

(Aus dem Laboratorium für pathologische Physiologie des Medizinischen Instituts zu Charkow [U. d. S. S. R., Ukraine] — Vorstand: Prof. *M. M. Pawlow* — und aus dem Institut für Laboratoriumsdiagnostik. — Vorstand: Prof. *S. L. Ehrlich*.)

## **Experimentell-morphologische Studien über die Rolle der Lungen, Leber und Milz im Fett- und Lipidstoffwechsel.**

Von

**G. L. Derman und Samuel Leites.**

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. November 1927.)

### *I. Einleitung und Fragestellung.*

Die morphologischen Untersuchungen über das Schicksal von einverleibtem Fett und Lipoiden entwickelten sich hauptsächlich in zwei Richtungen hin: es waren erstens histochemische Untersuchungen von Organen und Geweben auf Fette und Lipide bei chronischer Fütterung der Tiere mit Lipoiden oder lipoidreichen Stoffen, und zweitens Einführungen von mit Sudan oder Scharlachrot gefärbtem Fett mit nachfolgender Prüfung der Gewebe auf ihre Vitalfärbung (*Schmorl, Jakobstahl, M. B. Schmidt, Klinge und Wacker*).

Die Forschung der ersten Gruppe (*Aschoff, Wacker und Hueck, Anitschkow, Chalатов, Kawamura, Versé, Ziegler, Zinserling, Leffkowitz und Rosenberg* u. a.) sind beinahe ausschließlich dem Problem der experimentellen Cholesteatose gewidmet. Es wurde durch eine Reihe von Arbeiten gezeigt, daß bei Pflanzenfressern (Kaninchen) eine langdauernde chronische Fütterung mit cholesterinreichen Substanzen (Cholesterinlösung in Öl, Eidotter) von einer Ablagerung desselben gefolgt wird, die hauptsächlich in Retikuloendothelien der Leber, der Milz, der Lymphknoten und des Knochenmarks, weiter auch in den parenchymatösen Zellen der Leber, der Epithelien der Gallenwege, in der Nebennierenrinde und in den Wandungen der Aorta stattfindet. Bei Omnivora (Ratten, Mäusen) läßt sich eine experimentelle Cholesteatose bedeutend schwerer hervorrufen und nur durch Heranziehung anderer, teilweise toxisch wirkender Substanzen (*Chalатов, Löwenthal, Leffkowitz und Rosenberg*); bei Carnivora (Katzen, Hunden) gelingt es nicht, durch chronische Fütterung mit Cholesterin eine Cholesteatose hervorzurufen.

Schon aus dieser kurzen Schrifttumsübersicht kann man erkennen, daß die Frage nach der experimentellen Cholesteatose nicht genügend verfolgt worden ist, wobei der Mechanismus der Ablagerung und ihre Bedingungen unaufgeklärt geblieben sind. Vor allem wurde nicht mit der Tatsache gerechnet, daß in den Versuchen, auf denen die Lehre von der experimentellen Cholesteatose begründet worden ist, die fett- und lipoidreiche Nahrung für die Pflanzenfresser wie für einige Omnivora (Ratten, Mäuse) nicht physiologisch erscheint; bei den Tieren aber, für die solche Nahrung physiologisch ist, konnte eine Cholesteatose nicht hervorgerufen werden. Sodann erzielten alle Untersucher eine experimentelle Cholesteatose durch Einführung von Cholesterin in Öl oder von Stoffen mit beträchtlichem Phosphatidgehalt (Eidotter), während die Untersuchungen von *Bloor*, *Reicher*, *Iwatsuru*, *S. Leites* ja bewiesen haben, daß die Einführung von Öl *allein* bzw. von Neutralfett oder Phosphatid zur Hypercholesterinämie führt; letzterer Umstand läßt eine unmittelbare Abhängigkeit der Cholesterinablagerung in den Geweben von dem Cholesteringehalt der Nahrung zweifelhaft erscheinen. Ein Gegenstück dazu bilden die Beobachtungen von *Knack*, der festgestellt hat, daß eine Fütterung von Kaninchen mit reinem Cholesterin keine Cholesteatose nach sich zieht. Andererseits haben die Versuche von *Deicke* das Fehlen eines Parallelismus zwischen der Cholesteatose und dem Grad der Hypercholesterinämie gezeigt; auch in einer Reihe pathologischer Zustände des Menschen gibt es keinen Zusammenhang zwischen den beiden Prozessen (wie z. B. bei Lipidnephrose).

Die angeführten Tatsachen liefern einen überzeugenden Beweis dafür, daß die sog. Cholesteatose nicht als Ergebnis einer passiven mechanischen Aufnahme des exogen einverleibten Cholesterins gelten darf, und damit rückt die Frage nach den anderen, das Auftreten des Cholesterins bzw. der anderen Lipide bedingenden Faktoren in bestimmten Zellen heran.

Eine Reihe von Untersuchungen des einen von uns (*S. Leites*\*) haben dargetan, daß die Fette und Lipide des Blutes bei Ernährungs-Lipo-Lipoidämien der Hunde in keiner einfachen unmittelbaren Abhängigkeit zu der Menge und dem Charakter der einverleibten Fette und Lipide stehen, sondern von der Gesamtzahl der Veränderungen bedingt werden, welchen Fette und Lipide bei ihrem Durchgang durch die Gewebe und Organe, teils auch durch Lunge, Leber und Milz, unterworfen werden. Des weiteren wurden bestimmte Wechselbeziehungen festgestellt, die zwischen Fett, Cholesterin und Phosphatiden bestehen, wie im peripheren Blute, so auch im Blute der inneren

\* *S. Leites*, Studien über Fett- und Lipidstoffwechsel. Mitt. I—VII. Biochem. Zeitschr. **184**, **186**, **190**. 1927. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **129**, S. 108. 1928.

Organe, und ihren Ausdruck darin finden, daß Speicherung von Fetten und Lipoiden der einen Art in den Geweben, Mengenveränderungen einer anderen Art dieser Stoffe im abströmenden Blut zur Folge hat. Die erzielten Angaben gestatten den Schluß, daß einige Organe, namentlich Lunge, Leber und Milz, im Fett- und Lipoidstoffwechsels eine wichtige Rolle spielen sowohl im Sinne einer Fett- und Lipoidspeicherung und -spaltung, als auch der Überführung einer Art von Fett- und Lipoidstoffe in die andere. Geht man von diesen Tatsachen aus, so muß die Frage nach den Fett- und Lipoidablagerungen, die bis jetzt fast ausschließlich als passiver Vorgang angesehen wurden, vom Standpunkte einer aktiven Rolle betrachtet werden, die von gewissen Organen in den Prozessen des Fett- und Lipoidstoffwechsels gespielt wird.

Das Ziel vorliegender Untersuchung lag in der Klärung der Beteiligung der Lungen, der Leber und der Milz an den Vorgängen der Speicherung und Umwandlung der exogen einverleibten Fette und Lipide. Die Versuche wurden an Hunden angestellt, d. h. an Tieren, für die eine fett- und lipoidenthaltende Nahrung die gewohnte und physiologische ist.

## II. Methodik und Versuchsanordnung.

Die Versuchshunde wurden enteral und parenteral (intravenös), mit Olivenöl, Oleinsäure (*Kahlbaum*), mit Cholesterin und Lecithin (der Firma *Gehe A.-G.*) belastet. Ein Teil der Hunde wurde entmilzt und einer Blockade des R.-E.-Systems mit Kolloidalsilber und Ferr. oxyd. saccharatum unterworfen. Die Belastung wurde an nüchternen Tieren, 18 Stunden nach der letzten Fütterung, unternommen. Bei der parenteralen Belastung führte man die Oleinsäure in Form einer gleichmäßig dünnen Emulsion ein, deren Teilchen an Größe einen Erythrocyten nicht übertrafen; Cholesterin und Lecithin wurden als kolloidale Lösung einverleibt (Zubereitung nach *Keeser*, *Biochem. Zeitschr.* 154). Bei enteraler Belastung erfolgte die Tötung (Entscheidung) der Tiere nach 5—6 Stunden, und bei parenteraler nach 5—20 Minuten. Lungen-, Leber- und Milzstückchen werden 2—5 Tage lang in 10proz. Formalin fixiert, dann Gefrierschnitte, Färbung mit Hämalaun (zum Studium der Anisotropie), Sudan-Hämalaun, Nilblausulfat, nach *Fischler* und nach *Smith-Dietrich*. Die Ergebnisse der Fettfärbung haben wir nach der Farbtönung angegeben, welche die speziellen Methoden für Lipoidfärbung ergeben und welche aus der diesbezüglichen Literatur bekannt sind (*Kawamura*, *Schmorl*, *Leupold*).

Im ganzen stellten wir an 15 Hunden 15 Versuche an und außerdem noch 2 Vergleichsversuche an den Lungen, der Leber und der Milz normaler Hunde ohne Belastung; diese letzteren erwiesen, daß

bei Hunden normalerweise in den Zellen der Leber und der Milz sich färbend weder Fett noch Lipide entdecken lassen; in den Lungen kommen aber manchmal in Alveolarepithelien Körner vor, die von Sudan orangegelb gefärbt werden.

### III. Versuchsergebnisse.

#### 1. Lungen (Tabelle 1).

Faßt man die in Tabelle 1 angeführten Versuchsergebnisse zusammen, so läßt sich folgendes feststellen:

1. *Oleinsäure*. Vorerst ist zu bemerken, daß bei enteraler und parenteraler Belastung mit Oleinsäure *Fischlers* Reaktion negativ ausfällt, d. h. die einverleibte Oleinsäure als solche in der Lunge nicht vorgefunden wird. Die mikroskopischen Reaktionen mit Sudan und Nilblau (gelblichrote und dunkelviolette Färbung) berechtigen zu der Behauptung, daß die Fettsäuren sich in der Lunge nicht per se, sondern mit Neutralfett, Cholesterin und Phosphatiden gemischt entdecken lassen. Dies bestätigt auch die dabei zu beobachtende positive Reaktion nach *Smith-Dietrich*. Entsprechende Ergebnisse wurden auch beim Vorhandensein einer Embolie aus Oleinsäure in den Lungen gesehen (Hund Nr. 9).

2. *Olivenöl, Neutralfett*. Bei Einführung von Olivenöl per os wird in der Lunge eine Speicherung des Neutralfettes festgestellt (rote Färbung nach Sudan und rosa nach Nilblausulfat). Es ist äußerst bemerkenswert, daß nach vorangegangener Entmilzung und Blockade mit kolloidalem Silber die mikrochemischen Reaktionen bei Belastung mit Olivenöl ein anderes Ergebnis liefern, als es bei normalen Hunden der Fall ist: nämlich eine violette Färbung nach Nilblausulfat und eine gelblichrote nach Sudan; *Fischlers* und *Smith-Dietrichs* Reaktionen sowie Anisotropie sind positiv. Diese Tatsachen beweisen, daß unter solchen Bedingungen nach Belastung mit Olivenöl in der Lunge nicht nur Neutralfett (wie bei normalen Hunden), sondern auch Cholesterin, Cholesterinester, Phosphatide und Fettsäuren gefunden werden. Läßt sich bei normalen Hunden also nur von einer Speicherung des Neutralfettes in der Lunge reden, so gestatten die mikrochemischen Reaktionen anzunehmen, daß nach Entmilzung und Blockade eine Spaltung des Neutralfettes erfolgt (Auftreten von Fettsäuren), und daß aus den Spaltungsprodukten möglicherweise Neutralfett, Phosphatiden und Cholesterin entstehen. Diese Angaben stehen in vollständigem Einklange zu den Ergebnissen der chemischen Untersuchungen des einen von uns (*S. Leites*\*), welcher letztere darin ihre Bestätigung

\* Biochem. Zeitschr. **190**. 1927. Siehe auch *S. Leites* „Zur Pathophysiologie des Fettstoffwechsels nach Splenektomie“ Biochem. Zeitschr. 1928 (im Druck).

Tabelle 1. *Lungen.*

Nr. und Gewicht d. Hrudes	Belastung	Sudan III	Nilblausulfat	Fischler	Smith-Dietrich	Doppelbrechung
a) <i>Enterale Belastung.</i>						
10 12 kg	50,0 cem Oleinsäure ( <i>Kahlbaum</i> )	Kleine gelblichrote Tropfen: a) in einzelnen Zellen d. Alveolarepithel.; b) hier und da im Epithelium d. großen Bronchien; c) stellenweise in d. interalveolaren Kapillaren	Dunkelvioletle Färbung an den gleichen Stellen	Negativ	Daselbst positiv	Negativ
15 12 kg	50,0 cem Oleinsäure ( <i>Kahlbaum</i> )	In vereinzelt. Zellen d. Alveolarepithel. u. in einzel. Histiocyten sind kleine gelblichrote Körner; in d. interalveolaren Kapillaren sind hie u. da orangerote Massen	Violette Färbung an den gleichen Stellen	Negativ	Daselbst positiv	Negativ
11 15 kg	200,0 cem Olivenöl	In einzel. Zellen d. Alveolarepith. sind kleine rote Tropfen	In denselben Zellen sind rosa Tropfen	Negativ	Negativ	Negativ
7 13 kg	24. III. 27 Entmilzung; vom 1. IV.—5. IV. wurden intravenös 20,0 cem einer 10proz. Collargol-lösung eingeführt; 6. IV. 27 200,0 cem Olivenöl	Große gelblichrote Körner in einzelnen Zellen des Alveolarepitheliums	Dieselben Zellen enthalten violette Körner	<i>Positive Reaktion</i> der selb. Zellen	Positive Reaktion der selb. Zellen	Dieselb. Zellen u. vereinz. Zellen d. Schleimdrüsen d. groß. Bronch. bieten Erscheinung.
12 15,5 kg	200,0 cem Olivenöl + 8 g Cholesterini	In einzelnen Zellen d. Alveolarepithel. werden kleine grellrote Tropfen entdeckt; stellenweise sind in d. interalveolaren Kapillaren grellrote Massen	Daselbst rötliche Körner	Negativ	Posit. in einzel. Zellen d. Alveolarepitheliums	d. Anisotropie Einz. Zellen d. Alveolarepith. biet. Erscheinungen der Anisotropie
13 14 kg	20,0 cem Lecithini ( <i>Gehe, A.-G.</i> )	Im Alveolarepithelium kommen kleine rötliche Körner vor (nicht viele)	Daselbst dunkelvioletle Färbung	Negativ	Schwach positive Reaktion in einzel. Zellend. Alveolaren.	Negativ

		b) <i>Parenterale (intravenöse) Belastung.</i>			
		In einzel. Zell. d. Alveolarepith., im Epithelium d. großen, mittl. u. kleinen Bronchien sind gelblichrote, mittelgroße u. kleine Tropfen; gelblichorangefarbene Massen kommen stellenweise in Gefäßen des Kapillartypus vor	Negativ	Daselbst positiv	Negativ
2 11 kg	In d. V. Femoralis wurden 15,0 ccm einer 10 proz. Emulsion von Oleinsäure eingeführt; 10 Min. darauf Entnahme d. Organe	In einzel. Zell. d. Alveolarepith., im Epithelium d. großen, mittl. u. kleinen Bronchien sind gelblichrote, mittelgroße u. kleine Tropfen; gelblichorangefarbene Massen kommen stellenweise in Gefäßen des Kapillartypus vor	Negativ	Daselbst positiv	Negativ
9 12 kg	In d. V. Jugularis wurde 1,5 ccm Oleinsäure eingeführt; 5 Min. darauf wurde der Hund getötet	In einzelnen Zellen d. Alveolarepithel. kommen kleine gelbliche rote Tropfen vor; in d. Inter-alveolarkapillaren sind große gelbe Tropfen (Fetteinbolie?)	Schwach positive Reaktion	Positiv	Negativ
4 14 kg	Am 2. II. 27 Entmilzung. Vom 13. II.—18. II. Einführung von 60,0 ccm von 30 proz. Eisenzucker intravenös. 19. II. Einführung einer 10 proz. Natrium Emuls. in d. V. jugul.; 25 Min. darauf wurde der Hund getötet	In den Zellen des Alveolarepitheliums ist eine geringe Menge kleiner gelblichroter Tropfen enthalten. Im Gewebe um die Bronchien kommen große rotgefärbte Tropfen vor	Negativ	Daselb. Zellen des Alveolarepith. geben eine positive Reaktion	Negativ
3 8 kg	1. II. 27 Entmilzung. 7. II. Einführung von 10,0 ccm einer 4,5 proz. koll. Lösung von Cholesterin in die Jugularis. 20 Min. darauf Organe entnomm.	In einzelnen Zellen des Alveolarepitheliums sind kleine gelbliche rote Tropfen enthalten	Positiv	Negativ	Negativ
5 12 kg	9. II. 27 Splenektomie; vom 25. II.—3. III. intravenös. Einführung von 60,0 ccm 30 proz. Eisenzuck.; 4. III. Einführ. v. 10,0 ccm ein. 4,5 proz. kolloid. Cholesterinlös. in d. V. jugul.; Hund n. 25 Min. getötet	In einzelnen Zellen des Alveolarepitheliums sind kleine, gelbliche rote Tropfen enthalten. In vereinzelter inter-alveolaren Kapillaren sind gelblichrote tropfige Massen.	Negativ	Negativ	Negativ

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Nr. und Gewicht d. Hundes	Belastung	Sudan III	Nilblausulfat	Fischer	Smith-Dietrich	Doppelbrechung
1 13 kg	Einführung von 10,0 ccm einer kolloidalen Lecithinlösung ( <i>Gehe A-G</i> ) in d. V. jugularis; 20 Min. darauf wurde der Hund getötet	In einzelnen Zellen des Alveolarepitheliums sind gelblichrote Tröpfchen.	In einzelnen Zellen d. Alveolarepith. u. d. Histiocyten kommen dunkelblaue Körner vor. Im Gewebe um d. Bronchien sind große rosa Tropf.	Positive Reaktion in einzel. Zellen d. Alveolarepithel.	Positive Reaktion in einzel. Zellen d. Alveolarepithel u. der Histiocyten	Negativ
6 11 kg	Vom 14. III.—20. III. wurden intravenös 70,0 ccm 2 proz. Solargentum ( <i>Squibb</i> ) eingeführt. 20. III. Einführung von 10,0 ccm einer 3,2 proz. kolloidal. Lecithinlösung in d. V. jugularis	Vorzugsweise im Alveolarepith. sind große gelblichrote Körner enthalten (viele). Im Gewebe um die Bronchien sind große Anhäufungen runder, gelbroter, großer Zellen	In denselben Zellen sind dunkelblaue Körner	In einzelnen Zellen des Alveolarepithel. wurde eine positiv. Reakt. beobachtet	Positiv	Doppelbrech. in einzelnen Zellen des Alveolarepithel.

finden. *S. Leites* hat nämlich gezeigt, daß bei normalen Hunden eine Belastung mit Neutralfett keine Veränderung der Fette und der Lipotide im abströmenden von den Lungen, arteriellen Blute im Gefolge hat, während eine Speicherung von Neutralfett in der Lunge entmilzter und einer Blockade unterworfenen Hunde eine Erhöhung des Cholesteringehaltes und Ketonkörper des abströmenden arteriellen Blutes nach sich zieht. Ein derartiger Unterschied in der Einwirkung der Lungen auf das Neutralfett bei normalen und bei blockierten Hunden dürfte mit der Tatsache zusammenhängen, daß nach Blockade und Entmilzung in der Lunge eine Verschleppung von Histiocyten hepatogener Herkunft zu bemerken ist (*Aschoff, Kyono, Wentzlaff, Schittenhelm und Erhardt*), mit deren Funktion die Vorgänge der Umwandlung des Neutralfettes möglichst zusammenhängen (*S. Leites*).

3. *Cholesterin*. Bei enteraler Belastung mit einer Cholesterinlösung in Olivenöl zeigt sich, im

Gegensatz zu einer solchen mit Olivenöl allein, ein positiver Ausfall der *Smith-Dietrich*- und der Anisotropie-Reaktion; dieser Umstand gestattet von einer Speicherung des Cholesterins resp. der Cholesterinester durch die Lunge zu sprechen. Die Cholesterinretention durch die Lunge wurde bei entsprechender Belastung durch die chemischen Untersuchungen von *Abelous* und *Soula*, *Nitcescu*, *S. Leites*, und die morphologischen von *Klotz*, *Kawamura*, *Zinserling* festgestellt.

Was die parenterale Belastung anbetrifft, so ist es bemerkenswert hervorzuheben, daß bei entmilzten Hunden dabei Fettsäuren in der Lunge auftreten, was augenscheinlich mit einer möglichen Spaltung des gespeicherten Cholesterins in der Lunge zusammenhängt (*S. Leites\**).

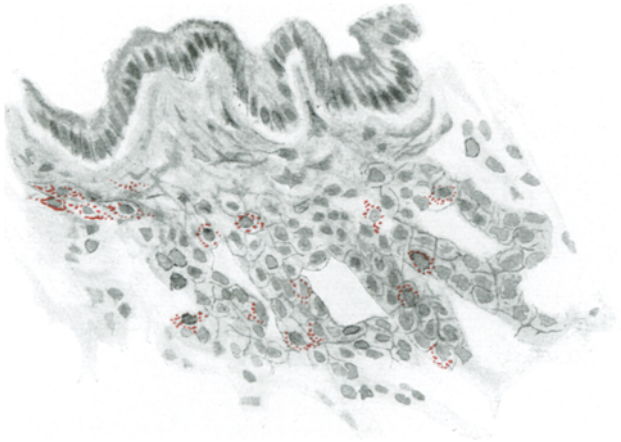


Abb. 1. Hund Nr. 18. Lunge 5 Stunden nach Belastung mit 20 g Lecithin.  
Sudan-Hämalaun. Zeiss, Obj. 40, Oc. 10.

4. *Lecithin*. Bei enteraler und parenteraler Belastung ergibt die *Smith-Dietrich*-Reaktion einen positiven Ausfall in der Lunge, während die mikrochemischen Reaktionen nach Sudan eine rote und gelblich-rote und nach Nilblausulfat eine dunkelviolette Färbung ergeben, die Reaktion von *Fischler* ist bei parenteraler Belastung positiv. Auf diese Weise deuten die morphologisch-färberischen Reaktionen in Übereinstimmung mit den chemischen Untersuchungen des einen von uns (*S. Leites\*\**) auf eine Spaltung des Lecithins in der Lunge, was sich durch das Auftreten von Spaltungsprodukten des Lecithins (Neutralfett und Fettsäuren) in ihr ausdrückt. Der letztere Vorgang tritt in der Lunge besonders deutlich nach Entmilzung und Blockade hervor. Die Speicherung resp. die Ablagerung von Fett und Lipoiden in

\* l. c.

\*\* *S. Leites*, *Biochem. Zeitschr.* **184**, 310.



Tabelle 2. *Leber.*

Nr. und Gewicht d. Hundes	Belastung	Sudan III	Nilblausulfat	Fischler	Smith-Dietrich	Doppelbrechung
<i>a) Enterale Belastung.</i>						
10 12 kg	50,0 cem Oleinsäure	Fast in allen Leberzellen sind sehr viele ganz feine gelblich-rote Tröpfchen; im Epithelium d. interlobulären Gallenwege sind auch orangefarbene Tröpfchen	Vorwieg. d. Kupferzellen zeigen dunkelblaue Farbe	Negativ	Negativ	Negativ
15 12 kg	50,0 cem Oleinsäure	Fast in allen Leberzellen sind große, mittlere u. kleine orangefarbene Tröpfchen (viele). In geringer Anzahl kommen solche im Epithel d. interlobulär, Gallenwege und der Kupferschen Zellen vor	Violette Färbung derselb. Zellen	Negativ	Deutl. positiv	Negativ
11 15 kg	200,0 cem Olivenöl	Im Epithel der interlob. Gallenwege sind kleine, mittlere und große grellrote Tropfen; in d. Kupferschen Zellen ebenfalls	Im Protoplasma d. Leberzellen sind feine u. mittelgr. dunkelviol. Tröpfchen (in mäßiger Menge); im Epithel der interlobulären Gallenwege ebenfalls	Negativ	Negativ	Negativ
12 14 kg	200,0 cem Olivenöl + 8 g Cholesterin	In einzelnen Leber- u. Kupferschen Zellen, auch im Epithel der interlobulären Gallenwege sind gelblich - orangefarbene Tropfen	Daselbst dunkelviolette Färbung	Negativ	Schwach positiv	In einzelnen Leberzellen positiv
13 14 kg	20,0 cem Lecithin	In einzelnen Leber- u. Kupfer. Zellen u. im Epithel d. interlobulären Gallenwege sind orangefarbene Körner	Daselbst violette Färbung	Negativ	Negativ	Negativ

		<i>b) Parenterale (intravenöse) Belastung.</i>			
		Im Protoplasma der Leberzellen kommen in reichlicher Menge orangefarbene Körner vor. Im Epithel der intralobulären Gallenwege sind große orangefarbene Tropfen	Dasselbst dunkelblau-violette Färbung	Negativ	Positiv
9 12 kg	Einführung von 1,5 cem Oleinsäure in d. V. Jugularis; 5 Min. darauf wurde der Hund getötet				Negativ
5 12 kg	9. II. 27. Entmilzung, 25. II. bis 3. III. intravenöse Einführung von 60,0 cem 30proz. Eisenzucker, 4. III. Einführung von 10,0 cem einer 4,5proz. kolloid. Lösung von Cholesterin in d. V. jugularis. Tötung d. Hundes nach 25 Min.	Gelblichrote Körner fast in allen Leberzellen	Violette Körner im Epith. der intralobär. Gallenwege	Negativ	Negativ
6 11 kg	Vom 14. III. bis zum 20. III. wurde intravenös 70,0 cem von 2proz. Solargentum eingeführt; 21. III. intrav. 10,0 cem einer 3,2proz. Kolloid. Lecithinlösung; Hund nach 20 Min. getötet	Fast in allen Leberzellen kommen feine orangefarbene Körnerchen vor; auch im Epith. d. intralobulären Gallenwege u. in einzelnen Kupfferzellen	Dasselbst dunkelbl. Färbung	Negativ	Negativ

der Lunge wird also von ihrer Spaltung und unter Umständen von möglichen Synthese einer anderen Art von Fetten oder Lipoiden begleitet.

2. Leber (Tabelle 2).

Aus den in Tabelle 2 angeführten Ergebnissen ergibt sich folgendes:

1. *Oleinsäure*. Wie bei enteraler, so auch bei parenteraler Einführung von Oleinsäure werden weder in den Leberzellen noch in den Kupferschen freie Fettsäuren gefunden (negative Reaktion nach *Fischler*). Ein gelblich-orangefarbener und ein roter Ton nach Sudan und eindunkelvioletter nach Nilblausulfat weisen auf das Vorhandensein eines Gemisches von Neutralfett und Fettsäuren in der Leber hin. Auf Grund dieser färberischen Ergebnisse ist anzunehmen, daß in der Leber nicht nur etwa eine direkte Zufuhr von Fettsäuren, sondern auch eine Spaltung von resynthesiertem Fett vor sich geht; dabei zeugte der positive Ausfall der *Smith-Dietrich*-Reaktion in

einem Versuche mit enteraler und in einem anderen mit parenteraler Belastung von der Möglichkeit einer nachfolgenden Bildung von Lipoiden im engen Sinne dieses Wortes (in Analogie mit den bezüglich der Lunge erzielten Ergebnissen).

Da die färberischen Reaktionen in den Leberzellen nach Sudan und Nilblausulfat schärfer ausgeprägt sind als in den Kupfferschen Zellen, so ist der Prozeß der Spaltung des Neutralfettes augenscheinlich auf die Funktion der ersteren zu beziehen.

Wie in den Versuchen einer ganzen Reihe von Forschern (*Versé*, *Chalatow*, *Klinge* und *Wacker* u. a.), so war auch in den unseren die

Reaktion des Epithels der interlobären Gallenwege nach Sudan und Nilblau positiv. Wie es *Arndt* bemerkt, können übrigens derartige Reaktionen bei Hunden auch ohne jegliche Fettbelastung vorkommen.



Abb. 2. Hund Nr. 15. Leber 5 Stunden nach Belastung mit 50,0 Oleinsäure. *Smith-Dietrich*. Zeiss, Obj. 40, Oc. 10.

2. *Olivennöl* (*Neutralfett*). Bei enteraler Belastung mit Olivennöl zeigt das Vorhandensein von roten Körnern in den Kupfferschen Zellen, daß dieselben Neutralfett gespeichert haben. Die dunkelviolette Färbung der Leberzellen nach Nilblau

bedeutet, daß in letzteren neben Neutralfett auch dessen Spaltprodukt — Oleinsäure — vorhanden ist (s. oben).

3. *Cholesterin*. Bei der Belastung mit einer Cholesterinlösung in Olivennöl zeigen sich außer den färberischen Erscheinungen, die bei der Belastung mit Olivennöl allein auftreten, noch Anisotropie und eine schwach positive *Smith-Dietrich*-Reaktion in den Leberzellen. Letzteres zeugt von einer Speicherung des Cholesterins bzw. seiner Ester in der Leber. Dabei ist zu bemerken, daß bei parenteraler (intravenöser) Belastung mit Cholesterin (Hund Nr. 5) die *Smith-Dietrich*-Reaktion und die Doppelbrechung negativ sind.

4. *Lecithin*. Die färberischen Reaktionen auf Lipoiden im engen Sinne dieses Wortes sind bei enteraler und parenteraler Einführung von Lecithin negativ. Die Färbung mit Sudan und Nilblau hat das nämliche Ergebnis wie nach Einführung von Oleinsäure und Neutralfett. Bei

der Belastung mit Lecithin lassen sich mittels der mikrochemischen Reaktionen folglich nur seine Spaltungsprodukte nachweisen.

### 3. Milz (Tabelle 3).

Die in Tabelle 3 angeführten Versuchsergebnisse dürfen in folgender Weise zusammengefaßt werden:

1. *Oleinsäure*. Bei der Belastung mit Oleinsäure per os ist die Färbung der R.-E.-Elemente der Milzpulpa nach Sudan eine gelblich-rote, nach Nilblausulfat eine dunkelblaue, während die Reaktion von *Fischler* negativ ausfällt.

Folglich treten freie Fettsäuren in die Milz ebensowenig wie in die Leber; es findet nur eine Spaltung des resynthesierten Neutralfettes statt; die positive *Smith-Dietrich*-Reaktion deutet auch auf eine mögliche Bildung von Lipoiden im engen Sinne des Wortes, wie sie in der Leber vor sich geht.

2. *Olivenöl (Neutralfett)*. Die in den R.-E.-Zellen der Milz nach Belastung mit Olivenöl erscheinenden, nach Sudan rot und nach Nilblausulfat dunkelviolet gefärbten Tropfen beweisen, wie auch die positive Reaktion nach *Smith-Dietrich*, daß neben einer Aufnahme von Neutralfetten auch seine Spaltung in Fettsäuren stattfindet und eine mögliche Bildung von Lipoiden im engen Sinne dieses Wortes.

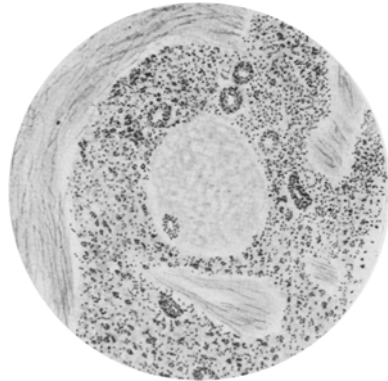


Abb. 3. Hund Nr. 12. Milz 5 Stunden nach Belastung mit 200.0 Ol. oliv. + 8 g Cholesterin. *Smith-Dietrich*. Zeiss, Obj. A, Oc. 10.

3. *Cholesterin*. Bei der Belastung mit einer Cholesterinlösung in Olivenöl sieht man außer den mikrochemischen Reaktionen, die man bei der Belastung mit Olivenöl allein wahrnimmt, auch eine positive Reaktion der Doppelbrechung und eine scharf positive nach *Smith-Dietrich*; diese Tatsache zeugt von einer Speicherung des Cholesterins bzw. seiner Ester durch das R.-E. der Milz.

4. *Lecithin*. Bei enteraler und parenteraler Belastung mit Lecithin fällt die Reaktion nach *Smith-Dietrich* negativ aus; das exogen eingegebene Lecithin wird also als solches nicht wiedergefunden. Der gelblich-organgefarbene Ton nach Sudan und der dunkelviolet nach Nilblausulfat beweisen das Vorhandensein von Spaltungsprodukten des Lecithins — eines Gemisches von Neutralfett und Fettsäuren — in der Milz.

Tabelle III. *Milz.*

Nr. und Gewicht d. Hundes	Belastung	Sudan III	Nilblausulfat	Fischer	Smith-Dietrich	Doppelbrechung
<i>a) Enterale Belastung.</i>						
15 12 kg	50,0 cem Oleinsäure	Vorwiegend in den R.-E. Elementen der Pulpa u. in einzelnen Zellen d. Malpigh.-Körperchen kommen gelblich - rote große, mittlere und kleine Tröpfchen (in mäßiger Zahl) vor	Daselbst dunkelviolette Färbung	Negativ	Positiv	Negativ
11 15 kg	200,0 cem Olivenöl	In den R.-E. Elementen der roten Pulpa kommen viele große und mittlere rote Tröpfchen vor	Daselbst dunkelviolette Färbung	Negativ	Schwach positiv in einzelnen R.-E. Zellen Deutlich positiv	Negativ
12 15,5 kg	200,0 cem Olivenöl + 8 gr. Cholesterin	In den R.-E. Elementen der roten Milzpulpa u. im Gefäßendothel. sind in mäßiger Menge große, mittlere u. kleine gelblich-rote Tröpfchen enthalten	Daselbst violette Färbung	Negativ		Anisotropie in einzeln. R.-E. Zell. d. Pulpa
13 14 kg	20,0 cem Lecithin	In den R.-E. Elementen der Pulpa und in den periadventitiellen Zellen sind feine gelblich-orangefarbene Tröpfchen enthalten (nicht viele)	Daselbst violette Färbung	Negativ	Negativ	Negativ
<i>b) Parenterale (intravenöse) Belastung.</i>						
6 11 kg	Vom 14. III. bis zum 20. III 1927 intravenöse Einführung von 70 cem 2 % Solargentum. Am 21. III. Einführung von 10 cem einer 3,2 % koll. Lecithinlösung in der V. Jugularis. Hund nach 20 Min. getötet	In der R.-E. Elementen der roten Pulpa sind große und mittlere gelblich-orangefarbene Tröpfchen	Daselbst violette Färbung	Negativ	Negativ	Negativ

#### IV. Erörterung.

Bei der Analyse der erzielten Ergebnisse wird unsere Aufmerksamkeit vor allem auf die Tatsache gelenkt, daß exogen eingeführtes Fett oder Lipoid sich als solches in den untersuchten Organen färberisch nicht entdecken ließ; histochemisch wurde durchwegs das Vorhandensein auch anderer Arten von Fettlipoiden festgestellt, das, wie erwähnt, als Ergebnis der möglichen Spaltung und des Metabolismus von exogen einverleibtem Fett bzw. Lipoid angesehen werden darf.

Eine Reihe von Angaben aus dem Schrifttum unterstützen unsere Ansicht, dergemäß die Frage nach der Ablagerung von exogenem Fett im Zusammenhang mit den Umwandlungen zu prüfen wäre, die es möglicherweise durchmacht, wenn es durch verschiedene Organe aufgenommen wird.

So beobachtete *Garschin* bei intracutaner Einführung von Natrium oleicum das Auftreten anisotroper Stoffe, was als Ergebnis einer Zersetzung der Seifen und einer Bildung von Cholesterin und Cholesterinestern aus Fettsäuren gedeutet werden kann (*Versé*). *Wail* überpflanzte in das Unterhautzellgewebe eines Kaninchens Stückchen einer an Cholesterinestern reichen Nebennierenrinde und beobachtete die Verwandlung derselben in Phosphatide; bei der Einpflanzung von Neutralfett bildeten sich aber neben den Phosphatiden auch Cholesterinester. *Ponomarew* sah bei Fütterung der Mäuse mit gefärbtem Speck den Fettfarbstoff in der Nebenniere verschwinden, woraus er folgerte, daß die Fettstoffe durch die Nebenniere umgebaut werden. Andererseits ist durch eine Reihe von Untersuchungen bewiesen, daß das Fett sich in den Geweben und Organen in keinem Dauerzustande befindet, sondern Veränderungen unterliegt im Sinne von Spaltungen und eines Überganges in andere Arten von Lipoiden (*Wolff*). *Jamaguchi* fand bei der Untersuchung der verschiedenen Stadien der Entwicklung des Hühnerembryos, daß die Bindegewebszellen vor der Bildung des Fettgewebes eine große Menge von Cholesterinestern enthalten, die sich später in Lipide und Neutralfett verwandeln. Beim menschlichen Fetus des 1.—5. Monats enthalten Leber, Nebenniere, Pl. choroideus und Unterhautzellgewebe eine große Menge Cholesterin, das in der Folge in Neutralfett verwandelt wird. Der eine von uns (*Derman*) hat nachgewiesen, daß das histochemische Bild der Lipide des subcutanen Zellgewebes und des Zellgewebes von Niere und Nebenniere bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu einem Jahre sich mit dem Alter bedeutend verändert.

In Übereinstimmung mit den angeführten Literaturangaben zeigen auch unsere Versuche mit exogener Zufuhr von Fett und Lipoiden, daß die Frage nach der Fett- und Lipoidinfiltration nicht ausschließlich als Ergebnis einer passiven Ablagerung von Fett und Lipoiden in den

Gewebe und Organen angesehen werden darf. Das histochemische Bild, das man bei der Einführung von Fett und Lipoiden beobachten kann, spiegelt die Vorgänge des Stoffwechsels wieder, denen das Fett bzw. die Lipide unterliegen, wenn sie von den Zellen der verschiedenen Organe erfaßt werden. *Augenscheinlich ist von der exogenen Fettinfiltration die endogene Infiltration zu unterscheiden, die als Ergebnis der einen oder der anderen Verarbeitung des aufgenommenen Fettes bzw. Lipoids durch die Zellen erscheint.* Diese *endogene Infiltration* (steateris progressiva et regressiva intrazellularis nach Aschoff), erlaubt uns, über die Rolle des einen oder des anderen Organs in den Prozessen des Fett- und Lipidstoffwechsels zu urteilen, und ihr Charakter kann die Veränderungen abbilden, die in den Leistungen bestimmter Organe entstanden sind.

#### *Schlußfolgerungen.*

1. Bei enteraler und parenteraler Einführung von Oleinsäure (an Hunden) kann man in den Lungen, der Leber und der Milz Fettsäuren, gemischt mit Neutralfett und Lipoiden, entdecken.

2. Bei enteraler Belastung mit Olivenöl (Neutralfett) macht sich eine Speicherung des Neutralfettes bemerkbar, hauptsächlich durch das Alveolarepithelium der Lunge, die Leber- und die Kupfferschen Zellen und die Retikuloendothelien der Milz. In Leber und Milz werden neben Neutralfett auch seine Spaltungsprodukte — Fettsäuren — festgestellt. In der Lunge kann man diese Spaltungsprodukte nach einer vorangegangenen Entmilzung und Blockade vorfinden.

3. Bei enteraler Einführung einer Cholesterinlösung in Olivenöl wird das Cholesterin und seine Ester in der Lunge, der Leber und dem R.-E. der Milz entdeckt. Bei parenteraler (intravenöser) Einführung von Cholesterinsol gelingt es nicht, Cholesterin in der Lunge und der Leber wahrzunehmen, es läßt sich nur das Vorhandensein eines Gemisches von Neutralfett und Fettsäuren beobachten.

4. Bei enteraler und parenteraler Belastung mit Lecithin wird dasselbe als solches in den Lungen, der Leber und der Milz nicht vorgefunden. Histochemisch lassen sich nur seine Spaltungsprodukte — Neutralfett und Fettsäuren — bestimmen.

5. Lungen, Leber und Milz spielen im Fett- und Lipidstoffwechsel eine aktive Rolle, indem das eingeführte Fett bzw. die Lipide von ihnen gespalten wird, wobei möglicherweise aus den Spaltungsprodukten andere Fette und Lipide entstehen können.

6. Die färberischen histochemischen Reaktionen auf Fett und Lipide in den Geweben und Organen zeigen nicht allein die exogene Fettinfiltration an, sondern spiegeln auch das Bild wieder, welches die Fette und die Lipide infolge der Stoffwechselvorgänge bei der

Ablagerung von Fett bzw. Lipoiden darbieten, als Ausdruck einer *endogenen Fett- und Lipoidinfiltration*.

Sämtliche Zeichnungen wurden durch Herrn Dr. med. *F. Kopp* ausgeführt.

---

### Literaturverzeichnis.

- <sup>1</sup> *Anitschkow*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **57**. 1914. —  
<sup>2</sup> *Aschoff*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1924; Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **50**. 1926; Vorträge über Pathologie, Jena, Fischer, 1925. — <sup>3</sup> *Arndt*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1925. — <sup>4</sup> *Hueck*, Ebenda. — <sup>5</sup> *Deicke*, Krankheitsforschung **3**, H. 4—5. 1926. — <sup>6</sup> *Derman*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **261**. 1926. — <sup>7</sup> *Jacobstahl*, zit. nach *M. B. Schmidt*. — <sup>8</sup> *Jamaguchi*, zit. nach *Versé*. — <sup>9</sup> *Kawamura*, Morphologie und Physiologie der Cholesteatose. Jena, Fischer 1927. — <sup>10</sup> *Klinge* und *Wacker*, Krankheitsforschung **1**. 1925. — <sup>11</sup> *Knack*, zit. nach *Hueck*. — <sup>12</sup> *Leupold*, *Abderhaldens* Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Lief. 171. — <sup>13</sup> *Löwenthal*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **34**. 1926. — <sup>14</sup> *Leffkowitz* und *Rosenberg*, Ebenda. — <sup>15</sup> *Ponomarew*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **59**. 1914. — <sup>16</sup> *Schmidt, M. B.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **233**. 1924. — <sup>17</sup> *Schittenhelm* und *Erhardt*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **45—46**. — <sup>18</sup> *Versé*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1925. — <sup>19</sup> *Wentzlaff*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **72**. 1924. — <sup>20</sup> *Wail, S. S.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **245**. 1923. — <sup>21</sup> *Chalatow*, Die anisotrope Verfettung. Jena 1922. — <sup>22</sup> *Zinserling*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **71**. 1923. — <sup>23</sup> *Ziegler*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **24**. 1921. — <sup>24</sup> *Übrige* zit. nach *Versé* und *Hueck*.
-