

(Aus der pathologisch-anatomischen Abteilung des Staatsinstituts für experimentelle Medizin zu Leningrad [Petersburg]. — Vorstand Prof. Dr. N. Anitschkow.)

Zur Kenntnis der Verfettung der Bindesubstanzen bei einigen Intoxikationen.

Von

Dr. W. M. Hackel.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. Juli 1925.)

Die Ablagerung der Fettsubstanzen im Organismus kann bekanntlich entweder in Form von Tropfen und Körnern in verschiedenen Zellen geschehen oder in Form einer diffusen Anhäufung außerhalb der Zellen in den Bindesubstanzen. Der letztere Vorgang wird experimentell erzeugt durch Vergrößerung des Lipoidgehaltes in der Gewebelymphé infolge der Steigerung ihres Gehaltes im Blute; dabei bilden die Lipoide, in die Gewebe gelangend, in der Zwischensubstanz, insbesondere an der Oberfläche der Fasern, einen Niederschlag. Auf diese Weise geschieht bei der experimentellen Lipämie die Verfettung der Wandungen der Aorta und der anderen großen Arterien, der Herzklappen, der kleinen Milzarterien, der Augenhüllen und überhaupt aller fibrös-elastischen Gebilde, welche durch ihre Struktur und durch die Bedingungen der Lymphzirkulation zur Ablagerung der Lipoide „prädisponiert“ sind.

Der Zusammenhang dieses Vorganges mit der Einführung von Cholesterin im Gemisch mit anderen Lipoiden ist durch die Arbeiten von Anitschkow, Wacker und Hueck, Versé, Zinserling u. a. genügend klargestellt. Ihrem Wesen nach gleiche Veränderungen kommen bei Tieren auch *spontan* vor (Verfettung der Aortawandungen, der Kapsel und Arterien der Milz bei Hunden — Krause, Verfettung der Aorta beim Rinde — Zinserling und Krinitzky u. dgl.) und sind in hohem Maße dem Menschen eigen. Selbst in ätiologischer Hinsicht kann der in Rede stehende Verfettungsprozeß dem an Tieren erzeugbaren Vorgang in bedeutendem Grade genähert werden (Anitschkow, Zinserling).

Der Verfettungsprozeß der Bindesubstanzen ist an Tieren fast ausschließlich durch Erzeugung der Lipämie resp. Lipocholesterinämie auf exogenem Wege, d. h. durch Einführung großer Lipoidmengen,

speziell des Cholesterins, in den Organismus experimentell studiert worden. Es ist aber höchst wahrscheinlich, daß beim Zustandekommen dieses Vorgangs als Quelle der abgelagerten Lipoide auch die Lipoide dienen können, welche im Organismus sowohl in Form von Zelleinschlüssen vorhanden sind sowie noch inniger im Protoplasmabestande vorkommen. In der Literatur finden sich Hinweise auf die Möglichkeit des Vorkommens bei verschiedenen Intoxikationen von Prozessen, deren Wesen auf die Erscheinungen *der Fettablagerung in den Bindesubstanzen* (z. B. Atherosklerose) hinausläuft. In diesen Fällen müssen wohl *die Lipoide der Zellen des Organismus selbst* als Quelle der Verfettung paraplastischer Substanzen dienen. In welchem Maße jedoch dieser Prozeß bei den Intoxikationen vorkommt, und welche seine Eigentümlichkeiten sind, bleibt unaufgeklärt.

Nach seinen ersten Versuchen im Jahre 1908 mit der Einführung von Staphylokokkenkulturen hat sich bekanntlich *Saltykow* kategorisch geäußert, daß man für die Entstehung der Atherosklerose den toxischen Faktor verantwortlich machen müsse. Jedoch wurde späterhin diese Ansicht als unrichtig befunden und durch den Einfluß des Cholesterins der Nahrung erklärt. Hinsichtlich der Versuche von *Saltykow* wurde nur die Möglichkeit zugelassen, daß durch die Intoxikation der Cholesterinstoffwechsel gestört (Leberläsion?) und dadurch der Einfluß des mit der Nahrung eingeführten Cholesterins verstärkt werde (*Anitschkow*). Von demselben Standpunkte aus sind wohl auch die Ergebnisse der Versuche von *Chalatow* zu betrachten, welcher eine Anhäufung anisotroper Fette in den Organen der Ratte sowie (im Versuche von 4 monatiger Dauer) „xanthomatose“ Platten in der Aorta bei Cholesterinfütterung in Kombination mit Phosphor- bzw. Fettsäurenvergiftung finden konnte.

Eine Reihe von Autoren (*Gilbert* und *Lion*, *Crocq*, *Bonet* und *Romary*, *Thérèse* u. a.), welche Tieren verschiedene Mikroorganismen und Toxine einführten, erhielten entweder negative Resultate oder Veränderungen, welche nicht zu dem Prozeß der Verfettung von Bindesubstanzen gerechnet werden konnten. *Lubarsch* beobachtete eine Epidemie an Kaninchen (größtenteils puerperale Infektion), welche im Laufe von 2—6 Wochen zugrunde gingen, und fand in den Aortenwandungen Veränderungen mit Fettablagerungen, aber gleichzeitig stark ausgeprägte Entzündungserscheinungen in der Adventitia.

Kusunoki (1913) fand bei der Untersuchung des Leichenmaterials einen großen Lipoidgehalt des Blutes bei der Diphtherie, Sepsis und anderen Erkrankungen. *Zinserling* lehnt jedoch im Gegensatz zu *Saltykow*, *Martius* u. a. den direkten Einfluß der Infektionskrankheiten auf die Entwicklung der Fettflecken in der Aorta ab. Für die Möglichkeit der Fettinfiltration von Bindesubstanzen bei der endogenen Lipämie sprechen die Versuche von *Okuneff* an hungernden Kaninchen. Diese zeigten eine Lipoidablagerung in den Wandungen der kleinen Milzarterien, die auch bei der Fütterung der Kaninchen mit Cholesterin stets hochgradig verfetten (*Anitschkow*).

Nach den Ergebnissen der Versuche von *Ssokoloff* beobachtet man bei der Intoxikation der Kaninchen mit Phosphor und Diphtherietoxin eine unbedeutende Steigerung des Cholesteringehaltes im Blute. Bei gleichzeitiger Intoxikation und Fütterung der Tiere mit Cholesterin tritt eine bedeutende Steigerung des Cholesteringehaltes im Blute auf, während die Cholesterinfütterung ohne die Intoxikation eine relativ geringere Hypercholesterinämie erzeugt.

Die vorliegende Arbeit stellt einen Versuch vor, festzustellen, inwieweit *bei Intoxikationen* und *bei dem allgemeinen Fetttransport* eine Ablagerung der Fette *auch in den Bindesubstanzen* zustande kommt, und zwar an den Stellen des Organismus, an welchen die Fettsubstanzen auch bei der experimentellen *exogenen Lipämie* (bei der Cholesterinfütterung) abgelagert werden. Zu diesen gehören bekanntlich vor allem die Arterienwandungen. Auf dieselben habe ich mein Augenmerk bei den Untersuchungen gelenkt, ebenso wie auch auf die Kapsel und Trabekel der Milz, wo der Verfettungsprozeß der interstitiellen Substanz beim Menschen sehr deutlich ausgeprägt ist (*Wassilieff*). In jedem Versuch wurde von mir die Aorta, Milz, Leber, das Herz, die Nieren und Nebennieren untersucht. Als Giftsubstanz, welche den Fetttransport erzeugt, wurden Phosphor und Diphtherietoxin gewählt.

Mit der Phosphorvergiftung habe ich 10 Versuche angestellt (ein Teil dieser Versuche wurde in meiner Abwesenheit von *N. D. Kamenskaja* ausgeführt). Eine 1 proz. Lösung gelben Phosphors in Sonnenblumenöl wurde Kaninchen per os mittels eines weichen Katheters eingeführt. Alle Kaninchen erhielten ausschließlich Pflanzenahrung (Heu, Hafer). Die Versuchsbedingungen sind aus den angeführten Protokollen ersichtlich. Die zur Untersuchung entnommenen Organe wurden in 10 proz. Formol fixiert, und die mit Gefriermikrotom hergestellten Schnitte wurden mit Sudan-III-Hämatoxylin gefärbt.

Versuchsprotokolle.

Versuch 1. Kaninchen. Gewicht 2500 g bei Beginn und 2300 g am Ende des Versuchs. 0,18 Phosphor auf einmal eingeführt. Ging 2 Tage nach der Phosphoreinführung zugrunde.

Versuch 2. Kaninchen. Gewicht 2100 g — 2050 g. In 2 Portionen sind je 0,15 im ganzen 0,3 Phosphor eingeführt. Am 2. Tage nach der 2. Einspritzung Durchfall, am 3. Nahrungsverweigerung, am 4. Krämpfe und Tod. Versuchsdauer 7 Tage.

Versuch 3. Kaninchen, wiegt 1950 g sowohl beim Beginn als auch am Schluß des Versuchs. In 2 Portionen 0,01 und 0,02, im ganzen 0,03 Phosphor eingeführt. Das Tier ging am 2. Tage nach der 2. Einführung, am 4. nach der ersten zugrunde.

Versuch 4. Gewicht des Kaninchens bei Beginn 1800 g, am Schluß 1600 g. In 3 Portionen zu 0,01 und 0,02 sind im ganzen 0,05 Phosphor eingeführt. Das Tier ging am 2. Tage nach der 3., am 11. Tage nach der 1. Phosphoreinführung zugrunde.

Versuch 5. Anfangsgewicht 2230 g, Endgewicht 2100 g. In 5 Portionen zu 0,01—0,03 im ganzen 0,1 Phosphor eingeführt. Getötet am 2. Tage nach der letzten Phosphoreinführung. Versuchsdauer 13 Tage.

Versuch 6. Trächtiges Weibchen, Gewicht 2550 g bei Beginn und am Schluß des Versuchs. In 5 Portionen von 0,01—0,08, im ganzen 0,175 Phosphor eingeführt. Am 14. Tage des Versuchs, am 2. Tage nach der letzten Einführung wurde das Tier im Zustande der Agonie getötet.

Bei der mikroskopischen Untersuchung ist in allen sechs eben angeführten Versuchen ein ausgeprägtes, vielfach beschriebenes Bild der Organverfettung vorhanden. Das Blutplasma in der Lichtung der Gefäße aller untersuchten Organe ist nach Sudanfärbung gelblich-

rötlich. In der Zona fasciculata der Nebenniere findet sich eine reichliche Fettanhäufung in Form von orange gefärbten Schollen. Diffuse Herzmuskelverfettung (die Muskelfasern sind mit feinsten sudanophilen Körnchen ausgefüllt). Prägnante Verfettung der Hauptstücke der gewundenen Nierenkanälchen und der aufsteigenden Schenkel der Henleschen Schlingen. Stark ausgeprägte Leberverfettung; das Fett füllt in Form zusammenfließender Tropfen die Leberzellen vorzugsweise an der Peripherie der Leberläppchen, die Zellen des interstitiellen Gewebes und des Epithels der kleinen Gallengänge aus. In den Leberzellen (4. Versuch) finden sich auch Zerfallserscheinungen in den Zellkernen. In der Milz füllen die feinsten sudanophilen Körnchen gleichmäßig das ganze Protoplasma der Zellen des Sinusendothels aus; einzelne mit Fett angefüllte Zellen finden sich im Lumen der Sinusse. Im zweiten Versuch ist in der Milz kein Fett festzustellen. Im 3. und 4. Versuch tritt die Verfettung der retikulären Zellen der Malpighischen

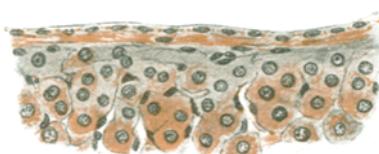


Abb. 1*). Kaninchen Nr. 7. (Phosphorvergiftung). Verfettung der Leberkapsel und des Peritonealepithels sowie der Leberzellen. (Zeiss Ob. DD. Ok. 2).

Körperchen auf. Diese Zellen haben das Aussehen großer verschieden geformter Elemente, welche mit einer beträchtlichen Menge kleiner Fetttropfen angefüllt sind und deutlich im Follikelgewebe hervortreten. In keinem Falle konnte in der Aortawandung das Vorhandensein von Fett festgestellt werden.

In der Media der Aortawandung wurde im 2. Versuch eine Sklerose vom Adrenalinotypus vorgefunden.

Versuch 7. Kaninchen, wiegt bei Beginn 2520 g und 2200 g am Schluß des Versuchs. In 6 Portionen zu 0,01—0,03, im ganzen 0,09 Phosphor eingeführt. Ging am 2. Tage nach der letzten, am 16. Tage nach der ersten Einführung zu grunde.

Bei der mikroskopischen Untersuchung wurde folgendes gefunden: Das Blutplasma ist gelblich-rosa (nach Sudan-III-Färbung). Diffuse Verfettung des Herzmuskels. Verfettung der Hauptstücke der gewundenen Nierenkanälchen. Deutliche Verfettung der Leberkapsel (Abb. 1.). Das Fett liegt hier in zahlreichen und großen Herden. Jeder Herd besteht aus kleinen orangefarbenen Körnern und größeren Schollen, welche sich den Bindegewebsfasern der Kapsel entlang lagern, und aus den feinsten Körnchen im Protoplasma der Zellen der epithelialen Decke (an den Polen der länglichen Kerne) und zum Teil auch wohl in den bindegewebigen Zellen der Kapsel. Jeder von den verfetteten Abschnitten in der Kapsel entspricht den Stellen der deutlichsten Verfettung in dem Läppchen. Unter den Leberzellen finden sich viele mit 2 und mehr Kernen.

Deutliche Verfettung der kleinen Gallengänge, Wucherung derselben und des Bindegewebes an der Peripherie des Läppchens. Verfettung der bindegewebigen Zellen im periportalen Bindegewebe. Die innere Schicht der Milzkapsel ist vor-

*.) Die Abbildungen wurden unter Benutzung des Abbéschen Zeichenapparats von Gefrierschnitten entworfen, die mit Sudan-III-Hämatoxylin gefärbt waren.

zugsweise an den Stellen des Ursprungs der Trabekel mit Sudan III diffus orange gefärbt. Die kleinen sudanophilen Körnchen lagern sich den Fasern entlang-stellenweise liegen sie im Protoplasma der bindegewebigen Zellen um ihre länglichen Kerne herum. Stark ausgeprägte Verfettung des Sinusendothels, insbesondere an den Trabekeln den anliegenden Stellen. In der Aortawand ist kein Fett vorhanden.

Versuch 8. Kaninchen, wiegt am Anfang 1950 g und am Schluß der Versuche 1720 g. In 11 Portionen zu 0,005—0,03, im ganzen 0,18 g Phosphor eingeführt. Ging am nächsten Tage nach der letzten Phosphoreinführung, am 64. Tage nach dem Beginn der Versuche zugrunde.

Mikroskopische Untersuchung: Blutplasma nach Sudanfärbung gelblich-rosa. Diffuse Herzmuskelverfettung. Sklerose vom Adrenalinotypus in der Media der Aorta. Deutliche Verfettung der Hauptstücke der gewundenen Nierenkanälchen. In der Lichtung der Lungenalveolen viele große Zellen, kleine Lipoidtropfen

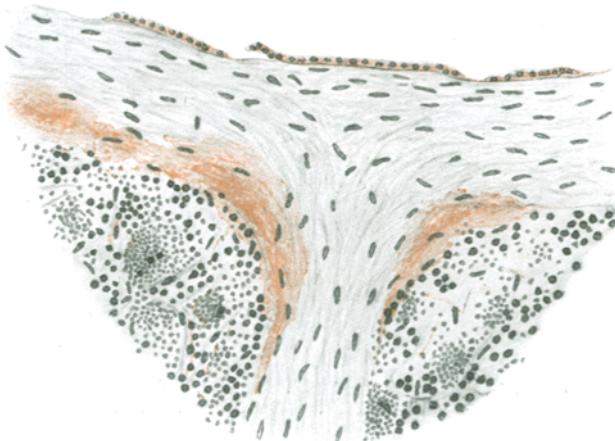


Abb. 2. Kaninchen 8 (Phosphorvergiftung). Verfettung der Milzkapsel an der Stelle des Überganges in einen Trabekel. Verfettung der Zellen des Peritonealepithels. (Leitz Ob. 3. Ok. 4).

enthaltend. Verfettung der *Kupfferschen Sternzellen*. Vergrößerung der Zahl der Gallengänge, Wucherung des Bindegewebes an der Läppchenperipherie. Geringfügige Verfettung der Endothelzellen der Milzinnesse. Deutliche Verfettung der *Milzkapsel* (Abb. 2.). Die innere Kapselschicht, welche etwa die Hälfte oder ein Drittel der ganzen Kapsel beträgt, ist mit Sudan III gleichmäßig orange gefärbt. Stellenweise sind stärker gefärbte Herde sichtbar, welche Fettschollen oder Körner enthalten, die sich den elastischen Fasern entlang lagern. Große Anhäufungen sudanophiler Massen befinden sich entsprechend den Übergangsstellen der Fasern aus der Kapsel in die Trabekel. Die letzteren sind vorzugsweise in ihren äußeren Schichten mit Sudan III diffus gefärbt. In den langgestreckten bindegewebigen Zellen der Kapsel und der Trabekel sind Anhäufungen kleiner rötlicher Körner wahrnehmbar, die im Protoplasma unmittelbar in der Nähe des Kerns liegen.

Versuch 9. Gewicht des Kaninchens 1950—1850 g. Das Tier bekam 13 Portionen zu 0,005—0,05, im ganzen 0,3 Phosphor eingeführt und wurde am nächsten Tage nach der letzten Einführung, am 73. Tage nach der ersten, getötet.

Das mikroskopische Bild der Veränderungen im Herzmuskel und in den Nieren ist dasselbe wie im vorhergehenden Fall. In den Aortenwandungen ist keine

Fettablagerung zu finden. Eine geringfügige Verfettung der Leberzellen, welche an der Läppchenperipherie deutlicher wahrnehmbar ist. Wucherung des Bindegewebes an der Peripherie der Läppchen. Die innere Schicht der Milzkapsel, etwa ein Viertel derselben, und die äußeren Schichten der Trabekel sind mit Sudan III diffus orange gefärbt mit einer ausgeprägteren Schattierung an den Winkeln, welche durch den Übergang der Fasern aus der Kapsel in die Trabekel gebildet sind. Feine sudanophile Körner und Tropfen lagern sich entlang dem Verlauf der elastischen Fasern; ebensolche Einschlüsse sind in Protoplasma der bindegewebigen Zellen der Kapsel und der Trabekel und stellenweise in den Zellen des Epithels der Bauchfelldecke zu finden. Die Verfettung der Zellen des Sinusendothels und der retikulären Zellen der Malpighischen Körperchen ist der in den ersten 6 Versuchen beschriebenen ähnlich.

Versuch 10. Einem Kaninchen von 2120 g Gewicht bei Beginn und 1700 g am Schluß des Versuchs wurden in 18 Portionen zu 0,005—0,5, im ganzen 0,385 Phosphor*) eingeführt; getötet am 8. Tage nach der letzten Einführung, am 90. Tage nach Beginn des Versuchs.

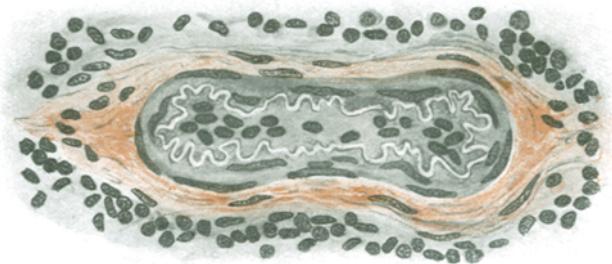


Abb. 8. Kaninchen Nr. 10. (Phosphorvergiftung). Verfettung der äußeren Wandschicht einer kleineren Milzarterie. (Zeiss Ob. DD. Ok. 4).

Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung: Diffuse Herzmuskelverfettung. Lipoidsubstanzen in der Aortenwand sind nicht festzustellen. Die Nierenverfettung ist schwach ausgeprägt.

In dem unteren Lappen der linken Lunge ein entzündlicher Herd, in welchem zwischen Zellen des entzündlichen Infiltrats Makrophagen mit großen Mengen kleiner Fettropfen vorkommen. Ebensolche Makrophagen finden sich in geringer Anzahl auch in der Lichtung der Alveolen. Diese ist mit einem Exsudat ausgefüllt, das körnig und mit Sudan III gleichmäßig rosa gefärbt erscheint. In der Leber eine deutlich ausgeprägte Zeichnung der Läppchen; Fett findet sich vorzugsweise an ihrer Peripherie, hauptsächlich in den Kupferschen und bindegewebigen Zellen. Deutlich ausgeprägt ist die Wucherung des Bindegewebes sowie die Verfettung der Gallengänge. *In der Milz Verfettung der Wand kleiner Arterien*, welche aus den Trabekeln entspringen (Abb. 3.). Bei starker Vergrößerung erscheint die äußere Schicht der Arterienwandungen in Form eines ununterbrochenen diffus orange gefärbten Saumes, welcher im Vergleich mit der Muskelschicht ziemlich deutlich hervortritt; diese ist ihrerseits an einigen Präparaten sehr schwach rosa gefärbt. Diese orangefarbene äußere Schicht ist stellenweise stärker, stellen-

*) Wegen der Wahrscheinlichkeit der Phosphoroxydation in der Lösung liegt die Annahme nahe, daß die Menge des wirkenden Phosphors etwas geringer ist als diejenige der in meinen Protokollen angeführten Dosen.

weise schwächer gefärbt, aber im allgemeinen erscheint sie als gleichmäßiger Hintergrund, auf dem die Fibroblastenkerne und die zirkulären Fasern deutlich hervortreten. In geringer Menge sind Fettanhäufungen in Form feinster Tröpfchen auch längs den elastischen Fasern sichtbar. Im Epithel der Bauchfelldecke der Milz sieht man orangefarbene Tropfen, welche im Zellprotoplasma an den beiden Polen des länglichen Kerns liegen. Die Verfettung des Sinusendothels und der retikulären Zellen ist schwach ausgeprägt.

Vergleichen wir nun die Ergebnisse der eben angeführten 10 Versuche mit Phosphorvergiftung, so bemerken wir in allen Fällen als ständige Erscheinung die gelblich rosa Färbung des Blutplasmas nach Sudanfärbung in der Lichtung der untersuchten Gefäße. Die Erscheinungen der Verfettung der parenchymatösen Organe waren im allgemeinen in allen diesen Versuchen recht beträchtlich ausgeprägt. Die dabei gefundenen Verfettungserscheinungen können in drei Gruppen eingeteilt werden: 1. Verfettung parenchymatöser Zellen (der Leber, Nieren Herzmuskelfasern), 2. Zellenverfettung des retikulo-endothelialen Systems und 3. Verfettung der paraplastischen Substanzen*). Die erste der angeführten Verfettungsformen entsprach in unseren Versuchen in ihrem morphologischen Bilde völlig den wiederholt mitgeteilten Beschreibungen verschiedener Autoren. Im allgemeinen waren die Verfettungserscheinungen der Leberzellen in den Versuchen von kürzerer Dauer besonders deutlich ausgedrückt, in dem regenerierten Gewebe dagegen traten diese Erscheinungen bei längerer Versuchsdauer wesentlich in den Hintergrund, während die Verfettung der Kupfferschen Sternzellen und des Epithels der kleinen Gallengänge, die in allen Versuchen beobachtet wurde, sich auch hier besonders ausgeprägt äußerte. In der Stärke der Parenchymverfettung der Nieren und des Herzmuskels ist in den einzelnen Versuchen kein besonders scharfer Unterschied bemerkt worden.

Die Verfettung der endothelialen Zellen der Sinusse und der retikulären Zellen der Milz wurde in allen Versuchen mit Ausnahme des zweiten in mehr oder minder starkem Grade beobachtet. Es gelang nicht, irgendeine Gesetzmäßigkeit im Sinne der Abhängigkeit dieser Erscheinung von der Versuchsdauer festzustellen. Wie oben erwähnt, zeigte im 8. und 10. Versuch das Lungengewebe ein bemerkenswertes mikroskopisches Bild: Im ersten (8.) von diesen Fällen sah man größtenteils in der Lichtung der Alveolen des normalen Lungengewebes eine ziemlich bedeutende Menge von Makrophagen, deren Protoplasma mit kleinen Fetttröpfchen angefüllt war. Im zweiten (10.) Falle fand sich

*) Da mir in allen Versuchen das Sonnenblumenöl als Lösungsmittel für Phosphor diente, so habe ich in 2 Kontrollversuchen Kaninchen mit den entsprechenden Mengen (6 ccm täglich) von diesem Öl allein gefüttert. Jedoch gelang es mir nicht, bei diesen Tieren Fettablagerungen in den Organen, auch nicht in der Milzkapsel und den Trabekeln zu erzeugen.

in einem kleinen pneumonischen Herd ein großer Fettgehalt, das Fett imbibierte das in den Alveolen geronnene Exsudat und fand sich auch in den Makrophagen, die im entzündeten Abschnitt in großer Menge vorhanden waren.

Den Ablagerungsprozeß der Fettsubstanzen in den interstitiellen Geweben gelang es mir vorzugsweise in den Versuchen mit lange dauernder Vergiftung zu vermerken. *Die Verfettung der Kapsel und der Trabekel der Milz wurde in drei Fällen notiert.* Das Fett häufte sich dabei in der interstitiellen Substanz, an den Fasern der innersten Schicht der Kapsel und in den äußeren Schichten der Trabekel an, wobei es einzelne Anhäufungen an den Stellen des Überganges der Trabekel in die Kapsel bildete (s. Abb. 1). Ebenso beobachteten wir die Verfettung der inneren Schicht der Leberkapsel in Form von einzelnen Herden im 7. Versuch (Abb. 2). Endlich erzielte ich in einem Fall (10.) die Verfettung der kleinen Arterien der Milz mit vorzugsweiser Fettablagerung in der äußeren Wandschicht (Abb. 3).

Somit kommt neben der schon längst beschriebenen Verfettung parenchymatöser Organe bei dem durch die Phosphorintoxikation (besonders bei länger dauernder) erzeugten Fetttransport — wenn auch in geringerem Grade — eine Ablagerung der Fettsubstanzen in dem interstitiellen Gewebe zustande. Die Anhäufung des Fettes erreicht freilich in dem interstitiellen Gewebe bei der exogenen Lipämie bedeutend größere Dimensionen. Es gelang mir nicht, bei Fetttransport auf dem Boden der Phosphorvergiftung solche Erscheinungen, wie z. B. die Aortaverfettung, zu erzeugen, welche sich bei Kaninchen bei scharf ausgeprägter Lipämie resp. Lipcholesterinämie exogenen Ursprungs entwickeln. Nichtsdestoweniger kann man behaupten, daß jene Form der Verfettung, welche als Verfettung der paraplastischen Substanzen bezeichnet werden kann, auch bei dem endogenen Transport durchaus möglich erscheint*). Dieser Beobachtung können wir auch den Umstand parallel stellen, daß die Verfettung des retikulo-endothelialen Apparates sowohl bei der exogenen als auch bei der endogenen Lipämie zustande kommt.

Um nachzuprüfen, inwieweit die beschriebenen Verfettungsscheinungen bei anderen Vergiftungen stattfinden, wurden von mir Versuche mit der Intoxikation der Kaninchen mit dem Diphtherietoxin angestellt, bei dessen Einführung bekanntlich die Erscheinungen der Verfettung parenchymatöser Organe gleichfalls sehr ausgeprägt sind (*Anitschkow, Tanaka, Baily u. a.*).

Es schien um so mehr verlockend, derartige Versuche anzustellen, als es *Baily* gelungen war, bei der Diphtherieintoxikation an Kaninchen Veränderungen der Aorta und der anderen Arterien zu erhalten, denen

*) Siehe hierzu die Ausführungen von *W. Hueck* in seinem Referat über den Cholesterinstoffwechsel (Verhandl. d. dtsc. pathol. Ges. 20. Tag. 1925).

er den Namen „Arteriosklerose“ beilegt. Diese Veränderungen bestanden in einer diffusen Veränderung der gesamten Aorta, welche sich in Fettdegeneration und einer weitgehenden Nekrose der glatten Muskulatur in der Media äußerte. Ob bei der Diphtherieintoxikation eine für die Atherosklerose charakteristische Verfettung der interstitiellen Substanz zustande kommt, kann nicht als endgültig festgestellt gelten.

Ich habe mit dem Diphtherietoxin vier Versuche ausgeführt. Das Gift wurde Kaninchen unter die Rückenhaut eingespritzt. Die Versuchsanordnung ist aus der beigefügten Tabelle ersichtlich; die Methodik der mikroskopischen Untersuchung war dieselbe wie in den Versuchen mit der Phosphorvergiftung.

Tabelle.

N. des Versuchs	Gewicht des Kaninchens bei Beginn	Gewicht des Kaninchens am Schluß	Versuchsdauer	Menge des eingeführten Toxins
11	2180	2000	2 Tage	1,0 auf einmal
12	2550	2350	2 Tage	1,0 auf einmal
13	2100	1870	8 Tage	0,2 in zwei Portionen zu 0,1
14	1980	1680	10 Tage	0,1 auf einmal

Bei der mikroskopischen Untersuchung sind in allen angeführten Versuchen keine Veränderungen in der Aorta vorgefunden. Die Verfettungsscheinungen parenchymatöser Bestandteile der Leber, der Nieren und des Herzmuskels waren stark ausgeprägt. Die Verfettung der Milzpulpa war sehr schwach ausgeprägt, die Kapsel und die Trabekel enthielten gar kein Fett. Erscheinungen der Verfettung der interstitiellen Substanzen gelang es in diesen Versuchen nicht zu bemerken. Die Verfettung der Zellen des retikulo-endothelialen Apparates (*Kupffer*-sche Sternzellen und die Endothelzellen der Milzsinus) war bedeutend schwächer ausgeprägt als in den Versuchen mit der Phosphorvergiftung. Veränderungen der Aorta, wie sie *Baily* beschrieben hat, gelang es mir nicht zu beobachten. Freilich waren meine Versuche von kürzerer Dauer, aber nach der Verfettung der parenchymatösen Organe zu urteilen, war der Fetttransport ein sehr beträchtlicher. Das fast völlige Fehlen der Verfettung des interstitiellen Gewebes in diesen Versuchen nähert sie der ersten Gruppe (1—6) meiner (kurzfristigen) Versuche mit der Phosphorvergiftung.

Wenn wir bei dem stark ausgeprägten Fetttransport, der in unseren Versuchen durch Anwendung giftiger Stoffe und bei der nachfolgenden beträchtlichen Ablagerung der Fettsubstanzen in den Organen nur in wenigen Fällen, in der Regel bei länger dauernder Lipämie, eine Verfettung des interstitiellen Gewebes fanden, erscheinen uns die Ergebnisse der Versuche von *Oswald Loeb* höchst merkwürdig. Dieser Autor erhielt bei der Intoxikation mit Milchsäure Atherosklerose bei Kaninchen und Hunden, d. h. wie man das annehmen müßte, eine Ver-

fettung der Arterienwandungen endogenen Ursprungs. Freilich fand *Loeb* nur bei Hunden Veränderungen, die sich in der Intima lokalisierten und eine große Ähnlichkeit mit der menschlichen „Arteriosklerose“ darstellten, nur mit einer stärkeren Wucherung des Bindegewebes und weniger stark ausgeprägtem degenerativen Prozeß; bei Kaninchen aber zeigten die Veränderungen den Charakter der Sklerose vom Adrenalin-typus. Beim Fehlen der genauen Beschreibung der von *Loeb* gefundenen histologischen Bilder der Veränderungen erscheint seine kategorische Behauptung, daß er bei Fütterung von Kaninchen und Hunden mit Milchsäure der Atherosklerose beim Menschen analoge Aortaveränderung erhalten habe, um so merkwürdiger, da gerade bei Kaninchen und nicht bei Hunden bei der Einführung von Lipoiden eine echte Atherosklerose erzeugt wird. Was die eben erwähnte „Arteriosklerose“ bei Hunden in den Fällen von *Oswald Loeb* anbelangt, so kann man annehmen, daß er wohl Veränderungen in der Aorta von demselben Charakter und Ursprung gefunden hat, die *Krause* und *Zinserling* beschrieben haben.

In der vor kurzem erschienenen Arbeit von *Steinitz*, welcher den Cholesteringehalt (sowie den Gehalt von Eiweiß, NaCl und Zucker) im Blute bei Fütterung der Kaninchen mit Milchsäuresalzen untersucht hatte, werden negative Ergebnisse angeführt sowohl hinsichtlich atherosklerotischer Veränderungen in der Aorta (bei einem von drei Kaninchen Sklerose vom spontanen Typus) als auch hinsichtlich irgendwie beträchtlicher Schwankungen des Cholesteringehaltes im Blute.

Mit Fütterung von Kaninchen mit Milchsäure habe ich 8 Versuche angestellt*). Die Milchsäure wurde in 10—20% Lösung mittels der Magensonde eingeführt. Die mikroskopische Untersuchungsmethodik war dieselbe wie in den vorhergehenden Versuchen. Die Versuchsanordnung und die erhaltenen Ergebnisse sind aus den folgenden kurzen Protokollen ersichtlich.

Versuch 15. Gewicht des Kaninchens bei Beginn 1700 g am Schluß des Versuchs 1570 g. Im Laufe von 21 Tagen wurden in 15 Portionen in 10% Lösung zu 0,2—0,5, im ganzen 5,1 konzentrierter Milchsäure eingeführt. Am 22. Tage wurde das Tier getötet. Keine makroskopischen noch mikroskopischen Veränderungen in der Aorta.

Versuch 16. Gewicht des Kaninchens 1650—1660 g. Im Laufe von 26 Tagen täglich zu 0,5, im ganzen 13,0 g Natrii lactici in der oben angeführten Verdünnung eingeführt. Am 26. Tage getötet. In der Aorta sind auch mikroskopisch gar keine Veränderungen vorgefunden.

Versuch 17. Einem Kaninchen (1550—1370 g) sind durch die Sonde in 32 Portionen zu 0,2—0,5, im ganzen 19,9 Milchsäure eingeführt. Am 44. Tage nach Beginn des Versuchs getötet. Fehlen irgendwelcher Veränderungen in der Aorta, mit Ausnahme freilich einer gewissen Lockerung der Media an einigen Stellen, d. h. eines Breiterwerdens der Zwischenräume zwischen den Fasern.

Versuch 18. Kaninchen, 1850—1735 g, in 31 Portionen zu 0,2—0,5, im ganzen 26,8 Milchsäure eingeführt. Am 62. Versuchstage getötet. In der Aorta sind weder makro-, noch mikroskopische Veränderungen gefunden.

*) Darüber hat Prof. N. Anitschkow auf der 1. allrussischen Pathologentagung zu Leningrad 1923 mitgeteilt.

Versuch 19. Kaninchen, Gewicht 1500—1420 g, in 70 Portionen zu 0,2—0,5 bis 1,0—2,0, im ganzen 86,9 Milchsäure eingeführt. Am 72. Versuchstage getötet. In der Brustaorta sind kleine verdünnte harte Wandstellen vorhanden, welche mikroskopisch das typische Bild der sog. Adrenalinsklerose der Kaninchenaorta zeigen (Nekrose und Calcination der Media, Fehlen der Lipoidablagerung in der Intima).

Versuch 20. Kaninchen, Gewicht 1600—1500 g, in 57 Portionen zu 0,2—0,5 bis 1,0—2,0, im ganzen 104,9 g Milchsäure eingeführt. Am 82. Versuchstage getötet.

Versuch 21. Kaninchen, wiegt 1520—1585 g, in 37 Portionen zu 0,5—2,0, im ganzen 107,0 Natrii lactici eingeführt. Am 80. Versuchstage getötet.

Versuch 22. Kaninchen, wiegt 1600—1720 g, in 37 Portionen zu 0,5—2,0, im ganzen 119,5 Natrii lactici eingeführt. Am 82. Versuchstag getötet.

In den letzten 3 Versuchen sind weder makroskopische noch mikroskopische Veränderungen in der Aorta gefunden.

Somit beobachtete ich in der Mehrzahl dieser Versuche keine Veränderungen in der Aorta. Die in Versuch 17 vermerkte „Lockierung“ der Media der Aorta ist wohl kaum in irgendwelche Abhängigkeit von der Fütterung mit Milchsäure zu stellen, da in den länger dauernden Versuchen derartige Veränderungen nicht festgestellt sind. Die im Versuch 19 gefundenen Veränderungen der „Adrenalinsklerose“ können auch nicht mit der angewandten Fütterung in Zusammenhang gestellt werden. Diese Veränderungen kamen nämlich in meinen anderen Versuchen, selbst von größerer Dauer, nicht vor, außerdem begegnet man ihnen bei normalen Laboratoriumskaninchen, welche keine Milchsäure erhalten. Daher sind die Aortaveränderungen im vorliegenden Fall als spontan anzusehen. Als Ergebnis der angeführten Versuche kommen wir zum Schluß, daß die Fütterung der Kaninchen mit Milchsäure bei ihnen keine atherosklerotischen Veränderungen in der Aorta erzeugt.

Fassen wir die Ergebnisse der drei Versuchsgruppen zusammen, so kommen wir zu folgenden Schlüssen:

1. Bei der Vergiftung der Kaninchen mit Phosphor und hierdurch hervorgerufenem Fetttransport kommt nicht allein die Verfettung der parenchymatösen Bestandteile, sondern auch der interstitiellen Substanzen, freilich in geringem Maße, zustande. Der Verfettung fallen die Kapsel und die Trabekel der Milz, die Leberkapsel und die kleinen Milzarterien anheim. Veränderungen in der Aorta wurden dabei nicht beobachtet.

2. Bei der Diphtherieintoxikation konnte von mir die Verfettung der interstitiellen Substanzen nicht beobachtet werden, auch nicht der Milzkapsel und der Wandungen der kleinen Milzarterien. Veränderungen in der Aorta waren auch nicht vorhanden.

3. Endlich erzeugt die lange dauernde Vergiftung mit Milchsäure gar keine Veränderungen in den Gefäßen und führt zu keiner Fettablagerung in den interstitiellen Substanzen.

4. Bei der Besprechung der Frage nach der Verfettung interstitieller Substanzen muß man die Möglichkeit ihrer Entstehung auf dem Boden

des endogenen Fetttransports unter dem Einflusse von Intoxikationen in Betracht ziehen.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ Anitschkow, N., Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **56**, 379; **57**, 201; 1913; **59**, 306. 1914. — ²⁾ Anitschkow, N., Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **211**, 193. 1913 u. **249**, 73. 1924. — ³⁾ Anitschkow, N., Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **70**, 265. 1922. — ⁴⁾ Anitschkow, N., Verhandl. d. dtsc. pathol. Ges. **20**. 1925. — ⁵⁾ Baily, C. H., Journ. of exp. med. **25**, 115. 1917. — ⁶⁾ Boinet und Romary, Arch. de med. exp. **26**. 1902. — ⁷⁾ Chalatow, S., Anisotrope Verfettung. Fischer: Jena 1922. — ⁸⁾ Gilbert und Lion, Arch. de med. exp. **28**. 1904. — ⁹⁾ Krause, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **71**, 213. 1923. — ¹⁰⁾ Kusunocki, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **59**, 564. 1914. — ¹¹⁾ Loeb, Osw., Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 38. 1913. — ¹²⁾ Lubarsch, O., Verhandl. d. dtsc. pathol. Ges. **14**, 123. 1910. — ¹³⁾ Martius, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **5**, 3. 1910. — ¹⁴⁾ Okuneff, N., Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **71**, 99. 1922. — ¹⁵⁾ Saltykow, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **43**, 147. 1909 und **75**, 415. 1913. — ¹⁶⁾ Saltykow, Verhandl. d. dtsc. pathol. Ges. **14**, 119. 1910. — ¹⁷⁾ Steinitz, H., Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **44**, 757. 1925. — ¹⁸⁾ Tanaka, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **207**, 112. 1912. — ¹⁹⁾ Versé, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **63**, 789. 1916. — ²⁰⁾ Wacker und Hueck, Münch. med. Wochenschr. Nr. 38, 1913. — ²¹⁾ Zinserling, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **71**, 292. 1923. — ²²⁾ Zinserling und Krinitzky, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **252**, 177. 1924. — ²³⁾ Zinserling, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **256**, H. I. 1925.