

(Aus der Abteilung für Pathologische Physiologie des Leningrader Mediz. Institutes.)

## **Bemerkungen zu den Arbeiten über die sogen. experimentelle Cholesterinsteatose oder experimentelle Cholesterinkrankheit des Kaninchens und anderer Tiere.**

**(Zugleich ein Beitrag zur Frage der anisotropen Verfettung.)**

Von

**Prof. S. S. Chalатов,**  
Vorstand der Abteilung.

Mit 1 Textabbildung.

*(Eingegangen am 22. Januar 1929.)*

Im Laufe der letzten Jahre wurden von verschiedenen Forschern, hauptsächlich aus den pathologischen Instituten von Prof. Dr. *M. Versé*, Prof. *L. Aschoff* und Prof. Dr. *C. Benda* (*R. Schönheimer*<sup>1</sup>, *Leffkowitz*<sup>2</sup>, *Löwenthal*<sup>3</sup>) in Deutschland und anderen Ländern, gleichnamige oder ähnlich betitelte Arbeiten veröffentlicht, welche über die Ergebnisse der zwecks Erzeugung lokaler Cholesterinablagerungen in verschiedenen Organen (in Form von anisotropem Fett) angestellter Untersuchungen mit Verfütterung von Cholesterinlösungen in verschiedenen Ölen an Kaninchen und einigen anderen Tieren (hauptsächlich Mäusen — *Leffkowitz*, *Löwenthal*) berichteten.

Die Möglichkeit der Entstehung lokaler Ablagerungen von anisotropen Fetten unter dem Einflusse der mehr oder weniger dauerhaften Verfütterung von Cholesterinlösungen in Ölen nicht nur bei Pflanzenfressern, sondern auch bei einigen Omnivoren und sogar Fleischfressern, wurde durch ältere Untersuchungen dieser Forscher bestätigt. Allein bei der Fortsetzung der Versuche und bei näherem Studium über die Bedeutung der mit den Ablagerungen von anisotropem Fett in verschiedenen Organen verbundenen krankhaften Vorgängen, kamen diese Forscher in Widerspruch mit einigen meiner Ergebnisse, zu denen ich nun nicht mehr schweigen kann.

Zuvor möchte ich betonen, daß der Aufmerksamkeit vieler Forscher, die sich mit dieser Frage befaßt hatten, der wichtige Umstand entging, daß man es in allen diesen Versuchen mit *anisotroper Verfettung* zu

<sup>1</sup> Virchows Arch. **249** (1924).

<sup>2</sup> Frankf. Z. Path. **34** (1926).

<sup>3</sup> Frankf. Z. Path. **34** (1926).

zu tun hat. Der von mir zuerst aufgestellte und begründete Begriff der anisotropen Verfettung, als einer besonderen Art lokaler — in ihrer Entwicklung mit der Cholesterindiathese verknüpften pathologischen Ablagerungen — wurde von manchen dieser Forscher sicher nicht genügend im Auge behalten.

Gerade dieser Umstand erschwert ungeheuer meine Erwiderung; nichtsdestoweniger will ich versuchen, an einigen Beispielen unseren Standpunkt ausführlich zu besprechen. *H. Reineck*<sup>1</sup> schreibt z. B., daß „die Ölarzt, die sonstige Ernährungsweise, die Jahreszeit und die Rasse bei der Ablagerung von anisotropen Krystallen eine Rolle spielen“. Damit muß man natürlich übereinstimmen und gerade aus diesen Gründen habe ich seinerzeit den Begriff der „Cholesterindiathese“ als einer Veranlagung der Körperumwelt zur Bildung von Cholesterinablagerungen in Form anisotroper Fette aufgestellt. Zudem muß ich noch bemerken, daß wie der Charakter der mit dem Cholesterin einverleibten Fettsäuren, so auch die Gesamtheit der Humoral- und Temperatureigenschaften des Organismummilieus nicht nur von hemmendem oder förderndem Einflusse auf die Entwicklung der Ablagerungen, sondern auch auf *die verschiedenen Eigenschaften* der dabei entstehenden anisotropen Fetten sind.

Wir sprechen von anisotroper Verfettung deswegen, weil wir in der Entstehung und Mannigfaltigkeit der mit der anisotropen Verfettung verknüpften pathologischen Vorgänge, eine große Bedeutung der physikalischen Eigenschaften flüssiger Krystalle und deren Besonderheiten zuschreiben. Gleichzeitig unterscheiden wir streng die Besonderheiten der pathologischen Vorgänge, welche durch die Ablagerung anisotroper Fette verursacht sind, von denjenigen, deren Entstehung auf den Einfluß anderer Nebenumstände — z. B. der Eigenschaften des zur Auflösung des Cholesterins gebrauchten Öles, verschiedene Bestandteile des Eigelbes u. a. m. zurückzuführen wäre. Ja, man erhält sogar bei verschiedenen Einzelwesen gleicher Tierart bei völlig entsprechenden Untersuchungsbedingungen in verschiedenen Fällen nach Beschaffenheit und Menge verschiedene Arten anisotroper Verfettung, abgesehen von der Verschiedenheit der physikalischen Eigenschaften und der topographischen Verteilungen im Organismus derjenigen anisotropen Fette, welche bei Einführung von Cholesterin mit verschiedenen Ölen und bei verschiedenen Tierarten entstehen.

Es muß nicht nur die Größe der anisotropen Verfettung geschätzt, sondern auch die verschiedenen Eigenschaften und Besonderheiten der im Organismus entstehenden anisotropen Fette beachtet werden. Um sich von dieser Verschiedenheit überzeugen zu können, bedarf man bei weitem nicht immer besonderer Untersuchungsmethoden. Bei unmittel-

<sup>1</sup> Beitr. path. Anat. 80, H. 1 (1928).

barer Beobachtung ist es gewöhnlich leicht zu bemerken, daß in einigen Fällen die anisotropen Fette eine geringere Lichtbrechung aufweisen; sie sind trübe und bestehen aus mehr oder minder ausgeprägter, anisotroper Umhüllung der isotropen Einschaltungen. In anderen Fällen wieder erweisen diese größere Lichtbrechung und erscheinen als dichte Sphärokrystalle oder als komplizierte ausgedehnte Formen. Mit speziellen Untersuchungsmethoden läßt es sich feststellen, daß sie verschiedene Interferenzfärbungen und Kennzeichen der ihnen eigenen Symmetrieachse besitzen. Das heißt, daß in einigen Fällen die Substanz dieser kolloid-krystallinischen Aggregate mehr orientiert ist als in anderen und, daß also die Substanz bei gleichen (oder verschiedenen) Temperaturen in einigen Fällen dichter ist und sich dem festen, orientierten Zustande nähert, in anderen dagegen — als eine weniger feste erscheint und dem flüssigen oder besser halbflüssigen, orientiertem Zustande ähnelt. Augenscheinlich hängt der Einfluß, welchen die anisotropen Fette auf die Gewebe, in denen sie zur Ablagerung kommen, ausüben, nicht nur von ihrer Masse, sondern auch von der Verschiedenheit der Eigenschaften dieser Fette ab. Zur vergleichenden Beurteilung der pathologischen, mit der anisotropen Verfettung verbundenen Erscheinungen beim Kaninchen bedient sich *Reineck* z. B. der höchsten, absoluten Cholesterin- und Ölmenge, welche dem betreffenden Tiere während des Versuches eingeführt wurde und der meinigen gleichkommt, oder an Dauer sie sogar überschreitet. Selbstverständlich stellt die gesamte Menge des einverleibten Cholesterins, so wie die Feststellung seiner täglichen Menge, eine für die Beurteilung der damit enthaltenen Ergebnisse wichtige Bedingung dar, wie es mit Recht von Prof. *M. Versé* betont wurde; aber damit allein wird die Gleichheit der Ergebnisse noch keineswegs gesichert, der Kern steckt nicht in der von dem Versuchstiere erhaltenen absoluten Cholesterin- und Ölmenge, sondern in *dem Grade* und *Charakter* der in jedem einzelnen Falle erzeugten Bildern der anisotropen Verfettung, da deren Gleichheit nicht ausschließlich durch die Gleichheit der Versuchsbedingungen gesichert wird.

Vergleicht man z. B. *Reinecks* Abbildungen mit den zu meinem Artikel in Beitr. path. Anat. 75 (1913), beigelegten Mikrophotogrammen, so ersieht man, daß gegenüber der mit anisotropem Fette durchsetzten Kaninchenlebern in meinen Versuchen, der Grad der von *Reineck* erzeugten anisotropen Leberverfettung ganz unbedeutend ist. Der Grad der von ihm erhaltenen Veränderungen kann in keinem Vergleich mit denen von mir mehrfach erzeugten gestellt werden; was jedoch die charakteristischen Eigenschaften der anisotropen Fette betrifft, so geht darauf *Reineck*, gleich wie manche andere Untersucher, gar nicht ein. Es läßt sich annehmen, daß in einigen Fällen auch eine dauerhafte Cholesterinfütterung keine Entwicklung cirrhotischer Veränderungen in der Leber

verursacht, oder eine schwach ausgeprägte Cirrhose zur Folge hat, was sich nur in einer stärkeren Wucherung der Gitterfasern kennzeichnet; in anderen Fällen dagegen kann auch eine weniger dauerhafte Fütterung einen starken Grad cirrhotischer Leberveränderungen hervorrufen. Auf Seite 166 meiner Monographie<sup>1</sup> schreibe ich wörtlich folgendes:

„Wir haben gesehen, daß die allerbedeutendsten, im erwähnten Kapitel beschriebenen Fälle der cirrhotischen Veränderung der Leber mit dem Auftreten von verschiedenartigen, gut ausgebildeten Sphärokrystallen in Verbindung standen, während in anderen Fällen, besonders in einem Falle die cyrrhotischen Erscheinungen in der Leber trotzdem buchstäblich alle Zellen mit anisotropen Fetten reichlich angefüllt waren, in ganz unbedeutendem Maße ausgeprägt waren. Bei näherer Betrachtung zeigte sich, daß buchstäblich alle die Leberzellen infiltrierenden Sphärokrystalle sich als Sphärokrystalle vom Typus C erwiesen. Solche Sphärokrystalle üben keine schädliche Wirkung auf die Zelle aus, sei es, weil sie wenig anisotropes Fett enthalten oder weil sie ungenügend ausgebildet sind.“

Das Auftreten einiger Mengen von anisotropem Fette kann bei verschiedenen Tierarten (sei es bei Herbivoren, sei es bei Omnivoren und auch bei manchen Carnivoren) unter dem Einflusse der mehr minder längerer Cholesterinfütterung erzeugt werden, *von einer anisotropen Verfettung aber darf nur in dem Falle gesprochen werden, wenn eine dauerhafte, anisotrope Verfettung der Organe besteht.*

Es ist mir gelungen, bei Ratten unter gewissen Versuchsbedingungen immer eine Xanthomatose der Milz und der *Kupfferschen* Leberzellen nebst einer unbedeutenden anisotropen Verfettung der Leber zu erzeugen; in der Rattenaorta habe ich bei diesen Bedingungen nur in einem Falle Gelegenheit gehabt, das Auftreten von vereinzelt kleinen xanthomatösen Plättchen zu beobachten.

*Yuasa* aus dem *Aschoffschen* Institute konnte, wie er mitteilt, auch bei gewöhnlichen Versuchsbedingungen eine inverse Erscheinung hervorrufen: er bekam eine starke anisotrope Verfettung der Rattenleber nebst einer unbedeutenden, anisotropen Infiltration der Milz. Ich kann mir sehr gut vorstellen, um was es sich hier handelt; die Sache ist nämlich die, daß in der Leber der Ratte die anisotropen Fette in Form von ziemlich großen, die Leberzellen überragenden, Tropfen erscheinen, was den Eindruck der Anwesenheit einer großen Menge von anisotropen Fetten macht. Diese Tropfen entsprechen den einzelnen besonderen, die anisotrope Verfettung erleidenden Zellen der Rattenleber. Diese Erscheinung habe ich sogar mit dem speziellen Namen der „*partiellen Myelinose der Rattenleber*“ bezeichnet. Daraus wird es klar, weshalb dieser Grad der anisotropen Verfettung der Rattenleber keine Entwicklung cirrhotischer Erscheinungen daselbst zur Folge hat. Ähnliche Bilder konnte ich bei den mit in einfachem Öl gelöstem Cholesterin gefütterten Ratten beobachten (vgl. meine Versuchsniederschriften Nr. 5, 6 und 7

<sup>1</sup> Die anisotrope Verfettung. Jena: G. Fischer 1922, 166.

op. cit., S. 80 und 81), hielt sie aber nicht für anisotrope Verfettung, da in der Rattenleber eine Masseninfiltration der Leberzellen mit anisotropen Fetttropfen nur bei speziellen Versuchsbedingungen erzeugt werden kann.

Demgegenüber spricht die Anwesenheit kleiner, kaum sichtbarer, den Eindruck leuchtenden Staubes machender Tröpfchen in der Milz für anisotrope Verfettung, denn die letzte Erscheinung entspricht der Masseninfiltration mit diesen kleinsten Tröpfchen der Reticulumzellen der Milz. Eigentlich konnte ich bei Ratten unter speziellen Versuchsbedingungen anisotrope Verfettung ausschließlich der Milz und der *Kupfferschen* Leberzellen (Xanthomatose) erzeugen, und nur in einem Falle waren einzelne xanthomatöse Plättchen der Aorta zu beobachten; ich habe die Art der Leberinfiltration mittels Sphärokrystallen, welche ich in meinen Versuchen an Ratten erzeugt hatte, eigentlich nicht als anisotrope Verfettung geschätzt (außer einem einzigen Fall — op. angef., S. 169). Auf Grund der von *Yuasa* angeführten Tatsachen ist keineswegs der Schluß zu ziehen, daß dieser Autor in seinen Versuchen mit anisotroper Verfettung bei der Ratte — sei es in Form von Myelionose, sei es in Form von Xanthomatose — zu tun gehabt hat. Das Auftreten einiger Menge anisotropen Fettes in den Organen von deren anisotropen Verfettung nicht unterscheiden zu können, ist etwa dasselbe, als wenn man die Anwesenheit in den Organen einiger die physiologischen Grenzen nicht übertreffenden Menge von Fett (z. B. in der Leber oder Niere) mit pathologischer Verfettung dieser Organe verwechseln würde.

Im Gegensatz zu dem, was ich bei den Ratten beobachtete, haben *Leffkowitz* und *Löwenthal* bei den Mäusen eine anisotrope Verfettung recht starken Grades der Leber und eine ziemlich stark ausgeprägte Xanthomatose der Aorta beobachten, aber keine Xanthomatose der Aorta und der *Kupfferschen* Zellen der Leber feststellen können. Gleichfalls ist auf Grund der von *Reineck* erzeugten Bildern von anisotroper Verfettung der Kaninchenlebern, der Schluß nicht zu ziehen, daß die anisotropen Fette, dank ihrer besonderen physikalischen Eigenschaften nicht im Stande waren, eine durch nachfolgende cirrhotische Veränderungen begleitete Leberzellenstörung hervorzurufen; solche Schlußfolgerung würde vorzeitig daher falsch und unerwünscht sein. Unerwünscht daher, weil sie die Möglichkeit geben könnte, die anisotropen Fette dank ihren besonderen physikalischen Eigenschaften für als nicht zum Hervorrufen der Organveränderungen fähig zu halten; durch diesen Umstand wird eine neue und höchst beachtenswerte Frage in den Hintergrund gerückt, welche sich auf eine ganze Reihe sicher festgestellter Tatsachen stützt — eine Frage, welche eines weiteren Studiums bedarf. Ferner ist es noch unerwünscht daher, weil gerade derartige Schlüsse *Yuasa* den Anlaß gaben, zu behaupten, daß „nach den Untersuchungen der letzten Jahre ist es überhaupt sehr zweifelhaft geworden, ob die von *Chalatow* u. a.

beschriebene Lebercirrhose die Folge der Cholesterinspeicherung an sich ist“, und daß „die beobachteten cirrhotischen Erscheinungen von einer großen Reihe *ätherlöslichen* Stoffen verursacht werden können“.

Ich muß nochmals betonen, daß ich über ein großes Material von Lebern der dauerhaft mit verschiedenen Eiweiß-, Fett- oder Lipoidkost (Fleischsaft, Eiweiß, Milch, Ol. provinciale, Lebertran, Sonnenblumenöl, Lecithin) verfütterten Kaninchen verfüge, wobei es mir niemals gelang, auch geringste Merkmale cirrhotischer Veränderungen festzustellen, mit Ausnahme derjenigen Tiere, welche mit Eigelb und Ochsenhirn gefüttert wurden und wo nebst Ablagerung anisotroper Fette in der Leber ständig mehr oder minder ausgeprägte cirrhotische Veränderungen zum Vorschein kamen; dabei war der Grad dieser Veränderungen in den dauerhaften Versuchen mit Verfütterung von Cholesterinlösungen im Sonnenblumenöl am höchsten.

Noch 1910 habe ich in einer Arbeit, welche unter der objektiven Nachprüfung des verstorbenen Dozenten *L. W. Ssobolew* ausgeführt und am 14. IV. 1911, also zu der Zeit, wo es von der anisotropen Verfettung überhaupt noch keine Rede war, in der Sitzung der Russischen Pathologischen Gesellschaft zu St. Petersburg vorgetragen wurde, zum erstenmal durch Vorlegen entsprechender Präparate zeigen können, daß *nur* die Fütterung von Kaninchen mit Eigelb — im Gegensatz zu verschiedenen eiweißhaltigen Stoffen — eine mit der reichen Infiltration der Leber mit Nadelkrystallen und krystallinischen Täfelchen (welche aus den doppelbrechenden lipoiden Tropfen nach Formalinfixation ausfallen) verbundene Schädigung der Leberzellen mit nachfolgender Wucherung des Bindegewebes hervorruft, wobei das Bild einer, auch nach dem Aufhören der Eigelbverfütterung nach fort dauernden Lebercirrhose sich entwickelt. In einer anderen, 1912 veröffentlichten Arbeit (*Virchows Arch.* **207**, 452) zeigte ich, daß weder eiweißhaltige Nahrung, noch verschiedene Fette (Sonnenblumenöl, Lebertran, Ochsentalg) auch bei dauerhafter Verabreichung Veränderungen in der Kaninchenleber hervorrufen können, während die Verfütterung von Ochsenhirn — gleichartig, wie bei der Verabreichung von Eigelb, nur in entsprechend schwächerem Grade — neben Infiltration mit anisotropen Fetten cirrhotische Veränderungen hervorruft. Später bin ich zu der Ansicht gekommen, daß diese cirrhotischen Veränderungen, die ihr Höchstmaß in den Versuchen mit Verfütterung von im Sonnenblumenöl gelöstem Cholesterin erreichen, durch Einwirkung anisotroper Fette bedingt sind, welche die von ihnen infiltrierten Leberzellen befallen, was seinerseits eine reaktive Wucherung des Bindegewebes, folglich eine Entwicklung cirrhotischer Erscheinungen in der Leber hervorruft.

Am Materiale Dr. *Phomenkos* konnte ich mich überzeugen, daß die cirrhotischen Veränderungen der Kaninchenleber und -aorta auch nach der Ausschaltung der Cholesterinfütterung fortschreiten. In der Leber erscheinen sie am ausgeprägtesten 1—2 Monate nach dem Aufhören der Fütterung; nach ca. 6 Monaten sind die Veränderungen nicht mehr so deutlich, da sie gewissermaßen der Rückbildung unterworfen sind. Das Fortdauern der beschriebenen cirrhotischen Erscheinungen besagt, daß die Anwesenheit der durch die anisotropen Fette bereits in-

filtrierten Leberzellen die fortwährende reaktive Wucherung des Bindegewebes auch einige Zeit nach dem Aufhören der Fütterung zur Folge hat. In der Aorta schreiten die cirrhotischen Veränderungen nach dem Aufhören der Fütterung fort, es überwiegen die xanthomatösen Veränderungen und erreichen in den Versuchen mit halbjähriger Fütterungsdauer ihren höchsten Grad im 6. Monat nach ihrem Aufhören<sup>1</sup>. Das Fortschreiten der cirrhotischen Erscheinungen nach dem Aufhören der Fütterung ist gleichfalls auf den fortdauernden durch die sie infiltrierenden anisotropen Fette verursachten Zerfall der anisotropen Amöbocytenherde zurückzuführen.

Will man die pathologische Bedeutung physikalischer Eigenschaften der anisotropen Fette für die Entstehung der Lebercirrhose, in Hinsicht der primären Störung der Leberzellen mit dem dort abgelagerten anisotropen Fett, verneinen, so dürfte man mit demselben Recht die Behauptung aufstellen, daß auch die Entwicklung der xanthomatösen Plättchen in der Aorta und überhaupt die Xanthomatose nicht durch spezifische Wirkung des anisotropen Fettes, welches auf die Zellen als Fremdkörper einwirkt, und die von ihm durchsetzten Leukocytoiden zur Vergrößerung, Umwandlung in anisotrope Amöbocyten und Vermehrung bringt — sondern durch die *Yuasasschen* „ätherlöslichen Substanzen“ verursacht wird. Derartiges hat aber bis jetzt noch niemand behauptet; die Forscher ziehen es vor, die Entstehungsursache der xanthomatösen Plättchen überhaupt zu verschweigen. Diese ist in der Einwirkung des anisotropen Fettes auf die Zellen als eines *Fremdkörpers* verborgen.

Die mesenchymalen Zellen kommen unter der Reizwirkung anisotroper Fette zur Vergrößerung und Vermehrung, wobei sie auf anisotropes Fett ungefähr ebenso reagieren, wie sie es gegenüber den eindringenden Bakterien, z. B. den tuberkulösen oder leprösen tun. Was die spezifisch-funktionellen epithelialen Zellen betrifft, so werden sie, dank der Fremdkörperwirkung des anisotropen Fettes, in ihren Leistungen gestört, kommen schließlich um und zerfallen. Diese Tatsachen unterliegen keinem Zweifel und werden von einem so erfahrenen und objektiven Forscher wie *Fritz Munk* in ihrer Anwendung zum Studium der pathologischen mit der lipoiden Infiltration verbundenen Vorgänge der Niere richtig gedeutet; er schreibt nämlich: „Ich will mit *Chalatow* zustimmen, daß die der Lipoidinfiltration folgende Zellerstörung nicht durch die chemische Qualität, sondern durch die physikalische, *irritative Fremdkörperwirkung* (von uns unterstrichen) verursacht werde. Der Fremdkörpercharakter beruht eben in der eigenartigen *pathologischen physikalisch-chemischen Konstitution* (von mir unterstrichen),

<sup>1</sup> Vgl. meine Monographie „Die anisotrope Verfettung“. Jena: G. Fischer 1922, 364.

die in der Anisotropie der lipoiden Sphärokrystallen zum Ausdruck kommt“<sup>1</sup>. Dies ist natürlich die richtige Auffassung.

*Reineck*, der mich nicht nach dem Originaltext, sondern nach den Auszügen aus der *Krylow*schen Arbeit anzuführen vorzieht, schreibt, daß: „Nach *Chaladow* geht ein Auftreten von anisotropen Fetten der Leber ein präliminäres Stadium ihrer Fettinfiltration mit isotropen Fetten voraus, und daß, mit anderen Worten, ohne isotrope Verfettung nach *Chaladow* eine anisotrope Verfettung unmöglich ist.“ Der *Krylow* entnommene und von *Reineck* mir zugeschriebene Standpunkt wurde in dieser Form von mir nie vertreten; unter der anisotropen Verfettung der Leber oder „Myelinose der Leber“ verstehe ich eine anisotrope Verfettung der spezifischen funktionellen Zellen der Leber (bzw. anderer Organe epithelialen Ursprungs). Die Xanthomatose der *Kupfferschen* Zellen der Leber ist keine anisotrope Verfettung derselben, sondern eine Äußerung des allgemeinen xanthomatösen Prozesses. Es ist richtig, daß ich sage und betone, daß eine anisotrope Verfettung der spezifischen epithelialen Drüsenzellen ohne eine vorhergegangene mehr oder minder ausgeprägte isotrope Verfettung unmöglich ist. Aber das ist etwas ganz anderes! Hier fühle ich mich gezwungen, die Aufmerksamkeit der Forscher auf eine neue Seite oder lieber einen neuen Standpunkt dieser Prozesse, welcher ihnen augenscheinlich entgangen ist, zu lenken. Wie es bekannt sein dürfte, habe ich unter dem Namen der Xanthomatose den allgemeinen Vorgang der anisotropen Verfettung einer ganzen Reihe verwandter, aber doch in verschiedenen Organen gewisse Verschiedenheiten darstellende Zellen mesenchymalen Ursprungs, welche zu den Leukocytoiden *Marchands* gezählt werden, bezeichnet. Hierher werden auch schwach differenzierte von lymphoidem oder besser gesagt, myeloidem Typus fixierte Bestandteile des Bindegewebes, Adventitialzellen, Reticularzellen des Gerüsts verschiedener Organe (Nebenniere, Hypophyse), *Kupffersche* Sternzellen, Reticulumzellen der Milz und der Lymphknoten zugereicht; ferner gehören hierher auch die *Langhansschen* Zellen der subepithelialen Schicht der Aortenintima.

Kolloid-disperse Lösungen vom Suspensionstypus, welche in Form von verschiedenen kolloiden Farben, bei der vitalen Färbung in die Blutbahn künstlich eingeführt werden oder kolloiddisperse Lösungen vom Emulsionstypus, welche im Blut bei verschiedenen krankhaften Zuständen umlaufen, gehen aus dem Blut in die Gewebe über, dringen hauptsächlich in den Leib eben aufgezählter Zellen ein, verstopfen ihn bei der Ansammlung daselbst und können mikroskopisch in Form von Kernen nachgewiesen werden, was den Geweben die Erscheinung der sog. „Vitalfärbung“ gibt. Nicht in der Benennung der Zellen oder ihrer Gruppeneinteilung liegt der Schwerpunkt; zählt man sie zu dem sog.

<sup>1</sup> *F. Munk*, Nierenerkrankungen. Urban & Schwarzenberg 1925, 304.



„reticulo-endothelialen Apparate“, teilt man ferner dieselben in dem „reticulo-endothelialen Apparat“ im „engeren“ oder „im weiteren Sinn“, — damit wird der springende Punkt der Sache nicht geändert. Die Hauptsache liegt meines Erachtens darin, daß diese Zellen *keine* „aktive“ und *spezielle Rolle* in dem Auffangen und Ausscheiden von Teilchen disperser Phase der dort umlaufenden Kolloidlösungen *spielen*, wie es von den Anhängern des „reticulo-endothelialen Apparates“ angenommen wird.

Auf Grund vieler Tatsachen und mehrerer von uns ausgeführten Untersuchungen konnten wir uns überzeugen, daß der Vorgang der vitalen Färbung mit einer besonderen, diesen Zellen zugeschriebenen aktiven Eliminationsfähigkeit nichts zu tun hat. Der größte Teil der in die Blutbahn eingeführten Farbstoffe — sowie die bei der Vitalfärbung öfters angewandten Trypanblau und Carmin — wird bald mit der Galle und mit dem Harn ausgeschieden; folglich werden diese Stoffe in viel größerem Maße von der Leber und Niere als vom „reticulo-endothelialen Apparat“ aufgefangen. Der Unterschied liegt darin, daß diese Farben einerseits von den funktionell-aktiven Leber- und Nierenzellen aufgefangen und sofort ausgeschieden werden und daß andererseits diese Farbstoffe in das Protoplasma der leukocytoiden Zellen gelangen und hier infolge ungenügender funktioneller Aktivität dieser einfachen Gebilde stecken bleiben. Auf Grund der Tatsache, daß die kolloid-dispersen Teilchen dieser Farbstoffe in Lösungen als negativ geladen erscheinen, wurde von mancher Seite die Vermutung ausgesprochen, daß diese Teilchen dank der positiven Ladung der reticulo-endothelialen Zellen von diesen aufgefangen werden; man ist soweit gegangen, die Zellen des „reticulo-endothelialen Apparates“ als „physiologische Anoden des Organismus“ aufzufassen. So sei es denn mir erlaubt zu fragen, warum eigentlich die Leber oder die Niere, von denen ja die Farbstoffe viel energischer aufgefangen werden, nicht noch stärkere physiologische Anoden sind? Die disperse Phase der im Blut umlaufenden Kolloidlösungen durchdringt das Gefäßendothel und Zwischengewebe und verstopft es gleichzeitig, indem es sich auf seiner Strukturweite ablagert, womit die bei der Vitalfärbung auftretende diffuse Färbung der Organe — speziell ihrer Bindegewebskapseln, als eine Färbung erklärt wird, bei welcher mikroskopisch in den Organen keine Farbstoffteilchen nachweisbar sind.

Nachdem die kolloid-dispersen Teilchen die Zwischensubstanz durchdringen, gelangen sie ins Protoplasma der leukocytoiden Zellen, in welchen sie zur Ablagerung kommen und welche von ihnen verstopft werden, da diese primitiveren und funktionell weniger aktiven (im Vergleich z. B. mit dem Leber- und Nierenepithel) Zellen nicht imstande sind, diese Teilchen wieder auszustoßen oder nur in sehr schwachem Grade herauszubringen. Allein bei dauernder Einführung der Farbstoffe kommt es sicher zu einer mehr oder minder ausgeprägten Schädigung der funktionellen Leberzellen, was zur Ablagerung der Farbstoffe im Protoplasma auch dieser Zellen führt, ähnlich, wie das im „Reticuloendothel“ der Fall ist, wobei diese Farbstoffe hier längere Zeit verbleiben können. Dies ist auch bei den Siderosen der Fall, wo bei augenscheinlich fast immer bestehender Verfettung oder gewisser Funktionslähmung der Leber, die Pigmente nicht nur im „reticulo-endothelialen Apparat“, sondern auch im Protoplasma der Leberzellen auftreten.

Die Vorstellung einer besonderen biologischen oder physiologischen Bestimmung der Zellen des „Reticuloendothels“ stammt von *Wyssokowitsch*, der in seinen Versuchen zeigen konnte, daß die in die Blutbahn

eingeführten Bakterien im Protoplasma der *Kupfferschen* Leberzellen und in Reticulumzellen der Milz und der Lymphknoten aufzufinden sind. Darin ersah man gewisse Gesetzmäßigkeit in der Verteilung von Bakterien im Organismus, und hat man auch diese Erscheinung der besonderen Aktivität der genannten Zellen zugeschrieben, welche dank der ihnen speziell eigenen Phagocytosefähigkeit die Bakterien auffangen können. Mit der Entwicklung der Vitalfärbungsversuche wurden diese Erscheinungen verallgemeinert, und die Vitalfärbung des „reticulo-endothelialen“ Apparates wurde mit dem Vorgang des „Auffangens“ von Spaltpilzen verglichen, wobei in diesem eine der Phagocytose ähnliche Erscheinung gesehen wurde, oder wenigstens hat man diesen Zellen die spezifische Fähigkeit des aktiven Auffangens von kolloiden Teilchen aus dem Blute zugeschrieben. Es muß hier aber betont werden, daß das Hineingelangen von Spaltpilzen aus dem Blute in den Leib dieser Zellen wie auch die Vitalfärbung mit der Phagocytose, einer Erscheinung, die bei diesen Zellen unter gewissen Bedingungen tatsächlich vorkommt, nichts zu tun hat. Die funktionelle Tätigkeit dieser Zellen wird besonders bei dem Erythrocytenzerfall durch die Milz gewährleistet, wo die Trümmer aufgestapelt und ähnlich einem Fremdkörper aufgefangen werden (*Lubarsch*<sup>1</sup>).

Selbst *L. Aschoff*, der Anhänger, ja, ich möchte sogar sagen, der Schöpfer der Theorie „eines speziellen, physiologischen reticulo-endothelialen Systems“, hielt sich für gezwungen, auf dem I. Allrussischen Pathologenkongreß zu Leningrad (1923<sup>2</sup>) auf einige Vorträge, welche über diese Fragen im genannten Sinne handelten, zu widersprechen und hat auf die Notwendigkeit einer strengen Abgrenzung des Phagocytosevorganges damals hingewiesen, wenn man sich mit den Fragen über die Aufstapelung der Farbstoffe in den Zellen und Zwischengewebe im Laufe der Vitalfärbung befaßt. *Schulemann* und *Möllendorf* stehen auf einem objektiveren Standpunkte, welcher die richtige Auffassung der Bedeutung der bei der Vitalfärbung zur Beobachtung kommenden Erscheinungen erleichtert und das Eindringen dieser Farbstoffe in die Gewebe und deren verschiedene Besonderheiten durch die Wirkung der Diffusionsvorgänge und die verschiedene Durchdringungsgeschwindigkeit erklärt. Wir glauben, behaupten zu dürfen, daß es ein an und für sich physiologisches „reticulo-endotheliales System“ im Sinne *Aschoffs* überhaupt nicht gibt, eine Auffassung, die ja auch von *Pick*, *Lubarsch* u. a. wiederholt vertreten ist.

Die Vorstellung über ein solches, eine besondere Bedeutung für die

<sup>1</sup> „Milz“ — in *Henke-Lubarsch*, Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Hystologie 1, Tl. 2. Springer. 1927.

<sup>2</sup> Verhandlungen des I. Allrussischen Pathologenkongresses 1923 zu Leningrad (russ.), S. 286.

Ausscheidungsverfahren kolloidaler Teilchen aus dem Blute und deren Umarbeitung besitzendes System, ist wegen einseitiger Deutung der bei der Vitalfärbung beobachteten morphologischen Bilder entstanden; diese gewinnen eine ganz andere Bedeutung, falls man die ganze Summe der Erscheinungen im Auge behält. Die Vitalfärbung verschiedener Leukocytoiden (reticulo-endothelialer Zellen) stellt ja nichts mehr als eine deutliche, zum Vorschein kommende Erscheinung dar, im Vergleich z. B. mit der diffusen Durchtränkung der Zwischensubstanz mit dem Farbstoffe; dagegen kann das Auffangen der letzteren durch die Leber- und Nierenzellen — wie es nämlich der Fall ist — der Beobachtung gänzlich entgehen, da die Farbstoffe von den Epithelien dieser Organe nicht längere Zeit festgehalten, sondern sofort ausgeschieden werden und es zu einer Aufstapelung daselbst nicht kommt. Will man aber aus den Vitalfärbungsversuchen irgendwelche Schlüsse ziehen, so könnte man es nur insofern tun, als daß man die Speicherung des Farbstoffes in Form von Körnchen im Protoplasma der Leukocytoiden und aller übrigen sich vital färbbaren Zellen der Zwischensubstanz für eine Äußerung der elektiv-aktiven Aufnahmefähigkeit dieser Zellen (mit nachfolgender Umarbeitung) halten würde; im Gegenteil müssen diese Erscheinungen eher als Ergebnis einer funktionellen Insuffizienz dieser primitiven Zellen aufgefaßt werden. Im Einklang mit den mehrfach von uns angestellten Versuchen hängt die Dauer des Aufenthalts sichtbarer Suspensionslösungen im Blute, ihre topographische Verteilung in den Geweben sowie ihre Ausscheidung, vor allem von dem Dispersionsgrade der eingeführten Pseudolösungen ab. Je gröber dispers diese (z. B. Tusche) sind, um so längere Zeit verweilen sie im Blute, was dazu führt, daß die einverleibten Stoffe, ehe sie aus dem Blute zur Ausscheidung gelangen, sich in den Lungencapillaren aufstapeln, diese verstopfen und den Tod des Kaninchens unter dem Bilde einer Embolie der Lungengefäße verursachen können. Feine disperse Lösungen von Tusche durchdringen das Endothel, verstopfen die Zwischensubstanz und das Protoplasma des „Reticuloendothels“, welches besonders dicht mit Tusche vollgepfropft wird; dagegen wird die Tusche mit der Galle sehr wenig ausgeschieden — es heißt also, daß nur eine geringe Menge von Tusche bis zu den Leberzellen dringt, indem sie im Zwischengewebe und im Protoplasma des „Reticuloendothels“ stecken bleibt. Am wahrscheinlichsten ist es, daß das schwache Auffangen der Tusche von den Leberzellen, durch deren geringe Durchlässigkeit — im Gegensatz zum „Reticuloendothel“ — für diese verhältnismäßig grobdisperse Phase verursacht ist.

Die Spaltpilze bilden in dieser Hinsicht keine Ausnahme; es ist gar nicht notwendig, anzunehmen, daß diese sofort nach ihrem Einführen ins Blut unbedingt vom „Reticuloendothel“ aufgefangen werden. Alles

hängt davon ab, auf welche Zellen sie zuerst auf ihrem Wege stoßen und also dort steckenbleiben. Sehr kennzeichnend dafür sind die von *Hammerschmidt*<sup>1</sup> beschriebenen Bakteriämiefälle, in welchen *trotz vollständiger Verstopfung des ganzen Gefäßendothels*, das „Retciuloendothel“ von den Bakterien frei blieb. Ich hebe dies alles hervor, um zu zeigen, daß der Vorgang der anisotropen Verfettung der Leukocytoiden gleichfalls zu den passiven Vorgängen der Ansammlung der dispersen Phase von kolloidalen, emulsionsartigen Lösungen gehört, mit dem Unterschiede nur, daß in diesen Fällen nicht die Teilchen der Farbstoffsuspensionen, sondern die halbflüssigen Teilchen der kolloid-krystallinischen Cholesterinlösungen zur Aufstapelung kommen. Diese sammeln (und verdichten) sich in der Zwischensubstanz an und dringen ins Protoplasma der Leukocyten (Adventitialzellen, retikuläre Zellen erwähnter Organe) ein. Hiermit soll nicht gemeint werden, daß in der Entwicklung dieser passiven Ablagerungen die übrigen physikalischen Vorgänge, außer den Diffusionsvorgängen, keine Rolle spielen: Beim Durchdringen der ihr im Wege stehenden Zellen und Gewebe und deren Verstopfung werden die Kolloide von diesen auch gleichzeitig adsorbiert. Dieser Vorgang stellt aber irgend etwas Besonderes nicht dar und kann auch in anderen Zellen stattfinden.

Wenn die Leukocytoiden bei der Vitalfärbung früher als andere Zellen sich färben lassen oder früher von der anisotropen Verfettung befallen werden, so liegt der Grund dafür nicht in ihrer besonderen „Aktivität“, sondern in einer *leichteren* Durchlässigkeit ihres Protoplasmas und hauptsächlich in ihrer geringeren funktionellen Aktivität, was dazu führt, daß die genannten Stoffe bei ihrem Eindringen in den Leib dieser Zellen (und der Zwischensubstanz) und gleichzeitigem Adsorbieren und Eliminieren zu einer Wiederdispersion (und Heraustreten aus den Zellen der schwach-dispergierten Substanzen) nicht gelangen, was zu ihrem Aufenthalt daselbst und Bildung größerer, zum Vorschein kommender Komplexe führt. Selbstverständlich läßt sich aus dem Gesagten folgern, daß keine isotrope Verfettung genannter Zellen dem unmittelbaren Eindringen und Ansammlung daselbst von disperser Phase der flüssig-krystallinischen Emulsoide vorausgeht und daß ihre anisotrope Verfettung daher ohne das isotrope Vorstadium geschieht. Es muß aber berücksichtigt werden, daß bei der Ratte, welche einen gewissen Widerstand in Hinsicht der Bildung in ihrem Organismus von krystallinischen Flüssigkeiten besitzt, neben der anisotropen Verfettung der mesenchymalen Zellen, wie es von mir mehrmals betont wurde, auch ihre isotrope Verfettung stattfinden kann; diese kann manchmal der anisotropen Verfettung sogar vorausgehen.

Das weitere Entwicklungsstadium anisotroper Verfettung, wodurch

<sup>1</sup> Zbl. Bakter. **104**, Nr 1/4, 285 (1927).

diese sich von der Vitalfärbung scharf unterscheidet, besteht darin, daß die im Leib dieser Zellen sich aufstapelnden anisotropen Fette, wegen der ihnen eigenen physikalischen Eigenschaften, im Gegensatz zu den daselbst abgelagernden Kernen der künstlich einverleibten Suspensionen, eine Reizwirkung auf diese Zellen ausüben; diese Wirkung ähnelt einer Fremdkörperwirkung und zwingt die Zellen zur Vergrößerung und Vermehrung, wobei manche Zellen sich in anisotrope Amöbocyten umwandeln. *Die Bildung von geschwulstartigen Xanthomen ist gerade durch diese spezifisch-physikalische Wirkung anisotroper Fette auf die Zellen bedingt.*

Der anisotropen Verfettung funktioneller Zellen der Organe epithelialen Ursprungs muß das Stadium einer gewissen funktionellen Störung vorausgehen, welche mit dem Grade der Verfettung verbunden ist und die Ansammlung von Cholesterin fördert. Dabei wird es möglich sein, daß bei dieser funktionellen Lähmung gleichzeitig auch die Durchlässigkeit betr. Zellen für Kolloide wächst, was in diesen Fällen zu stärkerer und schnellerer Entwicklung der anisotropen Verfettung führt. Dies alles wird durch eine ganze Reihe Tatsachen bewiesen, weshalb ich nochmals behaupten will, daß die *isotrope Verfettung der anisotropen Verfettung spezifischer epithelialer Zellen regelmäßig vorhergeht*. Die Durchlässigkeit für die feindispersen Kolloidlösungen der spezifisch-funktionellen epithelialen Zellen gehört zu denselben Tatsachen wie auch ihre allbekannte Permeabilität für die Eiweißkolloide. In den Leukocytoiden sind alle diese Bedingungen bereits vorhanden, weshalb ihrer anisotropen Verfettung funktionelle Störungen nicht vorherzugehen brauchen. Es muß im Auge behalten werden, daß die Cholesterinämie nicht in allen Fällen deren anisotrope Verfettung zur Folge haben muß. Für die Entwicklung der Xanthomatose ist nicht der Cholesterinämiegrad von Bedeutung, sondern die Bildung der mit ihr verknüpften flüssig-krystallinen Phase und besonders ihr Dispersionsgrad. Sind diese Bedingungen vorhanden, so setzt die Entwicklung der xanthomatösen Ablagerungen sofort (sprungweise) ein, wobei gleichzeitig sich eine reiche Verfettung epithelialer Organe entwickelt, falls dazu die obenerwähnten veranlagenden Bedingungen bestehen.

Wenn aber, wie wir es behaupten, die anisotrope Verfettung der mesenchymalen Zellen (Leukocytoiden) — im Gegensatz zu den spezifisch-funktionellen epithelialen Zellen ohne jegliches vorhergehendes Stadium ihrer Funktionslähmung vonstatten geht, sondern nur durch die Entstehung der flüssig-krystallinen Phase und durch deren Dispersionsgrad bedingt ist, so ist es erlaubt, die Frage aufzuwerfen, weshalb die Xanthomatose bald diese, bald jene Organe befällt und warum sie bei verschiedenartigen Tieren nicht in denselben Körpergebieten lokalisiert ist. Es ist wohl eine beachtenswerte und wichtige Frage (über welche

ich eine ganz konkrete Vorstellung besitze), welche aber von den Forschern gewiß nicht genug berücksichtigt wurde; die Schuld hierfür fällt vielleicht auch auf mich selbst, da ich nämlich auf diese Frage im deutschen Schrifttum die Aufmerksamkeit nicht besonders gelenkt hatte. Es dürfte bekannt sein, daß bei verschiedenen Tierarten die xanthomatösen Vorgänge sich verschieden lokalisieren. Beim Kaninchen werden vor allem das Knochenmark befallen, darauf Milz und die *Kupfferschen* Zellen der Leber, die Aortenxanthomatose entwickelt sich dagegen viel später und ist verhältnismäßig schwach ausgeprägt. Ganz anders ist die Lage bei den Ratten: hier wird das Knochenmark nicht befallen, wohl aber die *Kupfferschen* Zellen und die Milz. Bei der Maus begegnen wir wieder anderen Verhältnissen. Die bevorzugte Lokalisation der Xanthomatose beim Menschen ist die Aortenintima. Wie es von mir mehrfach betont wurde, liegt der Grund dafür im besonderen Bau der ausgeprägten Intimaschicht, welche aus dichtem, feinfaserigem Bindegewebe besteht, das gleichzeitig viele Bestandteile der *Langhansschen* Schicht, die sich leicht in anisotrope Amöboeyten umwandeln können, enthält<sup>1</sup>. Gerade diejenigen Gebiete des Organismus, wo das Bindegewebe lockerer ist und größere Mengen fibrillärer Strukturen aufweist, z. B. die Stellen der Faltenbildung, sind zur Entwicklung der Xanthomatose besonders veranlagt. Solche Eigenschaften des Bindegewebes erleichtern seine Verstopfung und größere Ansammlung von kolloidalen Teilchen, welche nachdem ins Protoplasma der sich hier befindenden Leukocytoiden eindringen, womit die Bildung geschwulstartiger Xanthome bedingt wird.

In der Intima der Menschaorta stellen Sklerose und Xanthomatose zwei einander ausschließende Vorgänge dar. Darin überzeugen uns z. B. die Angaben *Steins*, welcher unter *L. Ssobolew* die Wechselbeziehungen zwischen den sklerotischen und atheromatösen Veränderungen in der Aortenintima bei Luikern untersucht hat, wobei er finden konnte, daß die gewöhnlich von der Sklerose befallenen Stellen von xanthomatösen Veränderungen wenig befallbar sind. Damit wird die Häufigkeit der mit der dabei sich einstellenden Cholesterindiathese verbundener Xanthomatose der Bauchaorta bei der Lues erklärt, wobei die xanthomatösen Veränderungen des Arcus und der Aorta thoracica — welche hauptsächlich von primären und sekundären sklerotischen Veränderungen der Intima befallen werden — verhältnismäßig schwach ausgeprägt sind. Es scheint somit, daß es möglich wäre, die Frage über die Rolle des Baues der Intima für ihre Veranlagung zur Entwicklung xanthomatöser Veränderungen durch entsprechende Cholesterinfütterungsversuche an Tieren, welche eine stärker als bei den Nagetieren entwickelte Intimaschicht haben, zu entscheiden.

<sup>1</sup> Verhandlungen des XII. Allrussischen Kongresses für innere Medizin (russ.) 1925. 196.

Da die Intimaschicht bei Böcken stärker ausgeprägt ist, so habe ich gemeinsam mit Frau Dr. A. Schapiro an diesen Tieren Versuche mit Eigelbverfütterung angestellt, um das Verhalten deren Aorta zur anisotropen Verfettung näher zu erforschen. Diese Versuche sind von uns eben abgeschlossen, und ich kann deshalb hier über ihre Ergebnisse kurz berichten.

Als Versuchstiere dienten: ein 1 Jahr alter Bock, eine trächtige Ziege gleichen Alters und ein 1 Monat alter Ziegenbock. Zur Fütterung wurde in Milch emulgiertes Eigelb (es wurde auch etwas Wasser beigemischt) gebraucht, welches den Tieren durch die Sonde nüchtern einverleibt wurde. Nach dem Abschluß der Versuche wurden alle Tiere durch Entblutung getötet. Die Bestimmung des Gesamtcholesterins im Blute wurde mittels der Gewichts-digitoninmethode ausgeführt, wobei das Serum durch 8stündiges Kochen mit Natronlauge im Wasserbade vorbehandelt wurde.

1. *Bock.* Versuchsdauer 3 Monate. Im Laufe des 1. Monats erhielt das Tier täglich, wie beschrieben, je 5 Eigelbe; im Laufe der folgenden 2 Monate: 5 Eigelbe und je 2—3 Hühnereier. Die Gesamtzahl der während des Versuches einverlebten Eigelbe betrug 377.

Gesamtcholesterin im Blutserum vor dem Versuch . . . . .	0,120 %
Gesamtcholesterin im Blutserum nach 2 Monaten . . . . .	0,11 %
Gesamtcholesterin im Blutserum zum Schluß des Versuches . . . . .	0,122 %

*Sektionsbefund:* Mäßige Fettinfiltration der Leber in Abschabe- und Gefrierpräparaten einige Menge von anisotropem Fett. Im Milzabschabe kein anisotropes Fett; das gleiche in der Nebennierenrinde, die überhaupt schwach ausgeprägt war und ganz unbedeutende Fettmengen enthielt.

Die Aorta wurde (in allen Fällen) nach Formalinfixation in eine gesättigte Alkohollösung von Sudan III eingetaucht. Auf dem ungefärbten Fond der Intima — welche bei den Böcken in ihrem oberen Abschnitt einen gleichmäßigen, kaum bemerkbaren Schagrinbau aufweist — kommt in der Gegend des Arcus ein mit Sudan stark gefärbter Fleck von etwa 6,5 mm im Durchmesser zum Vorschein, welcher sich über die Intimafläche kaum erhebt. Mikroskopisch zeigte dieser Fleck eine Anhäufung von der Leib der hier in geringer Menge angehäuften und etwas hypertrophischen Leukocyten infiltrierenden anisotropen Fette.

2. *Ziege.* Versuchsdauer 5 Monate. Im Laufe der ersten 3 Monate wurde das Tier genau wie der Bock gefüttert und erhielt im ganzen während dieses Zeitraumes 377 Eigelbe. Nach der Entbindung wurde die Fütterung auf 4 Wochen unterbrochen, alsdann wurde die Fütterung mit Eiern (10—15 Stück täglich) noch 1 Monat fortgesetzt. Die Gesamtzahl der während des Versuches einverlebten Eidotter beträgt 850.

Blutcholesterin vor dem Versuch . . . . .	0,108 %
Blutcholesterin nach 2 Monaten . . . . .	0,130 %
Blutcholesterin zum Schluß des Versuches . . . . .	0,350 %

*Sektionsbefund:* Unbedeutende Fettinfiltration der Leber. Im Abschabe vom Leberparenchym kommen hier und da anisotrope Fette in Form von einzelnen „Sphärokrystallen“ zum Vorschein. In den übrigen Organen keine anisotrope Verfettung. Die überall glatte Aortenintima weist im Brustteil die ihr eigene rauhe Struktur auf. Durch Sudanfärbung werden keine Flecke zum Vorschein gebracht.

3. *Junger Ziegenbock von 1 Monat.* Versuchsdauer 2½ Monate. Während der ersten Tage des Versuches erhielt das Tier steigend etwa 1—10, später bis 15 Eidotter täglich. Die Gesamtzahl der einverlebten Eidotter beträgt 595.

Blutcholesterin vor dem Versuch . . . . .	0,08%
Blutcholesterin nach 1 Monat . . . . .	0,26%
Blutcholesterin zum Schluß des Versuches . . . . .	0,29%

*Sektionsbefund:* Stark ausgeprägte Fettinfiltration der Leber, im Abschabsei eine große Menge von anisotropem Fett. Aus den Gefrierschnitten des Lebergewebes ist ersichtlich, daß das ganze, die Leber infiltrierende Fett dem anisotropen entspricht. Der Stoff der Sphärokrystalle gehört dem schwachorientierten Typus an. In der Aortenintima sind auf ihrer ganzen Fläche *viele stark mit Sudan gefärbte Flecke zu sehen, welche sich an den Arterienabzweigungsstellen gleichmäßig gruppieren*; in der Ascendens und unterhalb des Arcus erscheinen sie als diffus verbreitete, mit Sudan gefärbte Flecke und Streifen, wobei auch die ganze Aortenintima, welche auf die Klappen übergreift, durchweg mit Sudan gefärbt erscheint (Abb. 1). Aus den Gefrierpräparaten ist zu ersehen, daß alle sudangefärbten Intimastellen durch die Aufstapelung von anisotropem Fett gebildet sind, welches stellenweise auf größere Strecken den Leib der in subepithelialer Schicht angehäuften Leukoeyten einnimmt. Sonst haben wir es in diesem Falle mit *einer massenhaften Ablagerung von anisotropem Fett in der Aortenintima im Anfangsstadium* dieses Vorganges, zu tun gehabt.



Abb. 1. Ziegenbockaorta ca.  $\frac{1}{2}$  natürl. Größe. Die gelborangen Flecke entsprechen den mit Sudan imprägnierten Ablagerungen von anisotropem Fett in der subendothelialen Intimaschicht.

Im Zusammenhang mit dem Obenerwähnten erscheinen die Ergebnisse unserer Versuche um so bemerkenswerter, als sie einige von mir hervorgehobene Tatsachen zu bestätigen scheinen. Es muß vor allem die Aufmerksamkeit darauf gelenkt werden, daß wie beim Bock, so auch bei der Ziege in der Leber, — und beim Bocke auch in einem Abschnitt der Aorta — anisotropes Fett beobachtet werden konnte, was jedoch noch kein Recht gibt, von Entwicklung einer anisotropen Verfettung in diesen Fällen zu sprechen. Anisotrope Verfettung haben wir nur in der Leber und Aorta beim jungen Ziegenbocke im Anfangsstadium des Vorganges beobachtet. Das Auftreten von einzelnen Plättchen in der Aorta, wie es beim Bock der Fall war und wie es öfters auch beim Menschen sogar im Kindesalter zum Vorschein kommt, darf nicht, wie *Zinserling* meint, als Anfangsstadium einer fortschreitenden „Atheromatose der Aorta“ gedeutet werden. Bei Cholesterindiathese entwickelt sich die anisotrope Verfettung, wie ich es behauptet habe und immer noch behaupte, auf einmal, sprungartig und befällt das ganze, im weiteren beim Fortschreiten der Erkrankung, die anisotrope Verfettung erleidende Organ. Eben diese massenhafte Aussaat von feinen Plättchen, welche nur bei Sudanfärbung auf der ganzen Ausdehnung der Aortenintima beim jungen



Ziegenbock zu ersehen war, muß als eine *anisotrope Verfettung der Aorta im Anfangsstadium dieses Vorganges aufgefaßt werden*. Die anisotrope Verfettung der Organe ist ein Vorgang der massenhaften Ablagerung von anisotropem Fett in dem betreffenden Organ, das Auftreten einiger Plättchen oder Herde von anisotropem Fette darf in keinem Fall für das Anfangsstadium eines sich allmählich entwickelnden Vorganges gehalten werden. Wenn *Reineck* meint, daß solche Schlüsse auf Grund ausschließlich morphologischer Befunde nicht gezogen werden dürfen, so sei es nochmals hervorgehoben, daß gerade zu solchem Schlusse die ganze Summe der beobachteten Tatsachen führt.

Würde dieser Vorgang sich nur allmählich entwickelt haben, so hätten wir in der Aorta des jungen Ziegenbocks Plättchen von verschiedenem Entwicklungsstadium beobachten müssen; hier kam aber eine massenhafte ganz gleichmäßige Aussaat, welche augenscheinlich kurz vor dem Abschluß des Versuches einsetzte. Hiermit wird die Tatsache erklärt, warum die „Plättchen“ keine erheblichere Vergrößerung erlitten; es darf auch angenommen werden, daß die für frühere Stadien dieses Prozesses zu ungenügende Hypertrophie der Leukocytoiden in den Aortenplättchen beim Bocke und beim jungen Ziegenbocke in diesen Fällen durch die schwache Orientierung, der anisotropen Substanz, welche deswegen keine vollwertige Reizwirkung auf die zur Infiltration kommenden Zellen ausübte, zu erklären ist. Die geringe Menge von anisotropem Fett, welche bei der Ziege nur in der Leber beobachtet wurde, im Vergleich zur größeren Menge dieser Substanz in der Leber des Bockes (und sogar einem Plättchen in seiner Aorta) — obwohl der Ziege viel mehr Eidotter einverleibt wurde, was auch zu einem gewissen Cholesterinanstieg führte, — steht im besten Einklange mit der bekannten Tatsache, daß der trüchtige Organismus zur Bildung krystallinischer Flüssigkeiten unfähig ist.

Die stark ausgeprägte anisotrope Verfettung der Leber und der Aorta (es wurde hier das Anfangsstadium des Prozesses beobachtet) beim jungen Ziegenbocke läßt sich dadurch erklären, daß das Tier eine bedeutend größere Menge von Eidottern täglich erhalten hatte — ein Umstand, welcher bei der Berücksichtigung der verhältnismäßig kleineren Körpermasse des Versuchsobjektes besonders in den Vordergrund rückt.

Durch den Zusammenhang der Ablagerungen von anisotropem Fett mit der Leberverfettung und durch das Fehlen dieser Ablagerungen in der bei den Böcken schwach ausgeprägten Nebennierenrinde wird nochmals die Bedeutung der isotropen Verfettung spezifischer epithelialer Zellen für die nachfolgende Entwicklung einer anisotropen Verfettung bestätigt.

Die Tatsache, daß beim jungen Ziegenbocke von der Xanthomatose die Arterienabzweigungsstellen in der Aorta ascendens und ihre mit

dem Arcus grenzenden Abschnitte befallen wurden, und daß ferner der Vorgang im unteren Teile der Aorta in Form von Streifen in den Gebieten sich entwickelte, welche den hier bestehenden Intimafalten entsprechen, wird dadurch erklärt, daß in allen diesen Gebieten das Bindegewebe lockerer erscheint, größere Mengen faseriger Strukturen besitzt und gewöhnlich zur Bildung in Falten geneigt ist. Das alles begünstigt die Verstopfung dieser Gebiete mit kolloid-krystallinischen Teilchen anisotropen Fettes und deren Aufstapelung daselbst; gleichzeitig enthalten diese Gebiete eine große Anzahl von den die anisotrope Verfettung erleidenden Leukocyten, welche dank ihrer Vergrößerung und Vermehrung weitere Entwicklung der Veränderung fördern.

Zum Schluß sei noch bemerkt, daß bei dem Studium des Vorganges der anisotropen Verfettung alle diese Tatsachen im Auge behalten werden müssen und daß man in erster Linie im Unterscheiden verschiedener Grade der krankhaften anisotropen Verfettung geübt sein muß. Man sieht somit, daß die anisotrope Verfettung eine sehr verwickelte Frage ist und daß bei ihrer Erforschung alle mit ihr verbundenen Erscheinungen berücksichtigt werden müssen, und daß diese Arbeit von mancher Seite eigentlich noch nicht angefangen ist.

---