namentlich den Ohren.

3. Die *Nebennierenrinde*, an welcher die Ablagerung des Farbstoffs ebenfalls schon makroskopisch durch Rosa- bis Rotfärbung zum Ausdruck kam und mikroskopisch betrachtet von den äußeren nach den inneren Schichten fortschreitend, die innersten oft verschonte; das Mark beteiligte sich niemals daran. Auch hier war mit der Färbung zuweilen, aber nicht konstant, eine auffallende Größe der betreffenden Fetttropfen verbunden.

4. Der *Inhalt der kleinen Gallengänge* und der Gallenblase, Bezuglich der Gallengänge ergaben sich dieselben Bilder, welche schon von *Jacobthal*, *Schmorl* und *Oppenheimer* geschildert wurden. Ich fand sie besonders häufig um die Glissonschen Kapseln in den Gallenkapillaren und in kleinen Gallengängen mit eigenem Epithel, zuweilen auch in den größeren und großen Gängen, allerdings nie so ausgebreitet, wie es *Jacobthal* nach Schweineschmalzfütterung abbildete.

5. Der *Urin der Harnblase*, in welchem der Farbstoff gelöst war, nur einmal fand ich einen Farbstoffklumpen darin; die Blasenwand zeigte nichts von Färbung.

Dagegen gelang es mir nicht, auch nicht durch Zusatz von Lecithin und Kephalin, an Gehirn, Rückenmark und peripheren Nerven irgend eine Vitalfärbung hervorzurufen. Ferner blieben alle anderen Organe, welche regelmäßig mikroskopisch untersucht wurden, frei davon; speziell zeigten die Nieren auch in den Fällen, wo der Urin rot war, keine Färbung; die Tränendrüsen wurden einige Male mit negativem Resultat untersucht, ebenso die Augäpfel. Die Ohrknorpelzellen, welche gewöhnlich prall mit Fett gefüllt sind, hatten in vielen Fällen und zwar bei Verwendung verschiedener Öle eine deutlich rote Farbe angenommen, ebenso die des Trachealknorpels. Keineswegs aber trat in allen Fällen die Färbung an allen genannten Orten gleichzeitig ein, sondern die Resultate sind verschieden und werden von der Art des gefütterten Fettes bestimmt:

Das *Fettgewebe* zeigte relativ wenig Schwankungen, es wurde bei jeder Fütterungsweise rot gefärbt, mit Ausnahme eines Versuchs, in

welchem trotz 5 monatiger Scharlachrot-Mohnöl-Aufnahme alle Depots farblos geblieben waren. Olivenöl macht die Fettkörper praller, die Tropfen in den einzelnen Zellen zum Teil viel größer als die übrigen Öle, und je größer der Fetttropfen, desto intensiver ist seine Färbung. Dies spricht dafür, daß nicht der Farbstoff allein in die vorhandenen Fettzellen, sondern mit ihm neues Material in dieselben eindringt; dagegen verringert Leinöl zuweilen ganz ausgesprochen den vorhandenen Fettbestand, die Fettpolster werden ganz platt, sinken zu dunkelroten Flecken zusammen, und auch mikroskopisch ist die Färbung der sehr kleinen Fetttropfen eine intensivere. Auch die schon erwähnte Tatsache, daß bezüglich der Farbstoffaufnahme zwischen den verschiedenen Fettpolstern des Körpers Unterschiede bestehen, das abdominale Fettgewebe, besonders das um die Nieren gelegene und das zu beiden Seiten der Harnblase emporsteigende, stärker rot und praller gefüllt wird, als das subcutane, und der interscapulare Fettkörper sich nochträger in der Sudanaufnahme verhält, zeigt, daß der Farbstoff mit dem verfütterten Fett abgelagert wird. Angaben von *Brahm* über die chemische Zusammensetzung des Fettes der verschiedenen Körperstellen lassen erkennen, daß gesetzmäßige recht erhebliche Differenzen bestehen, welche sich besonders auf den Gehalt an Oléinsäure und Stearin-säure beziehen, daß also die verschiedenen Fettlager des Körpers eine gewisse Selbständigkeit gegeneinander besitzen: Das Fett der Eingeweide enthält beim Ochsen mehr Stearin-säure (bis 51,7%) und weniger Ölsäure (bis 43,3%), als das der Taschen (33,4 resp. 66,8%), ist deshalb fester und weniger mobil als letzteres; ähnlich liegen die Verhältnisse bei anderen Tieren und beim Menschen. Die Fettgewebsgruppen assimilieren also die aus der Nahrung stammenden Glycerinester der Fettsäuren in verschiedenem Verhältnis. Die Abstufung in der Farbstoffaufnahme bei meinen Versuchen beruht offenbar auf derselben funktionellen Verschiedenheit der Fettgewebsgruppen in ihrem Verhalten gegenüber den dargebotenen Fettsäureverbindungen und zeigen dadurch an, daß das verfütterte Öl mit dem Farbstoff zusammengeblieben ist. Wird Cholesterin oder Lecithin zu dem Sudanöl gesetzt, so wird die Färbung des Fettgewebes intensiver; handelt es sich um Cholesterin, so tritt gewöhnlich auch reichliche Doppelbrechung in den Fettzellen auf. Demnach ist der Farbstoff bei der Ablagerung des verfütterten Sudanöls ins Fettgewebe an die Fettsäurekomponente gebunden, wenn Cholesterin oder Phosphatid dazu gegeben wird, dient auch dieses ihm als Vehikel.

Für die Ausscheidung des Farbstoffes durch die *Talgdrüsen der Haut* liegen die Verhältnisse ähnlich wie für die Ablagerung im Fettgewebe: Ihr Inhalt wird stets rot; bei Olivenölfütterung ist ihre Füllung gewöhnlich prall, bei Leinölfütterung geringer, bei Lebertranfütterung

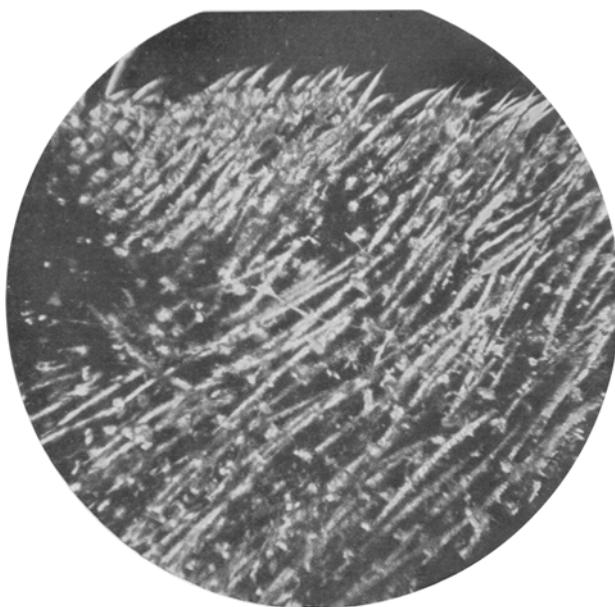


Abb. 1. Maus V, Sudan-Cholesterin-Leinöl seit 13 Tagen (4. bis 16. III. 1921). Ohrmuschel von der Fläche gesehen, im polarisierten Licht aufgenommen. Doppelbrechender Inhalt an allen Talgdrüsen (an den Haaren die natürliche Doppelbrechung durch Cholesterinauflagerungen verstärkt).



Abb. 2. Dasselbe im Durchschnitt: Große doppelbrechende Tropfen in den Talgdrüsen, Doppelbrechung an Haaren und am Fettbelag der Epidermis.

mäßig stark. Besonders wichtig ist die Tatsache, daß *Cholesterin*, wenn es zum Olivenöl oder zum Leinöl hinzugesetzt wird, durch die Talgdrüsen ausgeschieden wird (Abb. 1 und 2). Zuweilen war die Sekretion so reichlich, daß das Fell der betreffenden Tiere in der Sonne glitzerte. Gewöhnlich war damit Doppelbrechung im Fettgewebe der Haut verbunden. Bei Mäusen, welche nicht Cholesterin in der Nahrung erhalten hatten, fand ich nur ausnahmsweise und in geringem Grade Doppelbrechung am Inhalt der Talgdrüsen. Beim Menschen dagegen ist die Cholesterinausscheidung durch letztere keine Seltenheit, namentlich bei

Kindern habe ich sie oft gefunden und durch *Abrahamsen* systematisch ihr Vorkommen untersuchen lassen. Dabei stellte sich heraus,

daß unter 20 Kindern aus dem 1. Lebensjahrzehnt 17 mäßig und zuweilen außerordentlich viel anisotrope Substanz in Talgdrüsen und Hautfettgewebe aufwiesen, die höchsten Grade sich gewöhnlich bei ganz jungen Kindern fanden. Bei Erwachsenen ist im allgemeinen der Gehalt an anisotropen Bestandteilen in der Haut geringer und ein Einfluß der Krankheiten spricht sich darin aus, daß sie bei Patienten, die an Magendarm- resp. Kiefercarcinom gestorben waren, stets völlig fehlten, ebenso bei solchen mit Lungenphthise; bei zwei kürzlich entbundenen Frauen war die Doppelbrechung im Fettgewebe und im Sekret der Haut stark.

Die *Nebennierenrinde* wurde regelmäßig und schon nach Verlauf weniger Tage deutlich rot, wenn Lebertran oder Leinöl verabreicht wurden. Ganz auffallend schwächer wirkte Olivenöl; gewöhnlich blieb dabei die Rinde ganz farblos, andere Male war sie nur leicht rötlich. Wurde dagegen Cholesterin oder Lecithin zum Olivenöl gesetzt, so verstärkte sich die Nebennierenfärbung ganz erheblich und übertraf sogar diejenige nach Lebertran oder Leinöl; auch die Wirkung der letzteren schien mir durch Zufuhr von Cholesterin, Kephalin oder Lecithin gesteigert zu werden, indessen ist dies nicht leicht zu beurteilen. Die Cholesterinbeigabe bewirkte gewöhnlich, aber nicht ausnahmslos, Doppelbrechung in der Nebennierenrinde. Auch aus dieser ungleichmäßigen Neigung der Nebenniere zur Vitalfärbung läßt sich der Schluß ziehen, daß das Sudan nicht von der Fettsubstanz, mit der es verfüttert wurde, abgespalten ist und das präformierte Fett gefärbt hat, sondern durch dieselbe in die Zellen der Nebenniere hineingeführt worden ist. Daß der ausgesprochene Einfluß der Cholesterinbeimischung auf die Färbung derselben dem Eintritt des Cholesterins in ihre Zellen und demnach der Einfuhr des Sudan durch dieses zuzuschreiben ist, ergibt sich aus der gewöhnlichen Verstärkung der Doppelbrechung in der Nebennierenrinde; da Lecithin und Kephalin ebenso wirken wie Cholesterin, wird man den Schluß ziehen dürfen, daß sie, obwohl wir keine der Doppelbrechung gleichwertige Methode ihres Nachweises im Gewebe haben, nach der Fütterung ebenfalls als ganzer Körper oder in Spaltprodukten in die Nebennierenrinde abgelagert werden. Einmal fand ich nach Leinölfütterung die letztere ebenso wie das Fettpolster fast ganz fettfrei.

Dem stärksten Wechsel unterliegt in meinen Versuchen die *Abseidung des verfütterten Farbstoffes in die Gallengänge*. Konstant und stark war sie, vorausgesetzt, daß die Tiere bis zum Tode gesund gewesen waren und gut gefressen hatten, nach Verfütterung von Lebertran, ebenso von Leinöl, obschon hier quantitativ wohl etwas geringer. Dagegen fand ich sie niemals nach Verwendung von Olivenöl (7 Versuche), wohl aber in einem 92 Tage dauernden Versuch einen Farbstoff-

klumpen in der Gallenblase, nie bei Mohnöl, bei Rüböl nur einmal gefärbte Galle in der Gallenblase. Zusatz von Lecithin zum Olivenöl führte regelmäßig die Farbstoffinjektion der kleinen Gallengänge herbei, dagegen Zusatz von Cholesterin zum Olivenöl niemals. Diese Sudanfüllungen der kleinen, zuweilen auch der größeren Gallengänge bestanden sicher nicht aus reinem Farbstoff, sondern waren ein gefärbtes organisches Material; denn sie bildeten homogene Zylinder, keine körnigen oder krystallinischen Massen, und in Quetschpräparaten gingen sie zuweilen in Tropfen auseinander; ferner konnte ich feststellen, daß bei vorsichtiger Alkoholbehandlung des Schnittes die Farbe allmählich verschwand und ein farbloser Zylinder zurückblieb, der sich schließlich auch auflöste. Nur in einem der Fälle, in denen Cholesterin mit Leinöl verfüttert war, fand ich an einem der roten Gallengangsausgüsse deutliche Doppelbrechung. Auch bei Olivenöl-Kephalin-Fütterung trat die Ausscheidung des Farbstoffes in die Gallenwege ein. In den Leberzellen selbst fand sich der Farbstoff in Fällen, wo Cholesterin-Olivenöl gefüttert worden war, und zwar an die doppelbrechenden Cholesterinablagerungen gebunden. Regelmäßig konstatierte ich eine Erscheinung, welche auch von *Oppenheimer* erwähnt worden ist, daß die Leber von Tieren, bei deren Farbstofföl Cholesterin hinzugefügt worden war, eine diffuse Rosafärbung zeigte, welche sich auch nach der Härtung in Formol erhielt, sogar noch deutlicher hervortrat. Wenn nach Verabreichung von Leinöl oder Lebertran oder von Lecithin-Olivenöl resp. Lecithin-Leinöl der Farbstoff in die Gallengänge übergegangen war, enthielten die Leberzellen ungefärbte Fetttropfen; dieselben waren meist reichlich und groß nach Olivenöl, sehr spärlich nach Leinöl. Die Sternzellen beteiligten sich nur selten an der Speicherung, nach Cholesterin-Leinölfütterung enthielten auch sie doppelbrechende krystallinische Einschlüsse. Nach Leinölfütterung fanden sich wiederholt herdförmige Nekrosen des Lebergewebes mit diffus roter Vitalfärbung; eine räumliche Abhängigkeit der Gallengangsfüllung von denselben bestand jedoch nicht. Über die Ausscheidung von Scharlachrot in die Gallengänge nach Verfütterung von Olivenöl und Cholesterin liegen Beobachtungen von *Oppenheimer* vor, welche mit meinen eigenen negativen in Widerspruch stehen. Beziiglich des Ausbleibens der Gallengangsfüllung nach reiner Scharlach-Olivenölgabe stimmen wir überein. *Oppenheimer* konnte aber den Übergang des Farbstoffs in die Gallenwege durch Zusatz von Cholesterin zum Olivenöl, allerdings offenbar nicht ausnahmslos, erzwingen. Ohne Zweifel war die Menge des verfütterten Cholesterins bei *Oppenheimer* größer, da er mit der Schlundsonde dosierte Mengen fast gesättigter Cholesterin-Olivenölösung verabreichte, während ich eine weniger konzentrierte Lösung nach Belieben fressen ließ. Ich muß also annehmen, daß eine gewisse

Höhe des Cholesterinspiegels im Blute die ausschlaggebende Rolle spielt und die bei der selbsttätigen Nahrungsaufnahme im Cholesterinöl-gemisch zugeführte Menge noch nicht dafür ausreicht, sonst weiß ich mir den auffallenden Gegensatz zwischen unseren Resultaten nicht zu erklären. *Oppenheimer* hat auch selbst im Einklang mit *Versés* Erfahrungen über Lipaemie gefunden, daß der Modus der Darreichung von Einfluß auf das Resultat ist und die präparatorische Scharlachöl-fütterung und nachfolgende Cholesteringabe bezüglich des Übergangs in die Gallengänge einen viel größeren Erfolg hat, als die gleichzeitige Darreichung. Es ist möglich, daß bei meiner Fütterungsmethode die Lipaemie sich nicht entwickelt, wie bei *Oppenheimer*. Allerdings fand ich regelmäßig in den Leberzellen selbst rotgefärbte doppelbrechende Fetttropfen abgelagert, nur der Übergang in die Gallengänge blieb aus. Dementsprechend fehlten bei dieser Fütterungsart auch ausnahmslos die nachher zu besprechenden Gewebsveränderungen in der Leber, welche regelmäßig zu finden waren in denjenigen Fällen, in welchen rotes Material durch die Leberzellen sezerniert worden war.

Nehme ich also zu meinen eigenen Erfahrungen diejenigen von *Oppenheimer* hinzu, so ergibt sich, daß Cholesterin in einer gewissen größeren Menge, oder Lecithin und Kephalin in geringer Menge den Übergang des Sudan in die Gallengänge veranlassen, wenn sie zu dem Olivenölfarbstoffgemisch zugesetzt werden, welches allein keine Füllung derselben veranlaßt. Die Anwesenheit der betreffenden Lipoide in der Nahrung gibt also die Bedingung für den Übergang des Sudan ab. Wie die Sekretion durch die Leberzellen vor sich geht, ist zunächst nicht klar: Cholesterin und Lecithin kommen normalerweise in der Galle vor, von Kephalin ist es nicht bekannt; von ersterem wird angenommen, daß es als Ester in die Leberzellen aufgenommen, aber als reines Cholesterin von ihnen sezerniert wird; Lecithin wird bekanntlich bei der Resorption in Glycerinphosphorsäure und Cholin und vielleicht andere N-Verbindungen und Fettsäure gespalten; wie es im intermediären Stoffwechsel sich verhält, ist meines Wissens nicht sicher festgestellt. Für Kephalin werden die gleichen Abbauprodukte angegeben. Man wird also annehmen dürfen, daß eines der genannten 3 Lipoide oder ihre Spaltprodukte den Farbstoff in die Gallenwege transportieren. *Oppenheimer* hat angenommen, daß das Cholesterin als Ester sezerniert wird und als solcher das Scharlachrot mit sich durch die Leberzellen nimmt, und, auf Grund anderer Versuche, als eine zweite mögliche Bedingung die Anwesenheit von Désoxycholsäure in der Nahrung gelten lassen. Das erstere widerspricht der bekannten Tatsache, daß normalerweise das Cholesterin in der Galle rein, nicht in veresteter Form auftritt. Die roten Zylinder in den Gallengängen, auch wenn sie nach Fütterung von Cholesterin-Leinöl entstanden

waren, gaben mir nur einmal an einem einzigen Exemplar Doppelbrechung, und *Oppenheimer* selbst erwähnt nichts davon; ihre Ester-natur ist demnach nicht erwiesen, und die Möglichkeit, daß auch in diesen Fällen nicht das Cholesterin selbst, sondern ein Abkömmling desselben, vor allem Desoxycholsäure, deren Fähigkeit, mit dem Farbstoff die Leberzellen zu passieren, wie erwähnt, feststeht, liegt ohne Zweifel vor. Ich halte für das wahrscheinliche, daß bei Verfütterung der 3 genannten Lipoide, Cholesterin, Lecithin, Kephalin, der beigemischte Farbstoff an Spaltprodukte derselben gebunden in die Gallenwege abgeschieden wird; ob ein den 3 Körpern gemeinsames Spaltprodukt, welchem diese Rolle zukommt, besteht, oder ob es verschiedene sind, läßt sich bei der mangelhaften Kenntnis der chemischen Verhältnisse nicht sagen. Auf den Lebertran mit seinem relativ hohen Lipoidgehalt kann diese Vorstellung leicht Anwendung finden. Schwieriger ist die Erklärung dafür, daß das Leinöl ebenfalls die Fähigkeit hat, den mitgefütterten Farbstoff zur Ausscheidung in die Gallenwege zu bringen. Zwei Tatsachen können dafür Bedeutung haben: 1. Bei Leinölfütterung verringert sich der ganze Fettbestand des Körpers, zuweilen so hochgradig, daß die Fettpölster völlig geleert werden und die Rinde der Nebenniere ihr Lipoid verliert. Dadurch könnte das Material in das Blut gebracht werden, welches die Sekretion durch die Leberzellen ermöglicht. 2. Bei verschiedenen Fütterungen, Olivenöl allein oder mit Cholesterin und Lecithin, Leinöl, Rüböl und Lebertran mit Sudan oder Scharlachrot fand ich in der Milz und den Kupfferschen Sternzellen der Leber eine Hämosiderinanhäufung, welche weit über das physiologische Maß hinausging; es hatte also unter dem Einfluß der Fütterung ein verstärkter Blutzerfall stattgefunden. Von *Röhrmann* veranlaßte Versuche *Kusumotos* haben gezeigt, daß die Cholesterinausscheidung durch die Galle steigt, wenn bei *Toluylendiamin*-vergiftung viel rote Blutkörperchen untergehen. Demnach liegt der Gedanke nahe, daß ein Teil des mit der Galle abgeschiedenen Cholesterins auch physiologisch aus dem Abbau der Erythrocyten hervorgeht. So könnte auf diesem Wege ein Öl, welches an sich nicht zur Abscheidung des mitgeführten Farbstoffs durch die Leberzellen führt, Cholesterin aufnehmen und dadurch diesen Übergang bewirken; ob die Hämolyse allerdings so stark ist, daß das Cholesterin den nötigen Schwellenwert erreicht, scheint mir fraglich, und ich würde dem erstgenannten Punkt das größere Gewicht beilegen.

Bei einem kleinen Teil der Tiere enthielt die *Harnblase roten Urin*, während die Niere ganz frei von Farbstoff war. Diese Ausscheidung in den Harn stand nicht mit besonderen Fettarten in Zusammenhang, sie fand sich zweimal nach Fütterung von Lebertran, zweimal von Cholesterin-Olivenöl, einmal von Lecithin-Olivenöl, dagegen bei anderen

Tieren mit gleicher Ernährung nicht; es bestand also keine Gesetzmäßigkeit. Die Bedingungen, unter welchen beim Menschen gelegentlich doppelbrechende Substanzen im Urin auftreten, sind hier nicht erfüllt, so daß nicht daran gedacht werden kann, daß der Farbstoff mit Lipoid das Nierenfilter passiert hätte; in den Nieren der betreffenden Tiere konnte ich nie etwas von Fett- oder Cholesterin-Speicherung oder -Ausscheidung nachweisen, auch in dem gefärbten Urin mikroskopisch nichts von Fettröpfchen. Ich muß also annehmen, daß hier der Farbstoff vom Fett abgespalten und gesondert durch die Niere ausgeschieden worden ist. Wo die Abspaltung vor sich gegangen ist, läßt sich nur vermuten: entweder in der Leber, wo, wie noch zu erwähnen ist, diese Trennung durch die Leberzellen tatsächlich stattfindet, oder an anderer Stelle des Körpers, wo ein Teil des gefärbten Fettes während oder nach der Resorption verbrannt wird.

Bezüglich der Ausscheidung des Sudan durch die *Milchdrüsen* habe ich nur wenige Erfahrungen sammeln können: zweimal erhielten Tiere das gefärbte Futter, welche wenige Tage vorher Junge geworfen hatten. In beiden Fällen wurden die letzteren, obwohl sie noch nicht laufen und fressen konnten, sondern ganz auf die Milch der Mutter angewiesen waren, an den Ohren deutlich rot und zeigten bei der Sektion rote Fetttropfen in den Talgdrüsen und Rotfärbung der dünnen inguinalen Fettlager. Im ersten Fall wurde das Muttertier krank und starb, nachdem es einen Tag lang nicht mehr gefressen hatte; die Milchdrüse enthielt etwas Fett ohne deutliche Vitalfärbung.

Daß das Fett in gefärbtem Zustand resorbiert wird, ist an den Lymphgefäßen des Mesenterium und den mesenterialen Lymphdrüsen zu verfolgen: die ersten waren wiederholt mit roten Massen erfüllt, welche im frischen Präparat unter dem Mikroskop sich in Tropfen auflösten und bei nachträglicher Sudanfärbung noch mehr Farbstoff aufnahmen und sich dadurch als Fett dokumentierten. Einmal waren die sämtlichen mesenterialen Lymphgefäße ganz prall gefüllt. An den zugehörigen Lymphdrüsen fand sich dasselbe, nämlich deutliche Vitalfärbung an zum Teil konfluierenden Tropfen in den Randsinus und Verstärkung der Färbung durch nachträgliche Sudanbehandlung. Aus der vorstehenden Darstellung ergibt sich, daß die Bindung des Sudan oder Scharlachrot an die mitverfütterte Fettsubstanz auch weiterhin bestehen bleibt, bis zur Ablagerung in den Fettdepots und zur Ausscheidung durch die Talgdrüsen und daß die Beschaffenheit des Vehikels, namentlich das Vorhandensein oder Fehlen von Cholesterin oder Phosphatiden für seine Verbreitung bestimmend ist. Nur in der Leber wird der Komplex aufgelöst in der Art, daß farbloses Neutralfett zurückbleibt und in den Leberzellen abgelagert wird und der Farbstoff, wenn ein Phosphatid im Komplex vorhanden ist, in die Galle übergeht.

An bloßes Neutralfett gebunden habe ich das Sudan nie in den Leberzellen gesehen; reine Sudan-Olivenölfütterung führt zur Infiltration der Leber mit ungefärbtem Neutralfett. Über das Schicksal des abgespaltenen Farbstoffs ist nichts Sichereres festzustellen, vielleicht geht er, wie erwähnt, in den Urin über. Bezüglich des Verhaltens der Leberzellen gegenüber Farbstoff-Cholesterin-Olivenöl sind die Beobachtungen noch nicht eindeutig, ebenso bleibt unentschieden, welche Spaltung am gefärbten Leinöl durch die Leber vorgenommen wird.

Wenn man es also in der Hand hat, das Sudan vermittels bestimmter Fettsubstanzen durch die Leberzellen sezernieren zu lassen, ist es vielleicht möglich, auch andere lipoidlösliche Substanzen auf diesem Wege in die Gallengänge zu befördern, von welchen man eine günstige, z. B. desinfizierende Wirkung auf dieselben erwartet.



Abb. 3. Maus XXVIII, Scharlachrot - Cephalin-Olivenöl seit 13 Monaten (30. IV. 1922 bis 25. V. 1923). Leber von der Rückseite. Zahlreiche knotige Tumoren in ihr, besonders reichlich an dem Teil, der dem Lobus Spigeli des Menschen entspricht.

Es ist von Interesse, daß *bei länger dauernder Ausscheidung des Sudan resp. Scharlachrot durch Leber und Talgdrüsen Wucherungen der sezernierenden Epithelien* zustande kommen, welche mit den zuerst von *B. Fischer* beschriebenen Epithelwucherungen nach Einspritzung von Scharlachöl unter die Haut genetisch nahe verwandt sind, anatomisch aber ganz anders aussiehen. Auch hier fand ich keinen Unterschied in der Wirkungsweise zwischen Sudan und Scharlachrot.

1. *Leber*. An die Spitze stelle ich den höchsten Grad dieser Gewebsneubildung, *ein richtiges knotiges Leberadenom*, welches sich bei einer Maus (Nr. XXVIII) entwickelte, die 13 Monate hindurch (30. IV. 1922 bis 25. V. 1923) täglich mit Kephalin-Olivenöl-Scharlachrot gefüttert wurde.

Das Tier hatte sich dauernd gut befunden, die Rotfärbung der Ohren war anfangs wie gewöhnlich aufgetreten, dann wieder zurückgegangen und auf die Ränder beschränkt geblieben. Nach eintägigem Kranksein, während dessen es keine Nahrung mehr aufnahm, wurde es durch Äther getötet. Bei der Sektion waren die Fettpolster der Haut platt, wenig rot gefärbt, die Nebennierenrinde nicht gefärbt. Die Gallenblase schimmerte ganz rot durch.

Die Leber ist etwa aufs Doppelte vergrößert (Gewicht nach Formolhärtung 2 g) und ganz durchsetzt von weißen Herden, die an der Oberfläche als Knoten prominieren, während das übrige Gewebe bräunlich erscheint, und deren größte erbsengroß sind; am stärksten befallen ist der linke Lappen und die Gegend, welche dem Lobus Spigeli beim Menschen entspricht; hier erhebt sich ein über haselnußgroßes ganz knolliges Gebilde weit aus dem Organ heraus (Abb. 3).

Mikroskopisch ist in den letztgenannten Knoten die normale Struktur völlig verlorengegangen, den Hauptteil des Schnittes nimmt ein ganz neues Gewebe ein,

welches teils aus drüsenaartigen Lumina sich zusammensetzt, durchaus adenomartig aussieht, teils äußerst zellreich, einem Sarkom ähnlich erscheint. Beide Strukturen gehen nachweislich aus einer starken Wucherung der Leberzellen hervor. Inseln von deutlich erkennbarem, obschon ebenfalls verändertem Lebergewebe sind ohne scharfe Grenze in die genannten Gewebsarten eingeschlossen. Diese Lebergewebsinseln unterscheiden sich vom normalen Bau dadurch, daß sie keine deutliche Bälkchenanordnung besitzen, sondern mehr ein Massiv von Leberzellen darstellen, welches von einem ziemlich spärlichen und engen Capillarnetz durchfurcht wird; es ist reichliches Protoplasma, gleich dem des normalen Lebergewebes vorhanden, aber die Kerne stehen nicht in gemessenen Abständen, sondern sind bedeutend vermehrt und unregelmäßig verteilt, stellenweise in Reihen oder Haufen

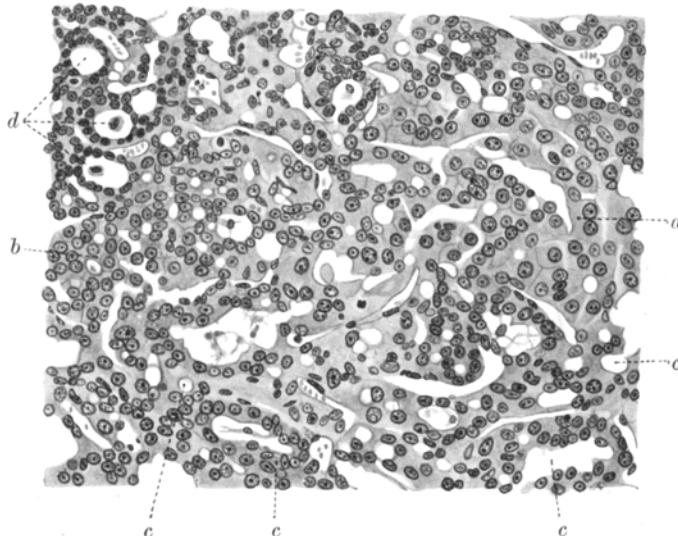


Abb. 4. Derselbe Fall wie 3. Schnitt durch die Tumorknoten der Hinterseite. Leberzellenadenom. Vergr. 350/1. μ = ziemlich wohlerhaltene Leberzellen: im übrigen durchweg hochgradige Proliferation der Leberzellen, vielfach unter Syncytiumbildung (b). α = Erweiterung der Gallenkapillaren verschiedenen Grades. d = drüsenaartige Räume, aus erweiterten Gallenkapillaren und Rückbildung der Leberzellen hervorgegangen.

dicht aufeinandergerückt. Wenn man das, was zwischen zwei Blutcapillaren liegt, für ein Leberbälkchen ansieht, so sind die Bälkchen stark verbreitert und plump. Zellgrenzen bestehen selten, der Hauptteil stellt ein Syncytium dar. In diesem Zellmassiv liegen verstreut runde Lumina ohne eigene Wand, um welche die gewucherten Kerne gewöhnlich keine besondere Orientierung zeigen. Es handelt sich ganz zweifellos um erweiterte Gallenkapillaren; oft kann ein beiderseits von Blutcapillaren flankiertes Bälkchen mit seiner erweiterten axialen Gallenkapillare auf eine ganze Strecke hin verfolgt werden. Nach dem Rand der bisher beschriebenen Bezirke zu steigert sich die Zahl der Kerne, und dieselben ordnen sich dadurch, daß das Protoplasma zurücktritt, mehr um die Lumina herum an. Zum Teil hat die Wand der letzteren noch den Charakter von kernreichen Leberzellen mit einem Rest charakteristischen Protoplasmas, andere Male wird sie von einem Ring dicht aufeinandergepreßter Kerne gebildet, um welche kaum etwas von Protoplasma mehr zu erkennen ist. Die Lumina treten hier vielmehr in den

Vordergrund, das ganze Gewebe besitzt porösen Bau, aber zwischen den drüsennartigen Räumen liegen immer wieder unverkennbare Leberbälkchen in kontinuierlichem Zusammenhang mit ihnen resp. ihrer Wand (Abb. 4). Endlich finden sich häufig ebenso entstandene Lumina, um welche die Leberzellen der Form und Anordnung nach niedrigen Gallengangsepithelien ähneln, welche also wie richtige Drüsen aussehen, in ihnen liegen nicht selten einzelne freie Zellen. Wo die drüsennartigen Lumina dicht stehen, sind ihre Zellwandungen je durch eine Blutcapillare voneinander getrennt oder nur durch einen Protoplasmastreifen; auch sie sind ohne Zweifel aus Leberbälkchen hervorgegangen. An manchen Stellen besteht ein lockeres, spongiöses Balkennetz, dessen Maschenräume aus stark erweiterten Blutcapillaren, dessen Balken dagegen aus verschieden breiten syncytialen Leberzellenreihen mit äußerst reichlichen und dicht stehenden Kernen besteht; die in ihrer Achse laufenden Gallencapillaren sind auch hier oft erweitert. Stellenweise sind in den genannten Formationen die Leberzellen schmal und lang, spindelzellenähnlich und auf den ersten Blick nicht immer leicht von gewucherten Sternzellen zu unterscheiden. Ferner gibt es Stellen resp. Knoten, in denen das Gewebe kompakt und sehr zellreich ist und vorwiegend aus zwei Zellarten, gewucherten Leberzellen und Spindelzellen, zusammengesetzt ist, deren letztere wohl tatsächlich von den Sternzellen herstammen. Das Bindegewebe nimmt an der ganzen Geschwulstbildung gar keinen Anteil, nur ganz selten finden sich kleine Bezirke, in denen drüsennartige Lumina durch etwas Bindegewebe voneinander getrennt sind; zellreiches Bindegewebe fehlt vollkommen. Es herrscht also eine große Mannigfaltigkeit des histologischen Bildes. Das Gemeinsame ist aber überall die hochgradige Wucherung der Leberzellen und die drüsennartige Erweiterung der Gallencapillaren. Nicht selten trifft man in ersteren Mitosen. Neben der Proliferation findet sich nichts von Zelluntergang, auch nichts von rundzelliger Infiltration.

Soweit sich in dem stark veränderten Gewebe noch die Lage der alten Gallengangs- und Pfortaderäste feststellen läßt, kann man erkennen, daß die Wucherung und weitere Umwandlung des Leberparenchys in der nächsten Umgebung der Glissonschen Kapseln ihren höchsten Grad erreicht in Form drüsenschlauchartiger Bildungen, und nach dem Zentrum der Acini abnimmt; die Inseln relativ erhaltenen Lebergewebes entsprechen den zentralen Teilen der Läppchen, die allerdings ebenfalls vielfach umgebaut sind und keine Zentralvenen erkennen lassen. Die bisher beschriebenen Strukturen finden sich auch in den übrigen Teilen des Organs, jedoch werden sie hier durch Bezirke von Lebergewebe getrennt, in welchem die Umwandlung der Struktur geringfügiger ist.

Die jüngeren Stadien, aus welchen sich dieser Zustand entwickelt hat, sind in allen Fällen, in denen eine Farbstoffausscheidung in die Gallenwege stattgefunden hat, nachzuweisen, wenn der Versuch einige Tage angedauert hat; ich fand sie noch nicht 5 Tage, dagegen deutlich ausgebildet 11 Tage nach Beginn der Fütterung und von da ab stets.

Bei der Maus ist die Glissonsche Kapsel etwas anders gebaut als beim Menschen, wenigstens an den kleinen Verzweigungen: Die Äste der Pfortader, des Gallengangs und der Leberarterie sind nicht je von einer gemeinsamen Bindegewebshülle zusammengefaßt, sondern die letztere umgibt nur den Gallengang, evtl. mit der Arterie, liegt der Pfortader dagegen meist seitlich an und umgreift sie nur unvollkommen, die letztere tritt also mit dem größten Teil ihres Umfangs gewöhnlich aus dem Bindegewebe heraus, und ihre ganze dünne, nur aus Endothel bestehende Wand steht in unmittelbarer Berührung mit den Leberzellen.

Man findet nun nach Ausscheidung des Sudan eine zellreiche Schicht um Gallengang und Pfortader und in derselben eine ganze Zahl neuer Gallengänge; der Quer-

schnitt eines kleinen Astes der Glissonschen Kapsel kann ringsum 8—10 solcher Lumina aufweisen (Abb. 5). Dieselben entstehen nicht durch Sprossung vom präformierten Gallengang aus, sondern aus den Leberbälkchen selbst, und zwar dadurch, daß ihre Kerne wuchern und die Gallencapillaren sich erweitern. Im präformierten Gallengang selbst findet man nicht ganz selten ebenfalls eine mitotische Zellen- resp. Kernwucherung gegen das Lumen zu; das letztere wird dadurch ungleichmäßig verengt, zuweilen in mehrere hintereinander gereihte Abschnitte zerlegt, die kaum noch in gegenseitiger Verbindung stehen. An den Ästen kleiner Kalibers können die um die Pfortader neugebildeten Lumina den präformierten Gallengängen im Aussehen sehr ähnlich sein, aber ihr Hervorgehen aus Leberbälkchen läßt sich mit

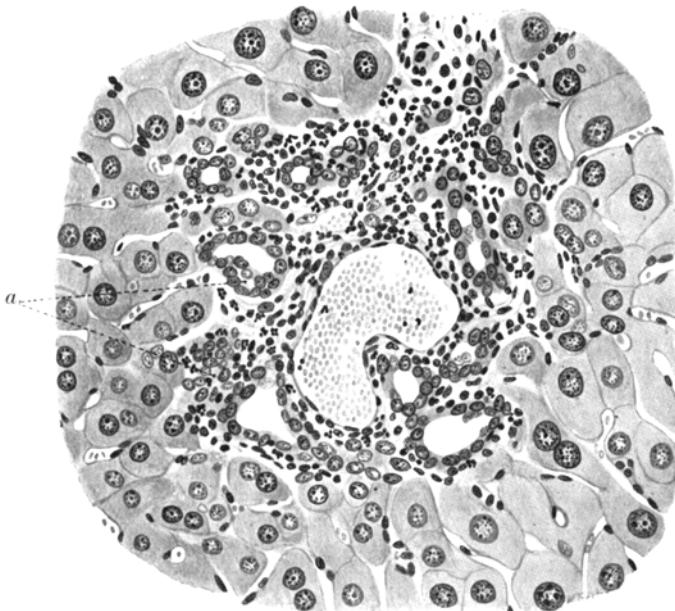


Abb. 5. Maus XXI, Scharlachrot-Leinöl 23 Tage. Leberzellenwucherung und Erweiterung der Gallencapillaren an den mit *a* bezeichneten und anderen Stellen rings um die Glissonsche Kapsel; entzündliche Infiltration, wahrscheinlich auch Sternzellenproliferation um die gewucherten Leberzellen. Vergr. 350/1.

aller Sicherheit feststellen. Die entzündliche Komponente des Vorgangs besteht in Leukocyteninfiltration, welche die alten Gallengänge umgibt, auch zuweilen zwischen ihre Epithelien und ins Lumen vordringt, ebenso die neugebildeten Gallengänge umgibt und durchsetzt, ferner im Auftreten anderer Zellen mit dunklen, zum Teil sehr unregelmäßig gestalteten Kernen und spärlichem Protoplasma, welche zum Teil von den Sternzellen, zum Teil wohl von den Bindegewebsszellen stammen. Die Intensität der Entzündung wechselt, zuweilen, namentlich in Fällen von mehrwöchiger Dauer, fehlt sie fast ganz, während die Leberzellenwucherung fortduert. Ich bemerke dies ausdrücklich, weil daraus hervorgeht, daß die letztere nicht Folge der Entzündung ist. Die Art des verfütterten Öls scheint mir nicht von Einfluß auf den Grad der Entzündung zu sein.

Der zuerst beschriebene große Tumor der Leber ist also aus einer ganz hochgradigen Wucherung der Leberzellen und der Umbildung

der Leberbälkchen zu Drüsenanälen hervorgegangen. Mit der Proliferation der Kerne hält die Neubildung des Protoplasmas nicht gleichen Schritt, so daß das neu entstandene Lebergewebe außerordentlich kernreich ist und auf große Strecken hin ein Syncytium darstellt. Wenn man diese Geschwulst mit Tumoren der menschlichen Leber vergleichen will, so muß man sie den Leberzellenadenomen gleichstellen, nicht denjenigen, welche als lokale compensatorische Hypertrophien bei Stauungsatrophie und Cirrhose vorkommen, denn bei diesen handelt es sich nur um Vergrößerung schon vorhandener Zellen, sondern denjenigen, welche als selbständige Neubildung das Organ in Knotenform oder auf größere Strecken diffus überziehen. Von den Gallengängen beteiligten sich nur die kleinen Äste an der Wucherung der Epithelien gegen das Lumen, während ich an den großen Gängen und der Gallenblasenschleimhaut nie eine Veränderung der Wand nachweisen konnte. Über die Grenzen der Leber gingen auch diese ausgeprägtesten Tumoren nicht hinaus, sie verhielten sich gutartig.

Daß dieses Leberadenom mit der Sudanausscheidung in die Gallengänge zusammenhängt, steht außer allem Zweifel; denn es ist, wie erwähnt, nur die Weiterentwicklung der Vorgänge, welche sich in allen Fällen, in welchen der Farbstoff in die Gallengänge übergeht, schon nach wenigen Wochen in der Umgebung der Glissonschen Kapsel einstellen, während ich sie bei den nicht mit Sekretion durch die Leberzellen verbundenen Fütterungsarten nie fand, dementsprechend auch nicht bei solchen Tieren, denen ich Sudan-Cholesterin-Olivenöl gegeben hatte. In diesen Fällen von kürzerer Dauer stimmt nicht nur die Lokalisation der Farbstoffausgüsse mit derjenigen der Zellwucherung überein, d. h. beides bevorzugt die peripheren Teile der Acini, sondern in Gefrierschnitten, in welchen die roten Massen erhalten sind, finden sie sich häufig in den von gewucherten Leberzellen eingefaßten Lumina. Der große Tumor unterschied sich im mikroskopischen Bild von den jüngeren Stadien dadurch, daß die Veränderung sich weiter gegen das Zentrum der Läppchen ausgedehnt und viele derselben in ihrer ganzen Breite ergriffen hatte. Die entzündlichen Vorgänge, Leukocyteninfiltration und Wucherung fixer Zellen, fallen, wie schon erwähnt, nicht notwendig mit der Leberzellenvermehrung zusammen, sie sind eine Begleiterscheinung, aber nicht Vorläufer und Voraussetzung derselben. Seltener traf ich in Gallengängen mittleren Kalibers starke Leukocytenansammlung um dicke Farbstoffzylinder, gewöhnlich findet man nur vereinzelte Exemplare derselben zwischen den gewucherten Kernen. Bezuglich der angeführten Vermehrung der Sternzellen, welche im Bereich der Leberzellenwucherung, speziell in den unmittelbar an die kleinen Pfortaderäste anstoßenden Teile der Blutcapillaren vorkommen, wird man annehmen dürfen, daß das Sudan bei der Passage

durch die Capillarwand in die Leberzellen auch sie zur Vermehrung reizt. Die Sternzellen der Maus sind ja überhaupt sehr reaktionsfähig. Ferner ist daran zu erinnern, daß *Jores* bei Scharlachrotinjektion unter die Haut auch eine Wucherung der Endothelzellen um die Öltropfen herum beobachtete und *Fricke* beim Hund einmal eine solche im Innern der Lymphgefäß. In dem längstdauernden meiner Fälle beschränkte sich die Wucherung der Sternzellen auf einzelne Bezirke, während auf große Strecken hin eine reine Leberzellenproliferation vorlag.

Natürlich drängt sich die Frage auf, ob das Sudan resp. Scharlachrot und nicht das Lipoid die Veränderungen hervorgerufen hat. *Chalatow* hat bei Kaninchen durch länger dauernde Cholesterinfütterung eine reichliche Vermehrung des Bindegewebes entstehen sehen und aus der entzündungserregenden Wirkung des Cholesterins abgeleitet. Diese von ihm geschilderte und abgebildete „Cirrhose“, welche derjenigen des Menschen sehr ähnlich ist, ist etwas vollkommen anderes, als die in meinen Versuchen entstandene Veränderung. Ich betone auch noch einmal, daß ich die charakteristische Wucherung der Leberzellen nie gefunden habe, wenn dieselben Fettsubstanzen ohne Farbstoffbeimischung verfüttert worden waren.

Noch einen Punkt muß ich ausdrücklich hervorheben mit Rücksicht darauf, daß *B. Fischer* für die Entstehung der Geschwülste auf äußere Reize der fortgesetzten Regeneration nach häufig sich wiederholenden Schädigungen eine große Bedeutung zuschreibt; allerdings knüpft er mit seinen Deduktionen an die bösartigen Tumoren an. Ich finde nicht einen nennenswerten Untergang von Zellen, welcher als Anlaß für eine Regeneration des Lebergewebes angesehen werden könnte. Bei Leinölfütterungen kommen, wie erwähnt, herdförmige Nekrosen vor, selten bei Lebertranfütterung, bei den übrigen Ölen habe ich sie nicht gefunden; wo sie vorhanden waren, standen sie in keinerlei räumlicher Beziehung zu der Proliferation des Lebergewebes, sicher auch in keiner causalen; wenn Leinöl ohne Sudan gegeben wird, treten dieselben Nekrosen ein, nicht aber die Zellwucherungen.

Die ganze Proliferation von Leberzellen und die geringere der Gallengangsepithelien entwickelt sich nicht um fest sitzende Ausgüsse der Gallenkapillaren oder größeren Ganglumina, denn bei Mäusen, welche einen Tag lang nicht mehr gefressen haben, sind die Abscheidungen in den Gängen verschwunden, nur der Gallenblaseninhalt ist rot gefärbt. Das abgeschiedene Sudan wird also rasch weiterbefördert. Es ist demnach der täglich sich erneuernde Reiz, welcher zu der Wucherung führt. Nach allem muß ich die geschwulstartige Wucherung daraus erklären, daß der Farbstoff, während er abgeschieden wird, einen unmittelbaren Reiz auf die sezernierenden Zellen ausübt. Es handelt sich nicht um eine einer gesteigerten Funktion angepaßte Gewebsneubildung, sondern

um ein gesteigertes unzweckmäßiges Wachstum des Lebergewebes. Soweit die Epithelschicht der kleinen Gallengänge an der Wucherung teilnimmt, muß der Anreiz dazu wohl in der Berührung des abgeschiedenen Farbstoffs mit ihrer Oberfläche gesucht werden.

An der äußeren Haut entsteht bei fortgesetzter Fütterung des Farbstofföls eine Epithelproliferation in den Talgdrüsen, den Haarbälgen

und der Oberflächenepidermis, zum Teil unter Zunahme der Hornbildung. Am deutlichsten tritt die Veränderung an den Randpartien der Ohrmuscheln in die Erscheinung, welche die Rötung infolge der Farbstoffsekretion durch die Talgdrüsen früher und stärker zeigen, als alle übrigen Teile der Haut. Es geht aber aus dieser Wucherung nicht, wie in der Leber, eine Tumorbildung hervor, sondern die genannten Abschnitte des Ohrs werden nur dicker, zuweilen aufs Doppelte und mehr des Normalen verdickt, an der Oberfläche nicht selten rauh; zuweilen lösen sich Hornbröckel vom Rande los. Einen deutlichen Eindruck von der Verbreiterung der einzelnen Talgdrüsen-Haarbalg-Komplexe erhält man bei Flächenbetrachtung der frischen Ohrmuschel unter dem Mikroskop: Jeder derselben erscheint dabei als großer heller Fleck, aus dessen Mitte ein Haar hervortritt; nach dem freien Rand zu fließen diese Flecken mit dem ebenfalls verbreiterten Randsaum der Epidermis zusammen; in länger dauernden Fällen können die Talgdrüsen so kompakt werden, daß sie kaum mehr Fett enthalten.

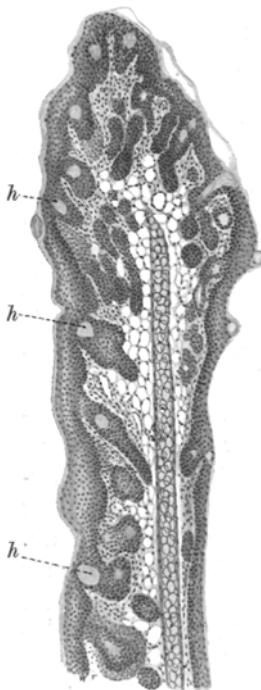


Abb. 6. Maus XI, Sudan-Cholesterin-Olivenöl 58 Tage. Ohrmuschel: An der Außenseite und am freien Rand Verdickung der Epidermis, Haarbälge und Talgdrüsen durch Wucherung ihres Epithels, das fetthaltige Zentrum der Talgdrüsen verschwunden (Akanthom). *hh* = Haare.

Auf dem Durchschnitt erscheint die Epidermis zuweilen auf das Mehrfache verbreitert und ihre Hornschicht zu einer dicken Lage umgewandelt. Die Haarbälge mit den zugehörigen Talgdrüsen stellen ganz ungewöhnlich breite und plumpe Einsenkungen der Epidermis in die Cutis dar (Abb. 6). Etwas wechselnd ist das Verhältnis der Haarbälge zu den Haaren: In manchen Fällen ist ihr epithelialer Anteil, die Wurzelscheide, nur stark verdickt, umschnürt aber die darin steckende Haarwurzel ganz eng; in anderen Fällen ist ihr Lumen becherförmig erweitert und das Haar von einer ganz dicken Schicht konzentrisch geschichteter Hornlamellen umgeben; aber auch in diesen Fällen geht die Dicke der epithelialen Wurzelscheide trotz der Erweiterung beträchtlich über die Norm hinaus, und zwar haben sowohl die Keim- als die keratohyalinhaltige Schicht zugenommen; in ersterer finden sich viel Mitosen. Die Haarzwiebel, welche bei den von der Oberfläche entspringenden Haaren gewöhnlich unter einem Winkel gegen die übrige Haarwurzel abgebogen ist, ist häufig ebenfalls etwas dicker, als an normalen

Ohren, der Hauptteil der genannten Veränderungen aber betrifft denjenigen Abschnitt des Haares, welcher zwischen der Einmündung der Talgdrüsen und der Oberfläche liegt. Seitlich treibt die Epithelproliferation keine Ausläufer in das Bindegewebe hinein. Die Struktur der Talgdrüsen ist in der Weise verändert, daß das verfettete helle Zentrum, welches normalerweise ganz im Vordergrund steht, klein geworden und zuweilen ganz verloren gegangen ist, während der sonst dünne äußere Saum des Keimepithels zu einer dicken kompakten Epithellage geworden ist; dabei hat gewöhnlich auch der äußere Umfang der Drüse zugenommen, aber auch hier ist kein Übergang der Epithelproliferation auf die Umgebung erfolgt. Die so veränderten Talgdrüsen verlieren ihre scharfe Abgrenzung gegen den Haarbalg, die letztgenannte verdickte Außenschicht geht in die verdickte Wurzelscheide über, und oft erscheint der ganze Haar-Drüsengang wie ein breiter, kurzer, von der Oberfläche herabtretender Strang, welcher in der Tiefe nach beiden Seiten auslädt und von dessen Ende der weniger verdickte Endteil der Haarwurzel abgeht. Entzündliche Infiltrationen des Bindegewebes bei dieser Epithelwucherung sind zuweilen vorhanden, aber keine notwendige Begleiterscheinung; auffallend reichlich trifft man um die gewucherten Haarbälge verzweigte Mastzellen, indessen sind dieselben schon in der Haut normaler Mäuse häufig zu finden, so daß ich eine Vermehrung im Zusammenhang mit der verstärkten Fettausscheidung nicht sicher annehmen möchte.

Der zuletzt geschilderte Zustand der Talgdrüsen gleicht vollkommen demjenigen, welcher beim Menschen als *Akanthom* bezeichnet wird. Wie für die Wucherung der Leberzellen ist für die Proliferation der Epidermis, Talgdrüsen und Haarbälge nicht das häufig im Übermaß ausgeschiedene Fett, sondern das in demselben gelöste Sudan resp. Scharlachrot als Ursache anzusehen; an den Talgdrüsen übt der Farbstoff offenbar während der Sekretion den Reiz zur Wucherung aus, an den Haarbälgen ebenso wie an der Epidermis durch die Berührung der Innen- resp. Oberfläche. Es liegen also analoge Verhältnisse wie an der Leber und den kleinen Gallengängen vor, nur daß die letzteren viel weniger an der Epithelwucherung beteiligt sind, als die Wurzelscheiden der Haare. Soweit die Haarbälge in Betracht kommen, sind ihre Veränderungen sehr ähnlich denjenigen, welche *Jores* bei Wiederholung der von *B. Fischer* vorgenommenen Scharlachölinjektion in die Haut des Kaninchenohrs fand, d. h. Wucherung des Epithels innerhalb der Grenze der Haarbälge, die zur Verdickung, zur Verhornung der inneren Schichten und zur Erweiterung des Lumens führt. Ich schließe daraus, daß auch unter den von *B. Fischer* und *Jores* gesetzten Verhältnissen eine Ausscheidung des aus dem injizierten Gemisch abgespaltenen Farbstoffs durch die Talgdrüsen stattfindet und die von *Jores* seinerzeit ausgesprochene derartige Vermutung zutrifft. Das Aussprossen des Epithels ins Bindegewebe kam in meinen Versuchen nicht zustande, denn es war bei *Jores* durch die neben dem Haarbalg liegenden Scharlachöltropfen veranlaßt.

Die Beobachtungen an der Leber machen auch eine Vorstellung über die Art der Farbstoffwirkung am Plattenepithel möglich. *Jores*

zieht aus den Beobachtungen am Kaninchenohr den Schluß, daß der Fettfarbstoff nicht als direkter Wachstumsreiz wirkt, sondern zunächst eine Schädigung des Epithels hervorruft, welche sich in der gesteigerten Hornbildung ausspricht und erst die verstärkte Proliferation veranlaßt. An der Haut allein und ihren Anhängen mag in der Tat der Hergang zweifelhaft und der Gedanke von *Jores* begründet sein, obwohl die Neubildung des Epithels den Verbrauch weiter übertrifft, die Regeneration also nicht nur eine beschleunigte, sondern quantitativ wesentlich vermehrte ist. Aber die geschilderten Vorgänge am Lebergewebe weisen so deutlich auf einen unmittelbaren Proliferationsreiz des Farbstoffs hin, daß ich diesen auch für die Haut annehmen möchte.

Ob die Zellenwucherung in Leber und Haut nach Wegfall des Reizes aufhört oder gar sich zurückbildet, habe ich noch nicht genügend verfolgt. Beim Betrachten der Tatsache, daß durch die Sekretion einer dem Körper zugeführten chemischen Substanz in den Ausscheidungsorganen Zellenwucherungen erzeugt werden, welche nicht von erhöhter Arbeitsleistung abhängen und welche in der Leber geschwulstartigen Charakter annehmen, drängt sich der Vergleich mit den Geschwülsten der Anilinfarbenarbeiter auf. Aber es bestehen doch erhebliche Verschiedenheiten: Die Anilintumoren betreffen nur die Schleimhaut der Harnblase und der übrigen Harnwege, an dem Sekretionsorgan, der Niere selbst, greift der Reiz nicht an; ferner zeigen die umfassenden Zusammenstellungen von *Leuenberger* und von *Nassauer*, daß die Neubildungen zum überwiegenden Teil Carcinome, zum weit kleineren gutartige Papillome waren, und endlich kommt der Tumor regelmäßig erst nach langer, oft nach 12jähriger Latenzzeit zur Entwicklung, zuweilen erst dann, wenn der Patient die Arbeit in der Anilinfabrik schon seit Jahren wieder verlassen hat. Deshalb läßt sich das Wesen dieser Art von Geschwülsten nicht aus einem unmittelbaren Wachstumsreiz der hydroxylierten aromatischen Amidoverbindungen, in welchem *Leuenberger* das schädliche Agens für die Anilinarbeiter sieht, auf die Gewebe erklären; nach *B. Fischers* Meinung geht diese Geschwulstentwicklung aus einer stetig, aber unter andauernden Störungen sich erneuernden Regeneration der durch die chemischen Substanzen geschädigten Schleimhaut hervor; in den durch Sudan hervorgerufenen Gewebsneubildungen ist der Zusammenhang mit der chemischen Noxe ein viel unmittelbarerer.

An der Nebennierenrinde habe ich nie Wucherungerscheinungen unter dem Einfluß der Sudan- resp. Scharlachrotablagerung eintreten sehen. Die rotgefärbten Fettgewebepolster zeigten auch in langdauern- den Versuchen keine Veränderung ihrer Struktur; nur in einem Fall, in welchem 58 Tage lang Sudan-Cholesterin-Olivenöl gefüttert war, fand sich hinter der Ohrmuschel am Hals eine halberbsengroße, an der Ober-

fläche geschwürig zerfallene und mit einer roten Kruste bedeckte Neubildung, welche ganz aus Zellen mit sehr reichlichen Mitosen zusammengesetzt ist; in der Tiefe sind in ihr Gewebe vitalrot gefärbte Fettzellen und nicht gefärbte quergestreifte Muskelfasern eingeschlossen, es besteht vollkommen das *Bild eines infiltrierend wachsenden großzelligen Sarkoms*, welches aus dem subcutanen Fettgewebe hervorgeht. Ich habe natürlich die Frage, ob es sich wirklich um eine Geschwulst und nicht nur um ein entzündliches Granulationsgewebe handelt, eingehend geprüft und muß doch bei der Diagnose Sarkom stehenbleiben; zwischen den genannten ziemlich großen Zellen finden sich nur unter der Geschwürsfläche Leukocyten und an verschiedenen Stellen Mastzellen. Letztere kommen, wie erwähnt, in der Haut der weißen Mäuse immer vor, und ich sehe deshalb diejenigen Exemplare, welche sich in der Neubildung finden, nur als Bestandteile der durchwachsenen Haut, nicht des Tumors an. Da unter den vielen anderen Fällen, in welchen die Fütterung mit dem Farbstofföl lange durchgeführt wurde, diese Beobachtung sich nicht wiederholte, wage ich nicht zu entscheiden, ob es sich um mehr als ein zufälliges Zusammentreffen handelt.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Abrahamsen*, Über das Auftreten von Cholesterinen im Fettgewebe der Haut und im Sekret ihrer Talgdrüsen. Diss. Würzburg 1922. — ²⁾ *Brahm*, Biochemisches Handlexikon, herausgegeben von Abderhalden, III. 1911. — ³⁾ *Chalatow*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **57**, 85. 1914. — ⁴⁾ *Fischer, Bernh.*, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 42, S. 2041. — ⁵⁾ *Fischer, Bernh.*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **27**, 98. 1922. — ⁶⁾ *Fricke*, Beitrag zur Wirkung des Scharlachöls auf das Lymphgefäßsystem usw. Diss. Marburg 1909. — ⁷⁾ *Jacobsthal*, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1909, S. 380. — ⁸⁾ *Jores*, Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 879. — ⁹⁾ *Kusumoto*, Biochem. Zeitschr. **14**, 407. 1908. — ¹⁰⁾ *Leuenberger*, Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. **80**, 208. 1912. — ¹¹⁾ *Nassauer*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **22**, 353. 1920. — ¹²⁾ *Oppenheimer, K.*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **29**, 342. 1923. — ¹³⁾ *Schmorl*, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1909, S. 385.