

(Aus dem Staatlichen Forschungsinstitut für Mutter- und Säuglingsschutz in Moskau.
Abteilung für allgemeine und experimentelle Pathologie
[Leiter: *N. M. Nikolajew*].)

Zur Frage der Fettphanerose.

Von

Prof. Dr. Nikolajew und Dr. S. Lodyshenskaja.

Mit 1 Abbildung im Text.

(Eingegangen am 26. Oktober 1932.)

Die moderne Lehre von dem Mechanismus des Lipoidstoffwechsels gründet sich auf die Infiltrationstheorie: Die Lipide treten entweder in vollkommen ausgebildetem Zustande in den Zellen durch Absorption aus dem Blute und den Gewebsästen auf, oder es werden die Bestandteile der Lipide von den Zellen absorbiert und auf dem Wege der fermentativen Wirkung aufgebaut (*Aschoff*).

Die Fettphanerose des Protoplasmas, d. h. das Sichtbarwerden in der Zelle derjenigen Lipide, die zum Bestand ihrer Struktur gehören und nach *Ciaccio* als histiogene bezeichnet werden, wird von den meisten der modernen Forscher für einen nekrobiotischen, sogar postmortalen Vorgang gehalten (*Aschoff*, *Kawamura*, *Gierke* u. a.). Auch die Fetttransformation des Zellprotoplasmas, die Fettentartung *Virchows* sowie auch die Fettumwandlung der Eiweißstoffe des Protoplasmas, die auch in der Praxis durch keinen Pathologen bewiesen sind, werden zur Zeit von den meisten Forschern abgelehnt.

In der Pathologie der Infektionen und Intoxikationen begegnet man oft der sog. Fettentartung der parenchymatösen Organe. Vom Standpunkt der Infiltrationstheorie wird dieser Prozeß durch Absorption der Lipide durch die bereits entarteten Zellen erklärt. Dieses ist der schwache Punkt in der Infiltrationstheorie der Verfettung, da sie nicht im geringsten den funktionellen Unterschied, der zwischen der Lipoidspeicherung durch die gesunden und der durch die entarteten Zellen sein müßte, erklärt. Man darf zweifeln, ob eine entartete Zelle mit gestörtem Wasser- und Eiweißstoffwechsel imstande sei, Lipoidtropfen in oft recht beträchtlicher Weise zu speichern. Es sind noch keine Beweise erbracht, daß die Zellentartung sich vor der Lipoidspeicherung entwickelt; ebenso zulässig wäre der Gedanke, daß die Zellentartung gleichzeitig oder sogar nach der Anhäufung der Lipide in dem Protoplasma erfolgt.

Andererseits haben die Untersuchungen von *Noll*, *Helly*, *Borchers* und *Herzenberg* gezeigt, daß die degenerative Zellverfettung in morphologischer Hinsicht viel Gemeinsames mit der künstlich mittels Verdauung der Organschnitte in einer 15%igen Salmiak- oder Pepsinsalzsäurelösung erzeugten Fettphanerose hat. Ist Fettphanerose ein postmortaler Vorgang, oder kann er in der lebensfähigen Zelle hervorgerufen werden? Die Entscheidung dieser Frage ist für das Verständnis der degenerativen Verfettung sehr wichtig. Es ist allbekannt, daß der Zelleib oft die Einschlüsse von den Eiweißlipoidkomplexen enthält: so besteht Lipofuscin aus einem Eiweißkern und einer lipoiden Hülle; *Goldmann* hat gezeigt, daß die neutrophilen und eosinophilen Granulationen der Leukocyten auch eiweißlipoidartiger Natur sind.

Auf Grund der oben angeführten Tatsachen stellen wir uns die Aufgabe, zwei Fragen über Fettphanerose zu lösen: 1. Wie kann die Verbindung zwischen Eiweiß und Lipoiden in einem Testobjekt zerstört werden? 2. Erzeugt die Salmiakwirkung in allen Zuständen der Zellen Fettphanerose oder ist das nicht der Fall?

Dieserhalb haben wir zuerst versucht, in einem beliebigen Eiweißlipoidkomplex des Organismus eine fermentative Spaltung mit Hervortreten von Lipoiden zu erzeugen. Ein passendes Objekt für unseren Zweck fanden wir in den roten Blutkörperchen, weil sie die Eiweißsubstanzen und die nicht durch die üblichen Färbemethoden darstellbaren Lipoiden enthalten. Wir begannen mit dem Versuch, die Lipoiden der roten Blutkörperchen in der Emulsion von Hammelerythrocyten durch Zusatz von 15% Salmiak sichtbar zu machen. Doch ließ sich nach 24stündiger Salmiakeinwirkung im Eisschrank in Sudan gefärbten Tupfpräparaten von roten Blutzellen keine Spur von freien Lipoiden nachweisen. Nun veränderten wir das Verfahren: Wir fügten zur Erythrocytenemulsion 0,1 Trypsin hinzu, ließen solche im Laufe von 4—8 Stunden im Thermostat stehen und dann setzten wir den Versuch mit Salmiak fort. Nach einer solchen zweifachen Bearbeitung fanden sich im Zentrifugat der Blutemulsion Lipoidtropfen, deren Größe dem Erythrocytenumfang entsprach (Abb. 1). Nach mehrmaliger Wiederholung dieses Versuches haben wir uns überzeugt, daß es zur Darstellung der Erythrocytenlipoiden unumgänglich nötig ist, zuerst ihren Zusammenhang mit Eiweißstoffen zu ändern und dann erst dieselben mit Salmiak zu hydrolysieren.

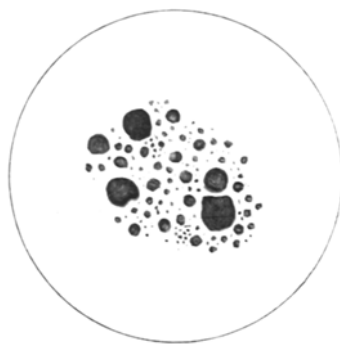


Abb. 1.

Die nächste, einer Entscheidung harrende Frage war die, ob es möglich ist, die Lipoiden der Erythrocyten, welche von reticuloendothelialen

Zellen aufgenommen sind, mittels Salmiak sichtbar zu machen. Zu diesem Zweck benutzten wir Organstückchen, deren histologische Untersuchung sog. Erythrophagen an den Tag brachte. Diese finden sich oft in beträchtlicher Menge in der Milz und in den Lymphknoten der nach akutem toxischem Prozeß gestorbenen Säuglinge.

Gleichzeitig mit den darauf bezüglichen Versuchen haben wir uns die Aufgabe gestellt, die Frage zu erklären, ob es in allen Organen möglich sei, Lipoidе mittels Einwirkung von Salmiak sichtbar zu machen.

Technisch wurden die Versuche auf folgende Weise ausgeführt: Nach der Obduktion wurde je ein Stück von jedem Organ in 10%iges Formalin und in eine 15%ige Salmiaklösung gelegt. In letzterer befanden sie sich im Eisschrank im Laufe von 48 Stunden, danach gelangten sie auf die Dauer von 24 Stunden in 10%iges Formalin. Dann wurden alle Stücke auf dem Gefriermikrotom geschnitten und in Scharlachrot gefärbt. Auf diese Weise erhielten wir von jedem Organ einen Vergleichs- und einen der Salmiakwirkung ausgesetzten Schnitt.

Aus der Tabelle I werden die Ergebnisse dieser Versuche, die wir hier näher besprechen möchten, ersichtlich. Vor allem sieht man, daß die Lipoidе nicht in jedem Falle, auch nicht in jedem Organ — bei ein und derselben Einwirkungskraft — sichtbar werden: Wir zweifeln nicht, daß eben dem Zustande des zur Untersuchung bestimmten Organs, von der die Objekte histologisch bearbeitet wurden, die größte Rolle daran zuzuschreiben ist.

Tabelle I.

Material	Hervortreten der Lipoidе	Keine Lipoidе nach Salmiak-einwirkung	Zunahme der Lipoidе	Keine Zunahme der Lipoidе	Schwund der Lipoidе nach Salmiak-einwirkung	Insgesamt
Myokard von Kindern . .	14	15	8	3	—	40
Myokard von Erwachsenen.	1	—	6	5	—	12
Myokard von gesunden Mäusen	1	8	—	—	—	9
Myokard von gesunden Meerschweinchen	3	3	—	—	—	6
Leber von Kindern	1	—	—	2	—	3
Leber von Erwachsenen . .	—	—	4	2	—	6
Leber von gesunden Tieren.	—	—	9	5	—	14
Milz von Kindern	16	1	5	5	—	27
Lungen von Kindern . . .	5	1	2	2	2	12
Lymphdrüsen von Kindern.	5	—	3	—	—	8
Thymus von Kindern . . .	—	—	6	4	—	10
Nieren von Kindern . . .	—	4	—	—	—	4
Skelettmuskel von Kindern .	—	5	—	—	—	5

Die Schnitte vom Myokard der Säuglinge ergeben verhältnismäßig den höchsten Hundertsatz des Hervortretens der Lipoidе: Hierbei legten wir den Fällen, wo ohne Salmiakbearbeitung sich gar keine Lipoidе aufweisen ließen, eine besondere Bedeutung zu, und solche Fälle kamen

in die erste Rubrik der Tabelle. In solchen Fällen, wo sich die Lipoidmenge nach Salmiakwirkung vermehrt hat, konnten noch Zweifel entstehen, wie auch bei *Klawer*, der angenommen hat, daß die winzigen vor Salmiakwirkung in den Zellen vorhandenen Lipoiden sich nach Salmiakbearbeitung zu größeren Tröpfchen vereinigen und dadurch den Anschein einer Zunahme der Lipoidmenge hervorrufen. In jenen 14 Untersuchungen aber, wo vor der Salmiakwirkung keine Lipoiden vorgefunden wurden, unterliegt die Fettphaneroseerscheinung keinem Zweifel.

Der Herzmuskel von Erwachsenen hatte schon weniger in die Augen fallende Ergebnisse: in 6 von 12 Fällen fand nach der Salmiakwirkung eine Zunahme der Lipoidmenge statt.

Ferner finden wir in der Tabelle die Versuchsergebnisse von Salmiakwirkung auf den Herzmuskel der durch Abschneiden des Kopfes getöteten gesunden Tiere (Meerschweinchen und Mäuse); in den meisten der hierzu gehörenden Fälle wurden keine Lipoiden entdeckt.

In allen Fällen, wo wir für den Versuch *Leberstückchen* nahmen, konnten wir eine Fettinfiltration nachweisen: nach der Salmiakwirkung wurde in allen Fällen eine Zunahme der Lipoidmenge festgestellt.

Alle *Milzstückchen* untersuchten wir gleichzeitig auf das Vorkommen von Erythrophagen in der Pulpa mit Hilfe der Hämatoxylin-Eosinfärbung; dabei fanden wir in einer Reihe von Präparaten die durch Sinusendothelien aufgenommenen roten Blutzellen, welche ihre Eosinfärbbarkeit erhalten haben; in anderen Fällen war das Protoplasma der Endothelzellen mit braunen morphologisch den Erythrocyten entsprechenden Kügelchen ausgefüllt. Unabhängig von diesen zwei Stadien des Erythrocytenzustandes wurden die Lipoiden immer durch Salmiakwirkung in Erythrophagen sichtbar.

Aus der Tabelle 1 ersehen wir, daß Milz, Lymphknoten und Lungen in den meisten untersuchten Fällen „unsichtbare“ Lipoiden enthielten.

In den Thymusdrüsen der Säuglinge sind Lipoiden immer zu finden; in einigen Fällen sehen wir, daß ihre Menge nach Behandlung mit NH_4Cl zunahm. Dagegen wurden in Nieren und Skelettmuskeln kein einziges Mal Lipoiden entdeckt, wenn auch die Zahl dieser Fälle gering war.

Auf Grund der angeführten Untersuchungen ziehen wir folgende Schlüsse:

1. Das Hervortreten der Lipoiden bzw. die Fettphanerose ist nicht als eine ständige Erscheinung in ein und demselben Organ zu betrachten.
2. Am deutlichsten ist diese Erscheinung in denjenigen Zellen der Milz und in der Markschiebt der Lymphknoten ausgeprägt, wo die Erythrophagocytose vorhanden ist.

Wie soll man die Unbeständigkeit im Auftreten der Fettphanerose erklären? Um diese Frage zu lösen, haben wir Organschnitte, in welchen Lipoiden zum Vorschein kamen und bei denen der Versuch negativ ausgefallen war, einer sorgfältigen histologischen Forschung unterworfen.

Ta-

Nr. des Tieres	Eingriff	Tod nach
Meerschweinchen 21	2,0 1%iges Phosphoroleum subcutan	1 Std.
„ 22	4,0 „ „ „	2 „
„ 23	2,0 „ „ „	24 „
„ 24	5,0 „ „ „	24 „
Maus 64	Phosphorvergiftung	2 „
„ 66	„	4 „
„ 67	„	10 „
„ 68	„	48 „
„ 65	Gesunde Maus	Getötet
„ 69	Benzolvergiftung 0,3	10 Min.
„ 70	„ 0,1	30 „
„ 71	„ 0,1	4 Std.
„ 72	„ 0,1	6 „
Meerschweinchen 18	„ 1,0	2 „

Theoretisch gedacht, nahmen wir an, daß die Lipide in den Zellen dann erst erscheinen dürften, wenn das proteolytische Ferment der Zelle die Lipoid-eiweißkomplexe, welche in der Zelle aufgespeichert sind, schon angegriffen hat; beim Fehlen einer solchen vorhergehenden Einwirkung der Fermente könnte sich die Wirkung von NH_4Cl auf die Lipide nicht offenbaren (siehe den Versuch mit den roten Blutzellen).

Unsere Bemühungen, ein morphologisch gleiches Bild dieses oder jenes Zustandes der fermentativen Zellentätigkeit zu finden, blieben erfolglos. Unter ein und denselben histologischen Verhältnissen konnte man mittels Salmiakwirkung Lipide nachweisen, in anderen Fällen blieben sie dagegen aus. Bei parenchymatöser, körniger oder vakuolärer Herzmuskelentartung fanden wir in einigen Fällen eine positive Fettphanerose, in anderen erhielten wir ein negatives Ergebnis. Das Vorhandensein von Erythrophagocytose allein bildet eine Ausnahme: erscheint solche in den Mesenchymzellen der Milz oder der Lymphknoten, so erfolgt da in den meisten Fällen das Hervortreten der Lipide nach Salmiakwirkung.

Der zweite Teil unserer Arbeit war den Versuchen der Tierversgiftung gewidmet. Wir haben die zellenzerstörenden Gifte gewählt; um zu verfolgen, welchen Einfluß Dauer und Grad der Vergiftung auf das Hervortreten der Fettphanerose hervorbringt.

Wir vermuteten, daß die Fettphanerose bei verschiedenen Stadien der durch Phosphor oder Benzol erzeugten Histolyse nicht gleich vergehen wird. Die Versuche wurden so angestellt, daß die Tiere entweder nach und nach eine stärkere Giftgabe erhielten oder bei gleichbleibenden Giftmengen nach verschiedenen Zeiträumen der Vergiftung getötet wurden.

Tabelle 2.

Herzmuskel		Leber		Niere		Skelet- muskel		Lunge		Milz	
vor ¹	nach ²	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
A	A	zv	+	A	A	—	—	g	++	—	—
A	A	g	g	A	A	—	—	—	—	—	—
g	+	zv	++	—	—	—	—	—	—	—	—
g	++	zv	+	A	A	—	—	A	+	—	—
A	A	g	v	—	—	A	A	—	—	—	—
A	A	zv	zv	A	A	A	A	—	—	—	—
A	A	v	v	A	A	A	A	—	—	—	—
A	A	v	v	—	—	A	A	—	—	—	—
A	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
A	++	v	++++	—	—	—	—	—	—	—	—
A	A	v	++++	—	—	—	—	—	—	—	—
A	A	v	+++++	—	—	—	—	—	—	—	—
A	A	v	++++	—	—	—	—	—	—	—	—
A	+++++	zv	++	v	v	—	—	zv	++	v	++

Die Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der Versuche: „A“ bezeichnet das Fehlen von Lipoiden, die Kreuze deren Zunahme, „g“ wenig, „v“ viel, „zv“ ziemlich viel, ein Strich „—“ steht vor der Bezeichnung derjenigen Organe, die bei diesem Experiment keine Anwendung fanden.

Der erste Versuch an 4 mit Phosphor vergifteten Meerschweinchen wies nach einer wie auch nach zwei Stunden nach der Vergiftung bei Behandlung der Organstückchen mit Salmiak keine Spur von Lipoiden auf. Bei den Versuchen, wo das Tier 24 Stunden nach der Vergiftung gelebt hatte, enthielt das Myokard auch keine Lipide; doch erschienen solche unter Einwirkung von Salmiak. Daraus schließen wir, daß bei Phosphorvergiftung die Aufnahme der Lipoideiweißkomplexe durch Herzmuskel-fasern und deren fermentative Spaltung von der Zeitdauer der Vergiftung und von der Giftmenge abhängt. In den Zellen der *Leber* und der *Lungen* vermehrt sich nach Salmiakeinwirkung die Lipoidmenge, dagegen werden in den *Nieren* keine Lipide sichtbar.

Der zweite Versuch wurde an 5 Mäusen vorgenommen, und bei allen erhielten wir ein gleiches Ergebnis; im Herz- und in den Skelettmuskeln erschienen Lipide in keinem Falle, dagegen war die Leber mit solchen stark gefüllt.

Der dritte Versuch, den wir mit Benzol ausführten, hatte ein positives Ergebnis mit Fetterscheinung im Herzmuskel erst bei Anwendung von großen Giftgaben; in der Leber nahm in jedem Falle durch Salmiakwirkung die Lipoidmenge stark zu; dasselbe fand in einem Falle in den Lungen und in der Milz statt.

Die erwähnten Versuche bestätigen unsere Ansicht, daß das Hervortreten der Lipide in den Zellen unter Salmiakeinwirkung nicht in jedem beliebigen Zustande der letzteren vor sich gehen kann.

¹ Vor, d. h. vor der Salmiakeinwirkung.

² Nach, d. h. nach der Salmiakeinwirkung.

Da nun unsere histologischen Forschungen erwiesen haben, daß der Grad der Entartungsveränderungen im Herzfleisch keinen entsprechenden Einfluß auf das Auftreten der Lipoiden hat, so kann man denken, daß die Lipoiden bei Fettphänose nicht aus dem Eiweiß der Zellen selbst, sondern aus den von den Zellen absorbierten Eiweißlipoidkomplexen ausgebildet werden.

Ein Sonderfall eines solchen Sichtbarwerdens von Lipoiden aus den sich im Zellenprotoplasma befindlichen roten Blutzellen wurde auch durch unsere morphologischen Beobachtungen bestätigt.

Ciaccio teilt die Zellenlipoiden in zwei Gruppen: Erstens anabolische und zweitens histogene. Anabolische Lipoiden nennt er solche, die sich in den Zellen als Stoffwechselprodukte anhäufen und als histogene diejenigen Lipoiden, welche der Protoplasmastruktur selbst angehören. Wir glauben, daß die anabolischen Lipoiden wiederum in zwei Gruppen eingeteilt werden sollten: in anabolisch freie und anabolisch gebundene.

Wir bezeichnen als freie diejenigen anabolischen Lipoiden, welche durch die Zellen unmittelbar aus Blut oder der Lymphe gespeichert werden; als anabolisch gebundene solche, die als Eiweißkomplexe im Blut umlaufen und auch durch die Zellen gespeichert werden können. Nur nach Speicherung geht die fermentative Spaltung dieser Komplexe durch die Zelle vor sich und so verwirklicht sich die Auslösung und das Sichtbarwerden der Lipoiden in der Zelle. Unserer Meinung nach ist dieser Vorgang der künstlichen Fettphänose gleich.

Also machen wir durch Salmiakbehandlung sichtbar nicht histogene, sondern anabolisch gebundene Lipoiden. *Sehrt* und *Goldmann* haben Färbungsmethoden vorgeschlagen, bei denen in dem Protoplasma weit mehr Lipoiden hervortreten als bei gewöhnlicher Sudanfärbung. Diese Methode läßt auch die anabolisch gebundenen Lipoiden zum Vorschein kommen.

Inwiefern ändert sich die gegenwärtige Vorstellung von dem Mechanismus der degenerativen Verfettung durch die von uns aufgestellte Annahme?

Stellen wir uns vor, daß die Zellen bei fermentativem Umbau der von ihnen aufgespeicherten Lipideiweißkomplexe physiko-chemische Veränderungen leiden, so wird die Entwicklung der sog. Entartungsvorgänge in der Zelle und ihr Zusammenhang mit „Fettspeicherung“ verständlich. Unter Einwirkung von Giften und Toxinen tritt der Zellverfall zutage und vor allem der der roten Blutzellen; doch werden diese Zerfallprodukte weiterhin in bedeutendem Maße von den Zellen des Reticuloendothels sowie auch anderer Gewebe gespeichert. In Zellen sowie auch in Muskelfasern, welche die Eiweißlipoidkomplexe in beträchtlicher Menge aufnehmen, äußert sich eine fermentative Reaktion, die für die Zellen ein ungleiches Ergebnis haben kann; in einigen Fällen führt die fermentative Spaltung der Eiweißlipoidkomplexe durch die

Zelle zu einer Störung ihres Wasser- und Eiweißhaushaltes bzw. zu einer trüben Schwellung und hyalintropfigen oder vakuolären Entartung, in anderen Fällen findet zugleich die Auslösung der gebundenen Lipide statt und so verwirklicht sich die degenerative Verfettung der Zellen.

Auf diese Weise setzt unsere Annahme eine zweifache Form des Lipidstoffwechsels voraus.

1. Die Zellen bekommen Lipide unmittelbar aus der sie umgebenden Umwelt.

2. Die Zellen speichern die Eiweißlipidkomplexe und fördern das Hervortreten der Lipide.

Unter physiologischen Umständen kommt hauptsächlich die erste, unter pathologischen die zweite Form vor.

Von unserem Gesichtspunkte aus lassen sich die Fälle von Lipoidanhäufung in den Zellen, ohne daß die Lipide mit der Nahrung dem Körper zugeführt werden, leicht erklären, ebenso wie die Verfettung der inneren Organe bei andauerndem Hunger, bei Fieber, wie auch bei toxischen Zuständen mit starker Abzehrung. In allen diesen Fällen erfolgt die Verfettung auf Kosten des endogenen Fettes. Die Fettmast bei Anämie kann durch Anhäufung der bei Zerfall der roten Blutzellen frei gewordenen Lipide erklärt werden.

Zusammenfassung.

1. Im Lipidstoffwechsel sind außer den exogenen mit der Nahrung zugeführten Lipiden auch endogene Lipide, die sich bei dem Umbau der roten Blutzellen und auch anderer Eiweißlipidkomplexe in der Zelle bilden, von größter Bedeutung.

2. Die sog. degenerative Verfettung ist mit dem Hervortreten und Aufspeicherung der endogenen Lipide in den Zellen und hauptsächlich mit den von den Zellen aufgenommenen roten Blutzellen verbunden.

Schrifttum.

Borchers: Virchows Arch. 218. — *Ciaccio*: Boll. Soc. Biol. sper. 1 (1926). — *Klauser*: Frankf. Z. Path. 1926. — *Goldmann*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 18 (1929) *Nicolajew*: Intermediärer Stoffwechsel. (Russ. Monographie.) 1930.
