

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin.
Direktor: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. O. Lubarsch.)

Vergleichende Fettgewebsuntersuchungen bei Feten und Säuglingen.

Von

Dr. G. L. Derman.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. Dezember 1925.)

Trotz mannigfacher Arbeiten über Entwicklung und Bau des Fettgewebes sind doch zwei Punkte wenig beachtet worden, die einige Bedeutung besitzen, nämlich 1. welche Fettstoffe die Fettzellen ausfüllen und 2. ob die Fettgewebeslager der verschiedenen Orte (Unterhaut, Subserosa und Submucosa) den gleichen Bau besitzen und die gleichen Fettstoffe enthalten. Im allgemeinen wird es für sicher gehalten, daß in den Fettzellen ausschließlich Neutralfette — wie Triglyceride der Stearin-Palmitin- und Oleinsäure — vorhanden sind. Aber systematische Untersuchungen unter Verwendung der neuen in der Pathologie so reichlich zur Anwendung gelangenden Methoden zur Untersuchung der Neutralfette, Cholesterinester, Phosphatide, Fettsäuren, Fettseifen usw. liegen meines Wissens nicht vor.

Zwar findet man Angaben über den feineren Bau des Fettgewebes. So erwähnen z. B. *Dunin-Karwicka* und *Kleeberg*, daß man beim Kinde viel auskrystallisiertes Fettgewebe findet. *Aschoff* weist darauf hin, daß die Konsistenz des Fettgewebes je nach der Art der Fettsäuren verschieden ist und daß es beim Neugeborenen leichter krystallisierbar, als beim Erwachsenen ist, da beim Neugeborenen die höheren Fettsäuren vorherrschen.

Dagegen fehlen, wie schon erwähnt, Untersuchungen über die besondere Art der in den Fettzellen vorkommenden Fettstoffe, sowie Vergleiche über die Beschaffenheit des Fettgewebes an verschiedenen Stellen des Körpers. Auf Vorschlag von Geh.-Rat Prof. Dr. O. Lubarsch beschäftigte ich mich mit diesen Fragen und untersuchte zunächst das Fettgewebe von Totgeburten (ausgetragener Kinder und Frühgeburten) und

Säuglingen. Ich beschränkte mich zunächst hierauf, um etwaige Beeinflussung durch verschiedene und verwickeltere Ernährungsweise auszuschalten.

Material und Methodik. Zwecks Untersuchung der Struktur des Fettgewebes wurden einer jeden Leiche Stückchen aus dem Fettdepot entnommen: 1. aus dem Unterhautfettgewebe der Regio glutea zusammen mit der epithelialen Hautschicht und den tiefer liegenden Muskelschichten; 2. aus der Nierenfettkapsel, und 3. aus dem die Nebenniere umgebenden Fettgewebe. Im ganzen wurden von mir 50 Fälle in verschiedenem Alter untersucht. Gelatine-Einbettung, Gefrierschnitte; Färbung mit Hämalalaun (zum Studium der Anisotropie), Sudan-Hämalalaun und Nilblausulfat (Neutralfette), nach *Fischler* (freie Fettsäuren), nach *Smith-Dietrich* (Phosphatide), nach *Ciaccio* (Lipoide im engeren Sinne). Die Resultate der Fettfärbung habe ich nach der Farbtönung angegeben, welche die speziellen Methoden für Lipoidfärbung ergeben und welche aus der diesbezüglichen Literatur bekannt sind.

Zur besseren Übersicht wurde das gesamte Material nach dem Alter der Kinder künstlich in folgende 7 Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe umfaßte totgeborene Kinder (13 Fälle), die zweite — Kinder, die weniger als 1 Tag lebten (5 Fälle), die dritte — Kinder bis zu 1 Woche (5 Fälle), die vierte solche, die weniger als 1 Monat lebten (8 Fälle), die fünfte solche, die 1 bis einschließlich 3 Monate lebten (10 Fälle), die sechste von 4 bis einschließlich 6 Monaten (6 Fälle) und die siebente von 7 bis 9 Monaten einschließlich (3 Fälle).

Bei *mikroskopischer* Untersuchung der aus den Leichen Totgeborener gewonnenen Präparate (Gruppe I) erinnert das Fettgewebe nach Form und Größe der Zellen bereits oft an das Gewebe Erwachsener. Jedoch sieht man schon im Unterhautfettgewebe, öfter in der Nieren- und Nebennierenfettkapsel, die nicht volle Entwicklung der Zellen mit gut ausgebildetem, mitunter netzartigem Protoplasma und rundem, zentral gelegenem Kern. Dabei zeigt das Fettgewebe im Nieren- und Nebennierengebiet seine charakteristische Form in Gestalt von isolierten Lappchen, welche im Bindegewebe liegen und von ihm umgeben sind.

Die Form und die Größe der Fetttropfen lassen sich besonders gut bei der Sudanfärbung erkennen. Ich beobachtete fast regelmäßig im Unterhautfettgewebe große Fetttropfen, welche durch Sudan scharlachrot, seltener orangerot gefärbt waren. Selten fanden sich hier mittelgroße und kleine Tropfen, welche ebenfalls die angegebene Färbung annahmen. Um die Schweißdrüsen herum waren die Fetttropfen fast ständig von geringerer Größe. In der Nieren- und Nebennierengegend bestand das durch Sudan rot gefärbte Fettgewebe am häufigsten aus verschiedenen großen Tropfen, die ohne eine irgendwie bemerkbare Regelmäßigkeit durcheinander lagen.

Bei der Nilblausulfatfärbung konnte man nur selten sehen, daß die durch Sudan sich rot färbenden Tropfen eine starke Rosafärbung annahmen. Fast regelmäßig wiesen die Fettzellen und auch einzelne Fettlappchen eine Mischung entweder von 2 Farben (rosa und lila in verschiedenen Tönungen), oder von 3 Farben (rosa, lila und blau, ebenfalls in verschiedenen Tönungen auf). Die um die Schweißdrüsen herum liegenden Zellen nahmen am häufigsten Lilafärbung an. (Abb. 1.)

Die Bestimmung der Fettsäuren nach der Fischlerschen Methode hatte bei Totgeborenen verschiedenartige Ergebnisse. Bei unseren Fällen stellen wir fest:

im Unterhautfettgewebe 30% schwach positiv und 70% negativ; in der Nierenfettkapsel 25% positiv, 75% negativ, in der Nebennierenfettkapsel ebenfalls 30% positiv und 70% negativ waren. Die Smith-Dietrichsche Methode zur Phosphatidbestimmung im Fettgewebe hatte in den meisten Fällen (etwa 75%) ein nach der Stärke der Färbung verschiedenes positives Ergebnis.

Die stark ausgeprägte starke Schwarzfärbung (stark positives Resultat) wurde in anderen Fällen von einer weniger starken und nicht in allen Zellen gleich gut ausgeprägten, etwas dunklen Färbung abgelöst. Die Färbung nach *Ciaccio* gab in allen Fällen ausnahmslos ein negatives Resultat.

Was nun die Anisotropie anbetrifft, so gab das aus verschiedenen Fettdepots entnommene Fettgewebe der Totgeborenen in allen Fällen ausnahmslos ein positives Ergebnis, wobei das Vermögen der doppelten Lichtbrechung sowohl im Zentrum, als auch an der Peripherie der Zellen scharf ausgeprägt war.

Das Fettgewebe der Totgeburten zeichnet sich durch starke Anisotropie aus, wird durch Sudan rötlich oder gelblichrot gefärbt; durch Nilblausulfat nimmt es meist eine Mischfärbung (rosa, lila, blau) an. Die Färbung nach *Smith-Dietrich* fällt in den allermeisten Fällen positiv aus, die nach *Fischler* ist dagegen nur in einem unbedeutenden Prozentsatz der Fälle positiv.

Bevor wir hieraus Schlüsse ziehen, seien einige Bemerkungen gemacht über das, was aus dem Ausfall der verschiedenen Färbungen auf die chemische Natur der Stoffe geschlossen werden darf.

Kutschera-Aichbergen hat neuerdings die Gruppe der Lipide in 4 Untergruppen eingeteilt: 1. Glycerinester (Glycerin + Fettsäure); 2. Cholesterinester (Cholesterin + Fettsäure); 3. Phosphatide: a) ungesättigte (organ. Basen + Glycerinphosphorsäure + Fettsäuren); b) gesättigte (organ. Basen + Phosphorsäure + Fettsäuren. 4. Cerebroside-Sphingogalaktoside (organ. Base + Galaktose + Fettsäuren) und er hat weiter nachgewiesen, daß im tierischen und menschlichen Körper diese verschiedenen Stoffe meist nicht rein, sondern in Gemischen vorhanden sind. Er hat weiter gezeigt, daß nur die primär azetonlöslichen Lipide einer morphologischen Darstellung zugänglich sind und daß die Phosphatide nach *Smith-Dietrich* dargestellt werden können. Hinsichtlich der Nilblausulfatfärbung ist eine so scharfe chemische Trennung nach

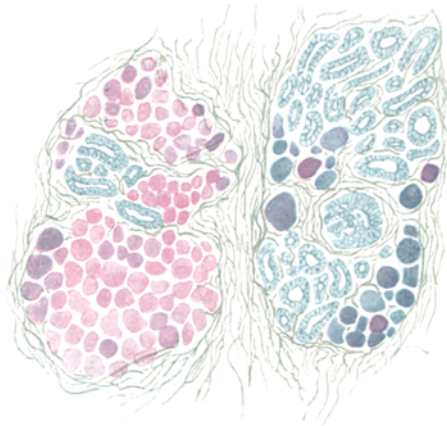


Abb. 1. Schnitt durch die Haut des Gefäßes eines totgeborenen Kindes. Nilblausulfat. (Leitz, Obj. 4, Ok. 2.)

Von den um die Schweißdrüsenknäuel herumliegenden Fettzellengruppen ist nur die kleine mittlere, auf der linken Seite des Präparates befindliche, ausgesprochen rosa gefärbt; die übrigen zeigen einen violett-rötlichen bis rötlich-violetten Farbenton. Auf der rechten Seite herrscht der blauviolette bis blaue Ton entschieden vor.

den verschieden dabei auftretenden Farbentönen, wie sie ursprünglich angenommen wurde, nicht möglich und es läßt sich nur feststellen, daß bei reiner Rosafärbung Neutralfette und bei den Mischfärbungen Gemische mit Cholesterinestern und Phosphatiden vorhanden sein müssen. Darnach würden wir auf Grund unserer Befunde die chemische Natur der im Fettgewebe Totgeborener vorhandene „Lipoid“ folgendermaßen hinstellen müssen:

Hieraus ist zu ersehen, daß das Fettgewebe der Totgeborenen chemisch nicht nur Neutralfette, sondern auch Cholesterinester und Phosphatide enthält, dem auch unbedeutende Mengen von Fettsäuren beigemischt zu sein scheinen. Eigenartig ist, daß eine Übereinstimmung zwischen der Färbung nach *Smith-Dietrich* und *Ciaccio* nicht besteht.

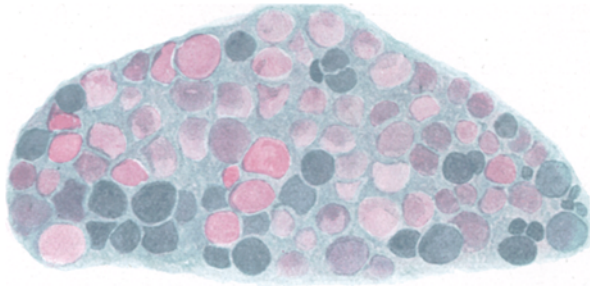


Abb. 2. Läppchen aus Nierenfettkapsel eines 2 Tage alten Knaben. Nilblausulfatfärbung. (Leitz, Obj. 6, Ok. 3.)

Zwischen rosagefärbten Zellen finden sich auch rötlichviolett und blaugefärbte.

Die 2. Gruppe unserer Fälle (im Alter von 10 Min. bis 23 Stunden) liefert uns ein annähernd entsprechendes Strukturbild des Fettgewebes. Diese Analogie tritt besonders deutlich bei der Sudan-Hämalaun-Färbung hervor. Auch bei der Nilblausulfatfärbung findet man zwischen den rosagefärbten Zellen ebenfalls lilagefärbte. Diese treten entweder einzeln auf oder eine ganze Gruppe von Fettzellen resp. ein Fettläppchen hat eine Lilatönung angenommen. (Abb. 2). Es sei erwähnt, daß die Färbung nach *Smith-Dietrich* in der Nieren- und Nebennierenfettkapsel in allen Fällen ein positives Ergebnis von verschiedener Stärke hatte, während die Fischlersche Reaktion ebenfalls in allen Fällen negativ ausfällt. Nur in 2 Fällen nach *Smith-Dietrich* war das Ergebnis auch im Unterhautfettgewebe negativ. Auch hier, wie in der 1. Gruppe, liefert die Methode von *Ciaccio* in allen Fällen ausnahmslos ein negatives Resultat. Bei der Doppelbrechung treten die Kreuzfiguren in fast allen Zellen auf, sowohl in ihren peripheren als auch in den zentralen Teilen.

Wir können also feststellen, daß das Fettgewebe dieser Gruppe ebenfalls stark anisotrop ist, durch Sudan rötlich oder gelblich-rötlich, durch Nilblausulfat gemischt gefärbt wird. Nach *Smith-Dietrich* erhält man ein positives Ergebnis, nach *Fischler* — ein negatives. Auf Grund dieser Befunde müssen wir annehmen, daß das Fettgewebe dieser Gruppe Neutralfette, Cholesterinestern und Phosphatiden enthält.

Die nächste (III.) Gruppe umfaßt 5 Fälle im Alter unter 1 Woche. Die morphologische Struktur der Fettzellen an verschiedenen Orten des Körpers, das Verhalten gegenüber dem polarisierten Lichtstrahl, dem Sudan und dem Nilblausulfat ist hier dasselbe geblieben wie in den Gruppen I und II. Etwas eigenartig ist das Verhalten gegenüber der Färbung nach *Smith-Dietrich* und nach *Fischler*. Die Methode von *Smith-Dietrich* hatte nur in einem Falle eines 4 Tage alten Kindes ein negatives Ergebnis, in allen anderen Fällen fiel es in verschiedenem Grade positiv aus. Bei Anwendung der Fischlerschen Methode waren hingegen die Ergebnisse äußerst bunt, und zwar waren sie in 2 Fällen im Unterhautgewebe, in 2 Fällen der Nierenfettkapsel und in einem Falle der Nebennierenfettkapsel in verschiedenem Grade positiv. Auch die Methode von *Ciaccio* hat in sämtlichen Fällen ein negatives Ergebnis.

Somit steht das Fettgewebe dieser Gruppe dem der ersten Gruppe näher, da es außer Neutralfetten, Cholesterinestern und Phosphatiden auch eine gewisse, offenbar unbedeutende Menge Fettsäuren enthält.

Die folgende Gruppe der Neugeborenen unter 1 Monat umfaßt 8 Individuen. Form der Fettzellen und Verhalten des Fettgewebes der verschiedenen Körperteile gegen Sudan und Nilblausulfat bleiben dieselben. Was die Bestimmung der Fettsäuren nach *Fischler* anbelangt, so fiel die Reaktion deutlich negativ aus (Ausnahme: ein schwach positiver Fall). Ein anderes Bild liefert uns die Reaktion von *Smith-Dietrich*: von den 8 Fällen war hier das Ergebnis negativ in der Haut in 1 Falle, in der Nierenfettkapsel in 2 Fällen und in der Nebennierenfettkapsel nur in 1 Falle. Die Methode von *Ciaccio* hatte hier in sämtlichen Fällen ein negatives Ergebnis. Das Vermögen der doppelten Lichtbrechung ist auch hier vorhanden, jedoch macht sich hier bereits eine Neigung zur Verminderung der Anisotropie in den Fettzellen bemerkbar: eine unbedeutende Gruppe von Zellen des Fettgewebes weist diese Eigenschaft überhaupt nicht auf, in anderen Zellen werden die Figuren der Doppelbrechung lediglich an den Rändern der Zelle beobachtet.

Diese Gruppe unterscheidet sich also von den bereits besprochenen Gruppen durch das Verhalten des Fettgewebes gegen die Reaktion von *Smith-Dietrich*; es kommen hier, wenn auch selten, so doch Fälle des negativen Ausfalles der Reaktion vor. Im ganzen besteht also das Fettgewebe dieser Gruppe chemisch, neben Neutralfetten und Cholesterinestern, auch aus Phosphatiden, welche jedoch mitunter fehlen.

Die fünfte Gruppe umfaßt 10 Fälle im Alter von 1 bis einschließlich 3 Knoten. Wenn die Sudanfärbung noch dieselben spezifischen Eigentümlichkeiten in Erscheinung treten läßt, wie in den vorher besprochenen Gruppen, so sind die metachromatischen Erscheinungen bereits bei der Nilblausulfatfärbung lediglich auf die Rosafärbung des Unterhautfettgewebes beschränkt. Weder Mischfarben noch kombinierte Farbtöne werden hier beobachtet. Nierenfettkapsel und Nebennierenfettkapsel weisen dagegen noch stellenweise einen gemischten Farbton auf, jedoch

ist auch in diesen Abschnitten die Zahl der ausschließlich in einen rein rosa Ton gefärbten Fälle stark erhöht. Die *Fischlersche* Methode hatte in allen Fällen ein negatives Ergebnis. Die Methode von *Smith-Dietrich* fällt gewöhnlich negativ aus. Die Methode von *Ciaccio* liefert auch in dieser Gruppe stets ein negatives Ergebnis. Auch das Verhalten in polarisierten Licht ist hier insofern etwas verändert, als das Vermögen der Doppelbrechung etwas abzunehmen beginnt und die Anisotropie in etwa 60% der Fälle in dieser Gruppe mäßig und schwach ausgeprägt ist. In diesen Fällen ist die Doppelbrechung mehr an der Peripherie der Zelle erhalten geblieben und wird bei weitem nicht in allen Zellen beobachtet.

Somit unterscheidet sich diese Gruppe bereits stark von den vier vorhergehenden, und zwar bezieht sich der Gegensatz hauptsächlich auf den verschiedenen Ausfall der Färbungen nach *Fischler* und *Smith-Dietrich*. Das Fettgewebe dieser Gruppe ist dadurch ausgezeichnet, daß die Neutralfette vorherrschen und das daneben nur noch Cholesterinester vorhanden sind, während die Phosphatide und die Fettsäuren entweder ganz fehlen, oder nur in ganz geringfügigen Mengen vorhanden sind.

Nahe an die 5. Gruppe schließt sich auch die Gruppe 6, welche 6 Fälle von Säuglingen im Alter von 4 bis einschließlich 6 Monaten umfaßt, und die Gruppe 7 (3 Säuglinge im Alter von 7 bis einschließlich 9 Monaten) an. Der Einfachheit halber wollen wir diese zwei Gruppen gemeinsam besprechen. Das Verhalten zum Sudan ist in sämtlichen Fällen dieser zwei letzten Gruppen genau dasselbe wie auch in allen vorhergehenden. Was aber das Nilblausulfat anbetrifft, so trat hier in sämtlichen Fällen der Färbung des Unterhautfettgewebes und der Nierenfettkapsel ein rosa Farbton ohne jegliche lila oder hellblaue Beimischung auf. Eine Ausnahme stellte nur ein Fall eines 5 Monate alten Kindes mit Atresia aortae dar, bei dem der unentwickelte Typ des Fettgewebes mit Fehlen der Erscheinungen der Doppelbrechung beibehalten geblieben ist. In diesem Falle ist das Zellplasma vorwiegend hellblau gefärbt, stellenweise sind noch lila Farbtöne in den Fettzellen erhalten. Die Färbung des Fettgewebes nach *Fischler* fiel in allen Fällen negativ aus.

Das Verhalten zur Methode von *Smith-Dietrich* ist in fast allen Fällen negativ. Eine Ausnahme bilden nur 3 Fälle, in denen die Reaktion in der Nieren- und Nebennierenfettkapsel schwach bis ziemlich stark positiv ausgeprägt ist. Die Methode von *Ciaccio* hatte auch in den Gruppen 6 und 7 stets ein negatives Ergebnis. Was die anisotropen Eigenschaften anbetrifft, so treten sie in allen Fällen auf und sind mehr oder weniger stark an der Zellperipherie ausgeprägt. Eine Ausnahme bildet das soeben erwähnte 5 Monate alte Kind mit angeborener Atresia aortae. Es ist dies der einzige Fall, in dem wir ein Fehlen der

Doppelbrechung beobachteten. Ob dies mit dem angeborenen Fehler eines wichtigen Gefäßes oder mit der hinzugekommenen Erkrankung des Darmschlauches (pseudomembranöse Enteritis mit Blutergüssen in die Darmschleimhaut) zusammenhängt, — diese Frage muß zunächst offen gelassen werden.

Fassen wir die histochemischen Befunde zusammen, so müssen wir uns das Fettgewebe dieser 2 letzten Gruppen als aus Neutralfetten und zum Teil Cholesterinestern bestehend vorstellen.

Fassen wir nun die bei der Untersuchung unseren gesamten Materials gewonnenen Ergebnisse zusammen, so sehen wir, daß hier der Aufbau des Fettgewebes ein ganz anderer als bei Erwachsenen ist. Oft zeigt das Fettgewebe in verschiedenen Teilen des Körpers eine schwach ausgeprägte Differenzierung der Zellen; in dem Nieren- und Nebennierenfettgewebe bleibt der nicht ausgereifte Charakter der Zellen erhalten. Im Unterhautfettgewebe tritt die Reifung der Zellen etwas früher hervor, nur um die Schweißdrüsen herum erhält sich der fetale Charakter der Fettzellen etwas länger. Jedoch lassen sich bei eingehenderem Studium bereits in unseren Fällen auf Grund des Verhaltens des Fettgewebes zu spezifischen färbereischen Reagentien 2 oder besser 3 Entwicklungsperioden der chemischen Struktur des Fettgewebes beobachten. Die erste Periode ist durch das Vorhandensein von Neutralfetten, Cholesterinestern, Phosphatiden und einer gewissen Menge Fettsäuren charakterisiert und läßt sich entweder bei totgeborenen Feten oder bei Neugeborenen im Alter unter 1 Woche beobachten. Die zweite Periode, bei welcher das Fettgewebe aus Neutralfetten und Cholesterinestern besteht, die Phosphatide aber entweder vorhanden sind oder fehlen, entspricht dem Alter der Neugeborenen unter 1 Monat. Die dritte Periode endlich, welche alle folgenden Altersstufen bis zu 1 Jahr umfaßt, ist durch das Vorherrschen der Neutralfette bei nur geringem Gehalt am Cholesterinestern gekennzeichnet.

Auf Grund des oben Gesagten können wir zu folgenden Ergebnissen gelangen:

1. In histologischer Hinsicht bestehen Unterschiede zwischen dem Fettgewebe der einzelnen Standorte; so scheint das Fettgewebe der Fettkapseln von Niere und Nebenniere im allgemeinen später auszureifen als das im Unterhautgewebe.

2. Die Fettstoffe in den Fettlagern von Feten, Neugeborenen und Säuglingen bis zum 9. Monat sind nicht einheitlicher Natur: bis zu 1 Monat bestehen sie außer Neutralfetten auch aus Cholesterinestern, Phosphatiden und einer geringen Menge freier Fettsäuren; in späteren Monaten besteht das Fettgewebe der Säuglinge vorwiegend aus Neutralfetten mit geringer Beimengung von Cholesterinestern. In beiden Perioden ist Doppelbrechung stark ausgeprägt.

3. Auch hinsichtlich der chemischen Beschaffenheit der Fettstoffe in den Fettgewebslagern bestehen Unterschiede nach dem Standort, derart, daß sogar eng benachbarte Fettlager (Unterhautfettgewebe und Fettgewebe an die Schweißdrüsen) eine verschiedene Zusammensetzung aufweisen können.

4. Durch krankhafte Vorgänge kann die Zusammensetzung des Fettes in den Fettlagern geändert werden.

Literaturverzeichnis.

¹⁾ *Dietrich, A., und J. Kleeberg*, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. Herausgegeben von *Lubarsch-Ostertag*. II. Abt., II. Teil. 1924. — ²⁾ *Aschoff, L.*, Vorträge über Pathologie. 1925. — ³⁾ *Kutschera-Aichbergen*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **256**.
