

(Aus dem Pathologischen Institut der deutschen Karls-Universität in Prag
[Vorstand: Prof. Dr. H. Hamperl].)

Über Leberverfettung.

Von

H. W. Sachs.

Mit 9 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 7. Oktober 1940.)

Im Streit um die Herkunft des in den Leberzellen erscheinenden Fettes hat die Fettinfiltration, die Einschwemmung von außen, die Fettdegeneration im alten Sinne, das heißt die Lehre vom intracellulären Entstehen des Fettes, weitgehend in den Hintergrund gedrängt. Natürlich harreten hinter dieser gewonnenen Erkenntnis eine Reihe neuer Fragen der Beantwortung. In der Hauptsache sind es die formale und die kausale Genese der Fettinfiltration, die nach Klärung verlangten.

Rein gestaltlich kann der Ort der Fetteinlagerung auf die ganze Leber bezogen, in einem Leberläppchen oder innerhalb einer einzigen Leberzelle betrachtet werden. Danach beschreiben wir im *ganzen Organ* eine diffuse oder umschriebene Verfettung, im *einzelnen Läppchen* zentrale, periphere und diffuse, manchmal auch intermediäre und schließlich eine herdförmige Verfettung; den peripheren Typ unterteilte *Helly* noch in einen periarteriellen und einen periportal. Er fand auch einen Unterschied in der Lagerung des Fettes innerhalb der *einzelnen Leberzelle*: Feine Fetttröpfchen liegen an *dem* Rande der Leberzelle, der den Blutcapillaren anliegt (perivaskuläre Verfettung), oder um die Gallencapillare (peribiliäre Verfettung) oder in der Mitte der Zelle in der Nähe des Kerns (centrocellulär) oder in der ganzen Zelle unregelmäßig verstreut (diffusocellulär). Die diffusocelluläre Verfettung kann nach seiner Meinung aus den anderen Verfettungsformen durch immer stärkere Fetteinlagerung entstehen.

Nur wenige Untersucher befaßten sich mit *Hellys* Typen. *Sysak* konnte keinen Unterschied zwischen periportal und periarterieller Verfettung beobachten und innerhalb der Zelle lediglich die perivaskuläre, die er marginale Verfettung nannte, als besonderen Typ erkennen.

Über die Ursachen der Leberverfettung, im besonderen, warum die Einlagerung nach einem morphologisch bestimmten Typus erfolgt, besteht noch keine klare Vorstellung. Wohl bekannt ist, daß bei Anämien verschiedenster Art zentrale Leberverfettung besonders häufig vorkommt und von der Tuberkulose und anderen infektiös-toxischen Erkrankungen die periphere oder diffuse Verfettung bevorzugt wird. Diese und andere Tatsachen wurden registriert, verallgemeinert wird aber nur

nach der negativen Seite: So steht zum Beispiel nach *W. Fischer* weder die Leberverfettung im allgemeinen noch die periphere Verfettung in einem Zusammenhang mit dem Ernährungszustand.

Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß Einteilung und Benennung der Leberverfettung in den einzelnen Lehrbüchern sehr verschieden behandelt wird. So gliedert *Kaufmann* Zustände zu reicher Fettinfiltration in solche bei Überernährung und solche bei atrophischen Zuständen und behandelt dann unter dem Kapitel der Degenerationen eine fettige Degeneration. *Dietrich* läßt bei Nahrungsaufnahme Fett vorübergehend vorwiegend in den peripheren Teilen des Läppchens auftreten, bei fortgesetzter Zufuhr dringe die Speicherung bis zur Mitte vor (Mästungsfettleber); er schreibt aber weiter, die diffuse Fettleber könne selten nur aus übermäßiger Fettzufuhr (Mastleber) erklärt werden. *Ghon* unterscheidet in *Aschoffs* Lehrbuch eine physiologische und eine pathologische Verfettung und unterteilt die letzte wieder in eine progressive und eine regressive, wobei er unter den progressiven meist großtropfige, unter den regressiven kleintropfige Ablagerungen beschreibt. *Hamperl* stellt der Fettleber mit großen Tropfen bei Adipositas, Trinkern, Tuberkulose u. a. die kleintropfige Verfettung (sog. fettige Degeneration) bei Anämien, Diphtherie u. a. gegenüber.

Aus diesen Zitaten ist zu erschen, daß man zu keiner einheitlichen Auffassung der Leberverfettung gekommen ist. Gliedert doch *Kaufmann*, wie eben erwähnt, die Verfettung nach ätiologischen Gesichtspunkten und führt in dieser Einteilung fallweise morphologische Typen an. Andere gingen den anderen Weg, gliederten nach morphologischen Gesichtspunkten, so nach Tröpfchengröße und nach der Lage des Fettes im Leberläppchen und führten dann die häufigsten Kombinationen von Verfettung mit den als Ursache angesehenen Grundkrankheiten an. *Hellys* Typen blieben dabei unberücksichtigt. Das erstrebenswerte Ziel ist dagegen, *eine rein morphologische Einteilung mit einer rein ätiologischen so in Einklang zu bringen, daß jedem morphologischen Typus eine bestimmte Ätiologie zugrunde gelegt werden kann*. Zunächst müßten morphologische Typen aufgestellt und dabei nicht nur die Lagerung in den Läppchen berücksichtigt werden, sondern *zugleich* auch die Lagerung in der Leberzelle.

Daß es so schwer ist, Zusammenhänge zwischen den morphologisch erkannten Fetteinlagerungstypen und ihren möglichen Ursachen aufzudecken, liegt einmal daran, daß schon in der Morphologie kein einheitlicher Einteilungsmaßstab herrscht, sondern entweder die Größe der Tröpfchen oder die Lagerung im Läppchen oder gar die in der Leberzelle der Unterscheidung zugrunde gelegt wird, zum anderen daran, daß die Leber infolge ihrer vielfältigen Tätigkeit den verschiedensten Einflüssen ausgesetzt ist, von denen meist mehrere zu gleicher Zeit wirken. Um hier Klarheit zu gewinnen, müßten *einfache Verhältnisse* zur Richt-

schnur werden. Diese Möglichkeit läge im Tierversuch, der aber nur sehr bedingte Rückschlüsse auf den Menschen erlaubt, was bei der Verschiedenheit der Ernährungs-, Stoffwechsel- und Lebensverhältnisse nicht verwunderlich erscheint. Es bleibt demnach keine andere Möglichkeit der Verfettung der menschlichen Leber näher zu kommen, als an einem größeren Sektionsgut durch fortlaufende Untersuchung Fälle zu finden, die einerseits *morphologisch klare Typen* darstellen, andererseits in ihrem *Krankheitsbild möglichst unkompliziert* sind, und dann die Einlagerungstypen in der Leber mit den bei der Sektion gefundenen krankhaften Veränderungen im übrigen Körper in Beziehung zu bringen. Dieser Weg wurde in der vorliegenden Arbeit beschritten.

In 203 Fällen¹ wurden Leberschnitte mit Hämalaun-Eosin, Sudan III und zur Beurteilung des Pigmentgehaltes mit Hämalaun allein gefärbt. 150 Fälle sind wahllos laufend dem Sektionsgut entnommen, später wurden Fälle mit vorher nicht oder selten vorgekommenen Veränderungen bevorzugt.

Zur Topographie der Leberverfettung.

Hier sei zuerst betont, daß ich *Hellys* Befunde über die *kleintropfige* Verfettung in der Leberzelle vollauf bestätigen kann. Am leichtesten zu erkennen ist sein perivascularer Typus, den auch *Sysak* sah, aber anders benannte (*Sysaks* Benennung „marginal“ ist sicher weniger gut, da innerhalb der Leberzelle auch die peribiliäre Verfettung eine *randständige* Lagerung darstellt). — Eindeutig, aber infolge der Schnittführung immer nur in günstig gelagerten Zellbalken ist die peribiliäre Verfettung zu erkennen. — Die centrocelluläre von einer geringen diffusocellulären Verfettung zu unterscheiden, ist nur möglich, wenn es sich um wenige und kleinste Gebilde handelt, die in der Nähe des Kernes liegen. — Die diffusocelluläre Verfettung ist in vielen Fällen als eine Steigerung eines der drei anderen Typen oder aus dem Zusammenreffen mehrerer zu erklären.

Das Bild einer *großtropfigen* Verfettung kann offenbar aus der kleintropfigen durch Wachstum der Tropfen entstehen. Daß es ein solches Wachstum der Tropfen gibt, zum Beispiel durch Zusammenfließen kleinerer zu einem größeren Tropfen, wird allgemein angenommen; bei starkem Angebot scheint lediglich die Geschwindigkeit des Zusammenfließens verschieden zu sein. — Je größer die Tropfen sind, desto schwerer wird die Beurteilung ihrer Lage innerhalb der Zelle; denn ein kleiner Tropfen am Rande muß beim Wachstum immer weiter gegen das Zentrum rücken, da er sich nur nach dieser Richtung ausdehnen kann.

¹ 39 Fälle stammen aus dem Sektionsgut des gerichtlich-medizinischen Institutes der deutschen Karls-Universität in Prag. Für die Überlassung des Materials und der Sektionsdiagnose bin ich Herrn Prof. Dr. G. Weyrich zu Dank verpflichtet.

Bisher wurde von den Untersuchern — mehr oder weniger ausgesprochen — die großtropfige Verfettung der kleintropfigen gegenübergestellt und dieser Gegensatz der Einteilung zugrunde gelegt. Das Ergebnis war die Erkenntnis, daß es „vorerst nicht möglich erscheint, an Hand des festgestellten Typs auf das ursächliche Moment bestimmte Schlüsse zu ziehen“ (*Hanser*). Auch ich bin solange zu keiner brauchbaren Ordnung der Fälle gekommen, als ich eine Unterscheidung in groß-, mittel- oder kleintropfige Formen versuchte. Dies drängte zu dem Schluß, daß *zwischen Tröpfchengröße und Ursache der Verfettung unmittelbare Beziehungen nicht bestehen*, daß vielmehr die Größe der Fetttröpfchen anders bedingt sein muß (worauf ich später noch zurückkommen werde). Ich habe deshalb auf die Größe der Tröpfchen als Einteilungsmaßstab verzichtet und mich vorerst an die kleintropfigen Formen gehalten, die großtropfigen aber wie ein späteres gesteigertes Stadium behandelt, das häufig beim Versuch einer allgemeinen Einteilung eher unangenehm auffällt, da es aus den verschiedensten kleintropfigen Verfettungen hervorgehen kann und somit das ursprüngliche Bild verschleiert und dadurch das Auseinanderhalten der Typen erschwert. Unter den kleintropfigen Verfettungen habe ich nach morphologisch bestimmten Typen gesucht, die nach *zwei* Gesichtspunkten charakterisiert waren: 1. durch die Lagerung des Fettes im Läppchen und 2. durch die Lagerung des Fettes in den einzelnen Leberzellen, während bisher nur immer eines dieser Merkmale zur Beschreibung von Typen herangezogen wurde.

Verzeichnet man nun in jedem einzelnen Falle beide Merkmale, die Lage des Fettes in der Zelle zugleich mit der Lage im ganzen Läppchen, so wären die Kombinationen von

(in der Zelle)	mit	(im Läppchen)
centrocellulär		zentral
peribiliär		intermediär
perivascular		peripher
diffusocellulär		diffus
		herdförmig

zu erwarten. Das wären rechnerisch 20 Möglichkeiten, doch kommen viele dieser erdachten Kombinationen in Wirklichkeit nicht vor, so daß ihre Zahl eine wesentliche Einschränkung erfährt: So erwies sich die intermediäre Verfettung als eine Abart der peripheren oder zentralen und fällt daher hier als eigener Typus aus. — Auch die diffuse Verfettung entpuppte sich, wie noch zu zeigen sein wird, nicht als besonderer Typus, sondern als eine Steigerung der peripheren oder zentralen Verfettung. — Da zudem noch die centrocelluläre Verfettung immer nur in Verbindung mit der peribiliären auftrat, konnte ich praktisch in meinem Material die Zahl der Typen auf 5 einengen:

1. Die *zentrale peribiliäre*, die sich peripherwärts in eine feine centrocelluläre Verfettung fortsetzt,

2. die *zentrale perivasculäre*,
3. die *periphere perivasculäre*,
4. eine *herdförmige perivasculäre*, wobei kleine Herde in allen Zonen des Leberläppchens liegen können und
5. einen Typus *einzelner, im Läppchen verstreuter Tropfen*, den *Helly* offenbar unter die diffusocellulären Formen eingereiht hätte.

Bei *kleintropfiger* Verfettung gelingt es meist leicht, diese 5 Typen auseinanderzuhalten. Sie können aber miteinander kombiniert und dadurch Erkennung und Einreihung erschwert sein.

Bei *großtropfiger* Verfettung, wo zwar häufig die Lagerung im Läppchen, aber nicht mehr die Lagerung in der Leberzelle zu erkennen ist, gelingt die Einreihung nicht ohne weiteres. Immerhin ist es auch hier noch möglich, einzelne Formen abzugrenzen und auf die bei der kleintropfigen Verfettung gefundenen Typen zurückzuführen. So lassen in den meisten Fällen einer großtropfigen Verfettung am Rande der Veränderung kleintropfig verfettete Leberzellen eine besondere Lagerung in der Zelle und somit den Typus erkennen. Zur Erläuterung ein Beispiel: Eine großtropfige periphere Verfettung geht zentralwärts in einen schmalen Saum von kleintropfig verfetteten Zellen über, die deutlich eine perivasculäre Lagerung der Tropfen erkennen lassen (Abb. 6). Hier kann man annehmen, daß die größeren, offenbar schon längere Zeit bestehenden Tropfen auf die gleiche Art wie die kleinen Tropfen entstanden sind, und daher die vorliegende Verfettung als periphere perivasculäre bezeichnen. Da ich aber unter den peripheren Verfettungen nie eine andere als die perivasculäre selbständig auftreten sah, kann wohl *jede ausgesprochen periphere Verfettung*, auch wenn sie *nur* großtropfig ist, dem *peripheren perivasculären Typus* zugerechnet werden.

Da überdies die zentrale peribiliäre Verfettung niemals großtropfig auftritt — eine Beobachtung, die auch schon *Helly* für seinen peribiliären Typ machte —, sondern nur die zentrale *perivasculäre* Verfettung auch größere Tropfen zeigen kann, ist offenbar *jede großtropfige zentrale Verfettung aus dem zentralen perivasculären Typus* entstanden.

Alle diese Typen sind für das in seinem Bau unveränderte Leberläppchen aufgestellt. Sobald ein Umbau, besonders bei krankhaft verändertem Kreislauf auftritt, werden die Bilder unregelmäßig; ja es kann der beginnende Umbau im Fett-schnitt manchmal deutlicher und früher zu erkennen sein als im Hämalaun-Eosinschnitt. Derartige Fälle und solche mit zu weit fortgeschrittener Verfettung (*Steatosen*) habe ich von den folgenden Zusammenstellungen zur Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Verfettungstyp und seinen möglichen Ursachen ausgeschlossen.

Zur Ätiologie der Leberverfettung.

Den aus diesen Verhältnissen erwachsenden Schwierigkeiten zu begegnen, lernte ich aber erst im Laufe der Untersuchung. Anfangs mußten die reinen Typen erst gefunden und voneinander abgegrenzt

werden. Das gelang nicht durch Zusammenstellung und Vergleich einer Reihe weit fortgeschrittener und makroskopisch ins Auge springender Verfettungen, sondern gerade die *geringeren* Grade der Verfettung ließen Lagerung in Läppchen und Zelle mit größerer Sicherheit bestimmen. Mit anderen Worten, ich griff aus dem ganzen Material zunächst *nur solche Fälle heraus, die durch zwei Merkmale allein eindeutig bestimmt waren*, von denen sich das eine auf die Lagerung im Läppchen, das andere auf die Lagerung in der Zelle beziehen mußte. Diese im folgenden als „reine“ bezeichneten Fälle wurden nach dem Verfettungstyp zusammengestellt und die Diagnose der Grundkrankheit auf den linken Seiten der Tabellen verzeichnet. Hier ließen sich schon besondere Krankheitsgruppen bei den einzelnen Verfettungstypen erkennen. Neben diesen reinen Fällen, die sozusagen die Modellversuche darstellen, wurden die komplizierten Fälle, das sind die, welche mehrere Verfettungstypen zeigten, auf der rechten Seite mehrerer Tabellen verzeichnet. Auf diese Weise wurde zum Beispiel eine multiple Sklerose mit Sepsis, die eine periphere perivaskuläre und eine zentrale perivaskuläre Verfettung der Leber zeigte, bei beiden Verfettungstypen auf der rechten Seite eingetragen. Wenn dann mehrere *reine* Fälle den zentralen perivaskulären Typ und Veränderungen im Gehirn, andere reine Fälle den peripheren perivaskulären Typ und Sepsis zeigten, dann ist im vorliegenden *komplizierten* Fall wohl der Schluß erlaubt, daß die zentrale Verfettung mit der multiplen Sklerose, die periphere mit der Sepsis zusammenhängt. Das war nur ein Beispiel zur Erläuterung des Gedankenganges, nach dem die folgenden Tabellen aufgestellt sind. Dort, wo ich aus dem gefundenen Verfettungstypus einen Rückschluß auf seine Ursache ziehen konnte, habe ich versucht, dem Typus einen Namen zu geben, der auf die Ätiologie hinweist. Wo das nicht gelang, mußte ich mich mit den schon angeführten morphologisch beschreibenden Namen begnügen.

Die physiologische Leberverfettung.

Mit Ausnahme der letzten Gruppe (IV der Tabelle) finden wir hier Diagnosen, die auf einen plötzlichen Tod hinweisen; in der I. und II. Gruppe sogar Fälle, bei denen man annehmen kann, daß der Mensch aus *voller Gesundheit* eines plötzlichen Todes starb.

Bedenken wir, daß der Leber während des normalen Stoffwechsels infolge der Art der Nahrungsaufnahme das Fett in Schüben angeboten wird. Der Fettgehalt der Leberzellen, insbesondere der histologisch nachweisbare, dürfte demnach in bestimmten Phasen anschwellen, dann absinken und vielleicht bis zur nächsten stärkeren Nahrungsaufnahme vollkommen verschwinden. Diese Annahme wird durch die Untersuchungen *Holmgrens* gestützt, der im Tierversuch eine 24-Stundenrhythmik von verschiedenen Phasen des Fettgehaltes in der Leber nachweisen konnte.

Den Typus einzelner verstreuter Tropfen (Abb. 1) zeigten:

Reine Fälle		Mit anderen Typen kombiniert	
I	Fruchtwasseraspiration 2 Kraniotomie 1	Tentoriumriß 1	
II		Thymustod 1 Schädelzertrümmerung 1 Erhängung 1	
III	Lungenembolie 2 Plötzlicher Tod bei: Kachexie, Bronchopneumonie . 1 Coronarsklerose 1	Lungenembolie 4 Plötzlicher Tod bei: Atherosklerose 4 Herzruptur 1 Leuchtgasvergiftung 2 Bronchitis 1 Glottisödem 1 Sklerotische Hirnblutung . . . 1 Subdurales Hämatom 1 Ponsweichung 1 Sklerotische Hirnblutung . . . 1 Traumatische Hirnblutung . . 1	
IV	Exsudative Lungentuberkulose . . 1	Meningitis 1 Atherosklerose 1 Croupöse Pneumonie 2 Diabetes 1 Bronchopneumonie 1	

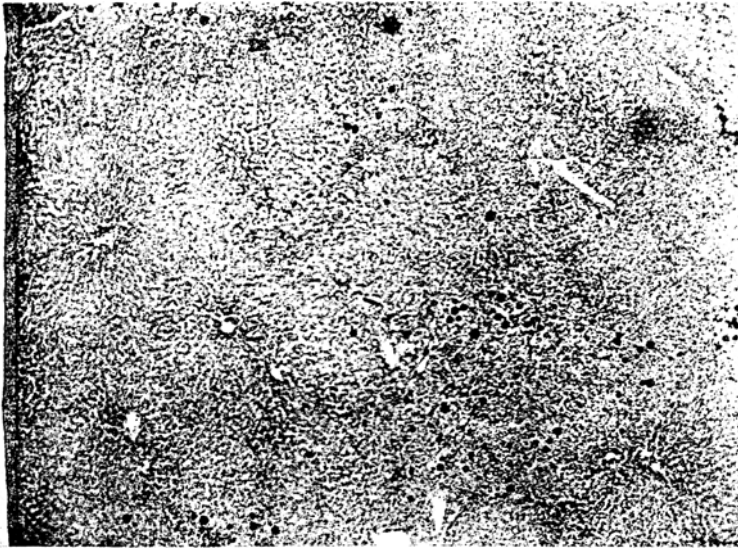


Abb. 1. Verstreute große Fettropfen (physiologische Verfettung). Daneben Sternzellverfettung.

Im histologischen Bilde beim Menschen werden wir aber immer nur eine „Momentaufnahme“ aus der Fettverarbeitung in der Leber erhalten. Die Wahrscheinlichkeit, eine Phase großen physiologischen

Fettgehaltes in der Leber zu treffen, ist bei Untersuchungen von plötzlichen Todesfällen größer als von Fällen, die nach längerer Krankheit starben, da größere Nahrungsmengen von einem Sterbenskranken meist nicht mehr aufgenommen werden. Doch ist es durchaus möglich, daß auch bei einer länger dauernden Krankheit (Gruppe IV) einmal der Tod in einem Zeitpunkt eintritt, in dem die Verarbeitung des Nahrungs- oder mobilisierten Depotfettes einem Gipfelpunkt nahe ist.

Da der vorliegende Verfettungstypus bei plötzlichem Tod aus voller Gesundheit und häufig auch bei sonstigen plötzlichen Todesfällen auftrat, glaube ich, den Schluß ziehen zu dürfen, daß der *Typus der einzelnen, im Läppchen verstreuten Tropfen ein physiologischer ist*, um so mehr, als ich in diesem Schluß in Einklang mit *Sysak* stehe, der bei plötzlich gestorbenen Kindern eine geringe gleichmäßig diffuse Verfettung fand, „wobei fast jede Zelle vereinzelte kleine Tropfen enthält, die an verschiedenen Stellen der Zelle liegen können“, und diese Verfettung als physiologisch ansprach.

Die zentrale peribiliäre Verfettung.

Den Typus der zentralen peribiliären Verfettung (Abb. 2) zeigten:

	Reine Fälle	Mit anderen Typen kombiniert
I	Carcinom 4 Atherosklerose 6 Schrumpfniere 1 Sklerotische Hirnblutung 1 Seniles Emphysem 1 Progressive Paralyse 1 Parkinsonismus 1 Athethose 1 Chronische fibr. Lungentuberkulose 2 Chronisches Emphysem 2	Carcinom 3 Atherosklerose 8 Kachexie 1 Gliom mit Kachexie 1 Ulcus 1 Progressive Paralyse 1
II	Plötzlicher Tod bei Myodegeneratio 1 Unfall, Bronchopneumonie 1 Fraktur 2 Akute Verblutung 1 Lungenembolie 1	Verbrennung 1 Leuchtgasvergiftung 1 Fraktur 1 Thymustod 1 Lungenembolie 3 Erhängung 2 Glottisödem 1
III	Verruköse Endokarditis 1 Pyämie 2 Alter Lungenabsceß 1 Croupöse Pneumonie 1	

Hier finden sich unter II fast die gleichen Diagnosen wie in der Tabelle für die physiologische Leberverfettung, allerdings gegenüber I

in geringerer Anzahl. Unter I sind jedoch Erkrankungen zusammengefaßt, die häufiger im Alter auftreten oder mit besonderer Kachexie einhergehen; demnach sind das Fälle, bei denen wir auch eine braune Atrophie der Leber erwarten würden. In der Tat liegt auch das braune Leberpigment, sobald es reichlicher vorhanden ist, zentral peribiliär. Und dieses Pigment gibt bekanntlich zum Teil Fettreaktion. Vergleicht man die Fettschnitte mit ungefärbten Schnitten, das heißt untersucht

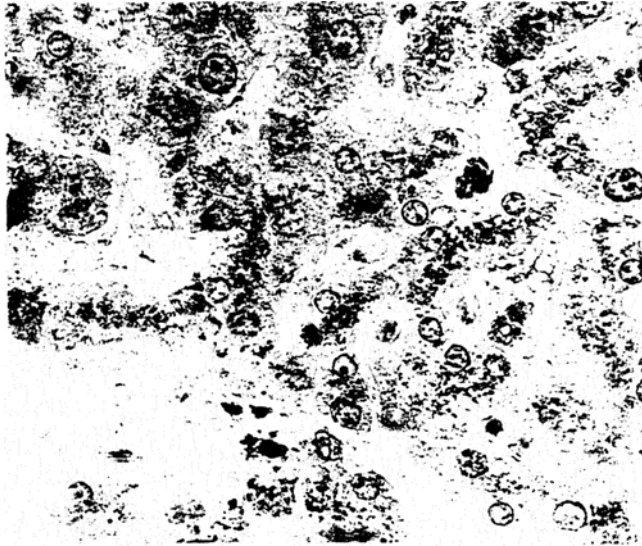


Abb. 2. Zentrale peribiliäre Verfettung, streifenförmig in der Mitte der Leberzellbalken angeordnet. Zr Zentralvene.

man, wieweit Fetteilchen Pigment entspricht und wieweit Pigmentteilchen Fettreaktion geben, so ergibt sich eine weitgehende Übereinstimmung. Ich habe den Eindruck, als ob das Pigment im Läppchenzentrum, wo es am ältesten ist, vorwiegend keine, weiter peripherwärts positive Fettreaktion gäbe und besonders noch weiter peripherwärts neben weniger Pigment auch Fetttröpfchen lägen, die keinem Pigmentteilchen entsprechen. Meist schon an der Peripherie des Läppchens finden sich dann Häufchen winziger sudangefärbter Teilchen besonders zwischen Kern und Gallencapillare, in deren Mitte nur ganz vereinzelte Pigmentkörnchen nachweisbar sind.

Im Hinblick auf die gleiche Lagerung und anscheinend fließende Übergänge von Fett zu Pigment drängt sich die Frage auf, ob nicht am sekretorischen Pol der Leberzelle die Ausscheidung gewisser Fette unmöglich ist oder im Alter unmöglich wird; diese würden liegen bleiben, mit der Zeit Eigenfarbe erlangen und dann die Fettreaktion verlieren.

Hamperl fand bei der Untersuchung des Lipofuscins mit dem Fluoreszenzmikroskop an Stellen, wo später das Abnutzungspigment vorkommt, in früheren Lebensjahren Lipoide, in späteren Lebensjahren pigmenthaltige Lipoide und schließlich fetthaltiges Abnutzungspigment und vermutet mit *Hueck*, daß dieser Übergang verschiedene Entwicklungsstufen des Pigmentes darstellen könnte. — Dieser Vorgang müßte im Zentrum des Leberläppchens beginnen und peripherwärts fortschreiten. Da die Herkunft des braunen Leberpigmentes noch umstritten ist und die Entstehung des braunen Pigmentes aus Fett erst bewiesen werden

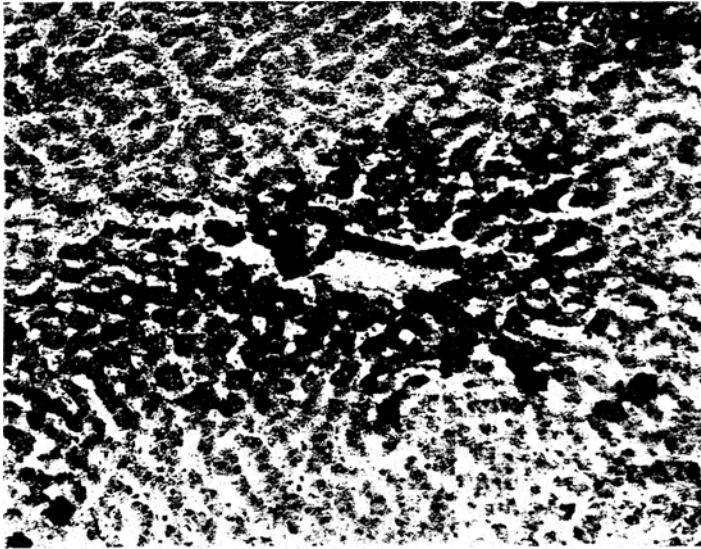


Abb. 3. Zentrale perivaskuläre (hypoxämische) Verfettung. Bei α - μ r Fetttropfen deutlich als Saum am Rande der Leberzellbalken (perivaskulär) gelagert.

müßte, möchte ich diesem Verfettungstyp nur den morphologisch beschreibenden Namen geben, nämlich den der „zentralen peribiliären Verfettung“.

Bei Betrachtung der Gruppe II taucht die Frage auf, warum diese Fälle nicht eine physiologische Verfettung zeigen. Die Erklärung ist leicht: Der plötzliche Tod ist eben nicht in einer Fettverarbeitungsphase eingetreten. — Ein weiterer möglicher Einwand wäre der, warum nicht alle untersuchten Fälle von einem gewissen Alter an in dieser Tabelle erscheinen, da doch der Pigmentgehalt im fortgeschrittenen Lebensalter ein gewohnter Befund ist. Dazu sei betont, daß ich Fälle hier erst dann einreichte, wenn neben dem Pigment noch weitere Fetteilchen nachweisbar waren oder zumindest in der Gegend der Pigmentablagerung reichlich positive Fettreaktion zu erkennen war; Fälle mit nur geringer Rotfärbung des Pigmentes bei der Fettreaktion wurden nicht aufgenommen.

Unter III sind wieder die scheinbaren Ausnahmen zusammengefaßt. Sie werden durch die Überlegung verständlich, daß bei einem im zunehmenden Alter sich immer mehr steigernden Vorgang dieses Bild vorliegen kann, sobald andere Einflüsse, die zu anderen Verfettungstypen führen, fehlen. Auf einige dieser Fälle werde ich noch einmal bei der Besprechung der toxischen Leberverfettung zurückkommen.

Die hypoxämische Verfettung.

Einen zentralen peripheren Verfettungstypus (Abb. 3) zeigten folgende Fälle.

Reine Fälle		Mit anderen Typen kombiniert	
I	Myeloische Leukämie 1 Fibr. Lungentuberkulose, Anämie und Rechtshypertrophie, Stauung 1	Carcinomanämie 1	
II	Stauung bei Carcinom 1 Stauung bei Hypertonie 1 Stauung bei Mitralstenose und emb. Hirnerweichung 1	Stauung bei Mesoarthritis 1 Stauung bei Vitium cordis 1 Stauung bei chronischem Emphysem 1	
III	Alte Hirnerweichung 1 Progressive Paralyse mit eigenartigen Atrophien 1	Alte Apoplexien 1 Pons-erweichung 1 Multiple Sklerose 1	
IV	Hämorrhagische Encephalitis . . . 1 Schizophrenie mit Hirnschwellung 1 Lues mit Hirnblutung 1 Alter Hirnabsceß 1 Ca-Metastase im Gehirn 1 Tuberkulöse Meningitis 1 Meningokokkenmeningitis 1 Gepl. basales Aneurysma 1	Hirnabsceß 1 Ca-Metastase im Gehirn 1 Eitrige Meningitis 1 Subdurales Hämatom 1	
V		Leuchtgasvergiftung mit Herzruptur 1	
VI	Atemlähmung bei Lumbalanästhesie 1	Pneumonie 1	

Das Vorkommen einer zentralen Leberverfettung bei Anämien ist bekannt und wurde von Rössle auf den Sauerstoffmangel in den Acinuszentren zurückgeführt, indem er annahm, daß das sauerstoffarme Blut zur Versorgung der Peripherie noch ausreiche, der Sauerstoff aber weitgehend verbraucht würde und daher für die zentralen Zellen nicht mehr genüge. Auch bei Stauung tritt von der Peripherie zum Zentrum fortschreitend immer größerer Sauerstoffmangel auf: Da in der Zeiteinheit zu wenig Blut an den Zellen vorbeigeführt wird, verbrauchen die peripheren Zellen so viel des vorhandenen Sauerstoffes, daß den Zellen weiter zentralwärts zu wenig zur Verfügung steht und sie verfetten. Ein noch

stärkeres Versagen der Ernährung kann im Zentrum Atrophie, ja manchmal Nekrose verursachen. Die Nekrosen enthalten nur sehr wenig Fett, meist nur in den *Kupfferschen* Sternzellen. An solche, wenig Fett führende zentrale Nekrosen schließt sich nicht selten ein Ring von verfetteten Leberzellen, wodurch das Bild einer intermediären Verfettung entstehen kann (Abb. 4).

Während somit bei Anämie und Stauung (Gruppe I und II) die Erklärung der Verfettung durch Sauerstoffmangel auf keine Schwierigkeiten stößt, wird die Erklärung der Gruppen III und IV weit schwieriger.



Abb. 4. Hypoxämische Verfettung um Stauungsnekrosen („intermediäre“ Verfettung).

Die Erkrankungen der Gruppe IV haben eines gemeinsam: Den chronischen oder zumindest einige Stunden vor dem Tode bestehenden *Hirndruck*. Zentrale Leberverfettung bei chronischem Hirndruck und bei zerstörenden Prozessen im Hypophysenzwischenhirnsystem sah schon *E. I. Kraus* und versuchte sie durch vermehrte Absonderung bzw. Ausfall von Fettstoffwechselhormon zu erklären. Zur Annahme der vermehrten Absonderung kommt *Kraus* auf Grund von Untersuchungen, die bei chronischem Hirndruck eine Hyperplasie der Hypophyse ergaben und an anderen Organen Zeichen vermehrter Hormonausschüttung aus dem Vorderlappen aufdeckten. Ich gebe zu, daß durch chronischen Hirndruck oder Hypophysenzwischenhirnzerstörungen eine vermehrte oder verminderte Ausschüttung von Fettstoffwechselhormonen auftreten könnte. Das bedeutet aber für die Leber eine Steigerung oder Verminderung des *physiologischen* Fettverarbeitungsvorganges, das heißt, morphologisch gesehen, einen mehr oder minder großtropfigen *physio-*

logischen Verfettungstypus, vorausgesetzt, daß der Tod gerade am Höhepunkt einer Fettverarbeitungsphase eintrat. Unerklärt bleibt aber doch die *zentrale* Lagerung der Fetttropfen, wie sie auch *E. I. Kraus* beschrieb.

Bei gleichem histologischen Befund von Anämien, Stauung und chronischem Hirndruck liegt es nahe, nach einem *gemeinsamen* Grund für die zentrale perivaskuläre Leberverfettung zu suchen. Ein Bindeglied glaube ich in der bekannten Cyanose der inneren Organe bei zentralem Tod gefunden zu haben. Diese Cyanose wird dadurch erklärt, daß das Atemzentrum früher als das Herz versagt und das Herz dann das Blut durch die Lungen treibt, ohne daß dort das Hämoglobin genügend oxydiert wird. Ein geringerer Grad dieser extremen Veränderung wäre eine Schädigung des Atemzentrums, die nicht zum Versagen, sondern nur zu einer Herabsetzung der Reizschwelle für kohlendioxidreiches Blut und so zu einer Kohlendioxidanreicherung und Sauerstoffarmut des arteriellen Blutes führte. Ist doch eine verlangsamte Atmung bei Hirntumoren auch dem Kliniker bekannt, welche als ein Zeichen eines fortgeschrittenen Hirndruckes gewertet wird (*McLean*); nur braucht eine mäßige Sauerstoffverarmung noch keine klinischen Symptome zu machen und könnte trotzdem schon auf die Leber wirken. Den Einfluß auf das Atemzentrum und den Beginn der Verfettung wird man daher meist früher anzusetzen haben als die klinischen Symptome auftreten. — Von der Stärke der Verfettung auf die Veränderung im Gehirn Rückschlüsse zu ziehen, ist jedoch nicht gestattet, da die *Fettzufuhr* (der wir, wie ich noch zeigen werde, einen Einfluß auf die Stärke jeder Verfettung zubilligen müssen), von den verschiedensten Umständen wie Ernährung, Mobilisierung des Depotfettes und auch von hormonalen Einflüssen abhängt und somit wechselt. Je nach dem Sitz der Veränderung im Gehirn kann es auch Fälle geben, bei denen die Schädigung des Atemzentrums nicht vorhanden oder zu gering ist, um zur zentralen perivaskulären Leberverfettung zu führen.

Nach diesen Erwägungen wird auch die Gruppe III verständlich, die durch *Ausfallsherde* im Gehirn gekennzeichnet ist, wenn wir statt des chronischen Hirndruckes eine *Störung der Reflexbahnen der Atmung* durch entzündliche oder degenerative Prozesse annehmen. Theoretisch wichtig aber wird diese Gruppe deshalb, weil hier gezeigt werden konnte, daß nicht nur chronischer Hirndruck, sondern auch ganz gegenteilige Prozesse, etwa Atrophien, den gleichen Verfettungstypus in der Leber wie der chronische Hirndruck verursachen. Eine weitere Tatsache, die gegen die Erklärung der zentralen Leberverfettung bei chronischem Hirndruck durch hormonale Einflüsse spricht.

In der Gruppe VI stehen 2 Fälle, deren Einreihung auf Schwierigkeiten stößt. Sie zeigen zwar eine zentrale perivaskuläre Verfettung; daß aber Sauerstoffmangel im Blute herrschte, ist aus den Diagnosen nicht zu erschließen. Von der Pneumonie könnte die Brücke zur Hypoxämie durch die Annahme einer toxischen Herzschädigung oder eines toxischen Hirnödems geschlagen werden, was aber nur mit starkem

Vorbehalt angenommen werden darf, denn dann müßte dieser Verfettungstyp häufiger sein; sterben doch die meisten Kranken letzten Endes an einem Versagen des Herzens. — Der Tod bei der Lumbalanästhesie trat zwar durch Atemlähmung, aber so schnell ein, daß eine Verfettung mit Tropfen mittlerer Größe in dieser Zeit wohl nicht entstanden sein kann. Es bleibt eine Möglichkeit der Erklärung, daß ein chronischer Hirndruck vorlag, der aber so gering war, daß er auffallende Knochenatrophien nicht verursachte. Ein chronischer Hirndruck würde uns allerdings auch erklären helfen, warum der Kranke eine kunstgerechte Lumbalanästhesie nicht überstand.

Diesen zwei nicht zu erklärenden Fällen steht aber eine viel größere Zahl von Fällen gegenüber, die die Annahme wohl rechtfertigen, daß die *zentrale perivaskuläre Verfettung auf mangelhafte Versorgung der Leberzellen mit Sauerstoff zurückgeführt werden kann*, somit den Namen einer *hypoxämischen Verfettung* verdient. Der Name wurde in Analogie zur hypoxämischen Herzmuskelnekrose *Büchners* und seiner Schule gewählt. Im Tierexperiment wurden von *Luft* bei Meerschweinchen, die längere Zeit im Unterdruck gehalten wurden, zentrale Leberzellnekrosen erzeugt, die von einer Zone verfetteter Zellen umgeben waren. Die ringförmige Verfettung um die Nekrose wurde von *Luft* als die Folge eines geringeren Sauerstoffmangels gedeutet.

Danach würden Leber- und Herzmuskelzellen ähnlich reagieren. Ich vermute aber, daß die Leberzelle schon auf einen geringeren Grad von Sauerstoffmangel mit Verfettung anspricht, aber später als der Herzmuskel, das heißt erst bei einem größeren Grade des Sauerstoffmangels nekrotisch wird (zentrale Nekrosen bei Stauung).

Die toxische Leberverfettung.

Eine periphere perivaskuläre Verfettung (Abb. 5) zeigten:

	Reine Fälle	Mit andere Typen kombiniert
I Ernährungsstörungen der Säuglinge	7	
		Peritonitis 1
		Ileus 1
Bronchitis	2	Bronchitis 2
Bronchopneumonie	2	Bronchopneumonie 6
Croupöse Pneumonie	4	Croupöse Pneumonie 3
Empyem	2	
Lungengangrän	3	Lungengangrän 1
Lungenabsceß	1	
		Hirnabsceß 1
		Eitrige Meningitis 1
Sepsis nach Scharlach	1	Sepsis 1
Phlegmone	1	Phlegmone 1
		Thrombophlebitis 1
Akuter Gelenkrheumatismus	1	
Lungentuberkulose	2	Lungentuberkulose 1
Lymphogranulomatose	1	
		Mesaortitis luica 1
Jauchiger Senkungsabsceß	1	
Jauchig zerfallendes Carcinom	1	
Nephritis	1	Pyelonephritis 1
II Atherosklerose mit Stauung	1	Herzruptur (Hepatitis) 1
Papillom der Harnblase, Kachexie	1	
Hydrocephalus (leukozytäre Hepatitis)	1	

In dieser Zusammenstellung liegen die Dinge einfacher als in der vorigen. Weitaus die meisten Fälle gehören in das Kapitel der Entzündungen und zwar solcher, die durch Bakteriämie oder Toxinämie auf den *ganzen* Körper einwirken. Wir werden deshalb kaum fehlgehen, den Grund für diesen Typus der Leberverfettung in einer *toxischen Schädigung der Leberzellen* zu suchen. Acinus-peripher ist dieser Typus wahrscheinlich deshalb, weil hier die Gifte beim Eintritt des Blutes in das Läppchen in stärkster Konzentration wirken. Es scheint als ob bis

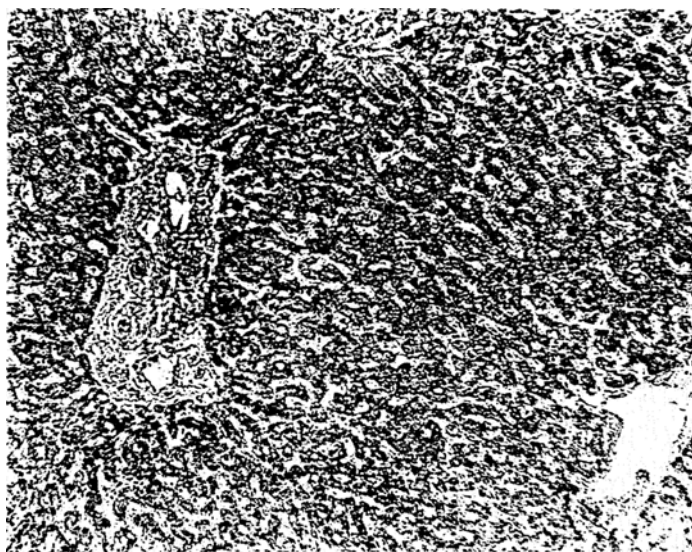


Abb. 5. Periphere perivaskuläre (toxische) Verfettung. In der Peripherie kleine Tropfen als Saum am Rande der Leberzellbalken.

zu einem gewissen Grade der Konzentration die Gifte von den peripheren Zellen weitgehend aufgenommen oder entgiftet würden, da die zentralwärts gelegenen Zellen keinerlei Veränderungen aufweisen.

Fälle, die chronisch verlaufen, das heißt in denen den Leberzellen *längere Zeit mäßige* Toxinmengen zugeführt werden, zeigen großtropfige, periphere Verfettung. So läßt sich hier die immer schon beobachtete periphere großtropfige Verfettung bei Tuberkulose zwanglos einordnen und erklären. Ich verfüge zwar in diesem Material nicht über Fälle von chronischem Alkoholismus, vermute aber, daß auch er eine Leberverfettung verursacht, die sich diesem Typus zuordnen läßt.

Chronisch *progrediente* Fälle lassen eine *gesteigerte* Ausschüttung von Toxinen erwarten; der morphologische Ausdruck hierfür ist das Auftreten einer *kleintropfigen*, jetzt als perivaskulär zu erkennenden Verfettung in einigen Leberzellen, die *zentralwärts von den peripheren, groß-*

tropfig verfetteten Leberzellen liegen (Abb. 6) und gewissermaßen die „Progredienz“ der Leberverfettung gegen das Zentrum hin anzeigen. Auf diese Weise kann sich die Verfettung von der Peripherie aus über das ganze Läppchen ausbreiten und schließlich zu einer großtropfigen diffusen Verfettung führen. Nicht selten kommt es aber noch vor dem ausgeprägten Bild der Steatose zu einer toxischen Schädigung des Herzens oder des Knochenmarkes, so daß der peripheren Verfettung eine hypoxämische vom Zentrum aus entgegenkommt und sich dann beide beim

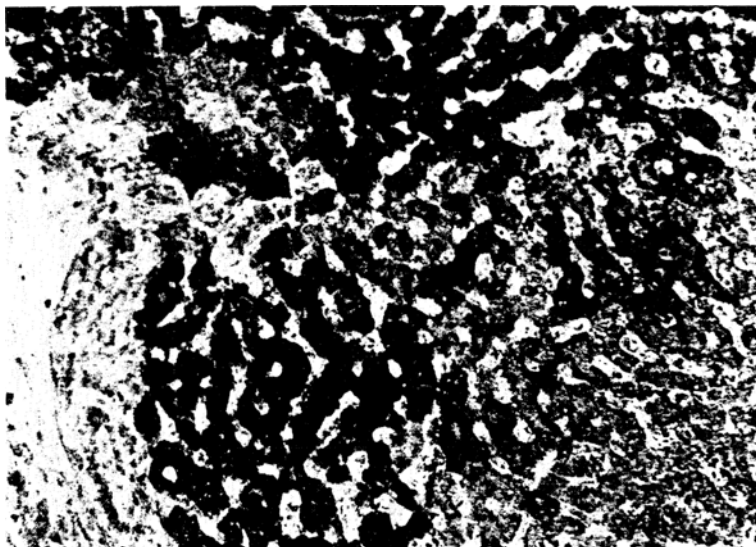


Abb. 6. Großtropfige periphere Verfettung, die zentralwärts in kleintropfige Verfettung mit perivaskulärer Lagerung übergeht (*pv*); *ppF* periportales Feld; *gr-p* großtropfige periphere Verfettung.

Zusammentreffen zum Bilde der Steatose vereinigen. — Eine großtropfige, rein periphere Verfettung allein ohne kleintropfig verfetteten Saum möchte ich dagegen als den Ausdruck einer dauernd *gleichbleibenden* Toxinausschüttung betrachten.

Die toxische Wirkung ist bei verschiedenen Erregern verschieden. Es fällt auf, daß Pyämien nicht in dieser Zusammenstellung enthalten sind. 2 Fälle von Pyämie und einer von Lungenabsceß erschienen schon in der Gruppe III bei der zentralen peribiliären Verfettung. Diese Fälle hätte ich als Ausnahmen hinnehmen müssen, wenn nicht bekannt wäre, daß bei Pyämien, die ja meist Staphylokokkeninfektionen sind, die Allgemeinerscheinungen, z. B. die hyperplastische Milzschwellung, geringer sind, und wenn nicht auch anderen Beobachtern ein ähnliches Verhalten zur Leberverfettung aufgefallen wäre. So fand *Rosenbaum* den Fettschwund in der Nebenniere und die Verfettung der Leber bei

Pneumonien besonders stark, wenn Strepto- und Pneumokokken die Erreger waren, bei Staphylokokken als Erregern dagegen weniger ausgeprägt. Er schließt daraus, daß Staphylokokkeninfektionen den Fettgehalt der Leber weitgehend unbeeinflußt lassen, ganz im Gegensatz zu Pneumo- und Streptokokkeninfektionen.

Die Gruppe II führt Fälle an, bei denen nach dem Sektionsbericht keine Toxinämie zu erwarten ist. 2 von den 4 Fällen verrieten aber durch eine mehrminder leukocytaire Hepatitis, daß ein makroskopisch nicht erkennbarer entzündlicher Prozeß irgendwo im Körper vorlag. Die restlichen 2 Fälle könnten vielleicht ebenso oder ähnlich erklärt oder einfach als Ausnahmen hingenommen werden, findet doch jede biologische Gesetzmäßigkeit immer nur auf eine Mehrzahl der Fälle Anwendung, wobei vereinzelte Fälle weiterhin unerklärt bleiben können.

52 von 56 Fällen lassen den Rückschluß zu, daß die *periphere perivasculäre Verfettung* in erster Linie durch infektiös-toxische Prozesse verursacht wird und deshalb mit dem Namen einer *toxischen Leberverfettung* belegt werden kann. Darüber hinaus ist wahrscheinlich jede acinusperiphere Verfettung, auch wenn die Lagerung innerhalb der Zelle nicht erkennbar ist, zur toxischen Verfettung zu rechnen.

Die herdförmige perivasculäre Verfettung.

Diesen Verfettungstypus (Abb. 7) zeigten:

Einfache Fälle		Mit anderen Typen kombiniert		
I	Bronchitis	1	Bronchitis	3
	Bronchopneumonie	1	Bronchopneumonie	1
	Hämorrhagische Pneumonie	1	Croupöse Pneumonie	1
	Chronische Lungentuberkulose	1	Peritonitis	1
	Peritonitis	2	Ileus	1
	Gangrän	1	Phlegmone	2
	Phlegmone	1	Eitrige Meningitis	1
			Geschwürig zerfallendes Carcinom	1
			Verbrennung	1
			Erfrörungen	2
II	Hirnerweichung	2	Nekrotisches Gliom	1
			Frische sklerotische Hirnblutung	1
			Hirnabsceß	1
III			Vitium	1
IV			Erhängung	2
			Schädelzertrümmerung	1

In dieser Gruppe erscheinen in der Gruppe I Diagnosen von der gleichen Art wie sie in der Tafel für die toxische Leberverfettung verzeichnet waren, in Gruppe II und III solche, die schon in der Tabelle im Kapitel der hypoxämischen Verfettung erschienen. Bei I fällt daneben

eine verhältnismäßig starke Beteiligung von Entzündungen der Lunge auf. Beim Versuch, von diesem Verfettungstyp Rückschlüsse auf seine möglichen Ursachen zu ziehen, liegt es nahe, bei ähnlichen Krankheiten ähnliche Wirkungsmechanismen zu suchen, das heißt anzunehmen, daß auch hier entweder Toxine oder Hypoxämie als unmittelbare Ursache wirken. Dann drängt sich natürlich sofort die Frage auf, warum diese Einflüsse nicht immer zur peripheren bzw. zentralen, sondern in manchen Fällen zu einer herdförmigen Lagerung des Fettes ohne besondere Vorliebe für eine bestimmte Läppchenzone führen.

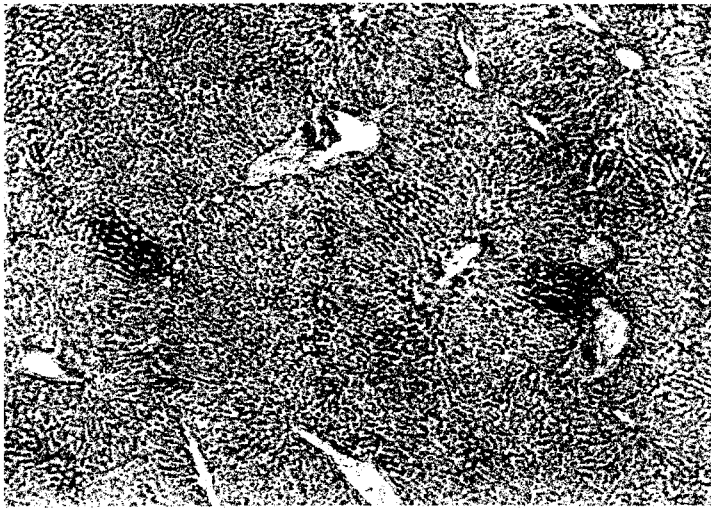


Abb. 7. Herdförmige perivaskuläre Verfettung. Die perivaskuläre Lagerung ist als schmale Saum am Rande der Leberzellbalken erkennbar. Daneben auch zentrale peribiliäre Verfettung.

Ich fand keine einigermaßen beweisbare Erklärung für die herdförmige Anordnung der Fetteinlagerung. Es lassen sich nur Vermutungen anstellen: Vielleicht schütten im Zentrum des *Herd*es schwach wirksame Bakterien nur eine geringe Menge von Toxin in die unmittelbare Umgebung aus oder vermindern Unregelmäßigkeiten in der Atmung den negativen Druck im Venensystem und beeinträchtigen dadurch die Strömung in den Capillaren des Läppchens und führen zu unregelmäßigen herdförmigen Blutstauungen. Oder ist die Erscheinung vorläufig überhaupt nicht zu erklären und bleibt ein „Rätsel des Herdförmigen“ (*Feyrter*)?

Dem allgemeinen Eindruck nach scheinen meist nur geringe Schädigungen, jedenfalls geringere als bei der toxischen und hypoxämischen Verfettung, die Ursache für die herdförmige perivaskuläre Leberverfettung darzustellen. Die Dauer der Einwirkung kann allerdings erheblich

sein, was durch eine großtropfige herdförmige Verfettung zum Ausdruck kommt.

Unter IV stehen 3 Fälle, die zwar den herdförmigen perivaskulären Typus zeigen, sich aber nach der Diagnose nicht in den Rahmen der übrigen Zusammenstellung fügen.

Da ich zur Erklärung der herdförmigen perivaskulären Verfettung nur Vermutungen anstellen konnte, möchte ich in der Bezeichnung dieses Typus bei dem morphologisch beschreibenden Namen bleiben.

Diffuse Formen der Leberverfettung.

Im Leberläppchen braucht die Verfettung nicht auf eine bestimmte Zone beschränkt zu sein, sondern kann über das ganze Läppchen gleichmäßig oder ungleichmäßig verteilt sein.

Bei ungleichmäßig starker diffuser Verfettung überwiegt die Fetteinlagerung nach Zahl oder Größe der Tröpfchen in einer Zone, Peripherie oder Zentrum, während die übrigen Gebiete weniger oder kleinere Tropfen aufweisen. Solche ungleichmäßig diffuse Verfettungen lassen sich leicht in die bisherigen Zusammenstellungen einordnen, wenn man die am stärksten verfettete Zone als den ursprünglichen Ort der Fetteinlagerung ansieht. So wird zum Beispiel ein Bild mit einer starken Verfettung der Peripherie und bis zum Zentrum reichender, aber immer schwächer werdender Fetteinlagerung im übrigen Läppchen als toxische Verfettung aufgefaßt, die bei *mäßiger* Toxineinschwemmung in der Peripherie begann und später bei *zunehmender* Toxinausschüttung weiter bis zum Zentrum fortschritt (s. o.), der Ort der Entstehung in der Peripherie blieb aber durch stärkere Verfettung gekennzeichnet. Das gleiche gilt sinngemäß für die zentrale Verfettung. Demnach ist eine Einreihung der ungleichmäßig diffus verfetteten Bilder in die bisher beschriebenen Typen möglich.

Die *gleichmäßige* diffuse Verfettung lag im untersuchten Material in 2 Formen vor: 1. In der großtropfigen (Steatose) und 2. in einer kleintropfigen perivaskulären Verfettung.

Die *Steatose* ist als extremer Grad der Verfettung wohl als ein Endstadium aufzufassen. Es bleibt nur die Frage offen: Aus welchen der aufgestellten Typen kann eine Steatose, das heißt eine dichte diffuse großtropfige Verfettung entstehen, bei der die Fetttropfen die Leberzellen vollkommen ausfüllen? Die zentrale peribiliäre Verfettung scheidet von vornherein aus, da bei ihr große Tropfen überhaupt nicht auftreten. Daß eine Steatose aus der physiologischen Verfettung entsteht, ist bei Anerkennung des oben angenommenen Phasenwechsels der Fettverarbeitung ebenfalls unmöglich. Auch habe ich nie Bilder gesehen, die als Übergang einer physiologischen Verfettung in eine Steatose zu deuten gewesen wären. Für eine physiologische Fettspeicherung in der menschlichen Leber im Sinne einer Ablagerung von Depotfett findet sich weder

in der Literatur noch in dem hier untersuchten Material ein Anhaltspunkt. Einschlägige Befunde, die bei Winterschläfern erhoben wurden, sind wohl infolge des grundlegend verschiedenen Stoffwechsels nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar. — Da demnach auch dieser Verfettungstypus für die Entstehung einer Steatose ausscheidet, verbleiben nur noch die degenerativen Verfettungen: Hypoxämische, toxische und herdförmige perivasculäre Verfettung. Da die letztere entweder als Abart der beiden anderen oder als ätiologisch unklar anzusehen ist, verbleiben für diese Fragestellung also nur noch die hypoxämische und die toxische Verfettung. Ich sah im untersuchten Material nie eine reine hypoxämische Verfettung, die mit großen Tropfen bis nahe an die Peripherie fortgeschritten wäre. Ein dauernder starker Sauerstoffmangel wird offenbar vom ganzen Organismus nicht mehr vertragen und führt zum Tode, ehe sich eine diffuse großtropfige Verfettung in der Leber entwickeln könnte. Wohl aber sah ich häufig, wie eine *periphere* Verfettung mit großen Tropfen gegen das Zentrum weit vorgeschritten war oder aber wie manchmal der peripheren zentralwärts fortschreitenden Verfettung, offenbar infolge Kreislaufschadens, eine zentrale perivasculäre Verfettung entgegenkam. So können sich periphere und zentrale Verfettung zu einer Steatose vereinigen. Die stärkere Veränderung in solchen Fällen fand sich aber immer in der Peripherie, daher ist die primäre Ursache offenbar immer eine toxische, so daß ich *alle Steatosen als Endstadien einer toxischen Leberverfettung ansehen möchte*.

Es verbleibt noch die *kleintropfige* diffuse perivasculäre Verfettung (Abb. 8). Solche Fälle sind in der folgenden Tafel zusammengestellt:

Reine Fälle		Mit anderen Typen kombiniert	
I	Angeborener Herzfehler 1		
	Leuchtgasvergiftung 1		
		Traumatische Hirnblutung 1	
		Sklerotische Hirnblutung 1	
		Plötzlicher Tod bei Coronarsklerose 1	
II	Ernährungsstörung bei Säuglingen 1		
	Thyreotoxikose und Myokarditis . 1		
	Frische Meningitis 1		
	Dermatitis exfol. (<i>Ritter</i>) 1		

Diese Tafel läßt 2 Gruppen erkennen, von denen die erste Fälle führt, wie sie bei der hypoxämischen Verfettung vorkamen, während man die zweite mit ihren Krankheitsbezeichnungen der Tafel für die toxische Leberverfettung an die Seite stellen könnte. Der Schluß liegt nahe, daß sowohl Hypoxämie als auch die Einwirkung von Toxinen unter gewissen Umständen nicht nur in einer Zone, sondern im ganzen Lappchen Verfettung verursachen können.

Welches sind nun diese Umstände? Das Gemeinsame beider Gruppen ist, wie zum Teil aus den angeführten Diagnosen hervorgeht und mehr

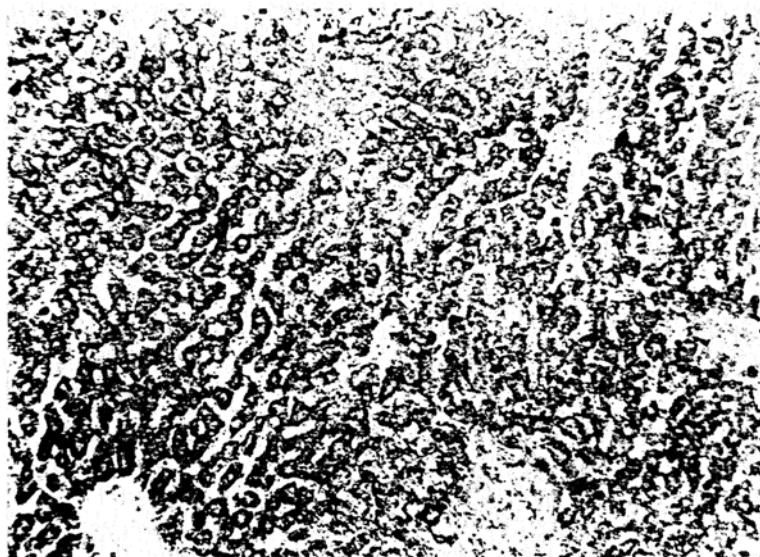


Abb. 8. Kleintropfige diffuse perivaskuläre Verfettung.

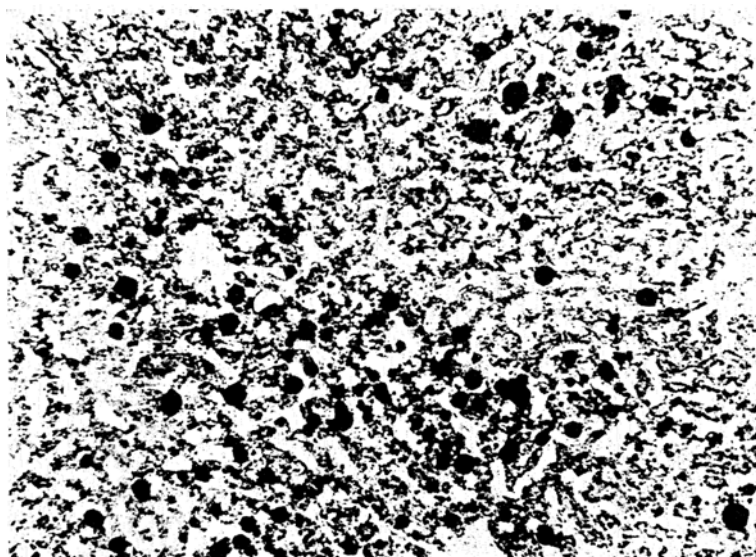


Abb. 9. Kleintropfige diffuse perivaskuläre Verfettung vergesellschaftet mit großen verstreuten Tropfen (physiologische Verfettung).

noch aus der Betrachtung der Krankengeschichte und des Sektionsberichtes jedes einzelnen Falles erkennbar war, der *akute Verlauf*: Ein

kurzes, aber schweres Krankheitsbild, bei dem Hypoxämie oder Toxinämie mit großer Intensität eingesetzt und in kurzer Zeit zum Tode geführt hatte. Während wir bei der ungleichmäßigen diffusen Verfettung von einer steigenden Intensität der ursächlichen Veränderung gesprochen hatten, die durch längere Zeit wirkte, müssen wir hier annehmen, daß Hypoxämie oder Toxinämie von Anbeginn mit solcher Intensität wirkten, daß sozusagen die ganze Tiefe des Läppchens durchschlagen wurde und alle Leberzellen mehr oder minder gleichmäßig zu Schaden kamen. Die Folge der *großen* Intensität ist die *diffuse* Anordnung der Verfettung. Diese Schädigung trifft zu gleicher Zeit auch den ganzen Organismus, der ihr in kurzer Zeit erliegt. Die Folge der *kurzen* Einwirkungs-dauer ist eine *kleintropfige* Verfettung, das Entstehen größerer Tropfen hat der Organismus „nicht mehr erlebt“. Auch diese kleintropfige diffuse Verfettung ist demnach eine Abart der toxischen oder hypoxämischen Verfettung, nur daß die Differentialdiagnose im einzelnen Falle an der Leber allein nicht gestellt werden kann.

Daß wir in der Erklärung dieser diffusen kleintropfigen Verfettung auf dem rechten Wege sind, zeigt der Vergleich des Falles von Leuchtgasvergiftung in Gruppe I mit dem Fall einer Leuchtgasvergiftung unter V in der Tafel der hypoxämischen Verfettung. Während hier die Vergiftung sofort zum Tode führte, war dort offenbar die eingeatmete Leuchtgasmenge nicht so groß, daß sie in kurzer Zeit zur Erstickung, sondern erst später über eine hypoxämische Herzmuskelnekrose (*Büchner*) zum Tode führte. Die Folge eines geringeren Sauerstoffmangels und des protrahierten Verlaufes war die Lokalisation der Verfettung im Zentrum.

Demnach lassen sich die Fälle von diffuser Leberverfettung in verschiedene Gruppen einteilen und diese Gruppen den schon besprochenen Verfettungstypen zuordnen. Für die Frage nach der Ursache von bestimmten Verfettungstypen in der Leber ergibt sich daraus, daß die Bezeichnung „diffus“ kein durch irgendein Grundleiden bestimmtes Merkmal ist, sondern daß *diese Form der Verfettung nur durch längere Einwirkungs-dauer oder größere Einwirkungsstärke verschiedener zur Verfettung führender Ursachen bedingt ist.*

Bei gleichmäßiger Verteilung der diffusen Verfettung kann das Bild dem bei physiologischer Verfettung ähnlich werden. Die gleichmäßige Verteilung kann beiden Bildern gemeinsam sein. Während aber bei der physiologischen Verfettung die Tropfen in der Leberzelle einzeln auftreten und diese verfetteten Zellen im Läppchen so verstreut liegen, daß benachbarte Zellen meist frei von Fett sind, finden wir bei der diffusen Verfettung in einer Zelle mehrere Tropfen und das gleiche Bild auch in den angrenzenden Leberzellen. Deshalb sprach ich bei der physiologischen Verfettung von verstreuten Fetttropfen, während ich die vorliegende Form der Verfettung als diffuse bezeichne.

Verfettung der Kupfferschen Sternzellen.

Die Kupfferschen Sternzellen allein enthielten Fett bei fehlender Verfettung der Leberzellen in folgenden Fällen: Meningitis nach Schädeltrauma, chronisches Emphysem und exsudative Lungentuberkulose.

Vergesellschaftet mit verschiedenen Typen der Leberzellverfettung, waren die Kupfferschen Sternzellen in Übereinstimmung mit *Rössle* bei Diabetes 2mal fett-haltig, das ist in allen angefallenen Diabetesfällen; ferner enthielten sie Fett unter

den Diagnosen: Phlegmone (2mal), Ileus, Cholecystitis, Peritonitis (2mal), Pneumonie (4mal), Empyem, Lungengangrän, fibröse Lungentuberkulose, Lungenabsceß, chronische Lungentuberkulose, progressive Paralyse, Lungenembolie (3mal), Carcinom (6mal), Atherosklerose (4mal), intrameningeale Blutung, chronisches Emphysem (3mal), Hypertonie, Hirnblutung (2mal), Thymustod, Erhängung, Verbrennung, Leuchtgasvergiftung, Chloroleukämie und bei einem Fall von Agranulocytose, bei dem als Besonderheit eine *herdförmige* Anordnung der verfetteten Sternzellen auffiel.

Ich gebe hier nur eine bloße Aufzählung der Fälle, da es mir nicht gelang, irgendwelche neue Gesichtspunkte zu entdecken, nach denen man eine besondere Aufstellung hätte machen können. Zur Frage der Sternzellverfettung bei Diabetes kann ich wegen der geringen Zahl der einschlägigen Fälle keine Stellung nehmen, sondern nur die Übereinstimmung der Befunde mit denen *Rössles* feststellen.

Ernährungszustand und Leberverfettung.

Ein Zusammenhang zwischen dem Grade der Leberverfettung und dem Ernährungszustand wurde von *W. Fischer* u. a. verneint. *M. Schmidtman* machte die Angabe, daß der Fettgehalt des braunen Leberpigmentes vom Ernährungszustand und vom Fettgehalt des Unterhautzellgewebes abhängig sei. Stichproben wiesen nicht in die Richtung einer Bestätigung; eine genaue Untersuchung dieser vorwiegend das Pigment betreffenden Frage hätte den Rahmen dieser Arbeit überschritten.

Um den Fettgehalt der Leber mit dem Ernährungszustand, besser gesagt mit dem gespeicherten Fett zu vergleichen, habe ich an den Leichen an drei verschiedenen Stellen, am Sulcus bicipitalis anterior des Oberarmes, in der Medianlinie der Bauchdecke in der Höhe des Nabels und am Oberschenkel an der Fossa ovalis die Dicke des subcutanen Fettgewebes gemessen und die drei gefundenen Werte zusammengezählt, um hormonale und konstitutionelle Faktoren soweit als möglich auszugleichen. Diese Summen erscheinen auf der Tafel in der linken Spalte und werden mit dem Fettgehalt der Leber verglichen, wobei \pm sehr spärliche kleinste Fetttröpfchen, $+$ etwas reichlichere kleintropfige oder mäßige großtropfige, $++$ stärkere, etwa eine großtropfige periphere, $+++$ noch stärkere, etwa eine diffuse Verfettung, die sich aber noch nicht zur ausgeprägten Steatose entwickelt hat, und endlich $++++$ eine ausgesprochene Steatose bedeutet. Kinder wurden in diese Zusammenstellung nicht aufgenommen, da ihre Werte der Dicke des Unterhautfettgewebes nicht mit denen bei Erwachsenen zu vergleichen sind.

Über die beiden stärksten Grade der Leberverfettung und über die stärksten Grade der Fettleibigkeit liegen zu wenig Fälle vor, um aus ihnen Schlüsse ziehen zu können. In den übrigen Spalten ist, wenn auch in den einzelnen Zeilen der Zufall infolge der geringen Zahl noch eine große Rolle spielt, immerhin erkenntlich, daß sich das Maximum von links oben nach rechts unten verschiebt. Das bedeutet: In Fällen mit *schlechtem* Ernährungszustand finden sich häufiger Fälle mit *geringer* Leberverfettung und *stärkere* Verfettungsgrade der Leber werden mit

Vergleich des Unterhautfettgewebes mit dem Grad
der Leberverfettung.

Unterhautfettgewebe (Summe von 3 Stellen) in cm	Gesamtzahl der Fälle	Davon Fälle mit				
		—	+	++	+++	++++
		Leberverfettung				
0	2	2	—	—	—	—
Vereinzelte Läppchen	11	5	4	2	—	—
0,1— 1	16	10	4	2	—	—
1,1— 2	11	8	1	2	—	—
2,1— 3	20	13	5	2	—	—
3,1— 4	14	6	7	1	—	—
4,1— 5	16	8	4	3	—	1
5,1— 6	12	2	6	4	—	—
6,1— 7	13	5	5	3	—	—
7,1— 8	8	1	4	3	—	—
8,1— 9	6	—	1	5	—	—
9,1—10	9	1	4	3	—	1
10,1—11	10	2	3	4	1	—
11,1—12	1	—	1	—	—	—
12,1—13	3	—	1	1	1	—
13,1—14	1	—	1	—	—	—
	153					

zunehmendem Fettgehalt des Unterhautzellgewebes immer häufiger. Etwa ein entgegengesetztes Verhältnis zeigt das Minimum. Es stellt sich also heraus, daß der Ernährungszustand doch einen Einfluß auf den Grad der Leberverfettung hat. Nur wäre es falsch zu schließen, daß sich die Leber bei Fettleibigen an der Fettspeicherung beteilige. Die Ursache einer stärkeren Leberverfettung ist nicht die allgemeine Fettleibigkeit, sondern, wie ich zeigen konnte, für die verschiedenen Verfettungstypen eine besondere, meist krankhafte. Ist die Ursache eingetreten, dann muß Fett, um „infiltrieren“ zu können, im Blute vorhanden sein. Es wird um so reichlicher infiltrieren, je reicher die Nahrung oder je größer die Möglichkeit ist, Fett aus den Depots zu mobilisieren. *Der Ernährungszustand wirkt demnach als Verstärker einer durch andere Umstände verursachten Leberverfettung.*

Besprechung der Befunde.

Überblicken wir unsere Befunde, so lassen sich noch einige allgemeinere Schlüsse ziehen.

Der einzige Verfettungstyp, bei dem die Fetttropfchen nicht an bestimmte Zonen des Leberläppchens und nicht an eine bestimmte Stelle in der Leberzelle gebunden sind, ist — wie ich an Hand der ersten Tafel nachweisen konnte — der physiologische. Für ihn ist die mehr minder *gleichmäßige Verteilung* über das Läppchen *und* in der Zelle auch in geringen Graden der Fetteinlagerung kennzeichnend, während diese Gleichmäßigkeit bei den anderen Typen erst in den stärksten Graden (Steatose) erreicht wird, wenn gleichsam die Ausnützung jedes verfüg-

baren Raumes zu einer gleichmäßigen Ausfüllung der Zellen mit Fetttropfen geführt hat. Die gleichmäßige Aufteilung der Verdauungsarbeit auf alle Teile des Läppchens und in der Zelle auf alle Teile des Protoplasmas ist demnach offenbar unter gesunden Verhältnissen die Norm.

Sobald eine Lagerung der Fetttropfen in *bestimmten Zonen* des Läppchens oder an bestimmten Stellen der Zelle erfolgt, handelt es sich entweder um einen Vorgang, der einer Alterserscheinung nahe kommt (zentrale peribiliäre Verfettung), oder in den meisten Fällen um einen *krankhaften Zustand*. Das Fett liegt dann an denjenigen Stellen, die von dem Schaden am unmittelbarsten getroffen werden. Da der Schaden vom Blute her die Zelle trifft, treten die Fetttropfchen in den Teilen des Protoplasmas auf, die dem Blute am nächsten sind, sie liegen demnach perivascular. Im Blute kann der Schaden in einem „Zuwenig“ oder in einem „Zuviel“ bestehen, nämlich in der Verminderung eines lebenswichtigen Blutbestandteiles oder in der Beimengung eines Toxins. Im letzteren Falle werden im Läppchen die peripheren Zellen am stärksten durch diesen „Überfluß“ einer pathologischen Blutbeimengung getroffen, im ersten Falle leiden den „Mangel“ eines physiologischen Blutbestandteiles am stärksten die zentralen Zellen. Diese Regel von der Wirkung eines *zusätzlichen Blutbestandteiles auf die Peripherie* und des *Mangels eines physiologischen Bestandteiles auf das Zentrum* läßt sich außer auf die Verfettung noch auf andere Vorgänge anwenden, so zum Beispiel auf die Ablagerung von Hämosiderin.

Für die einzelne Leberzelle ist nach allem folgende Hypothese über den morphologischen Ablauf der Fettverarbeitung unter normalen und pathologischen Verhältnissen vorstellbar:

Die *gesunde* Zelle nimmt vom Blute Fett in Form von kleinsten Tröpfchen auf, die nach dem Durchtritt durch die Zellmembran offenbar gleich verarbeitet werden oder sich bei stärkerem Angebot schnell zu einem einzigen, je nach der Menge des eingetretenen Fettes verschieden großen Tropfen vereinigen. Dieser Tropfen wird von der gesunden Zelle nach der großen Zufuhrwelle in verhältnismäßig kurzer Zeit abgebaut. Momentaufnahmen aus diesem Geschehen ergeben den physiologischen Verfettungstypus.

In der *kranken*, geschädigten Zelle bleibt das Fett an der Stelle weiterhin nachweisbar, an der es in die Zelle eintritt. Das spricht dafür, daß das Fett in der Zelle nicht weiterverarbeitet werden kann oder daß seine Verarbeitung zumindest erschwert ist, mit anderen Worten, daß die *fettabbauende Kraft* in der geschädigten Zelle *vermindert oder zeitweilig erloschen* ist. Schon das Zusammenfließen zu einem einzigen Tropfen scheint verlangsamt zu sein. Und wenn es geschehen ist, wird dieser Tropfen viel langsamer abgebaut und ist offenbar noch vorhanden, wenn der nächste Schub eines größeren Fettangebotes die Zelle trifft. Jetzt schießen neue Tröpfchen auf und vereinigen sich langsam mit dem unverarbeiteten Rest der vorangegangenen Phase. Moment-

aufnahmen aus diesem krankhaften Geschehen zeigen sozusagen das Ergebnis eines ungleichen Kräftespieles zwischen der Fettzufuhr und einer abbauenden Kraft, die ihre Aufgaben nicht bewältigen kann: Die Differenz zwischen zugeführtem und abgebautem Fett. Ein Restbestand von unverarbeitetem Fett bleibt in Form von Tropfen verschiedenen Kalibers so lange liegen, bis sich die Zelle entweder *erholt*, wenn die schädigende Ursache weggefallen ist, und den Restbestand aufarbeiten kann oder bis längere Zeit die *Fettzufuhr unterbrochen oder herabgesetzt ist*, so daß der geschwächten abbauenden Kraft Zeit zur Verfügung steht, das Versäumte nachzuholen.

Gerade die letzte Möglichkeit dürfen wir nicht vergessen. Obwohl wir von einem Verfettungstypus auf eine bestimmte Krankheitsgruppe als auslösende Ursache schließen können, dürfen wir nicht umgekehrt bei diesen Krankheiten dann in jedem Falle den entsprechenden Verfettungstypus erwarten. Mit anderen Worten: Zeigt die Leber eine periphere perivaskuläre Verfettung, dann ist im Körper ein Herd zu erwarten, der Toxine ins Blut abgibt; findet sich aber in einem anderen Fall ein solcher Herd im Körper, so *kann* die Leber eine periphere perivaskuläre Verfettung zeigen, muß es aber nicht, denn die toxische Leberschädigung kann *verborgen* bleiben, wenn von der Zelle eine Fettverarbeitung gar nicht verlangt wurde oder sie so gering war, daß die Zelle die Arbeit noch bewältigen konnte.

Nach dieser Vorstellung sind also anfangs kleine, bei längerer Einwirkungsdauer der Schädigung auf die Leberzelle immer größere Tropfen im histologischen Bilde zu erwarten, die sich erst wieder verkleinern, wenn Fettzufuhr oder schädigende Einwirkung zurückgehen. Wir werden danach wohl kaum fehlgehen, wenn wir in *großen Tropfen den Ausdruck einer längeren Einwirkungsdauer* erblicken, dabei aber selbstverständlich auch der Fettzufuhr eine die Größe der Tropfen bestimmende Rolle zubilligen.

Somit käme die pathologische Verfettung durch eine *Verzögerung* im Fettabbau, durch eine *Verlängerung der Phase der physiologischen Verfettung und Zusammenfließen mit der nächsten Phase zustande*. Sie stellt danach weniger ein pathologisches Neuauftreten des Fettes, sondern ein Liegenbleiben von Fett, *einen unverarbeiteten Restbestand* dar. Dieser Gedankengang, der aus morphologischer Anschauung gewonnen wurde, findet seine Stütze durch die chemischen Untersuchungen *Claubergs*, der die Verfettung aus einer lipolytischen Insuffizienz der Leberzellen erklärte und die Verfettungshypothesen früherer Autoren ablehnte.

Diese Schwäche in der Fettverarbeitung ist wahrscheinlich in den meisten Fällen reversibel, aber sicher schon ein Zeichen der Schädigung einer Zelle, das Zeichen einer *Degeneration*. So wäre der Ausdruck „fettige Degeneration“ umzudeuten und darunter nicht die Umwandlung von Teilen des Protoplasmas in Fett zu verstehen, sondern das

Auftreten, besser gesagt das Liegenbleiben zugeführten Fettes als *Indicator* einer sonst *unsichtbar* gebliebenen Schädigung — Degeneration — der Leberzelle. Das gilt wahrscheinlich nicht nur für die toxische und die hypoxämische Verfettung, sondern für jede perivaskuläre, somit auch für die herdförmige perivaskuläre Verfettung, wenn sich bei ihr die vermuteten Entstehungsmechanismen als richtig erwiesen. Ich stehe deshalb nicht an, *jede perivaskuläre Verfettung als eine degenerative* zu bezeichnen in dem Sinne, daß die Verfettung nur der Indicator einer Degeneration ist.

In den stärksten Graden der schädigenden Einwirkung ist ein fließender Übergang von Verfettung zu *Nekrose* der Leberzelle nachzuweisen. Ich erinnere an Stauungsnekrosen, die peripherwärts von einer Zone verfetteter Leberzellen umgeben sind und die im Herzen ihr Analogon in hypoxämischen Nekrosen finden, denen auch wieder Verfettung vorausgeht. Die akute *gelbe* Leberatrophie und die an bestimmte Zonen gebundenen Nekrosen der Leberzellen, besonders die im Tierexperiment gefundenen zentralen Nekrosen bei Unterdruck (*Luft*) dürften alle hier anzuführen sein. In dem von mir untersuchten Material finden sich Nekrosen in einem Fall von starker degenerativer Verfettung bei einer Ernährungsstörung eines Säuglings.

Habe ich anfangs als Ziel gesetzt, eine morphologische und eine ätiologische Einteilung zu finden und beide so miteinander in Einklang zu bringen, daß jedem morphologischen Typ eine bestimmte Ätiologie zugrunde gelegt werden kann, so sei zum Schluß noch der Versuch einer solchen Gegenüberstellung erlaubt.

Ätiologische Bezeichnung		Morphologische Kennzeichnung
I	Physiologische Verfettung	Verstreute Fetttropfen
II	Pathologische Verfettung	Besondere topographische Anordnung
	a) (Beziehungen zum braunen Leberpigment?)	Zentrale peribiliäre Verfettung
	b) Degenerative Verfettung	Perivaskulär
	1. Hypoxämische	Zentral
	2. Toxische	Peripher
	3. (Abart von 1. und 2.?)	Herdförmig

Zusammenfassung.

1. Bei Berücksichtigung der Fettlagerung im Leberläppchen und in der Leberzelle sind 5 topographische Typen zu erkennen: a) Einzelne im Läppchen verstreute Tropfen, b) zentrale peribiliäre Verfettung, c) zentrale perivaskuläre Verfettung, d) periphere perivaskuläre Verfettung und e) herdförmige perivaskuläre Verfettung. Die diffuse Verfettung wird als eine besonders ausgebreitete Abart der zentralen perivaskulären oder der peripheren perivaskulären Verfettung gedeutet.

2. Um Rückschlüsse von den topographischen Verfettungstypen auf ihre Ätiologie machen zu können, wurden zunächst die Fälle mit reinem topographischen Verfettungstyp aus dem ganzen Material herausgesucht und nach ihren Sektionsdiagnosen geordnet. Nach den an den reinen Fällen gewonnenen Erfahrungen konnte auch die überwiegende Mehrzahl der komplizierteren Fälle eingeordnet werden. Die Zusammenstellungen ließen Rückschlüsse auf die Ätiologie zu und nach ihnen wurde der Typus unter a) als die physiologische, der unter c) als hypoxämische und d) als toxische Verfettung gedeutet. Für den Typus unter b) wurde ein Zusammenhang mit dem braunen Leberpigment vermutet und e) ähnlich wie die hypoxämische oder toxische Verfettung aber mit anderen Voraussetzungen zu erklären versucht.

3. Ein Einfluß des Ernährungszustandes wird angenommen, ihm aber nur die Rolle eines Verstärkers einer durch andere Umstände verursachten Leberverfettung zugebilligt.

4. Die degenerative Verfettung ist primär keine Stoffwechselstörung, sondern lediglich der Indicator einer Parenchymschädigung, die uns verborgen bliebe, wenn sich nicht durch Verzögerung der normalen Fettverarbeitung Rückstände in den geschädigten Leberzellen ansammelten.

5. Eine Speicherungsfunktion der Leber für Fett wird verneint und die Steatose für eine höchste Steigerung der toxischen Verfettung gehalten.

6. Eine Hypothese über die Fettverarbeitung und ihre Störungen in der Leberzelle wird aufgestellt.

7. Eine Einteilung der Leberverfettung nach ätiologischen und morphologischen Gesichtspunkten wird vorgeschlagen.

Schrifttumsnachweis.

- Büchner*: Die Koronarinsuffizienz. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1939. — *Clauberg*: Virchows Arch. **253**, 452 (1924). — *Zbl. Path.* **38**, 117 (1926). — *Dietrich*: Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie, Bd. 2, S. 153. Leipzig: S. Hirzel 1934. — *Fischer, W.*: Virchows Arch. **208**, 1 (1912). — *Feyerher*: Beitr. path. Anat. **86**, 663 (1931). — *Ghon*: *Aschoffs Pathologische Anatomie*, Bd. II, S. 804. Jena: Gustav Fischer 1936. — *Hamperl*: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie, herausgeg. von *Ribbert-Hamperl*, S. 421. Berlin: C. F. W. Vogel 1939. — Virchows Arch. **292**, 1 (1934). — *Hanser*: *Henke-Lubarschs Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. V/1, S. 132. 1930. — *Helly*: Beitr. path. Anat. **51**, 462 (1911). — *Holmgren*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **32**, 306 (1933). — *Hueck*: Beitr. path. Anat. **54**, 68 (1912). — *Kaufmann*: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 1, S. 843. Berlin-Leipzig: de Gruyter & Co. 1931. — *Kraus, E. I.*: Frankf. Z. Path. **50**, 429 (1937). — Virchows Arch. **300**, 617 (1937). — *McLean, M. I.*: *Bumke-Försters Handbuch der Neurologie*, Bd. 14, S. 189 (1936). — *Luft*: Beitr. path. Anat. **98**, 323 (1936/37). — *Rosenbaum*: Z. Kinderheilk. **51**, 70 (1931). — *Rösle*: Verh. dtsch. path. Ges. **11**, 17, 334 (1907). — *Schmidtman*: Z. angew. Anat. **2**, 75 (1918). — *Sysak*: Virchows Arch. **252**, 353 (1924).