

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen  
[Direktor: Prof. Dr. A. Dietrich].)

## Über eine eigenartige Fettresorptionsstörung und ihre Beziehung zur Sprue.

Von  
Dr. K. Kloos.

(Eingegangen am 29. Juli 1939.)

Am 16. 1. 39 wurde in unserem Institut die Obduktion eines 41jährigen Mannes ausgeführt, 4 Stunden nach seinem Tode in der medizinischen Universitätsklinik, wo er längere Zeit in Behandlung gewesen war. Es folgen zunächst in Kürze die wichtigsten klinischen Daten, für deren Überlassung wir der medizinischen Klinik und der chirurgischen Klinik zu Dank verpflichtet sind.

41jähriger Maschinenmeister, der bei seiner Arbeit keiner gewerblichen Schädigung ausgesetzt war.

1917 an der rechten Halsseite eine Drüenschwellung operativ entfernt. Vor 10 Jahren Blinddarmoperation, danach Angina. Vor 1½ Jahren Schwellung und stark reißende Schmerzen in beiden Handgelenken ohne eine vorausgehende andere Erkrankung, 3 Wochen lang. Danach in gleicher Weise nacheinander Fußgelenke und Kniegelenke befallen. Nach beschwerdefreiem Sommer im Herbst 1937 erneut Beschwerden in verschiedenen Gelenken ohne Anschwellung. 1938 im Laufe des Jahres zunehmende Müdigkeit, Appetitlosigkeit, besonders Abneigung gegen Fett, auch Fleisch und Wurst, später gegen Salat und Gebratenes. Zunehmende Braunfärbung besonders des Gesichtes und der Hände, aber auch sonst am Körper einzelne kleine Flecken. Stechende Schmerzen auf der linken Brustseite mit geringem Auswurf. Zuletzt heftig reißende Schmerzen in beiden Fußgelenken mit Schwellung. An der Haut über den äußeren Knöcheln traten rote Flecke auf mit brennenden Schmerzen. Zuletzt gar kein Appetit mehr, angeblich tagelang nichts gegessen. Stuhlgang unregelmäßig, verstopft, manchmal hell. Dauernde Gewichtsabnahme. Bei der Klinikaufnahme stark reduzierter Allgemeinzustand (Gewicht 50,8 kg, Größe 174 cm). Die Haut ist trocken mit deutlicher Braunfärbung an Gesicht und Händen und bis zur Mitte der Unterarme, dazu am übrigen Körper, besonders an Bauch und Unterschenkeln kleine einzelne Pigmentflecke (Schleimhaut frei). An der Außenseite der geschwellenen druckschmerzhaften Fußgelenke handteller-große ältere Hautblutungen. Gingivitis ulcerosa, Parodontose. Gebiß besteht nur aus cariösen Stummeln. Chronische Bronchitis links hinten unten. Herz o. B. Der Leib ist meteoristisch aufgetrieben. Röntgenologisch besteht erhebliche Gastritis und Duodenitis. Histaminrefraktäre Anacidität (Pepsin, Lab +). Stuhl nach Konsistenz und Inhalt nicht path., nach Fettbelastung geringe Fettmengen, also auch normal. Tägliche Entleerung. Atrophie und Hypotonie der Muskulatur, Achilles- und Patellarsehnenreflex eben auslösbar. Der Blutdruck beträgt durchschnittlich RR 105/65. Es bestand eine hyperchrome makrocytäre Anämie (64% Hb., 2,8 Ery., Fl. 1,1, Durchmesser 7,7) mit 3,5% Megaloblasten im Knochenmarkpunktat. Subfebrile Temperaturen und erhöhte Senkungsgeschwindigkeit (13—55 schwankend nach *Westergreen*). Leukocytose von 13 000 ohne besondere Veränderung des Differentialbildes. Thromboc. 165 200, Blutgerinnungszeit 1 Min.

Rumpel-Leede neg. Im Serum Bil. nicht erhöht, der Cholesterinspiegel auf 90 mg-% erniedrigt. Diastase im Urin zwischen 4 und 16, Gal.-Bel., Gallereflex normal. Staphylo- und Streptokokken im Duodenalsaft. Auch noch nach parenteraler Zufuhr von Cebion starkes Vitamin C-Defizit. Auch B<sub>1</sub>, nach peroraler Zufuhr, erscheint nicht im Urin.

Später, nach kurzer Entlassung aus der Klinik starke Zunahme von Schwellung und Brennen der Fußgelenke. Vollkommene Appetitlosigkeit, präkomatöser Eindruck. 38% Hb., Ery. 1,9, Durchmesser 8,8, Fl. 1, Leukoc. 5200 (25 Ly.). Serum: Eiweiß 3,96%, Rest-N. 56 mg-%, Harnstoff 55 mg-%, Blutzucker 96 mg-%, NaCl später (nach täglichen Infusionen) 598 mg-%, Indican +, Xanthoprotein +, Bil. unter 0,5 mg-%. Diazo und Bil. im Urin neg. Urobilinogen +.

Auf Transfusion und NaCl-Infusionen, Pernämyl und Vitamin C besserte sich die Anämie erheblich, auch Serumeiweiß und -NaCl wurden normal, dazu der Rest-N; auch das subjektive Befinden vorübergehend ein wenig gebessert. Doch blieben die jetzt teilweise hohen Temperaturen, die völlige Inappetenz und die Gewichtsabnahme. Schließlich traten Schmerzen im Leib auf (5. 1. 39), Leukocyten, röntgenologisch eine Spiegelbildung in den Därmen. Zuletzt auch nahezu acholischer, doch geformter Stuhl, Tod am 15. 1. durch Versagen des Kreislaufes.

Klinische Diagnose: Chronische Gastroenteritis mit Resorptionsstörungen, akute Lebercirrhose. Peritonitis mit paralytischem Ileus.

Das Obduktionsprotokoll (Oberarzt Dr. W. Schmidt) lautet (auszugsweise):

Leiche eines Mannes von kräftigem Körperbau, stark abgemagert, Gewicht jetzt 49 kg. Totenstarre kräftig ausgebildet. Trotz genauen Absuchens der Haut waren nur am linken Unterschenkel einige feine braune Flecken zu erkennen. In der *Bauchhöhle*, überall verteilt, etwa 800 ccm stark eitrige Flüssigkeit. Der Dünndarm ist in der oberen Hälfte sehr schlaff und weit, schwappend mit Flüssigkeit gefüllt. Keine Verwachsungen im Bauchraum. Der Lebertrand ist hinter dem Rippenrand verborgen, die Zwerchfellhöhe beiderseits am unteren Rand der 4. Rippe.

In der rechten *Brusthöhle* 400 ccm eitriger Erguß. Über den oberen Teilen der rechten Lunge Verwachsungen. Links keine Verwachsungen, kein Erguß. Die beiden Blätter des Herzbeutels sind durch Fibrin stark verklebt, zum Teil schon verwachsen.

Das *Herz*, etwas klein, mit bräunlich-rottem Muskel. Die Kammerwand, links sowie rechts, ist nicht verdickt. Die Mitralis zeigt mäßig starke Schrumpfung und Verdickungen am freien Rand, sowie deutliche Verdickung einiger Sehnenfäden. Die übrigen Klappen sind zart und unverändert. Kranzschlagadern und die Brustaoorta sind unverändert.

Die *Pleura* ist beiderseits mit zahlreichen umschriebenen, feinen, schon organisierten Fibrinauflagerungen bedeckt. (Mit Ausnahme von rechts oben keine Verwachsungen.) Das *Lungengewebe* ist flüssigkeitsreich, gleichmäßig bräunlich gefärbt (Aspiration). Umschriebene Veränderungen finden sich in der Lunge nicht. Die Lymphknoten an der Lungenwurzel sind klein, weich und ohne Veränderungen. In den Bronchien reichlich Mageninhalt. Lungenarterie in allen Ästen frei und vollkommen glatt. *Rachen*, Zungengrund und Gaumenmandeln ohne Besonderheiten. *Speiseröhre* glatt und etwas angedaut. — *Schilddrüse* nicht vergrößert, symmetrisch, auf dem Schnitt gleichmäßig fein gekörnt. Die *Milz* wiegt 220 g. mit mäßig starkem Zuckergußbelag, Schnittfläche gleichmäßig graurosa, schlaff und zäh, nicht erweicht, Follikel nicht sichtbar. Die *Nebennieren*, mit teilweise erweichtem Mark, lassen an den noch nicht erweichten Stellen die gewöhnliche Schichtung erkennen. Das *Pankreas* ist von richtiger Größe und Form, überall gleich fest und von regelmäßiger, läppchenartiger Beschaffenheit. Die Milzvene

enthält flüssiges Blut und einige Leichengerinnsel. Ihre Wand ist überall völlig zart und dünn. Die *Nieren* sind mittelgroß und ohne Besonderheiten. Die Nierenbecken und Harnleiter sind zart und glatt. Der *Magen* hat im Fundus eine glatte und dünne, im übrigen eine leicht gehöckerte Schleimhaut von hellgräulicher Farbe. Die *Leber* ist mittelgroß und wiegt 1650 g. Auf der Oberfläche flache, graue, plattenartige Verdickungen (Zuckergußleber). Die Schnittfläche ist gelblichgrauosa, die Läppchenzeichnung ist erkennbar. In der Gallenblase dunkelbraune, mittelzähe Galle in mittlerer Menge. Die Gallengänge sind zart und durchgängig. Die Pfortader ist zart und ohne Besonderheiten. Der *Dünndarm* ist weit und hat eine verdickte Wand. Der Inhalt, besonders im Jejunum, ist gelblich und fetthaltig. Die Schleimhaut zeigt hier eine intensive Gelbfärbung, die besonders die feinen Schleimhautfältchen und Zotten betrifft; es sieht wie ein hochgradig gesteigerter Verdauungszustand aus. Die *Peyerschen* Haufen treten als gelblich gekörnte, kaum geschwollene Bezirke hervor. *Dickdarm* mit grauer Schleimhaut, glatt und o. B. Im Dünndarmgekröse sind alle Lymphknoten stark vergrößert — viele walnußgroß — und zeigen auf der Schnittfläche ein mittelderbes weißliches, buttergelb gesprenkeltes Gewebe. Sie sind nicht miteinander verbacken; im Gegenteil, jeder Lymphknoten ist gegen seine Umgebung scharf mit einer deutlichen Kapsel abgegrenzt. Das Gekrösefett zeigt im übrigen keine Veränderungen, die Gekröseschlagader und Blutader sind zart und ohne Inhalt. Die *paraaortalen Lymphknoten* und die Lymphknoten in der Nähe der Nebennieren sind in gleicher Weise vergrößert, jedoch nicht so hochgradig, auch die gelbliche Sprengelung weniger deutlich. Bauch- aorta und Hohlvene ohne pathologischen Befund. Im ganzen stellt das Gekröse mit den paraaortalen Lymphknoten zusammen einen etwa kindskopfgroßen, knolligen Tumor dar.

*Beckenorgane* ohne pathologischen Befund. Die Lymphknoten in den Leisten, in den Achselhöhlen und am Hals sind nicht vergrößert und verändert.

Bei der *Kopfsektion* werden keine Veränderungen gefunden. Die Hypophyse ist etwas klein, von gewöhnlicher Form, beide Lappen sind erkennbar.

*Wirbelsäule* o. B. *Knochenmark* im Oberschenkel gelblich, nach beiden Metaphysen hin mit mehr roter Farbe hervorquellend.

#### *Zusammenfassung des Leichenbefundes* (S. 26/39).

Fettinfiltration der oberen Dünndarmschleimhaut sowie der zugehörigen mesenterialen und der paraaortalen Lymphknoten, Kachexie. Eiterige Durchwanderungsperitonitis. Eiterig-fibrinöse Pleuritis rechts und Verwachsungen über der rechten Lungenspitze. Fibrinöse Pleuritis links. Abgelaufene Endokarditis der Mitralis, Pericarditis fibrinosa mit beginnender Concretio pericardii. Aspiration in beide Lungen. Zuckergußleber und Milz. Braune Atrophie des Herzmuskels. Alte kleine subcutane Blutungen am linken Unterschenkel.

*Histologisch:* (Gefrierschnitte, Gelatineeinbettung, Paraffineinbettung, H.-E., v. G., Scharlachrot, Smith-Dietrich, Nilblau, Spielmeyer, Bielschowski-Maresch, Elasticafärbung).

*Jejunum.* Die Stromazellen der Schleimhaut, vor allem der Zotten, sind stark aufgequollen und haben einen schaumigen Leib, der Kern ist groß, oval und chromatinarm. Die Chylusspalten sind unregelmäßig erweitert, teils mit unverändertem Endothel, an anderen Stellen mit Schaumzellen und Schaumriesenzellen ausgekleidet, soweit sie nicht ihre Auskleidung verloren haben. Die Zotten sind so zu großen plumpen Gebilden verändert. Das Darmepithel ist, soweit vorhanden, intakt. An den Zottenspitzen fehlt es, Nachbarzotten sind gelegentlich verwachsen.

In der Submucosa, vorwiegend der *Plicae circulares*, sind die Endothelien der etwas erweiterten Lymphgefäße weniger und nur stellenweise zu Schaumzellen verändert, abgestoßene Schaumzellen auch im Lumen.

In den Schaumzellen und den erweiterten Chylusspalten liegt Fett. Dieses färbt sich mit Scharlachrot leuchtend rot, mit Nilblau nur teilweise homogen oder unregelmäßig meist dunkelblau, und besonders in tieferen Darmabschnitten in schmutzig violetten Mischönen, teilweise bleibt es auch ungefärbt. Nach *Smith-Dietrich* nur teilweise zarte, wolkiggraue Färbung. Doppelbrechung ist zu einem kleinen Teil vorhanden, in Form von feinen doppeltbrechenden Krystallnadelbüscheln, welche sich in der Wärme auflösen und nach Erkalten typische „sphärische Krystalle“ bilden.

Reaktion nach *Schultz*: In den Reticulumzellen der Zotten und in den Lymphgefäßendothelien der Submucosa vorwiegend grüne Tropfen. In den Epithelien ist mit keiner Fett- oder Lipoidfärbung eine Infiltration darstellbar.

Auf der Serosa sieht man an den meisten Präparaten einen mehr oder weniger dicken Belag aus Fibrin, Leukocyten und Kerntrümmern. Die Lymphräume der Submucosa sind teilweise erweitert und mit Leukocyten gefüllt. Auch die übrigen Wandschichten zeigen eine diffuse mäßige Infiltration von Leukocyten und Lymphocyten in der Schleimhaut überall da reichlich, wo Schaumzellen nicht so zahlreich zu treffen sind.

Tiefere Abschnitte des Jejunums mit *Peyerschen Haufen* zeigen grundsätzlich das gleiche Verhalten. Die Zotten sind hier sehr breit und plump-niedrig. Ihre Chylusräume sind sehr weit, so daß die Zotten siebähnliches Aussehen erhalten; an anderen Stellen wieder treten diese Erweiterungen ganz in den Hintergrund. Die dort liegenden Lymphknötchen sind durchzogen von unregelmäßig angeordneten Zügen großer Schaumzellen. Keine Funktionszentren zu erkennen. Über den Knötchen selbst fehlen der Schleimhaut Zotten und Krypten, doch besteht ihr Stroma ebenfalls aus Schaumzellen.

*Beudasche* Probe auf Kalkseifen fällt überall negativ aus.

Im unteren horizontalen Teil des *Zwölffingerdarmes* zeigt die Schleimhaut keine Fettinfiltration. Die Submucosa ist locker aufgequollen. Kleinzellige Infiltration der Wandschichten. Die Endothelien der Lymphgefäße, teilweise aufgequollen, enthalten staubförmige nach Nilblaufärbung blaue Fetttröpfchen. Rauchgraue Färbung nach *Smith-Dietrich*.

Die *Magenschleimhaut* ist stark angedaut. Man sieht jedoch eine sehr dichte Durchsetzung mit Leukocyten und Lymphocyten. Perivascularäre Infiltrate in der Submucosa. Die übrigen Wandschichten zeigen, abgesehen von der durch die eitrige Peritonitis bedingten Veränderungen, keine Besonderheiten.

Die Dickdarmwand ist nicht untersucht.

Der Bau der *Gekröselymphknoten* ist aufgehoben. Man sieht stark erweiterte Sinus, teilweise mit zu Schaumzellen und Schaumriesenzellen umgewandelten Endothelien ausgekleidet, in ihrem Lumen Fett (in manchem Sinus nur ein Wandbelag, da die Fettmassen bei der Behandlung offenbar herausgefallen sind). Die Lymphknoten aus Darlnähe — bis zu Walnußgröße und auf den Schnitten weitgehend spongiös — enthalten nur wenig Lymphocytennester. Die Reticulumzellen sind geschwollen und herdweise, besonders um die erweiterten Sinus herum zu Schaumzellen wie im Darm umgewandelt. Mehrkernige Zellen und Riesenzellen, welche bis zu 20 Kerne enthalten, sind vorhanden. Große Nachbarräume werden oft nur durch eine Zellage oder sogar nur durch Zellausläufer voneinander getrennt. Die Trabekel sind aufgelockert. Von ihnen geht hier und da frisches Granulationsgewebe aus in die stark veränderten Gewebspartien hinein. Das Fett ist mit Scharlachrot rot, mit Nilblau nur teilweise, und zwar dunkelblau, mit *Smith-Dietrich* ebenso nur teilweise zart graublau gefärbt. Sowohl in den Schaumzellen wie in den

Sinus Doppelbrechung, wie oben beschrieben. Die Veränderungen nehmen der Mitte des Lymphknotens zu ein wenig ab. In den weiter vom Darm entfernten, makroskopisch immer kleineren Lymphknoten, vor allem in den Lymphknoten am Pankreaskopf, an den Nebennieren und neben der Bauchaorta werden die Sinuserweiterungen geringer, die Schaumzellenbildung betrifft nur kleinere Herde. Im Zentrum solcher Herde liegt auch Fett mit doppeltbrechenden Krystallnadelhüscheln frei zwischen den Zellen, an bizarr geformte Riesenzellen (Fremdkörperriesenzellen) angelagert.

Die Kapsel der Lymphknoten ist aufgelockert und enthält einzelne Rundzellen. In Darmnähe sieht man in einzelnen Randsinuspartien und in Lymphgefäßen im Mesenterium reichlich Leukocyten (Peritonitis). Andere Lymphgefäße sind leer, dabei lassen hier die Endothelzellen teilweise Schaumzellencharakter erkennen.

An einem Präparat aus dem *paraaortalen Gewebe* zeichnen sich einige größere, verschiedenen Gefäßgruppen angehörende Gefäße durch eine besondere Intimawucherung aus lockerem zellreichem, nicht kanalisiertem Bindegewebe aus. Man findet pilzförmige Polster bis zu hochgradiger allseitiger Einengung und fast vollständiger Verlegung des Lumen. Keine Zeichen, die das Gefäß mit Sicherheit als Lymphgefäß kennzeichnen. Es könnte auch eine kleine Vene sein, doch ist das Lumen leer.

Angeregt durch diesen Befund wurden viele Stellen am proximalen Rand des Präparates histologisch untersucht. Außer einer mäßigen Auflockerung der Wand mehrerer kleiner Arterien zeigte nur noch ein kleines Gefäß ähnliche Veränderungen.

Im übrigen in der Umgebung der Lymphknoten Fettgewebe aus sehr großen Fettzellen und Neubildung von Fettzellen besonders in der Umgebung von Lymph- und Blutgefäßen; hier und da auch perivaskuläre kleinzellige Infiltration (meist Lymphocyten).

Auch in den *paratrachealen Lymphknoten*, welche makroskopisch nur eine geringe Vergrößerung zeigten, findet sich noch geringe Fettspeicherung in einzelnen wenig erweiterten Sinus und in Schaumzellen des benachbarten Reticulum. Ferner Kohlepigmentspeicherung.

Da bei der Obduktion noch nicht die sich für diesen Fall ergebende Fragestellung in ihren Einzelheiten klar sein konnte, war auf die Präparation des Ductus thoracicus kein Wert gelegt worden. Es konnte jedoch die Gegend des *linken Venenwinkels*, also die Stelle der Einmündung des Ductus thoracicus in die linke Vena anonyma mikroskopisch untersucht werden. Die verschiedenen großen und kleinen Gefäße dieser Stelle zeigten keine Veränderungen, desgleichen das Zwischengewebe. Ein in diesem Bereich aufgefundener Lymphknoten weist ebenfalls geringe mehr herdförmig angeordnete Infiltration von teilweise auch doppeltbrechendem Fett in die Reticulumzellen und in die Endothelien mäßig erweiterter mit Fett gefüllter Sinus auf. Färberisch das gleiche Verhalten des Fettes gegenüber Nilblau, *Smith-Dietrich* usw.; die *Schultzsche Reaktion* ist zum Teil auch innerhalb der Reticulumzellen positiv. Die hier gefundenen Veränderungen sind ausgesprochener als in den paratrachealen Lymphknoten.

Schließlich wurden noch die *Lymphknoten längs der Vena anonyma dextra* untersucht. Diese zeigten ganz geringe Veränderungen, denjenigen in den paratrachealen Lymphknoten gleichzustellen. Atrophische *Tonsillen* mit nekrotischen Pfröpfen in einigen Krypten, von schwierigem Kapselgewebe eingehüllt. Im Bereiche des *Zungengrundes* befinden sich in der Mitte des Zungenrückens regelmäßige Papillen. Am oberen seitlichen Rande ist die Oberfläche gröber gehöckert. Die Epitheldecke ist hier ein wenig dünner und wie überall von kleinen Rundzellen und vereinzelt Leukocyten durchsetzt. Unter dem Epithel zeigen die Reticulumzellen des dort ansässigen lymphatischen Gewebes in einem kleinen Bezirk dieselbe

Hyperplasie und schaumige Beschaffenheit wie in den beschriebenen Lymphknoten. Auch mehrkernige Zellen und einzelne Schaumriesenzellen sind anzutreffen. Die Adventitialzellen der im übrigen unveränderten Capillaren sind auch in geringem Maßstabe an der Hyperplasie beteiligt.

Soust zeigt das Präparat keine Abweichung vom normalen, wie auch die Zungenspitze regelrechte Verhältnisse erkennen läßt. Fettfärbungen wurden nicht angefertigt, da das gesamte Material sofort eingebettet worden war.

#### *Übrige Organe.*

*Nebenniere.* Regelrechter Aufbau des Organes. Die Zellen der Zona reticularis enthalten mäßig viel Abnutzungspigment. Die Rindenzellen sind diffus, doch unregelmäßig stark mit Fett beladen. Doppelbrechung nur sehr gering, mit Nilblausulfat sind in der Rinde nicht sehr zahlreiche blaue Fetttropfen zu sehen. In der Umgebung der Nebenniere färbt sich das Fett in blaviolett, weniger in hellroten Tönen. Auch mit der *Smith-Dietrich*-Färbung in der Nebennierenrinde nur stellenweise feintropfige, dunkelgraue bis schwarze Tropfen. Die *Schultz*sche Reaktion zeigt in der Rinde nur einen ganz schwach positiven Ausfall. In den Markzellen staubförmige Einlagerungen von Fett ohne Doppelbrechung.

Die *Leber* zeigt typische Anordnung der Läppchen und deren Struktur. Die Leberzellen sind groß und enthalten einzelne feine und feinste Fetttropfchen; das Plasma hat eine aufgelockerte, zartwabige Zeichnung. Gruppenweise enthalten Leberzellen verschieden große homogene Fetttropfen, auf die einzelnen Läppchen unregelmäßig verteilt; im allgemeinen ist die Peripherie bevorzugt. Keine Doppelbrechung; hier und da in den Leberzellen Abnutzungspigment. Die Sternzellen sind plump vergrößert, enthalten aber ausnahmslos kein Fett. Die Gitterfasern sind zart. Im *Glissonschen* Gewebe mäßige Vermehrung von Lymphocyten und Leukocyten. Die Leberkapsel ist stark verdickt. Sie besteht aus zwei Schichten: zunächst eine buchtig-zottige Auflagerung aus jungem ödematösem Bindegewebe, welches mit Capillaren, kleinen Wanderzellen und Fibroblasten durchsetzt und von einem einreihigen Epithel aus großen aufgequollenen Zellen überzogen ist. Darüber liegt ein Belag aus Fibrin und Leukocyten, welcher auch in die Falten und Buchten der tieferen Schicht hineinreicht und am Grund an mehreren Stellen beginnende Organisation erkennen läßt.

Auch die *Milz* besitzt eine verdickte Kapsel, darüber einen mit entzündlichen Zellen und Kerentrümmern durchsetzten Fibrinbelag. Das Milzgewebe selbst weist wenig Follikel auf. Um die Zentralarterien sind teilweise noch geringe Lymphocytenreste zu finden. Die Milz ist im ganzen etwas anämisch. Sonst ist der Aufbau des Organs gewahrt, die Gitterfasern sind zart. Keine Ablagerung von Fett und Eisen in der Milz, desgleichen sind färberisch keine Lipide nachzuweisen. Keine Doppelbrechung.

Das *Pankreas* hat einen unregelmäßig aufgebauten exkretorischen Drüsenkörper, dessen Zellen nur eine geringe staubförmige Fetteinlagerung erkennen lassen. Auch die Inseln sind gut entwickelt, bestehen aus gleichmäßigen, intakten Zellen; ihre Zahl ist den einzelnen Abschnitten entsprechend.

Die *Nieren* sind blutreich, d. h. ihre Gefäße sind größtenteils weit und, besonders die Capillaren, prall gefüllt. Im übrigen lassen sie lediglich in den Zellen des dünnen Teiles der *Henleschen* Schleife eine mäßige feintropfige Fettinfiltration — ohne Doppelbrechung — erkennen.

Die *Herzmuskelfasern* des *linken* Ventrikels sind dick und haben zum Teil sehr große und plumpe chromatinarme Kerne von sehr verschiedener und unregelmäßiger Gestalt, auch in Abschnürung begriffen. Spindelförmig im Sarkoplasma um die Kerne viel Abnutzungspigment und kleinste Fetttropfchen. Im Zwischengewebe und am Endokard keine Besonderheiten. Das Epikard zeigt am Grunde sehr große Fettzellen, darüber ist das Gewebe sehr locker und entspricht in seinem Aufbau

einem älteren Granulationsgewebe. Die *rechte* Ventrikelwand zeigt auf dem Epikard geringere Ausbildung des Granulationsgewebes. Auch die Muskelfasern sind hier schmaler und fester, ihre Kerne dunkler, kleiner und regelmäßiger. Weniger Pigment, die Fettablagerung fehlt ganz.

Das *Knochenmark* im Oberschenkel und im Wirbelkörper läßt zwischen den Maschen des Reticulum mit reaktionslosen Reticulumzellen Knochenmarkriesenzellen und eine regelrechte Erythro- und Leukopoese erkennen. Reichlich Leukocyten. Keine Megaloblasten. Lipoidreaktionen im Fett negativ.

*Lungen.* Pleura streckenweise unverändert, meist aber aufgelockert mit weiten Gefäßen, zelligen Infiltraten und einem dicken Belag aus Fibrin, Leukocyten und Lymphocyten. In der Lunge ein geringgradiges substantielles Emphysem.

Die *Hypophyse* ist von ungefähr Erbsengröße. Es fällt die große Zahl von eosinophilen Zellen auf, die in den mittleren und hinteren Teilen des Vorderlappens so häufig wie die Hauptzellen erscheinen. Die Zellen des Hinterlappens sind stark mit kleinen runden Pigmentkörnchen beladen, von denen ein kleiner Teil positive Eisenreaktion gibt.

Die *Schilddrüse* durchweg von Follikeln mittlerer Größe und einem ziemlich niedrigen kubischen Epithel. Im Lumen dünnes homogenes Kolloid.

*Epithelkörperchen.* Es besteht aus regelmäßigen kubischen Zellen, in Doppelreihen zu Bändern angeordnet; zartes Stützgerüst mit Capillaren. Ein kleiner *Lymphknoten* befindet sich in unmittelbarer Nachbarschaft. Dieser zeigt eine geringfügige polymorphe Hyperplasie der Reticulumzellen, noch im Bereich des Normalen.

*Hoden.* Unvollständige Spermiogenese in den Samenkanälchen, teilweise bis zu Spermatoocyten, teilweise bis zu den Spermatiden. Das Zwischengewebe ist stark aufgelockert, in den *Leydig'schen* Zwischenzellen und in den *Sertoli-Zellen* sind feine, nicht doppeltbrechende Fetttröpfchen eingelagert.

In der *Großhirnrinde* und im *Centrum semiovale* auch mikroskopisch keine Veränderungen nachweisbar, wie auch im *Linsenkern* und der *inneren Kapsel*.

#### *Zusammenfassung der histologischen Befunde.*

Im Stroma der Schleimhaut des fettresorbierenden Darmabschnittes und in den Lymphknoten der zugehörigen Chylusabflußbahn liegt eine hochgradige Fettspeicherung in erweiterten Chylusspalten bzw. Lymphsinus und den Reticuloendothelzellen vor. Je näher dem Darm, um so ausgesprochener sind diese Veränderungen, sie finden sich aber noch entlang dem Ductus thoracicus bis zu dessen Einmündung in den Angulus venosus sin. Färberisch und durch die Doppelbrechung kann auf einen gewissen Lipoidreichtum der gespeicherten Fettmassen geschlossen werden. Bildung von Fremdkörperriesenzellen um freies Fett und Krystallbüschel im Gewebe der Lymphknoten. Sekundäres Einwachsen von Granulationsgewebe in die am meisten veränderten Gebiete. Gastritis und Duodenitis. Lipoidarmut der Nebennierenrinde; unregelmäßige, vorwiegend periphere isotrope Verfettung der Leber. Trübe Schwellung von Leber und Herzmuskel mit Anhäufung von Abnutzungspigment.

Vor Auswertung dieser Befunde seien hier zunächst die Mitteilungen über ähnliche Fälle angeführt, die ich in der Literatur habe finden können.

Die erste Mitteilung stammt von *Hill* 1937.

Vor einem Jahr vorübergehend und dann 4 Monate lang vor dem Tode klagte ein 60jähriger Mann über Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen und Durchfall. Äußerste Abmagerung. Außer einer Parodontose, einer hyperchromen Anämie von 60% und einer Hypotonie war bei ihm keine krankhafte Veränderung festzustellen. Trotz guten Appetits verfiel er zusehends. Temperatursteigerung in den letzten Tagen. Koma.

Die 165 cm große Leiche wog nur noch 45 kg. Im linken Pleuraraum serös-fibrinöser Erguß. In beiden Lungen Ödem und hypostatische Bronchopneumonie. Am Herzen eine chronische fibrös-adhäsive Perikarditis und braune Atrophie des Herzmuskels. Abdomen: Mäßige Stauung in Leber und Milz. Geringe Nephrosklerose, „der Magen-Darmkanal ödematös und ganz gefüllt“. Alle Mesenteriallymphknoten, dann die Lymphknoten um das Pankreas und die retroperitonealen auf 0,8—3,0 cm Durchmesser vergrößert, fest mit gelblichweißer cystisch-spongiöser Schnittfläche. Fettige Substanzen quollen aus den Spalten hervor.

Histologisch. Mit homogenem lipoidem Material gefüllte, erweiterte Sinus, ohne Endothelien von Reticulumzellen oder Fremdkörperriesenzellen umgeben, welche Fett in kleinen Partikelchen oder auch Leukocyten phagocytiert hatten. Kerne ovaler Form in uncharakteristischer Anordnung. Zunahme der Zahl der Reticulumzellen und Hyperplasie, besonders in geschlossenen Bezirken um die Sinus, in verschiedensten Graden bis zu den Riesenzellen, hauptsächlich aber als Schaumzellen mit großen, runden, chromatinarmen Kernen, beladen mit feinen Fetttropfchen. Zerstörung der Lymphknotenstruktur; nur gelegentlich noch Lymphocytenhaufen, sonst Lymphocyten meist diffus. Daneben reichlich Plasmazellen und Gewebsmastzellen. Leukocyten mehr in den Lymphknoten der Pankreasgegend, manchmal die Randsinus und die Lymphgefäße verstopfend. Hier auch neben fibrösen Bezirken hyaline Veränderung des Reticulum bis zur vollständigen Obliteration bei einigen Lymphknoten. Parallel mit der Anhäufung der Leukocyten grampositive Kettenkokken in den Lymphknoten und Lymphgefäßen. Keine Doppelbrechung.

Darmwand mit Fett beladen, Chylusgefäße erweitert (keine Chyluscysten), mit Fett gefüllt.

Ferner Bindegewebsvermehrung im Pankreas mit Leukocytenansammlungen in den Lymphgefäßen um den Ausführungsgang in den peripheren Teilen, Proliferation der Schaltstücke und der zentroacinären Zellen sowie einer Zunahme vergrößerter Inseln, zum Teil in Form der adenomatösen Hyperplasie.

Ein zweiter Fall wurde 1938 von *Glynn* und *Rosenheim* veröffentlicht.

Wieder war es ein Mann, diesmal im Alter von 44 Jahren, der fast ununterbrochen 1 Jahr lang krank war. Es begann mit Müdigkeit, Abmagerung, Verstopfung und Schmerzen im Oberbauch. Nach kurzer Besserung, 6 Monate vor dem Tode eine wesentliche Verschlimmerung: zunehmende Anämie und Abmagerung trotz guten Appetits: ja sogar Heißhunger p. c. Abwechselnd Verstopfung und langdauernde, schließlich anhaltende Durchfälle, sprueähnlicher schaumiger lehmfarbener Stühle mit okkultem Blut. Rumoren in den Eingeweiden, beschleunigte Breipassage. Im Stuhl 48% Fett (22% Neutralfett, 26% Seifen und Fettsäuren). Im Magensaft freie Säure. Zahnloser Mund, Pigmentierung der Gesichtshaut und Hypotonie.

Zuerst hatte man an eine Pankreatitis oder eine einheimische Sprue gedacht, später aber das Bild als einen Addison mit tuberkulöser Peritonitis aufgefaßt, zumal Nebennierenrindenpräparate anscheinend eine vorübergehende Besserung herbeiführten.

Die Obduktion erfolgte 9 Stunden p. m. Der Mann war sehr stark abgezehrt; gelbliche Pigmentierung an Gesicht, Streckseiten der Arme und Inguinalgegend.



Herz: Dilatierte und hypertrophierte Ventrikel, chronisch-fibröse Perikarditis. Ausgedehnte trockene Pleuritis der rechten Lunge, eitrige Bronchitis und konfluierende Bronchopneumonien beiderseits. Zuckergußleber und -milz. Atrophie der Dünndarmschleimhaut. Das Gekröse hatte durch eine Vergrößerung der Lymphknoten, im einzelnen bis auf  $2,0 \times 3,5$  cm, das Volumen eines Kindskopfes angenommen. Lymphknoten gut abgegrenzt, auf der Schnittfläche weißlich-fleischiges Gewebe, fein porös. Kein Verschluß des Ductus thoracicus. Im übrigen Körper nur noch am Beckenrand große, an Iliaca und Aorta kleine auffallende Lymphknoten.

Histologisch in den Lymphknoten mit Fett gefüllte erweiterte Sinus (bis  $500 \mu$ ), welche teils durch Endothel oder durch das Reticulum, teils aber auch durch dieselbe Art von Riesenzellen, wie sie im vorigen Fall beschrieben sind, ausgekleidet waren. In den Fetttropfen befanden sich auch feine Krystallnadeln, die bei Wärme schmelzen und danach doppeltbrechende Kugeln bilden (Cholesterinester). Diese Veränderungen beschränkten sich auf die Mesenteriallymphknoten. Alle anderen Lymphknoten waren frei. Ferner im Dünndarm in den Zotten und in den submukösen Lymphgefäßen reichlich Fett und „fettgefüllte Makrophagen“. Braune Pigmentierung der Leberzellen. Milz und Pankreas o. B., desgleichen das Myokard. Leichte Arteriosklerose der Nieren und Erweiterung der Tubuli, welche ein feines eosinophiles Gerinnsel enthalten.

1938 erschien von *Gaertner* die dritte Mitteilung.

Sie betrifft wieder einen männlichen Patienten im Alter von 30 Jahren. Früher geringgradiger Gelenkrheumatismus in mehreren Anfällen (3—4 Jahre). Seit einem Jahr an „Pankreatitis“ erkrankt, unbeeinflussbar nach unvermitteltem Auftreten. 27,3 kg Gewichtsabnahme. Petechien an Oberbauch und Unterschenkeln. Diastaserhöhung, Hypochrome Anämie von 77 %, schaumige Fettstühle, Hypotonie und pelziges Gefühl in den Gliedmaßen.

Befund: Kleine bräunliche Fleckung des Peritoneum. Die Lymphknoten des Dünndarmgekröses erbsen- bis walnußgroß, derb, mit einer Kapsel versehen; gelblichweiß mit gelben Stippchen auf der Schnittfläche. Gallertige Atrophie des Fettgewebes.

Histologische Untersuchung des makroskopisch pseudomelanotisch veränderten Darmes: Duodenum mit feintropfigem Fett, besonders überall im Bindegewebe, dazu Pigment, teilweise mit Eiseureaktion. Die Jejunumzotten teilweise aufgetrieben, mit Fettansammlung in und um die Stromazellen, in erweiterten Chylusräumen; wenig Fett in der Submucosa.

In den Lymphknoten mikroskopisch pralle Fettfüllung der erweiterten Lymphräume, Fett auch in der Umgebung um die Gefäße. An einigen Stellen, besonders häufig in Drüsen am Pankreaskopf „junges Granulationsgewebe“ mit und ohne Riesenzellen, um in Verfall befindliche Fetttropfen. Auch kleine Fetttropfchen in „wuchernden“ Sinusendothelien. Außer Krystallen, die von Leukocyten umgeben sind, keine doppeltbrechenden Substanzen.

Im Pankreas feintropfige Verfettung und unbedeutende Bindegewebsvermehrung. In den atrophischen Leberzellen viel Abnutzungspigment, einzelne Sternzellen feintropfig verfettet. Nebennieren nur in den inneren Rindenschichten mit reichlich Lipoid, nach außen fast ohne dieses. Konfluierende Bronchopneumonien in beiden Lungen. Abnutzungspigment und kleine Schwielen im Herzmuskel.

Chemisch bestanden die Einlagerungen in den Lymphknoten aus Neutralfett (Fettsäuren nur in Spuren).

Die vierte Mitteilung wurde bereits durch *Rössle* beim letzten Pathologenkongreß angekündigt und dann von *Korsch* Ende 1938 veröffentlicht.

Es war ein 60jähriger Mann, der seit 10 Jahren rheumatische Beschwerden hatte und etwa 1 Jahr vor seinem Tode erkrankte: Auswurf, Schwindelanfälle mit Schweißausbruch, dann Druck im Oberbauch, Appetitlosigkeit, fauliges Aufstoßen und Erbrechen (Süßigkeiten und Fett besonders schwer vertragen), unregelmäßiger Stuhlgang (normal gefärbt, kein okkultes Blut). Starke Gewichtsabnahme, zeitweise arthritische Schübe. Auch zuletzt Schmerzen in Gelenken, Temperatur, erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, dazu deutliche schmerzhafte Vorwölbung im linken Oberbauch, höckerig-harte Resistenz. Hb. 70%. Schließlich Verwirrungszustand, allgemeiner Verfall. Über Blutdruck keine Angabe.

Darm kontrahiert, im fettreichen Gekröse Vergrößerung der Lymphknoten bis Eigröße; derb, auf der Schnittfläche grau, porös; aus den Maschen quillt goldgelbe ölige Flüssigkeit. Derartige gut abgegrenzte Knoten zu faustgroßen Paketen zusammengelagert; retroperitoneale Lymphknoten gleichartig verändert, bis zu kleinapfelgroßen Paketen. Geringere, aber gleichartige Veränderung auch an Lymphknoten des Mediastinum, paratracheal und cervical. Fleckige Pigmentierung der Dünndarmschleimhaut, fast völlige Entfettung der Nebennierenrinde. Chronische verruköse bzw. abgelaufene Endokarditis an Aorta und Mitrals. Dilatation der Ventrikel. Concretio pericardii. Lungenödem, Leberstauung, hyperplastische Milzstauung.

Histologisch fand sich in den Lymphknoten das gleiche, nun schon genügend beschriebene Bild wie in den anderen Fällen; mit den Lymphocyten auch Monocyten und auffallend viele Leukocyten in den befallenen Lymphknoten. Im Gekröse sonst prall gefüllte Gefäße, teilweise mit einem Mantel von Entzündungszellen umgeben. An untersuchten mediastinalen und cervicalen Lymphknoten geringe Veränderungen.

Der Dünndarm enthält auch stellenweise erweiterte Chylusräume mit Fett gefüllt. Dazu Hyperplasie der Stromazellen, jedoch keine ausgesprochene Schaumzellenbildung, keine Riesenzellen. Diffuse Durchsetzung mit Leukocyten und Plasmazellen. Lipoidfärbungen ergaben mit Nilblausulfat violette, mit Smith-Dietrich graublaue Töne, beide Male im Lymphknoten etwas heller. Doppelbrechung nicht vorhanden.

Chemisch wurden beim Lymphknotenfett eine Gefrierpunktserniedrigung von 27 und eine Jodzahl von 62,7 gegenüber Werten beim Mesenterialfett von 17 und 68,1 ermittelt.

Über den fünften, die gleichen pathologisch-anatomischen Veränderungen zeigenden Fall wird 1939 durch *Jeckeln* berichtet, klinisch durch *Hansen* und *v. Staß* 1936.

Bei dem 55jährigen Mann begann die Krankheit im November 1933 mit andauernden Durchfällen, 1922 hatten vorübergehende Magenbeschwerden bestanden, 1931 rheumatische Beschwerden und nach Angaben der Ehefrau seit 1934 hin und wieder Wechsel zwischen Durchfall und Verstopfung. Dann Ende 1935 vorübergehend häufig Erbrechen, später wieder guter Appetit, doch hochgradige Gewichtsabnahme. Schwellung beider Fußgelenke, Blutungen unter der Haut an linkem äußerem Knöchel und linker Oberschenkelbeugeseite sowie Petechien an Unterarm, Unterschenkel und Brust, eitrige Entzündung des Zahnfleisches, bräunliche Pigmentierung der Haut an Gesicht, Hals, Schultern, Hand- und Fußrücken und Gesäß. Leib aufgetrieben, stark flüssigkeitsgefüllt mit wechselndem Meteorismus, zunächst geformte Stühle von normalem Aussehen, erst später Spruestühle. Hypotonie. Hypochrome Anämie (36%). Achylie, im Duodenalsaft Verdauungsfermente reichlich vorhanden; er enthält jedoch Coli und Staphylokokken. Im Stuhl nur Coli. Auf hohe Dosen Vitamin C, Campolon, Eisen und Calcium Besserung, nur wenige, teilweise geformte Stühle am Tage, doch grauweiß und massig. Nach etwa 1½ Jahren wieder Durchfälle und allgemeine Verschlechterung, zunehmender Verfall und Tod.

Bei der Obduktion fand man eine rezidivierende ulcerös-polypöse Endokarditis mit anämischem Infarkt der Milz, Nephritis und Stauungsorganen. Braune Atrophie des Herzmuskels. Duodenum ödematös. Im oberen Dünndarm Fettspeicherung neben einer festen Schwellung.

Histologisch die gleiche Form bei Fettspeicherung in Jejunumschleimhaut und Mesenteriallymphknoten wie bei den anderen Fällen. Zotten teilweise verklebt. Färberisch homogenes isotropes Fett und Fettsäuren.

Allen Fällen liegt folgendes gemeinsame Krankheitsgeschehen zugrunde: Meist über 1 Jahr klinisch in Erscheinung tretende rezidivierende Verdauungsstörungen stehen, zusammen mit blande verlaufenden rheumatischen Erscheinungen, im Beginn einer Erkrankung, welche unaufhaltsam fortschreitend zum Tode führt. Zeichen von polysymptomatischer Avitaminose treten später auf, zusammen mit Symptomen, welche für eine gewisse Nebennierenunterfunktion sprechen. Anämie, als hypochrome oder hyperchrome Form, teilweise auch makrocytär, dazu ein rapider Verfall, der mit dem remittierenden Verlauf der Krankheit manchmal eine Zeitlang haltzumachen scheint, der therapeutisch aber unbeeinflussbar war. Die Häufigkeit vorangegangener chronisch septischer Veränderungen fällt auf. Fettstühle finden sich nur in der Hälfte der Fälle (2, 3, 5), doch bei allen die gleiche Art von Fettspeicherung in den Mesenteriallymphknoten; keine primäre Veränderung an Nebennieren und Pankreas.

Rein morphologisch gesehen ist die Deutung dieses Krankheitsgeschehens sehr schwierig. So haben dann auch die entsprechenden Untersucher, meist in Unkenntnis über die parallelen Veröffentlichungen, die verschiedensten Erklärungen herangezogen. *Hill*, *Glynn* und *Rosenheim* stellen mechanische Momente in den Vordergrund. *Gaertner* vermutet eine „primäre“ Stoffwechsel- oder Darmfunktionsstörung, *Korsch* denkt an eine durch fermentative oder hormonale Einflüsse bedingte pathologische Synthese normaler Fettsäureprodukte in der Darmschleimhaut, während *Jeckeln* eine besondere Form oder ein bisher unbekanntes Stadium der Sprue diskutiert.

Um zunächst auf unseren Fall einzugehen, so zeigt hier derjenige Abschnitt des Darmes, in welchem normalerweise die Resorption des Fettes und der Lipoide stattfindet, eine gewaltige Speicherung dieser Stoffe im Stroma der Schleimhaut, darüber hinaus aber auch die in die zugehörigen Lymphabflußbahnen eingeschalteten Lymphknoten bis zur Einmündung in den Ductus thoracicus.

Notwendige Zeichen der Chylusstauung fehlen, und die den Mesenteriallymphknoten entsprechende Veränderung der Lymphknoten längs des Ductus thoracicus, der V. anonyma dextra sowie im Angulus venosus spricht ebenso für die freie Passage des Chylus wie das Fehlen einer nachzuweisenden Verlegung am Ductus thoracicus und den Mesenteriallymphgefäßen. Die Fettspeicherung fand herdweise an Orten statt, welche einen lokalisierten Reichtum von retikuloendothelialen Zellen

aufweisen, wie das Schleimhautstroma des Dünndarmes und die Mesenteriallymphknoten. Ferner war ein deutliches Abnehmen der Veränderungen gleichzeitig mit dem Größerwerden der Entfernung der Darm-schleimhaut festzustellen.

Auf einen ersten flüchtigen Blick will es zwar scheinen, als seien — abgesehen von der geringeren Vergrößerung des gesamten Lymphknotens — die Gewebsveränderungen in den Lymphknoten aus Pankreas-nähe oder neben der oberen Bauchorta weitgehender. Die Dichtigkeit der Gesamtstruktur, durchsetzt mit Schaumzellennestern um erweiterte Sinus, welche veränderte Endothelien haben, und die vielen Riesenzellen um kleinere Gewebslücken im Stroma, die mit freiem Fett oder Kry-stallen ausgefüllt sind, verleiten zu dieser Meinung. So haben auch einige Autoren in der Beurteilung der Veränderungen ihrer Fälle diesen Standpunkt vertreten. In Wirklichkeit liegen die Dinge umgekehrt: Durch den Untergang der Speicherzellen, der in diesen Lymphknoten nur angedeutet ist (freie Fetttropfen und Krystalle inmitten von Schaum-zellenherden mit anliegenden Fremdkörperriesenzellen) werden in den darmnahen Lymphknoten die Schaumzellen und Riesenzellen verschwinden, immer größere Lücken und Hohlräume treten auf, die das Lymphknotengewebe rarefizieren, aber auch die schmalen Gewebstreifen sind mehr oder weniger verändert, Reparationsvorgänge setzen ein.

So läßt die rein morphologische Betrachtung den Schluß zu, daß die Quelle der Fettspeicherung im Darm selbst zu suchen ist, und damit greift die Frage nach dem Grund dieser Speicherung vom mechanisch-morphologischen auf das chemisch-physiologische Gebiet über: es erhebt sich die Frage nach der Natur der gespeicherten Fettstoffe. Um die Natur der gespeicherten Fette und Lipide aufzuklären, genügen unsere bisher bekannten histologischen Methoden, trotz der wertvollen Hinweise, welche sie in dieser Hinsicht geben können, durchaus nicht (*Arndt, Berberich und Hotta, Hueck, Kaufmann und Lehmann, Kutschera-Aich-bergen u. a.*).

Zunächst ist bei der Untersuchung fixierter Präparate zu berücksichtigen, daß ein großer Teil der Lipide an das gefällte Eiweiß gebunden werden (*Kutschera-Aichbergen*) und dadurch sich der Färbung entziehen (*Kaufmann und Lehmann*). Vor allem wiesen letztere an großen Reihen nach, wie gewisse Lipide, wenn sie in Mischung mit anderen Fettstoffen untersucht werden, die gegenteiligsten Reaktionen zeigen. Die von verschiedenen Autoren als spezifische „Gruppenreaktionen“ für Lipide veröffentlichten Färbungen (*Ciaccio, Fischler, Schultz*) konnten durch diese Nachuntersuchungen nicht als sicher bestätigt werden (*Arndt, Aschoff-Kawamura, Chalatoz, Dietrich, Holthusen, Hueck, Kaufmann und Lehmann, Kutschera-Aichbergen, Pick, Versé*).

Ähnlich verhält es sich mit dem Phänomen der Doppelbrechung. *Aschoff-Kawamura* haben die doppeltbrechenden Substanzen als Chole-

sterinester charakterisiert. Es muß aber betont werden, daß die Doppelbrechung durchaus nicht mit der Anwesenheit von Cholesterin in Parallele zu setzen ist, da sie oft negativ ist bei chemisch nachzuweisenden großen Cholesterinmengen (z. B. Muskelcholesterin). Es kommt demnach hierbei offenbar auf die Verteilungsart und damit auf den kolloid-chemischen Zustand von Cholesterin und Cholesterinester an.

Der Ausfall der hier angewandten Färbe- und Untersuchungsmethoden konnte also nur orientierenden Wert haben. Er ließ dabei erkennen, daß in den erweiterten Chylusgefäßen und Lymphknotensinus, wie in den speichernden Zellen neben Neutralfett eine große Menge Lipide insbesondere von Cholesterin und seinen Verbindungen vorhanden war.

Wir bemühten uns daher, unser Präparat einer genauen chemischen Untersuchung zuzuführen. Leider hatten wir hierin keinen vollen Erfolg. Doch konnten wenigstens durch das Entgegenkommen von Herrn Prof. *Knoop* von Herrn Dr. *Koschura* — dem ich für die gehabte Mühe bestens danke —, im hiesigen physiologisch-chemischen Institut einige orientierende Bestimmungen durchgeführt werden, die uns einen kleinen, jetzt um so wertvolleren Einblick in die hier vorliegenden chemischen Verhältnisse gestatten.

*Protokoll.* Ein Stück unfixierten Darmes mit einem Frischgewicht von 220 g wurde nacheinander mittels Aceton und Äther extrahiert, der Acetonextrakt wieder mit Äther extrahiert, beide Ätherextrakte vereinigt und getrocknet. Der Rückstand betrug 8,9% des feuchten Darmes gleich Gesamtfett. Von dieser Menge waren 31% schwer verseifbar (noch nicht nach 2stündigem, erst nach 7stündigem Kochen mit Natriumäthylat) und 13% unverseifbar. Von letzterer Menge ließ sich mittels der Digitoninfällung nur 46% als Cholesterin (= Gesamtcholesterin) bestimmen.

Ferner wurden Mesenteriallymphknoten untersucht. Sie waren bereits fixiert in 1. *Joresscher* Lösung. Die untersuchte Menge isolierter feuchter Lymphknoten hatte ein Gewicht von 24 g. Das Material wurde diesmal mit Gips verrieben und 4 Stunden mit Äther extrahiert. Der so gewonnene Rückstand betrug 14,7% des feuchten Organs (= Gesamtfett). Nach 6stündigem Verseifen war die Menge des Unverseifbaren gleich 7,1% des Gesamtfettes. Wieder wurde mittels der Digitoninfällung das Cholesterin ermittelt, welches diesmal 67% des Unverseifbaren ausmachte (= Gesamtcholesterin). Schließlich wurden noch die Nebennieren, welche bei ihrer histologischen Untersuchung so arm an doppelbrechenden Substanzen erschienen, verarbeitet. Es wurden 6,8 g feuchter, in Formalin fixierter Substanz erübrigt, welche in Anbetracht der kadaverösen Erweichung des Markes praktisch nur aus den Rindenteilen beider Seiten bestand. Die Behandlung bestand in Verreiben mit Gips und Ätherextraktion und ermittelte den Gesamtfettgehalt im Wert von 3,6% des feuchten Organes. Nun wurde die Digitoninfällung ausgeführt, die 5% des Gesamtfettes als freies Cholesterin bestimmte. Der Rest wurde verseift und wieder mit Digitonin behandelt. Es ließ sich hierdurch die Menge der Cholesterinester im Wert von 4,2% des Gesamtfettes festlegen.

Diese Befunde besagen folgendes: Die Fettmasse beträgt 8,9% des feuchten Darmes, das bedeutet mindestens 20% der Trockensubstanz. Über  $\frac{1}{3}$  des verseifbaren Fettes war schwer verseifbar, so daß erst nach

7 Stunden endgültige Werte zu erhalten waren. Über die Natur dieser Stoffe kann nichts ausgesagt werden.

Von der Gesamtmenge des gespeicherten Fettes besteht etwa 6%, das ist 0,545% des feuchten Darmes und damit über 1,2% der Trockensubstanz aus Cholesterin (Gesamtcholesterin). Auch dieser Wert ist bedeutend erhöht. Vergleichsweise findet sich beim Gesunden innerhalb des Fettgewebes, welches als Cholesterindepot fungiert, 0,05—0,62%; Werte über 0,3 sind bereits als hoch anzusprechen (*Rabl und Maassen*). Im Herzmuskel, ebenfalls einem cholesterinreichen Organ, sind es Werte von 0,12—0,24%, während das Gehirn natürlich noch höhere Zahlen (2,9—3,6%) — alles auf die feuchte Substanz bezogen — aufweist (*Hueck*). Nach fettreicher Nahrung ist im Chylus 5,2% Cholesterin enthalten.

Schließlich ließ sich mehr als die Hälfte (54%) des Unverseifbaren, das 13% des Gesamtfettes oder 1,18% des feuchten Darmes und damit etwa 2,5% der Gesamttrockensubstanz ausmacht, mittels der Digitoninmethode nicht als Cholesterin festlegen. Wenn auch ein gewisser Rest unbekannter Stoffe beim Unverseifbaren die Regel ist, und dieser auffallende Schwankungen in der Menge zeigt, so übersteigt er doch kaum  $\frac{1}{3}$  der Gesamtmenge. *Lifschütz* nennt diesen Rest „Polyoxydate“ des Cholesterins; doch ist bisher nicht erwiesen, ob es sich um Oxydationsprodukte des Cholesterins handelt (*Hueck*), wie überhaupt die Form der Synthese sowie die des Abbaues des Cholesterins im Organismus völlig unaufgeklärt ist (*Kühnau*).

Die durch die kurzen Untersuchungen schon aufzuweisenden Verschiedenheiten zwischen den in Darmschleimhaut und Lymphknoten vorhandenen Fettarten lassen schon gewisse wichtige Schlußfolgerungen zu. Die Menge des Unverseifbaren hat in den Lymphknoten fast um die Hälfte abgenommen (7,1%), und auch der Cholesteringehalt beträgt statt 6,2% im Darmwandfett nur noch 4,71% des Gesamtfettes im Lymphknoten. Die nicht näher bestimmbaren Stoffe des Unverseifbaren (Ab- und Aufbauprodukte des Cholesterins?) stellen nur noch  $\frac{1}{3}$  des Unverseifbaren dar, was der Norm entspricht.

Diese unbestimmbaren Faktoren und das Cholesterin (in freier oder veresterter Form?) sind also vermehrt in der Darmwand vorhanden, und, wenn wir einen Chylusstrom vom Darm zum Ductus thoracicus annehmen, dort vornehmlich gespeichert worden.

Lipoide, und speziell das Cholesterin, sind bei einer großen Reihe von Krankheitsprozessen beteiligt. Wir finden sie z. B. in der Nähe chronischer Entzündungsherde, besonders wenn diese mit Gewebs einschmelzung einhergehen, in großartiger Weise jedoch bei den sogenannten Lipoidosen abgelagert. Ihr Auftreten bedingt eine bestimmte Art der Gewebsreaktion, nämlich eine Speicherung durch mesenchymale Zellen und Wanderzellen, die je nach der Art der zu speichernden Stoffe

(bei *Niemann-Pick-Krankheit*, *Gaucher-Krankheit* und *Handscher Krankheit*) eine besondere, charakteristische Gestalt annehmen. Bei der Xanthomatose tritt die Schaumzelle auf, dieselbe, welche in den hier erörterten Fällen das Bild beherrscht.

Nun aber ist eine Xanthomatose noch nicht mit einer Cholesterinspeicherung identisch. Die Arbeiten von *Versé*, *Wacker* und *Hueck* u. a. haben gezeigt, daß jede Steatose eine Komplexsteatose ist, und nur der führende Anteil eines Lipoids die Berechtigung dazu gibt, z. B. von einer Phosphatidlipoidose, Cerebrosidlipoidose oder Cholesterinlipoidose zu sprechen. Der geringe Wert des Cholesterinanteils des in unserem Falle gespeicherten Fettes rechtfertigt für diesen keinesfalls eine solche Auffassung.

Das Problem der Lipoidosen hat eine große Reihe von experimentellen Untersuchungen veranlaßt. Im Hinblick auf die hier zu erörternden Verhältnisse sind folgende Ergebnisse wichtig:

1. Durch Fütterung lassen sich Cholesterinlipoidosen erzeugen, welche Hand in Hand mit einer Hypercholesterinämie gehen.

*Chalatow* vor allem nimmt auf Grund anderer und ausgedehnter eigener Versuche an, daß eine Xanthomatose, womit er die Speicherung des Cholesterins, in „Mesenchymzellen vom Typ der ruhenden Wanderzelle“ versteht, stets vom Grad der Hypercholesterinämie, also von einem allgemein vermehrten Angebot, abhängig ist. Beim Menschen bestehen Parallelen bei Diabetes, schwerem Ikterus, Gravidität. Ein lokales Mehrangebot in der Bauchhöhle lag in dem Fall von *Müller* mit einer Ductus thoracicus-Verletzung vor. Nun werden auch Xanthomatosen beobachtet ohne Hypercholesterinämie, wie andererseits das Fehlen von allgemeiner Speicherung oder Speicherung innerhalb einer besonderen Lokalisation bei Hypercholesterinämie, so daß *Siegmund* von einer Entgleisung im fermentativen Zellgeschehen der verarbeitenden Zelle spricht.

Für die Epithelien setzt *Chalatow* ebenfalls ein vorher schädigendes Agens voraus und vergleicht die zu Cholesterinspeicherung führenden Bedingungen mit denen, die die Entstehung von verschiedenen Infektionskrankheiten begünstigen. So erzielte er eine schnellere Speicherung durch Stoffe, welche die Oxydationsprozesse und die biochemischen Funktionen der Zelle überhaupt, abschwächen (Phosphor, Phlorrizin). Auch eine übermäßige Zufuhr von Säuren wirkte auf die Speicherung von anisotropem Fett. So wies auch *Schmidtman* durch  $pH$ -Bestimmungen an Zellen und Geweben nach, daß eine Verfettung, sowohl bei infektiös-toxischen Prozessen wie bei experimenteller Säuerung stets im Bereich saurer Bezirke stattfand. Hier stellt sich *Chalatow* die Wirkung derart vor, daß die Säuren enthaltende Zelle Cholesterin gierig aufnimmt, um dadurch eine Neutralisation der Säuren in ihrem Inneren herbeizuführen. Das aufgenommene Cholesterin wird durch die Säure in der Zelle verestert, diese Cholesterinester fließen vermöge kolloid-

chemischer Vorgänge zu anisotropen Tropfen — „sphärischen Krystallen“ — zusammen und schädigen nun die Zelle ihrerseits.

Dies leitet über zum zweiten Ergebnis:

Die sichtbare Speicherung in einer Zelle ist nicht von dem Vorhandensein des Cholesterins als solchen abhängig, sondern vielmehr von einem bestimmten kolloidchemischen Zustand, der durch ein bestimmtes Mischungsverhältnis mit gleichzeitig vorhandenen anderen Lipoiden gegeben ist, oder durch die Tätigkeit der aufnehmenden Zelle in bestimmter Richtung verändert wird.

Im Gehirn, in der Muskulatur, im gewöhnlichen Depotfett ist Cholesterin vorhanden, welches als solches mikroskopisch, weder durch Doppelbrechung noch durch ein besonderes färbereiches Verhalten in Erscheinung tritt. Dies legt den Gedanken nahe, für den Verfettungsvorgang bzw. für das In-Erscheinung-Treten von Lipoiden Änderungen in ihrem kolloidchemischen Verhalten verantwortlich zu machen. In gleicher Weise spricht hierfür das im Normalen stets gewahrte konstante Verhältnis von Neutralfett zu Cholesterin, wie auch von Cholesterin zu Lecithin und von Cholesterin zu Cholesterinestern und die zerstörte Relation dieser Fraktionen bei den Lipoidosen. Es lassen sich sogar gewisse Parallelen zwischen bestimmten Arten von Cholesterinablagerungen und dem Verhältnis von Cholesterin : Cholesterinestern aufdecken.

So ist für die extracelluläre Xanthomatose (*Urbach, Bogaert-Scherer*) ein Vorwiegen des freien Cholesterins, welches sich als hydrophobes Kolloid mit der Neigung zu grobtropfiger Ausscheidung und Krystallbildung kennzeichnet, charakteristisch. Da das freie Cholesterin zur Dispergierung eines Vehikels bedarf, geht hier gleichzeitig eine verhältnismäßig große Ansammlung von Neutralfett mit einher.

Umgekehrt liegt bei intracellulärer Xanthomatose (*Handsche Krankheit, Xanthelasma*) ein Vorwiegen von Cholesterinestern vor, welche zur Bildung von feinstverteilten hydrophilen Dispersoiden neigen und als solche leicht in die Zellen aufgenommen werden. Um diese Verhältnisse im einzelnen zu prüfen, haben *Kimmelstiel* und *Laas* 1934 aufschlußreiche Versuche gemacht. Sie fanden, daß die Bildung einer Schaumzelle nicht von einem bestimmten Stoff, sondern von der Teilchengröße des zugeführten Sols abhängig ist. Nach der Verdrängungstheorie gewinnen die hydrophoben Kolloide durch Adsorption hydrophiler Molekülkomplexe hydrophile Eigenschaften. Für das Cholesterin traten Phosphatide, Cerebroside oder Eiweißmoleküle als Schutzkolloide auf. Die emulsiozierende Wirkung im Sinne der Wasser-Öl-Emulsion bewirkte also nicht die Aufnahmefähigkeit einzelner Lipide — womit *Gaertner* einen Erklärungsversuch unternimmt —, da z. B. das hydrophobe Cerebrosid in Mischung mit dem hydrophoben Cholesterin diese Eigenschaft verliert. Ferner werden die Stoffe überhaupt erst ab einer gewissen Teilchengröße



aufgenommen, was die Annahme einer aktiven Phagocytose widerlegen soll.

Somit treten die Stoffwechseleigenschaften der Zellen vollkommen zurück, solange extracellulär zur Aufnahme geeignete kolloide Stoffe vorliegen. Die in der Zelle stattfindende tropfige Entmischung (qualitative Verschiebung des intracellulären Lipoidkomplexes), welche dann zum Sichtbarwerden der Speicherung führt, ist ein vitaler Vorgang, da durch die Oberflächenverkleinerung des Wasser-Öl-emulsierenden Stoffes die „bewegliche Membran“ (*Degkwitz*) für das übrige Protoplasma wieder ihre Stoffwechselfunktion (Durchtritt von wasserlöslichen Stoffen) aufnehmen kann.

Schließlich haben uns die Tierversuche gezeigt, daß die Zellspeicherung noch lange Zeit nach dem Sistieren des ursächlichen Überangebotes sichtbar bleiben kann.

Als Ursachen der Speicherung sind demnach folgende Möglichkeiten denkbar:

1. Ein übermäßiges Angebot (vgl. Xanthomatose bei Hypercholesterinämie);
2. ein fehlerhaftes Angebot (Veränderung des kolloiden Zustandes);
3. eine primäre Schädigung der speichernden Zellen (Säuerung, allgemeine Schädigung der Stoffwechselvorgänge, Entgleisung eines fermentativen Vorganges).

Der erste Grund wird hinfällig, da weder eine Hypercholesterinämie noch die Zeichen eines Verdauungszustandes oder einer Chylusstauung vorhanden waren.

Ein fehlerhaftes Angebot müßte bedingt sein durch eine Störung im Verlauf der Fettresorption.

Die Fette, mittels der Gallensäuren emulgiert und an diese angelagert, werden von der Lipase des Darmes und der Bauchspeicheldrüse gespalten. Glycerin und die an Gallensäure angelagerten Fettsäuren werden in die Epithelzelle aufgenommen, wo eine Resynthese des Fettes erfolgt. Die wieder freien Gallensäuren lagern sich außen an der Zelle an und dienen zur erneuten Emulgierung von Fett im Darm (*Rosemann, Krehl*). *Verzár* unterscheidet zwei Typen von Resorption: eine, die sich morphologisch in feinen Fettstreifen innerhalb der Epithelzelle darstellt (abgesehen vom Epithel der Zottenspitze), die als Ausdruck lebhafter Zelltätigkeit zu deuten sei, eine zweite, bei der das Fett in großen Tropfen anzutreffen ist, und die bei Lähmung der Zelle, und zwar durch Vitaminmangel, vor allem von A und B vorkommen soll. Wie das Fett wieder aus der Zelle herausgelangt, ist unbekannt.

Von der Lipoidresorption ist vor allem die Resorption der Sterine Gegenstand eingehender Forschungen gewesen. Cholesterin wird rasch resorbiert, und zwar nach *Verzár* in veresterter Form. Auch hier spielen die Gallensäuren eine wichtige vermittelnde Rolle, da nur in ihrer Anwesenheit die Veresterung vor sich geht (*Kühnau*). Die Cholesterinester seien gegen die Einwirkung der Lipase widerstandsfähig. Dagegen nimmt ein großer Teil von Autoren eine Resorption des Cholesterins in unverestertem Zustand und eine Veresterung in der Epithelzelle an. Jedenfalls findet man in der Darmlymphe, auch im Gegensatz zu dem Chylus in höher gelegenen Lymphbahnen, bedeutend mehr Cholesterinester als reines

Cholesterin. *Thannhauser* gibt das Verhältnis 1 : 2 an und auch *Fröhlicher* und *Süllmann* fanden an Fütterungsversuchen beim Kaninchen im Durchschnitt ein Verhältnis von 1 : 1 in der Lymphe, doch nehmen sie grundsätzlich eine prozentual höhere Veresterung in der Epithelzelle an. Es entstehe dadurch ein Diffusionsgefälle (Cholesterin—Cholesterinester) vom Lumen zum Zellinnern, welches die Resorption beschleunige. Damit ist auch die beschleunigende Wirkung des Neutralfettes für die Resorption des Cholesterin erklärt.

Als einzige Sterine werden Cholesterin und Ergosterin resorbiert. Gegen Phytosterin verhält sich die Darmschleimhaut ablehnend (*Fröhlicher* und *Süllmann*, *Lettré* und *Inhoffen*, *Thannhauser*). Wenn auch *Verzár* eine Resorption und Umlagerung des Phytosterins im Darmepithel annimmt, so möchte man bei der außerordentlich feinen Empfindsamkeit des Organismus gegenüber Sterinen — die geringste Änderung an den Molekülen erzeugt Stoffe von verschiedensten physiologischen Eigenschaften — (Gallensäure, Nebennierenhormon, Corpus luteumhormon, Testosteron, Oestradiol, Ergosterin, Digitalisgifte, viele Saponine und die Krötengifte) — und der im übrigen nicht bekannten Möglichkeit der Umwandlung dieser Stoffe eher eine spezifische Auswahl des Darmepithels auf die Sterine annehmen. Andererseits haben Bilanzversuche an Mensch und Tier eine Cholesterinsynthese im Körper wahrscheinlich gemacht (s. u.). Ausgeschiedenes Cholesterin stammt aus dem Dickdarm (*Lettré* und *Inhoffen*) und zu einem kleinen Teil aus der Galle (nicht resorbierbares, im Körper in geringer Menge gebildetes Dihydrocholesterin, 3% der ausgeschiedenen Cholesterinmenge [*Kühnau*]). Das übrige Kotcholesterin ist erst im Darm von Fäulnisbakterien hydriert. Diese bestimmte Auswahl (= Veresterungsmöglichkeit [?], *Fröhlicher* und *Süllmann*) gegenüber dem Cholesterin in der Nahrung ist mit den gewöhnlichen physikalisch-chemischen Vorstellungen nicht erklärbar und läßt an einen fermentativen Prozeß denken. Für die Resynthese des Neutralfettes nimmt *Verzár* eine zentrale Regulierung an. Eine innersekretorische Beeinflussung der Fettresorption ist jedoch nicht bewiesen (*Verzár* 1929). Dies gilt auch heute noch trotz seiner eigenen Annahme von einer Phosphorilierung unter Steuerung durch die Nebennierenrinde (Wiederaufbau des gespaltenen Fettes in der Epithelzelle auf dem Weg über ein Phosphatid).

Ein abnormes Angebot von Fettstoffen in der Nahrung war bei unserem Fall nicht vorhanden. Klinisch und anatomisch fand sich kein Anhalt für eine Fehl- oder Minderleistung der Verdauungsdrüsen oder ein Fehlen der Verdauungsfermente des Dünndarmes.

Eine weitere Ursache für eine Resorptionsstörung kann in einer fehlerhaften Funktion der Darmepithelzellen gesehen werden. Eine anatomische Veränderung an diesen findet sich allerdings nicht.

*Hansen* in der gleichen Verlegenheit, für die Fettresorptionsstörung der Sprue eine Erklärung ohne anatomisches Substrat zu finden, hält diese Lösung, nämlich die einer funktionellen Blockierung derselben (s. Fettbelastung) für die wahrscheinlichste. In unserem Falle handelt es sich aber nicht um einen „Block“ (keine Fettstühle bei fetthaltiger Nahrung usw.), sondern im Gegenteil um eine Ansammlung von Fett jenseits dieser Schranke; allerdings hat dieses Fett eine anormale Zusammensetzung. Es bleibt dabei die Frage offen, warum bei einer Fehlleistung der Darmepithelzellen dasselbe veränderte Fettgemisch nicht auch in der Epithelzelle morphologische Veränderungen hervorzurufen imstande ist.

Die weitgehende Spezialarbeit dieser Zelle wird illustriert durch die Tatsachen, daß bei reiner Fettseifen- oder Fettsäurenfütterung im Chylus Neutralfette (die Glycerinbildung und die Synthese zu Fett müsse der Epithelzelle zugeschrieben werden), bei Fütterung von Monoglyceriden: Triglyceride erscheinen (diese spezialisierte Resynthese ist ebenfalls in die Epithelzelle zu verlegen). Auch soll dort eine teilweise Umwandlung von körperfremdem Fett in körpereigene Sorten möglich sein.

Schließlich wäre an eine Veränderung des Fettes bei seinem Austritt aus der Epithelzelle zu denken. Da dieser Vorgang sich färberisch nicht darstellen läßt, meint *Verzár*, ob es sich etwa in diesem Stadium des Fetttransportes um eiweißgebundene Fettsäuren, welche dadurch unfärbbar sind, handelt.

Auch die Möglichkeit der Einwirkung eines veränderten  $p_H$  im Darm soll nicht außer acht gelassen werden. Die normalen Vorgänge der Fettspeicherung und Resorption sind an eine bestimmte Reaktion des Milieus gebunden. Sie ist in diesem Darmabschnitt leicht sauer: Normal 5,9—6,6; bei Durchtritt von Chymus stärker sauer (*van der Reis*, *Verzár*). Nach *Gutzeit* bewirken stark alkalische Reaktionen ( $p_H = 8$  und höher), was auch *Verzár* auf Grund eingehender Untersuchungen bestätigt, das Entstehen von reichlich Fettseifen, die — wasserlöslich —, leicht resorbierbar sind. Im Organismus wirken sie als Gifte.

Das Vorliegen einer *stärker sauren* Reaktion, die nach *Fischer* die Wirkung der Lipase aufheben soll, ist weniger wahrscheinlich, das Fett wurde ja aufgenommen, und soweit es im Stuhl erschien (Fall 2, 5), war es gespalten (bei Fall 3 darüber keine Angaben). *Gutzeit* hat ferner durch seine Überlegung wahrscheinlich gemacht, daß auch bei einer Gärungsdyspepsie stets Fäulnisbakterien mit in den betreffenden Darmabschnitt wuchern (Indican im Urin — hier nicht untersucht —) und dabei immer eine stärkere Darmsekretion statthat, die ebenfalls das alkalische Milieu verstärkt. Erst recht wird letzteres bei einer Anacidität des Magens, wie sie hier vorlag, wahrscheinlich.

Zu erwähnen ist noch, daß *Chalatow* bei reiner Lipoidfütterung von Ratten und Kaninchen (verwandte Tierarten) nur bei letzteren schwere degenerative Veränderungen in der Leber der Tiere erhielt. Er nimmt an, daß anatomische Eigentümlichkeiten des Kaninchendarmes zu — noch wenig erforschten — Gärungsvorgängen führen, unter deren Einfluß aus den lipoiden Substanzen toxische Modifikationen entstehen.

Einflüsse von veränderter Gewebsreaktion im Stroma auf die Fette selbst sind unwahrscheinlich.

Es ergibt sich also, daß auch bei intakter Funktion der Verdauungsdrüsen durch ein pathologisch reagierendes Milieu oder durch eine fehlerhafte Funktion der resorbierenden Zelle Veränderungen des zu resorbierenden Fettes eintreten können. Ihre genauere Definition ist nicht möglich.

Der dritte zur Diskussion stehende Grund der Speicherung spielt zum mindesten für die Veränderung des gespeicherten Fettes im Verlauf seines Transportes eine Rolle, wie sie durch die verglichenen Zahlen

des Cholesterin und der unbekannten Fraktion in Darm und Lymphknoten zum Ausdruck kommt. Es kommen dabei Einwirkungen durch resorbierte, toxisch wirkende Stoffe auf die Stromazellen der Schleimhaut in Frage. Vor allem aber wird durch den mit einer chronischen Entzündung der Darmwand — wie sie hier vorlag und wie sie unten noch näher erörtert werden wird — gekoppelten alkalischen Saftstrom (*Gutzeit, van der Reis*) eine Azidose der Darmwand hervorgerufen, welche die retikulären Zellen der Zottenschleimhaut zum Speichern, und zwar auch im Sinne der Auswahl besonders von Cholesterin und der unbekannten Anteile des Unverseifbaren veranlaßt haben kann (s. auch *Schmidtman, Chalutow*).

Durch die Entfernung von einzelnen Fett- und Lipoidfraktionen kommt es weiterhin zur Änderung des kolloidalen Zustandes anderer Fraktionen in den Chylusspalten. Wir sehen in den Lymphknoten Ansammlung dieser Substanzen in den Sinus mit Fremdkörperwirkung auf die Endothelien und Speicherung in den Reticulumzellen um die Sinus herum.

In 3 Fällen (2, 3, 5) bestand die Fettspeicherung bei gleichzeitiger Fettdiarrhöe. Auch in unserem Fall hatte der Stuhl kurz vor dem Tode eine grauweiße Farbe und war voluminös, wie es für die Sprue charakteristisch ist. Der eingehend untersuchte Fall von *Hansen-Jeckeln* war klinisch ein sicherer Spruefall. Auch *W. Fischer* berichtet im Handbuch der speziellen Pathologie über 2 Spruefälle *Jones*, welche eine Fettspeicherung im Stroma der Jejunumschleimhaut aufwiesen.

„Sprue“ ist ein klinisches Syndrom, zu dem als wichtigstes Symptom die Fettdiarrhöe, und zwar die Ausscheidung gespaltener Fette gehört. Dieser Symptomenkomplex tritt einmal ohne grob anatomisch faßbare oder klinisch greifbare Abhängigkeit von anderen krankhaften Veränderungen, zum zweiten aber auch sekundär auf (Verschluß des Ductus thoracicus oder der Gekröselymphbahnen durch Tumor, Mesenterialdrüsen-Tuberkulose usw.; Zugrundegehen des Resorptionsorganes durch Amyloidose des Darmes).

Das Vorliegen von gleichzeitiger Speicherung und Fettdurchfall muß, da auch die *Lokalisation* der der primären Sprue zugrunde liegenden Resorptionsstörung (s. o.) gleich ist, den Gedanken nahelegen, daß — wie auch *Jeckeln* erörtert —, bei der Fettdiarrhöe der Sprue ohne Speicherung und bei der Fettspeicherung der hier zur Diskussion stehenden Fälle mit oder ohne Fettdiarrhöe die gleiche *Art* der Resorptionsstörung vorliegt. Von deren *Grad* ist das Auftreten der Fettdiarrhöe abhängig, während die Speicherung vor allem dann eintritt, wenn außerdem eine Veränderung der Stromazellen der Dünndarmschleimhaut vorliegt derart, wie dies oben erörtert wurde. Der Resorptionsstörung sowie der Stromazellenveränderung aber liegt eine weitere, und zwar die gleiche Veränderung zugrunde.

Schon der klinische Verlauf der Sprue, sowohl der tropischen (*Fischer*) wie der einheimischen (*Hansen*) und der kindlichen (*Rietschel*) widerlegt die Auffassung, daß diese Störung der Fettresorption „primär“ sei. Der Sprue gehen unspezifische Veränderungen am Magen-Darmkanal voraus, die sich als chronische Entzündungen mit Veränderungen des Chemismus und damit der Bakterienbesiedlung festlegen lassen.

Als pathologisch-anatomisches Substrat wird eine chronische Enteritis, teilweise mit Geschwüren, gefunden.

Auch bei unserem Fall waren entzündliche Veränderungen in der Wand des Magen-Darmkanales nachzuweisen. Die zellige Infiltration war gerade dort besonders stark, wo keine Speicherungen vorkamen (Magen und Duodenum), oder wo die Speicherungsellen weniger dicht lagen. Geschwürsbildung haben wir nicht gefunden. Daß jedoch oberflächliche Epithelverluste auf den Zottenspitzen stattgefunden haben, beweisen die Gewebsbrücken über teilweise geschlossenen Krypten. In den übrigen Fällen, soweit sie genauer beschrieben sind, wurde ebenso eine chronisch entzündliche Infiltration mitgeteilt. Dokumentiert ist dies in der Abb. 3 von *Jeckeln*. In den Lymphgefäßen des Gekröses bis in die Lymphgefäße der Lymphknotenkapsel und in die Sinus hinein fanden wir — abnehmend mit der Entfernung vom Darm —, Leukocyten und Lymphocyten; auch perivaskuläre Infiltrate. Ebensolche Veränderungen beschreibt *Hill*; auch *Gaertner* und *Korsch* haben Leukocyten gesehen.

Wenn in unserem Fall dieser Befund durch die Peritonitis nicht eindeutig ist, so bleibt bei den anderen Fällen nur die Entzündung der Darmwand die Quelle der abtransportierten Entzündungszellen. Von einer primären Entzündung der Lymphknoten und der Lymphgefäße, wie *Hill* meint, kann keine Rede sein. Bei diesem Fall finden sich dazu noch parallele Veränderungen im Pankreas, wie sie auch schon von anderer Seite als Folge chronischer Enteritis beschrieben sind.

*Gutzeit* weist darauf hin, daß ein Zusammenhang von enteritischen Veränderungen mit Fettresorptionsstörung des voll ausgebildeten Sprue-syndroms häufig beobachtet wird. *Gutzeit* sieht die Erklärung hierfür in einer Passagebeschleunigung im Dünndarm, doch betont *Krehl* das Vorkommen von Durchfällen mit ungestörter Fettresorption und warnt davor, hier das mechanische Moment in den Vordergrund zu stellen.

Für das Entstehen der „primären“ Fettresorptionsstörung (Sprue) sind Erklärungsversuche verschiedener Art gemacht worden, ohne sich letzten Endes als stichhaltig zu erweisen. Auch die Ansicht *Verzár's*, der auf Grund der durch ihn nachgewiesenen Phosphorilierung des Zuckers bei seiner Resorption durch die Darmepithelzelle einen gleichen Vorgang, fermentativ durch die Nebennierenrinde gesteuert, für die Fette annimmt, hat sich bereits als zweifelhaft erwiesen (Cortinbehandlung). Die Schlüsse von *Castle*, *Rhoads* und Mitarbeitern beruhen auf

nicht exakter Sichtung ihres Krankengutes im Hinblick auf Perniciosafälle (*Hansen*). Auch die Infektionstheorie (Monilia psilosis, Oidien und Blastomyceten) hat sich nicht aufrechterhalten lassen.

So sind denn in jüngster Zeit immer mehr Stimmen laut geworden, welche die Sprue als eine besondere Verlaufsform einer Gastroenteritis bzw. als eine sekundäre Resorptionsstörung bei einer mit Veränderung der Motilität, des Chemismus und der Bakterienbesiedelung einhergehenden chronischen Enteritis hinstellen; einer Enteritis, welche durch einen Circulus vitiosus der sich gegenseitig beeinflussenden Folgezustände im Darm und im übrigen Organismus nicht mehr zur Abheilung gelangen kann („Tenacität“ und Azidose als das zweite und dritte Charakteristikum nach *Rietschel*).

*Gutzeit* macht für das erste Entstehen dieser Enteritis die große Gruppe der sogenannten „Dyspepsien“, auf nervös-vasoneurotischer (*Otfried Müller*, zit. nach *Gutzeit*), wie auf infektiöser Basis mit chemischer Veränderung des Milieus durch veränderte Sekretion und Motorik einzelner Darmabschnitte oder durch Exzesse in der Diät bzw. einseitige Ernährung verantwortlich. Diese „Betriebsstörungen“ des Magen-Darmkanals werden vor allem auch bei einer Reihe von akuten und chronischen Infektionskrankheiten, besonders aber bei *septischen* Zuständen beobachtet. Auch *Jeckeln* weist besonders auf das häufige Vorkommen solcher Erkrankungen in der Anamnese von Spruepatienten hin.

Auch in unserem Fall finden sich eine abgelaufene Endokarditis der Mitralis, Zuckergußleber und -milz und eine ältere Perikarditis mit teilweiser Concretio pericardii, dazu der Rheumatismus in der Anamnese. Für Fall 1 wird eine Pericarditis fibrinosa chronica adhaesiva angegeben, für Fall 2 Pericarditis fibrinosa chronica, Zuckergußleber und -milz; Fall 3: Rheumatismus, kleine Herzmuskelschwielen ohne Gefäßveränderungen; Fall 4: Rheumatismus, chronisch rezidivierende Endokarditis, Concretio pericardii; Fall 5: Rheumatismus, chronisch rezidivierende Endokarditis mit chronischer Lungen- und Milzstauung, Milzinfarkten und Nephritis.

Man wird schwerlich annehmen dürfen, daß dieses restlose Zusammenreffen von chronisch septischen Zuständen in der Anamnese mit den hier beobachteten Veränderungen im Magen-Darmkanal ein Zufall sein sollte. Somit gewinnt der von *Jeckeln* gemachte Hinweis durch unsere Beobachtung und die hier erfolgte Zusammenstellung der übrigen Fälle sehr an Wahrscheinlichkeit.

Die im Verlauf septischer Zustände eintretenden pathologischen Verhältnisse im Darm können ihrerseits, wenn sie manifest sind, auf verschiedene Weise den primären septischen Prozeß unterhalten bzw. wieder aufflackern lassen.

Da die Darmbesiedlung, auch die physiologische, stets ein Spiegelbild des Nährbodens darstellt, werden wir bei verändertem Chemismus

im Darm, welcher mit der Ansammlung von abnormen Verdauungsprodukten und dem Verlust der Autodesinfektion (*Ganter, van der Reis*) einhergeht, auch eine veränderte und pathologische Darmflora erwarten. Tatsächlich wurde auch in unserem Falle eine Besiedlung des Duodenum durch Staphylokokken und Streptokokken nachgewiesen, bei Fall 5 Coli und Staphylokokken. Im entzündlichen Zustand besitzt die Dünndarmwandung, schon normalerweise ein Ort der Resorption, für vielerlei Stoffe eine erhöhte Durchlässigkeit. *Puntoni* (zit. nach *Gutzeit*) wies dies für pathogene Keime beim desquamierten Meer-schweinchendarm nach. (Auch in unserem und bei Fall 5 waren Zeichen einer Desquamation: Verkleben der Zotten zu sehen.) *Van der Reis* fand Septikämien nach Besiedlung des entzündlich veränderten Dünndarmes mit pathogenen Keimen (hämolytische Streptokokken). Arthritiden treten nach Typhus, Appendicitis, Amöben- und Bacillenruhr auf (*Sutter*).

Die pathologische Wirkung im Darminnern muß nicht einmal durch die Anwesenheit von Keimen bewirkt werden. Untersuchungen von *Lust, Hahn* u. a. über die erhöhte Durchlässigkeit des entzündlich veränderten Dünndarmes für Fermente, Antitoxine und Eiweißmoleküle, sowohl arteigener sonst nicht resorbierbarer, wie artfremder, deuten auf die Entstehungsmöglichkeit hyperergischer Reaktionen hin. *Van der Reis* hat andererseits wahrscheinlich gemacht, daß auch von einer normalen Darmbesiedlung „enterotoxische“ Wirkung ausgehen, wenn sie am unphysiologischen Ort auftritt, oder wenn die Darmwand durchlässiger geworden ist (Arthritiden bei Dyspepsien mit Transportverzögerung, Lage- und Formanomalien des Darmes, Colitis nach *Elliot, Sutter, Marshall* u. a., zit. durch *Gutzeit*). Für das Auftreten von Superinfektionen bzw. späterer septischer Schübe ist aber neben dieser enterogenen Entstehungsmöglichkeit noch das Aufflackern latenter Infektionsherde (eitriges Parodontose: Fall 1, 5, 6; Fall 2 zahnlos) bei zunehmender Erschöpfung der Abwehrkräfte (Kachexie: alle Fälle, für C-Mangel sprechende Angaben: Fall 1, 2, 3, 5, 6) in Erwägung zu ziehen.

Welcher Modus hier im einzelnen vorwiegend wirksam wird, ist belanglos. Als kasuistische Besonderheit ist die Cystitis, Ureteritis, Pyelitis cystica bei Fall 4 zu erwähnen. Wenn die Cystenbildung im Sinne *Stoercks* als eine Folge chronisch entzündlicher Vorgänge in der Wandung der befallenen Harnwege anzusehen ist, so wäre hier der gleiche Zusammenhang denkbar, zumal bei Sprue z. B. sekundäre Infektionen der Harnwege häufig gesehen werden.

Für die zuletzt in unserem Fall aufgetretene akute Entzündung der serösen Häute sind jedoch keine solchen Fernwirkungen anzunehmen. Für die im Vordergrund stehende diffuse eitrig-peritonitische Peritonitis wurde kein besonderer Ausgangspunkt gefunden. So dürfte sie durch die abnorme Durchlässigkeit der stark geschädigten Darmwand für die

pathogenen Keime des Innern direkt entstanden sein, die Pleuritis von hier aus auf dem Wege der häufig beschrittenen Durchwanderung.

Bevor die weitere Besprechung der sekundären Veränderungen bei unseren Fällen erfolgen soll, möchte ich an dieser Stelle zuvor einige Formen von besonders gearteten und ähnlichen Veränderungen am Dünndarm und in seinem Gekröse anführen, welche für unsere Fälle eine gewisse differentialdiagnostische Bedeutung haben.

Als Folge von unvollkommener *Chylusstauung* wird Verdickung des Mesenterium mit Speicherung von doppeltbrechenden Fettstoffen geschildert, z. B. durch *Rokitansky* (1856), *Schlagenhauser* (1907), *Versé* (1911 und 1912), *Hirsch* (1912), *Rössle* (1938 (2. Fall), *Müller* (1938). Die Ursachen der Stauung sind mannigfaltig: Kreislaufstauung durch Perikarditis, Myokardschäden, Endokarditis; Verlegung des Ductus thoracicus durch tuberkulöse Lymphknoten (vgl. *Verzár*), Ösophaguscarcinom, metastatische Geschwulstinfiltration im Retroperitoneum, teilweise narbige Verlegung von Chylusgefäßen durch Kalksalze bei *Calcinosis universalis*.

Auch wir hatten vor einiger Zeit Gelegenheit einen solchen Fall mit geringgradiger Chylusstauung zu beobachten.

72jähriger Mann mit einem Carcinom im unteren Drittel des Oesophagus. Der Milchbrustgang läuft durch die äußeren Lagen der an dieser Stelle stark schwierigen Wand, ohne bauchwärts eine auffallende Erweiterung zu zeigen. Das zum Jejunum gehörige Gekröse ist knollig aufgetrieben, von polsterartiger Konsistenz. Auf dem Durchschnitt besteht es aus bräunlichen Partien und gelblichweißen Streifen.

Histologisch entsprechen die bräunlichen Herde einem besonders großzelligen Fettgewebe. Die gelben Streifen bestehen aus Zellen, welche ebenfalls zum größten Teil Fett enthalten, dieses aber in vielen kleinen Tröpfchen zwischen Protoplasma-maschen verteilt. Letztere sind dichter und kleiner als bei den früher als Schaumzellen bezeichneten Zellen. Auch ihr Kern ist anders gestaltet; er ist klein, rund, oval oder auch unregelmäßig gelappt und dunkel gefärbt ohne genauere Strukturen zu zeigen. Hier und da perivaskuläre Lymphocyteninfiltrate. Reichlich doppeltbrechende Fetttropfen (sphärische Krystalle) in und zwischen den Zellen, welche sich mit Scharlachrot teils leuchtend, teils zartrosa färben oder auch ungefärbt bleiben, mit Nilblau nehmen sie rosa und blauviolette Färbtöne an. *Smith-Dietrich* ungefärbt. Lymphocyteninfiltrationen in verschiedener Ausdehnung. Die Lymphknoten im Mesenterium sind klein. Im Jejunum Zeichen geringer Stauung: Lymphgefäße in der Submucosa der Plicae circulares etwas erweitert und mit Fett gefüllt.

Die Behinderung der Passage im Ductus thoracicus trat sehr langsam ein und blieb unvollständig, während gleichzeitig die Nahrungsaufnahme verringert wurde. Die an Lipoiden und Cholesterinester-Cholesteringemisch reiche Fettemulsion im Chylus veranlaßte am Ablagerungsort die Bildung von polyblastischen Schaumzellen.

Eine zweite Gruppe von Veränderungen im Fett des Mesenterium und des retroperitonealen Gewebes wurden durch *Petri* und *Teutschländer* beschrieben.

Es handelt sich dabei um multiple „spontane“ (Traumen und Pankreasveränderungen sind auszuschließen) Herdnekrosen des Fettgewebes im retroperitonealen Gewebe und im Mesenterium, welche auf Grund der Fremdkörperwirkung



durch freigewordenes und verseiftes Fett zu Fremdkörpergranulombildung Anlaß geben. Diese kleinen umschriebenen Herde im Fettgewebe treten allerdings nur selten im Mesenterium oder retroperitonealen Fettgewebe, meist in der Subcutis (*Abrikossoff*) oder in der Mamma (*Gohrbandt*) auf. Als Ursache werden neben toxischen Einflüssen (verschiedene chronische Erkrankungen von Fettleibigen oder abgemagerten Fettleibigen) noch Kreislaufstörungen angenommen.

Eine besonders großartige Form dieser Art Veränderungen im Dünndarmmesenterium beschreibt *Fleischmann* (1930). Daß es durch die große Anzahl der Fettgranulome auch zu Erschwerung des Lymphstromes gekommen ist (der bei der Probeexcision entnommene Lymphknoten zeigte die Zeichen der Verödung mit resorptiver Fettinfiltration in den retikulären Zellen) kann nicht weiter Wunder nehmen. So ergibt sich hier eine Auftreibung des Gekröses bis zu Doppeltfaustgröße. Die ursächliche Deutung muß allerdings in der Schwebe bleiben. *Fleischmann* selbst läßt diese Frage offen. Die Erörterungen, welche *Korsch*, der diesen Fall mit der von ihm veröffentlichten Resorptionsstörung vergleicht, anschließt, sind aber doch zu gewagt, was er schließlich auch selbst ausdrückt. Die zufällig in einzelnen Punkten ähnliche Anamnese ist auch kein Grund, diese beiden Fälle identisch oder ähnlich zu erklären. Bei Fall *Fleischmann* sind es Fettgewebsnekrosen, die zu Fremdkörpergranulombildung Anlaß geben, und davon kann bei Fall *Korsch* nicht die Rede sein. Meines Erachtens könnten in diesem Falle am ehesten die hochgradigen Veränderungen der Arterien im Mesenterium (Wandwucherungen, teilweise nahe der Obliteration), die *Fleischmann* selbst ausdrücklich erwähnt, zur Erörterung der Ursache herangezogen werden.

Die lokalisierte Veränderung unserer Fälle läßt einen Vergleich mit ähnlichen Veränderungen im Mesenterium bei Lipoidstoffwechselstörungen und Reticulosen nicht zu. Eine monosymptomatische Form von *Handscher Krankheit* beschreiben *Schultz*, *Wernbter* und *Puhl* (1924). (In unserem Fall: Granulationen nur sekundär in den am weitesten veränderten Herden.)

Von anderen Mitteilungen über ähnliche Veränderungen an Dünndarm oder Mesenterium seien erwähnt: eine ausgedehnte Xanthelasmatose der Faltensubmucosa (Lipoidzellenhyperplasie) des Dünndarmes in 2 Fällen (67jährige Frau und 72jähriger Mann mit Diabetes) (*Froboese*), Lipoidzellenknötchen in der Submucosa des Duodenum (*Feyrter*). Ansammlung von Lipoid bei *Niemann-Pick-Krankheit* in der Peripherie der Lymphknötchen in den Stroma- sowie Muskelzellen der Darmwand, Anhäufung auch in den Reticulumzellen der Lymphknoten (*Pick* 1927).

Große Schwierigkeiten hinsichtlich der Deutung der Ursachen und des Geschehens macht schließlich noch ein von *Fahr* (1928) mitgeteilter Fall:

44jähriger Mann; vor 6 Jahren Nitroglycerin-Blausäurevergiftung ( $\frac{1}{2}$  Jahr krank), danach nicht ganz erholt, Ischias- und Rheumabeschwerden. Zuletzt 7 Monate krank mit Husten, Abmagerung, Durchfall. Keine Temperatur, Meteorismus, Hypotonie, hochgradige hypochrome Anämie. Neben Zeichen einer überstandenen Polyserositis, alte Tbc.-Drüsen (tracheobronchiales), Ödem und Infiltration mit kleinen Rundzellen in der Dickdarmwand, Hervortreten der Sternzellen in der Leber mit kleinzelliger Infiltration des *Glissonschen* Gewebes fanden sich in der Milz Züge und Nester hyperplastischer Reticulumzellen, die sich makroskopisch als weiße Stellen erkennen ließen. Die mesenterialen, retroperitonealen

und supraclaviculären Lymphknoten waren vergrößert und zeigten auf der Schnittfläche grauweiße stecknadelgroße Herde, mikroskopisch rundliche Massen aus konfluierendem Fett bestehend, das sich mit Nilblau rot, blau oder in Mischönen färbt, am Rande der Tropfen Fremdkörperriesenzellen, andererseits in Nestern liegende, zu Schaumzellen umgewandelte Reticulonzellen.

Trotz vieler bestehender Ähnlichkeiten glaube ich ihn doch nicht in die Reihe unserer Fälle einreihen zu dürfen. *Fahr* selbst vergleicht den Fall mit dem Fall *Akiba* (1924), er erwähnt ausdrücklich die vorhandene Anämie — bei einem anderen Fall mit Anämie fand er auch eine Reticulocytenhyperplasie in Lymphknoten, Milz und Knochenmark — und verweist im Zusammenhang damit auf die Anamnese (Blausäure). Die fließenden Übergänge derartiger Veränderungen, wie sie in zahlreichen kasuistischen Mitteilungen mit jeweils andersartigen Erklärungsversuchen zutage treten, und ihre dadurch so problematisch werdende Deutung wird durch diesen Fall am besten gekennzeichnet.

Ich habe es daher peinlichst vermieden, solche Fälle, welche nicht in allen Einzelheiten dieselben Veränderungen aufwiesen, mit den hier behandelten in Beziehung zu setzen, und glaube dazu um so mehr berechtigt zu sein, als uns bis heute die genauen Vorgänge des Fett- und vor allem des Lipidstoffwechsels in der Zelle und im Gesamtorganismus unbekannt sind.

Zum Schluß sollen die durch die in unseren Fällen bestehende Fettresorptionsstörung bedingten sekundären Veränderungen in Kürze skizziert werden.

Wir können unterscheiden (schematisiert):

1. Folgen der entzündlichen Veränderungen der Darmwand mit der Änderung des Chemismus, der Besiedlung und der Motilität des Darmes („Gastroenteritis“).

2. Folgen der Fettspeicherung.

3. Folgen der Resorptionsstörung als solchen.

Die unter 1. genannten Vorgänge sind bereits oben behandelt worden. Zu 2.: Über den physiologischen Weg aufgenommener Fettmassen ist in der Literatur keine einheitliche Meinung vorhanden. *Verzár* schreibt im Handbuch der Physiologie, das Fett gelange fast ausschließlich auf dem Lymphwege (Gekröse, Ductus thoracicus) in das Blut. Dem Pfortaderweg komme nur unter pathologischen Umständen (Verlegung des Lymphweges) wesentliche Bedeutung zu. Diese Auffassung, auch in der Mehrzahl neuerer Arbeiten vertreten, erklärt auch das Entstehen von Chylusstauungen bei Verschuß der mesenterialen Lymphbahn.

Trotzdem gibt es Experimente, welche eine vorwiegende Bedeutung des Weges über die Pfortader nahelegen möchten: *Joannovics* und *Pick* durch Fütterung von Hunden mit und ohne *Ecksche* Fistel, Lipidbestimmungen von *Leites* in Pfortader- und Lebervenenblut, Cholesterinbestimmungen im Duodenalvenenblut und im großen Kreislauf bei Cholesterin-gefütterten Tieren.

Die hier behandelten Fälle zeigen, ohne daß eine Abflußbehinderung im Bereiche des Lymphweges vorläge, bei primär pathologischer Fettzusammensetzung Speicherung dieses in den eingeschalteten Lymphknoten.

In Leberzellen wurden nur in den Fällen ohne Fettstühle periphere Verfettung gefunden, in unserem Fall unregelmäßig und isotrop. In den ebenfalls gequollenen Sternzellen kein Fett.

*Chalatow* beobachtete bei Fütterungslipoidosen in der Leber nur eine vorwiegend periphere *isotrope* Verfettung. Erst in Spätstadien, als das Vorhandensein einer toxischen Komponente angenommen wurde, und es auch zu irreparablen Schäden kam, war die Verfettung der Leber diffus und *anisotrop*.

Wenn es erlaubt sein sollte, die hier gefundenen Ablagerungen bei einem lipoidreichen Fettgemisch im Darm mit den experimentell erzeugten Verhältnissen in Parallele zu setzen, so gleicht der Leberbefund dem vollkommen reversiblen *Anfangsstadium* einer vom Darm, dem Ort der Fettresorption ausgehenden pathologischen Verfettung. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Auffassung *Verzárs* über den Weg des Darmfettes.

*Thannhauser* u. a. sprechen der Leber eine maßgebende Rolle für den gesamten Fett- und Lipidstoffwechsel zu. *Thannhauser* macht ihre Tätigkeit für die Aufrechterhaltung des Gleichgewichtes Cholesterin : Cholesterinester : Fett im Körper verantwortlich und nimmt die Esterbildung des Cholesterins in der Leber an, entsprechend der Beobachtung des Estersturzes bei Parenchymschädigungen größeren Ausmaßes in der Leber. Demgegenüber beobachteten *Fröhlicher* und *Süllmann* bei ihren Versuchen aber bereits in der Darmlymph e ein vermehrtes Auftreten von Estern, und auch wir sehen das Auftreten einer Zellart in der Darmschleimhaut und den Gekröselymphknoten, die, soweit das Cholesterin in Frage kommt, das Vorwiegen von Estern gegenüber freiem Cholesterin an diesen Stellen wahrscheinlich macht. Dies würde der Meinung von *Fröhlicher* und *Süllmann* entsprechen, wenn sie die Möglichkeit von Esterbildung in der Darmwand annehmen. Die Befunde *Thannhausers* werden vielleicht durch eine Störung bei der Ausscheidung des Cholesterin erklärt werden müssen.

Bei allen Untersuchungen über Fett- und Lipidablagerungen spielt das Verhalten von Blutspiegel und Nebennierenrinde eine besondere Rolle. Bei den cholesterinigen Lipoidosen (*Epstein* und *Lorenz*) bzw. den Xanthomatosen (*Thannhauser*) ist eine Hypercholesterinämie obligatorisch; für die beschriebenen Ausnahmen macht *Chrostek* eine generalisiert auftretende gesteigerte Appetens des Gewebes verantwortlich. *Mjassnikow* zeigte ein gesetzmäßiges Auftreten von Hypocholesterinämie bei experimentell gesetzten Leberparenchymschäden bei Hunden und Kaninchen. Doch weist auch er ausdrücklich auf die theoretisch zu

fordernde Synthese des Cholesterin in anderen Organen und den Übergang des Cholesterins in andere Fettverbindungen hin. Dies scheint nach den hier vorliegenden Befunden einer pathologischen Lipoidanhäufung im Darm ohne entsprechende Zufuhr von außen, bei Hypocholesterinämie ohne primäre Leberveränderungen ebenfalls nahegelegt zu sein. Die gleichzeitige Lipoidarmut der Nebennierenrinde, welche auch chemisch bestätigt wurde (Cholesteringehalt 0,31% gegenüber einem normalen Wert von 3% nach *Fourneau* und *Piettre*), läßt sich nicht in dem Sinne auswerten, die Nebenniere als ein übergeordnetes oder ein regulierendes Organ für den Cholesterinstoffwechsel bzw. den Lipidstoffwechsel anzusehen (*Milbradt* u. a.; s. auch *Fex*).

Daß bei einem so eingreifenden und zum Tode führenden experimentellen Eingriff, wie es die doppelseitige Suprarenektomie bedeutet, Veränderungen im Cholesterinhaushalt auftreten (*Landau* und *McNee* u. a.), beweist ebensowenig diese Ansicht.

Vielmehr wird unter mannigfachen Verhältnissen ein sehr großes Schwanken des Lipoidgehaltes der Nebennierenrinde beobachtet, so einen hochgradigen Schwund z. B. bei chronischen Erkrankungen, wie z. B. bei Sepsis, Tuberkulose usw.

So sind auch die klinischen Zeichen einer Nebennierenunterfunktion („Addisonismus“) schon bei fast allen Infektionskrankheiten beschrieben und finden sich z. B. auch im Hunger und bei Marasmus.

Nach *Paul* ist der Lipidschwund ein Substrat für die Unterfunktion der Rinde. Als klinisches Symptom entspricht ihr die Adynamie (*Kutschera-Aichbergen*).

Jedoch ist ein derartiger Lipidschwund der Nebennierenrinde bei den hier erörterten Fällen nicht obligatorisch.

Bei Fall 1 sind die Nebennieren nicht besonders erwähnt, im 2. nur makroskopisch als unverändert geschildert. Beim 3. ist der Lipoidgehalt der tieferen Schichten der Rinde stark, der mittleren und äußeren Schichten gering bis fehlend. Die Rinde der Nebenniere des 4. Falles ist fast völlig entfettet, beim 5. wurde eine minimale Atrophie der Rinde mit relativer Fettarmut gefunden.

Es geht hieraus hervor, daß die bei allen Patienten vorhanden gewesene Adynamie bzw. starke Mattigkeit nicht die Folge einer primären oder sekundären Nebennierenrinden-Unterfunktion, sondern nur als ein Ausdruck für den gesamten schweren Krankheitszustand bzw. den Marasmus anzusehen ist. Klinische Zeichen, die evtl. für eine Unterfunktion des Nebennierenmarkes sprachen, waren: Niedriger Blutzuckerwert von 35 mg-% im Fall 1, niedriger Blutdruck von 60/40 mit niedrigen Temperaturen in Fall 3 und bei allen Patienten eine Verfärbung der Haut, vorwiegend an belichteten Stellen. Nach *Paul* sind Rundzell- und Blutbildungsherde Ausdruck einer „funktionellen Alteration des Markes“. (*Ehrmann* und *Dinkin* drücken sich nicht so bestimmt aus.) In keinem der Fälle wurden hier derartige Befunde erhoben, auch nicht im Fall 3.

Bei dem in Fall 1 gefundenen ausgesprochen niedrigen Blutzuckerwert von 35 mg-% hatte die Art der Bestimmung Mängel, da das Blut erst nach längerem Stehen untersucht wurde.

Die abnorm niedrigen Blutdruckwerte (60/40) mit Untertemperaturen bei Fall 3 bestanden erst kurze Zeit vor dem Tode. Auch im Fall 1 und 5 erfolgte der Tod unter absinkenden Blutdruckwerten. Diese terminalen Erscheinungen werden durch den allgemeinen Verfall genügend begründet. Über einen niedrigen Grundumsatz wird hier nichts mitgeteilt, desgleichen nichts über einen niedrigen Blutzuckerwert.

Fall 4 hatte einen Blutzuckerspiegel von 101 mg-%, Fall 5, als ausnahmsweise tiefliegenden Wert (*Hansen* und *v. Staa*) 66 mg-%, jedoch mit 50%igem Anstieg nach Belastung. Die in unserem Fall ausgeführten Untersuchungen zeigen normalen Blutzucker (96 mg-%) und einen etwas erhöhten Grundumsatz (+ 16).

Was diese mit der Nebennierentätigkeit in Zusammenhang gebrachten Symptome anbelangt, so besteht eine Parallele mit den bei Sprue gefundenen. *Hansen* und *v. Staa* kommen dabei auf Grund eines kritischen Vergleiches der entsprechenden Symptome bei Addison und bei Sprue schon vom rein klinischen Standpunkt zu einer eindeutigen Ablehnung der Zusammenhänge und weisen bei den Pigmentationen auf die weitgehendere Ähnlichkeit mit den bei Pellagra gesehenen hin. Vor allem fehlen bei den Pigmentierungen der Sprue und unseren Fällen der für Addison charakteristische Farbton und die typische Lokalisation (Genitale, Axilla, Mundschleimhaut). Über die Zusammenhänge von Pigmentierung und Vitamin C-Haushalt siehe bei *Morawitz* u. a.

*Hoff* wies auf die verminderte Resorption des Vitamin C bei Magen-Darmerkrankungen mit paralleler Pigmentierung hin.

Auch in unserem Fall wurde durch mehrfache Untersuchung ein Vitamin C-Defizit festgestellt, klinisch bestanden ausgedehnte Blutungen unter die Haut, Petechien an Unterschenkel und Unterbauch, Stomatitis ulcerosa und eitrige Parodontose.

Zeichen einer C-Hypovitaminose bei den übrigen Fällen waren: 1. „Orale Sepsis“, 2. Pigmentierung, Blut im Stuhl, ohne daß sich später ulceröse Prozesse im Darm fanden (zahnloser Mund im Alter von 44 Jahren) und *vorübergehende* Besserung auf Eucorton, einem Nebennierenrindenpräparat, das wohl auch im Sinne einer an l-Askorbinsäurezufuhr gewirkt haben mag (vgl. *Morawitz*); 3. Petechien an den Unterschenkeln; 4. Pigmentierung, sonst nichts angegeben; 5. Schwellung der Fußgelenke durch subperiostale Blutungen mit Blutung unter die Haut (große Hämatome und Petechien), Gingivitis mit eitriger Parodontose, Pigmentierung.

*Glynn* und *Rosenheim* betonen in ihrer Arbeit an Hand der Symptome: Pigmentierung, Hypotension, Adynamie und der vorübergehenden Besserung auf Eucorton die Verbindung der Darmstörung mit der

Nebennierenfunktion, Gründe, die, wie meine vorigen Ausführungen darzulegen versuchten, nicht stichhaltig sind.

Ferner können wir mit Bestimmtheit ausschließen, daß die Fettresorptionsstörung im Sinne *Verzár's* auf eine Unterfunktion der Nebennierenrinde durch eine Störung der, wie er annimmt, von hier aus erfolgenden Steuerung des Phosphorilierungsprozesses im Darmepithel zurückzuführen sei. Die Dinge liegen also eher umgekehrt so, daß der Lipoidschwund der Nebennierenrinde auf dem Umweg der septischen Infektion oder der Resorptionsstörung durch die primäre Erkrankung des Darmes hervorgerufen wird.

Die übrigen, von einigen Autoren als Nebennierenausfallssymptome gedeuteten Erscheinungen werden besser als Folgen von Mangelzuständen erklärt.

Zu 3.: Die als Folgen der Resorptionsstörung als solchen auftretenden Erscheinungen sind vollkommen unabhängig von den Ursachen, welche zur Resorptionsstörung selbst führen. Sie sind dementsprechend beobachtet bei verschiedensten Krankheiten, wenn diese längere Zeit bestanden, so bei Gastroenteritiden, bei Verschuß der Chylusabflußwege (Chylusgefäße, Ductus thoracicus z. B. durch Tuberkulose der Lungenhiluslymphknoten, Carcinom des Oesophagus, metastatische Geschwülste in den Lungenhiluslymphknoten usw., Lymphosarkom des retroperitonealen Gewebes oder in der Mesenterialwurzel), ferner bei Zugrundegehen des resorbierenden Organs (Amyloid der Dünndarmschleimhaut), Ausbleiben der Resorption durch Fehler in der Tätigkeit der Verdauungsdrüsen (pankreatogene Diarrhöen) und schließlich durch Ausschaltung des resorbierenden Organes aus dem Chymuswege (gastrokologische Fistel).

Es sind dies Zustände, welche klinisch auch meist mit Fettdiarrhöen einhergehen und vielfach das Spruesyndrom zeigen. In der Literatur wird dabei gelegentlich von symptomatischer Sprue gesprochen. Aber die Sprue selbst ist, wie wir gesehen haben, nur eine sekundäre Resorptionsstörung mit bestimmter, der Art der Grundkrankheit entsprechender Lokalisation und Störung im Verlauf chemischer Vorgänge.

Dieser, also für die hier vorliegenden Fälle völlig uncharakteristische Folgenkreis bezieht sich auf a) Hunger und Marasmus (letztere auch als Folge der chronisch-septischen Erkrankung aufzufassen), b) Störungen des Stoffwechsels, c) Mangelerscheinungen.

Die Gruppe der Stoffwechselstörungen als Folge des Resorptionsmangels betrifft neben dem Fett- und Lipoidstoffwechsel den der Kohlehydrate („flache“ Blutzuckerkurve nach Belastung; vgl. *Hansen* für Sprue, *Fairley* und *Mackie* für Fälle mit Chylusabflußbehinderung), dann vor allem den Mineralstoffwechsel.

Der durch die chronische Entzündung der Darmwand hervorgerufene alkalische Saftstrom bedingt eine Demineralisation (vgl. den niedrigen NaCl-Spiegel in unserem Fall), der zur Azidose führt.

Der Calciumstoffwechsel ist hauptsächlich bei Fällen mit Verlust gespaltenen Fettes im Stuhl durch die Bildung von Calciumseifen im Darm geschädigt. Außerdem kommt parallel zur Fettresorptionsstörung die Resorptionsbehinderung des fettlöslichen Provitamins D hinzu, das Anbau und Fixierung des Calcium im Knochen bewirkt.

In unserem Falle, der keine Fettstühle hatte, war der Knochen unverändert. Fall 5 hatte eine Osteoporose bei zunächst erhöhtem, später erniedrigtem Calciumspiegel (13 : 7,8 mg-%). Bei Fall 2 wurde röntgenologisch eine Rarefizierung der Struktur langer Knochen nachgewiesen. Bei Fall 3 liegen keine Untersuchungen darüber vor.

Der Eiweißstoffwechsel entspricht dem Hungerstoffwechsel (*Hansen*). Mangelerscheinungen sind bei manchen der erwähnten Krankheiten sehr ausgesprochen vorhanden.

Von den hier aufgeführten Fällen bestand bei Fall 5 (mit Fettdiarrhöe) eine Hemeralopie (fettlösliches Vitamin A).

Über die C-Mangelerscheinungen siehe oben. Eine Zerstörung des Vitamins durch eine unphysiologische  $p_H$  im Darm hat *Stepp* nachgewiesen.

Parenterale Vitamin C-Zufuhr beseitigte bei unserem Patienten Parodontose, Gingivitis und verhinderte weitere Hautblutungen.

Schwieriger sind die Verhältnisse der B-Komplexstörung, besonders im Zusammenhang mit der Anämie zu beurteilen. Neuere Versuche wollen zeigen, daß Vitamin B einen direkten Einfluß auf die Resorption habe. Schon die Untersuchungen über die bei Sprue auftretenden Folgezustände haben gezeigt, daß die B-Hypovitaminose hier sekundär entsteht (*Hansen* und *v. Staa*).

Beziehungen zum intrinsic factor *Castles* ergeben sich daraus, daß im Magensaft Gesunder stets  $B_1$ , im Magensaft Perniciosakranker nie  $B_1$  vorhanden sein soll (*Komarow*, *Karczag*).

Die Anämie bei Sprue verläuft parallel mit der remittierenden Resorptionsstörung wechsellvoll, bald ist sie Perniciosa-ähnlich, bald rein sekundär. (In die gleiche Kategorie gehört die sogenannte „agastische Anämie“; sie entsteht nur bei zusätzlichem Auftreten einer Enteritis und dadurch bedingter Resorptionsstörung). *Hansen* stellte als Arbeitsschutzstoffes im Dünndarm, parallel mit der Störung der Resorption sei die Ursache dieser Anämie. Eine Parallele zwischen Achylie und Anämie besteht jedenfalls nicht; in 25% der Spruefälle Achylie, in 65% hyperchrome Anämie. Die Verhältnisse bei unseren Fällen zeigt die Tabelle.

Auch die hyperchrome makrocytäre Anämie in unserem Falle gelang es zu bessern (Bluttransfusion, parenterale Campolon-Medikation), doch nur solange die Behandlung fortgesetzt wurde. Die Grundkrankheit blieb dadurch unbeeinflusst.

*Fairley* und *Mackie* teilen hyperchrome Anämien desselben Typs bei Chylusabflußstauung mit.

Fall	Magensaft	Stuhl	Blut		
			Hb.	Ery.	Fl.
<i>Hill</i>	?	Durchfall	60	3,2	0,9
<i>Glynn</i>	freie HCl	Fettdiarrhöe	zunehmende Anämie		
			?	?	?
<i>Gaertner</i>	anacide	Fettdiarrhöe	77	5,2	0,7
<i>Korsch</i>	?	unregelmäßiger Stuhl	70	3,6	0,9
<i>Jeckeln</i>	Achylie	Fettdiarrhöe	36	2,1	0,9
<i>Tübingen</i>	anacide	unregelmäßiger Stuhl	64	2,8	1,1
				Makro- cyten	

Wieweit Bakterien selbst oder ihre Stoffwechselprodukte eine Rolle als Vitamin B-Lieferer spielen, und das veränderte Milieu im Darm über eine Änderung der Besiedlung seinerseits zur Ursache einer B-Avitaminose werden kann, wissen wir noch nicht. Nach *Bürger* erkrankten B<sub>1</sub>-frei ernährte Ratten später an Mangelerkrankungen, wenn sie ihren eigenen Kot fressen. Nach *Scheunert* sind die Bakterien des Pansens der Pflanzenfresser B<sub>1</sub> und B<sub>2</sub>-Lieferer.

Für die Psychosen (Fälle 1, 4, 5) kann unter Umständen ein B<sub>1</sub>-Mangel zur Erklärung herangezogen werden, analog den Psychosen bei funikulären Myelosen (*A. Meyer*).

Beziehungen zu Nicotinsäureamidmangel im Organismus sind durch die Lipidstoffwechselstörung gegeben. (Bei unserem Fall war die Porphyrinausscheidung negativ.)

Wie *Jeckeln* erwähnt, hat auch *Nauck* einen Fall mit Lipoidspeicherung bei Sprue beobachtet. Über diesen wird in Kürze Herr Dr. *Mohr* in der Deutschen Zeitschrift für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten berichten. Es bestanden dort, wie mir Herr Dr. *Mohr* freundlicherweise mitteilte, im Dünndarm und in den Mesenteriallymphknoten die gleichen Veränderungen wie bei den geschilderten 6 Fällen, ferner Zucker-  
gußleber und -milz, so daß sich dieser Fall als 7. hier angliedern läßt.

### Zusammenfassung.

1. Die Veränderungen in den hier zusammengestellten gleichartigen Fällen beruhen auf einer „primären“ Resorptionsstörung des Dünndarmes, welche sich hauptsächlich auf die Fettstoffe erstreckt.

Der Ort dieser Störung liegt wahrscheinlich in der Epithelzelle; sie wird durch eine fehlerhafte Leistung in der Fettsynthese oder bei der Abgabe des Fettes in den mukösen Lymphraum erklärt.

2. Eine weitere Veränderung des Chylusfettgemisches ist durch eine „Auswahl“-Speicherung der azidotischen Reticulumzellen denkbar.

3. In der Wirkung auf den Gesamtorganismus kommt diese Erkrankung der Sprue gleich. Die ihr zugrunde liegende Resorptionsstörung greift an der gleichen Phase der Resorption und wahrscheinlich auch in gleichgerichteter Weise an.



4. Die heute mit Sprue bezeichnete Krankheit weist eine Reihe von Symptomen auf, welche sich als zweite Krankheit im Sinne einer sekundären polysymptomatischen Avitaminose (*Hansen, Jeckeln*), mit den Folgen für den intermediären Stoffwechsel, die Infektionsbereitschaft, — und mit dem Marasmus von der primären Fettresorptionsstörung trennen lassen, und die sich ebensogut im Verlaufe anderer Krankheiten finden, welche zu einer Behinderung der Fettresorption, sei es durch mangelnde Spaltung oder mechanische Behinderung oder Zugrundegehen des resorbierenden Epithels oder durch Umgehen des physiologischen Chymusweges bedingt, führen.

5. Die ursächlichen Momente für das Zustandekommen der zur Sprue führenden und in unseren Fällen vorhandenen Fehlleistung der Darmepithelzelle sind zur Zeit noch nicht eindeutig zu übersehen.

Nach den Untersuchungen von *Gutzeit, Jeckeln, van der Reis, Rietschel* und *Verzár* ist hierfür jedoch ein ursprünglich durch einen septischen Prozeß hervorgerufener chronischer Entzündungszustand des Dünndarmes mit lang bestehender Sekretionsänderung, einem veränderten pH-Milieu mit seinen Folgen für die Bakterienbesiedlung und die Verhinderung der Abheilung als letzte Ursache wahrscheinlich.

Hier hat eine ätiologische Therapie anzugreifen, wie sie z. B. in der Frauenmilch für die kindliche Sprue gefunden ist (*van der Reis, Rietschel*).

#### Schrifttum.

- Abrikossoff*: Zbl. Path. 38, 542 (1926). — *Akiba*: Virchows Arch. 255, 633 (1924). — *Arndt, H. J.*: Verh. dtsh. path. Ges. 1925, 127, 143. — *Aschoff*: Beitr. path. Anat. 47, 1 (1910). — *Berberich u. Hotta*: Beitr. path. Anat. 73, 11 (1925). — *Bürger*: Verh. dtsh. path. Ges. 1938, 88. — *Dtsch. med. Wschr.* 1939 I, 918. — *Butenandt*: Angew. Chemie 51, 617 (1938). — *Chalatow*: Virchows Arch. 207, 452 (1912). — Beitr. path. Anat. 57, 85 (1914). — Die anisotrope Verfettung. Jena 1922. — *Chiari*: Erg. Path. 24, 396 (1931). — *Chrostek*: Z. klin. Med. 73, 379 (1911). — *Ciaccio*: Zbl. Path. 24, 49 (1913). — *Dietrich*: Erg. Path. 13 II, 283 (1909). — Verh. dtsh. path. Ges. 1910, 263. — Zbl. Path. 29, 169 (1918). — Lehrbuch der allgemeinen Pathologie, S. 79 f. Leipzig 1935. — *Dietrich u. Kleeberg*: Erg. Path. 20 II, 913 (1924). — *Ehrmann u. Dinkin*: Handbuch der inneren Sekretion, Bd. III, Teil I, S. 283. 1928. — *Eppinger*: Verh. dtsh. path. Ges. 1928, 51. — *Epstein*: Verh. dtsh. path. Ges. 1930, 350; 1931, 331. — Virchows Arch. 281, 152 (1931); 298, 430 (1936). — *Epstein u. Lorenz*: Klin. Wschr. 1937 II, 1320. — *Fahr*: Klin. Wschr. 1928 II, 1787. — *Fairley and Mackie*: Brit. med. J. 1937, 375. — *Fex*: Zit. nach *Versé*. — *Feyrter*: Verh. dtsh. path. Ges. 1936, 277. — Virchows Arch. 273, 736 (1929). — *Fischer, W.*: Sprue in *Stepp-Györgyi*, Avitaminosen. Berlin 1927. — *Fleischmann*: Arch. klin. Chir. 158, 692 (1930). — *Froboese*: Verh. dtsh. path. Ges. 1938, 127. — *Fröhlicher u. Süllmann*: Biochem. Z. 274, 21 (1934). — *Guertner*: Frankf. Z. Path. 52, 529 (1938). — *Ganter u. van der Reis*: Dtsch. Arch. klin. Med. 137, 348 (1921). — *Gierke, v.*: in *Aschoff*: Pathologische Anatomie, Allg. Teil. Jena 1936. — *Glynn and Rosenheim*: J. of Path. 47, 285 (1938). — *Gohrbandt*: Arch. klin. Chir. 148, 684 (1927). — *Gutzeit*: Über die Gastroenteritis. München 1933. — *Hansen u. v. Stau*: Die einheimische Sprue. Leipzig 1936. — *Hansen*: Dtsch.

med. Wschr. 1937 I, 849. — *Hill*: Amer. J. Path. 13, 267 (1937). — *Hirsch*: Frankf. Z. Path. 10, 409 (1912). — *Hoff*: Dtsch. med. Wschr. 1936 I, 129. — *Holthusen*: Beitr. path. Anat. 49, 595 (1910). — *Hueck*: Verh. dtsch. path. Ges. 1925, 18. — *Hueck* u. *Wacker*: Biochem. Z. 100, 84 (1919). — *Jeckeln*: Virchows Arch. 303, 391 (1939). — *Joannovics* u. *Pick*: Verh. dtsch. path. Ges. 1910, 268. — *Karczag*: Zit. nach *Gutzeit*. — *Kaufmann* u. *Lehmann*: Virchows Arch. 261, 623 (1926). — Zbl. Path. 37, 145 (1926). — *Kawamura*: Die Cholesterinesterverfettung. Jena 1911. — Virchows Arch. 207, 469 (1912). — *Kimmelstiel* u. *Laas*: Beitr. path. Anat. 93, 417 (1934). — *Klenk*: Verh. dtsch. path. Ges. 1938, 6. — *Komarow*: Zit. nach *Gutzeit*. — *Korsch*: Zbl. Path. 71, 337 (1938). — *Krehl*: Pathologische Physiologie. Leipzig 1932. — *Kühnau*: Handbuch der Biochemie (*Oppenheimer*), Erg.-Werk, Bd. 3. 1936. — *Kutschera-Aichbergen*: Verh. dtsch. path. Ges. 1925, 133. — Virchows Arch. 256, 569 (1925). — *Landau* u. *McNee*: Beitr. path. Anat. 53, 667 (1914). — *Leites*: Zit. nach *Mjassnikow*. — *Lettré* u. *Inhoffen*: Über Sterine, Gallensäuren und verwandte Naturstoffe. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936. — *Lipschütz*: Zit. nach *Hueck*. — *Meyer, A.*: Klin. Wschr. 1937 II, 1593. — *Milbradt*: Biochem. Z. 223, 278 (1930). — *Mjassnikow*: Klin. Wschr. 1932 II, 1910. — *Morawitz*: Klin. Wschr. 1934 I, 324. — *Müller, E.*: Verh. dtsch. path. Ges. 1938, 97. — *Paul*: Virchows Arch. 282, 256 (1931). — *Petri*: Zbl. Path. 37, 1 (1926). — *Pick*: Erg. inn. Med. 29, 519 (1926). — *Pick* u. *Bielschowsky*: Klin. Wschr. 1927 II, 1631. — *Rabl* u. *Maassen*: Virchows Arch. 303, 729 (1939). — *Reis, van der*: Klin. Wschr. 1922 I, 950; 1922 II, 1565. — Dtsch. med. Wschr. 1930 II, 1691. — *Rietschel*: Schweiz. med. Wschr. 1937 I, 983. — Dtsch. med. Wschr. 1938 I, 73. — Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1938, 396. — *Rössle*: Verh. dtsch. path. Ges. 1938, 133. — *Rokitansky*: Pathologische Anatomie, Bd. 2. 1856. — *Rosemann*: *Landois* Lehrbuch der Physiologie. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1932. — *Scheunert*: Zit. nach *Bürger*. — *Schlagenhauser*: Zbl. Path. 18, 897 (1907). — *Schmidtman*: Z. exper. Med. 45, 714 (1925). — *Schultz, A.*: Verh. dtsch. path. Ges. 1925, 120. — *Schultz, Wermbter* u. *Puhl*: Virchows Arch. 252, 519 (1924). — *Siegmund*: Münch. med. Wschr. 1938 II, 1617. — *Stepp*: Experimentelle Grundlagen der Vitaminlehre in *Stepp-Györgyi*, Avitaminosen, 1927. — *Sutter*: Zit. nach *Gutzeit*. — *Teutschländer*: Frankf. Z. Path. 35, 436 (1927). — *Thannhauser*: Verh. dtsch. path. Ges. 1925, 5. — Klin. Wschr. 1934 I, 161. — *Versé*: Beitr. path. Anat. 52, 1 (1911); 53, 212 (1912). — Verh. dtsch. path. Ges. 1925, 67. — *Verzár*: Klin. Wschr. 1933 I, 489. — *Verzár-Debreczen*: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, 1929. — *Zinserling*: Beitr. path. Anat. 73, 292 (1923).