

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

Vitamin A und Leberverfettung.

Von

H. W. Sachs.

Mit 1 Abbildung im Text.

(Eingegangen am 16. Juli 1942.)

Mit Hilfe der Fluoreszenzmikroskopie ist es *v. Querner* gelungen, die Lage des Vitamins A im Gewebe nachzuweisen: Bei mikroskopischer Betrachtung im ultravioletten Licht leuchtet es hell auf, seine Leuchtkraft schwindet aber bei weiterer Betrachtung, da es durch das ultraviolette Licht zerstört wird.

Durch Vergleich der Löslichkeitsverhältnisse und der Leuchtkraft von Fetttropfchen zahlreicher animaler Naturprodukte mit verschiedenen synthetisch hergestellten Vitamin A-Konzentraten sowie durch den Vitamin A-Mangelversuch beim Tier konnte *v. Querner* zeigen, daß dieser Leuchtstoff Vitamin A oder einen bestimmten Zustand dieses Vitamins darstellt. Es bleibt demnach offen, ob Vitamin A nur in Form des Leuchtstoffes oder auch in einem anderen, gestaltlich nicht faßbaren Zustand vorkommt. Durch Beobachtungen am lebenden Tier wurden von *Hirth* und *Wimmer* unsere Kenntnisse in dieser Richtung ausgebaut. Der Leuchtstoff wurde in der Leber sowohl in den Leberzellen als auch in den Reticuloendothelien (*Kupfferschen Sternzellen*) nachgewiesen.

Mengenmäßige Beziehungen zwischen Vitamin A, Carotin und Fettgehalt der Leber konnten chemisch nicht nachgewiesen werden (*Breusch* und *Scalabrino*). Die Menge des fluoreszenzmikroskopisch nachweisbaren Leuchtstoffes zeigt — nicht ohne Ausnahmen — eine gewisse Übereinstimmung mit dem chemisch nachweisbaren Vitamin A- und Carotingehalt der Leber (*Schairer*, *Rechenberger*, *Gockel* und *Patzelt*). Dieselben Verfasser untersuchten auch die Beziehungen zwischen Leuchtstoffgehalt und der mikroskopisch durch Scharlachfärbung erkennbaren Verfettung und fanden dabei meist ein gemeinsames Vorkommen von Fett und Leuchtstoff. Engere Beziehungen schienen jedoch nicht zu bestehen.

Nun ist aber die Verfettung der Leberzellen von den verschiedensten Einflüssen abhängig. Sie wird durch Fettaufnahme und -verbrauch, durch Kreislaufverhältnisse und Zusammensetzung des Blutes wesentlich beeinflußt. Es ist von vornherein wahrscheinlich, daß auch der Vitamin A-Gehalt von verschiedenen Faktoren abhängig ist, die sich

durchaus nicht mit den Einflüssen zu decken brauchen, welche die Leberzellverfettung bestimmen. Will man also ein klares Bild über den Zusammenhang von Leberverfettung und Vitamin A-Gehalt der Leber gewinnen, dann ist es nötig, zunächst einmal die Leberverfettung so in einzelne Unterarten aufzugliedern, daß aus der gestaltlichen Anordnung Schlüsse auf die Ursachen der Verfettung möglich werden; auf dieser Grundlage erscheint es aussichtsreicher, solche Untergruppen auf ihren Leuchtstoffgehalt zu untersuchen.

Die Wirkung zumindest einiger Einflüsse auf die Morphologie der Leberverfettung habe ich in einer früheren Arbeit zu klären versucht (*Sachs*). Es gelang, einen physiologischen von einem pathologischen Verfettungstypus zu unterscheiden und den pathologischen noch weiter zu unterteilen. Dabei fand ich keinerlei Anhaltspunkte für eine Speicherfunktion der Leberzellen und halte deshalb jede Leberzellverfettung für die „Momentaufnahme“ eines schneller oder langsamer ablaufenden vorübergehenden Vorganges. Die physiologische Verfettung als das Bild nach einer größeren Zufuhrwelle von Fett scheint am schnellsten wieder abgebaut zu werden. Bei krankhaftem Geschehen erscheinen die pathologischen Verfettungstypen als Zustandsbilder einer verlangsamten oder (vorübergehend?) eingestellten Fettverarbeitung, das heißt, die Fetttropfen wären als unverarbeitete Restbestände anzusehen.

Nach dieser Aufgliederung der Leberverfettung in verschiedene Typen erscheint es aussichtsreicher, nach Beziehungen des Leuchtstoffes zu einzelnen Verfettungstypen zu suchen. Falls solche gefunden werden, wäre zu erörtern, wieweit sie in Einklang mit unseren Anschauungen über die Ursachen der Leberverfettung zu bringen sind.

I. Material und Untersuchungsgang.

Aus dem laufenden Sektionsgut wurden wahllos Leberstückchen von 220 Fällen verarbeitet, zuerst Gefrierschnitte von unfixiertem Material („rohe Schnitte“) angefertigt und mit Glycerin eingedeckt, danach das übrige Material in Formol fixiert; von Gefrierschnitten eine Hämalaun-Eosin- und eine Scharlachfärbung hergestellt und endlich ein ungefärbter Schnitt (von fixiertem Material), kurz „fixierter Schnitt“, mit Glycerin eingedeckt. Rohe und fixierte ungefärbte Schnitte wurden mit der Fluoreszenzeinrichtung Lux UV mit Mikroskop von C. Reichert, Optische Werke Wien, im ultravioletten Licht betrachtet. Im Laufe der Untersuchung stellte sich heraus, daß nicht nur die an ultravioletten Strahlen reiche Lichtquelle des Fluoreszenzmikroskops, sondern auch die ultravioletten Strahlen des Tageslichtes, selbst nach zweimaligem Durchtritt durch gewöhnliches Fensterglas genügen, um einen Teil oder den gesamten Leuchtstoff zu zerstören. Ich erhielt erst dann verwendbare

Befunde ohne „Kunstprodukte“ in Form von fleckförmigem Leuchtstoffschwund, als ich die entnommenen Leberstückchen und die angefertigten Schnitte im Dunkel aufbewahrte und während der Verarbeitung nach Verdunkelung die elektrische Beleuchtung verwendete. Die Anfertigung der rohen Schnitte erfolgte wenige Stunden nach der Leichenöffnung, die der fixierten Schnitte und die Beurteilung aller Schnitte am nächsten Tage.

Da in den rohen Schnitten außer dem in Frage stehenden Leuchtstoff nur noch Pigment und das Bindegewebe leuchten, ist eine Orientierung anfangs nicht so leicht, nach einer gewissen Übung aber doch sicher durchführbar, besonders da man die am rohen Schnitt gewonnenen Befunde am fixierten Präparat nachprüfen kann. Hier ist nämlich eine Bestimmung der Lage des Leuchtstoffes im Läppchen oder in der Zelle dadurch erleichtert, daß jetzt nach Formoleinwirkung die Leberzellen eine ganz matte Fluorescenz gewonnen haben und dadurch ihre Umrisse zu erkennen sind.

Daß trotzdem der rohe Schnitt als Grundlage der Betrachtung beibehalten werden muß, liegt daran, daß durch die Formolfixierung der Leuchtstoff ganz unregelmäßig beeinflusst wird. In mehr als der Hälfte der Fälle war das Bild in beiden Präparaten gleich, das Formol demnach ohne wesentlichen Einfluß geblieben. In einem kleineren, aber doch noch beträchtlichen Teil der Fälle war der Leuchtstoffgehalt nach Formolfixierung herabgesetzt, wenn nicht gar — bei geringem Gehalt — geschwunden. Die Wirkung war sogar im einzelnen Schnitt unregelmäßig; fleckförmig war manchmal der Leuchtstoff unverändert erhalten, an anderen Stellen desselben Schnittes vermindert oder geschwunden. Der Leuchtstoff in den Reticuloendothelien schien in solchen Fällen der Formoleinwirkung besser standzuhalten als der in den Leberzellen; ja das Formol schien in vereinzelt Fällen seine Leuchtkraft sogar zu erhöhen.

Ein Übergang des Leuchtstoffes aus den Sternzellen in die Leberzellen bei längerer Formolfixierung wird von *Schairer* und Mitarbeitern beschrieben. Von uns wurde nur 1 Tag lang fixiertes Gewebe untersucht. Eine derartige Verschiebung des Leuchtstoffgehaltes war deshalb nicht zu befürchten und wurde auch nicht beobachtet.

Um sicher zu sein, nicht postmortale Veränderungen zu beschreiben, untersuchte ich mehrmals Schnitte aus lebenswarmen Lebern, legte die Organe dann 24—48 Stunden in den Kühlraum und wiederholte dann die Untersuchung. Dabei trat kein wesentlicher Unterschied im Gehalt oder in der Lagerung des Leuchtstoffes auf. In einzelnen Lebern von faul eingebrachten Leichen traf ich allerdings Bilder an, die mit einer diffusen Durchsetzung der Leberzellen mit dem aus den Sternzellen ausgetretenen Leuchtstoff zu erklären wären. Da aber in unserem Institut

die meisten Leichen zwischen 2—24 Stunden, ein kleinerer Teil zwischen 24—48 Stunden und nur ganz vereinzelte noch längere Zeit nach dem Tod geöffnet werden, kann ein Einfluß postmortaler Veränderungen bei dieser Untersuchung ausgeschlossen werden.

Die Veränderungen im Lichtbild festzuhalten, stößt — wie auch die früheren Untersucher betonen — auf Schwierigkeiten, weil der Schwund des Leuchtstoffes bereits vor Ablauf der nötigen Belichtungszeit eintritt. Auf die Verwendung höchst empfindlicher Filme mußte äußerer Umstände wegen verzichtet werden.

Die in den einzelnen Fällen gewonnenen Befunde wurden im folgenden nach den Verfettungstypen geordnet und nach der Gesetzmäßigkeit des Vitamin A-Gehaltes oder seiner Schwankungen innerhalb dieser Typen gesucht. Die Frage nach den Krankheiten als Ursachen reicherer oder geringeren Vitamin A-Gehaltes wird daher vorerst nicht unmittelbar berührt.

II. Eigene Befunde.

1. Der Leuchtstoff bei physiologischer Verfettung.

Der physiologische Verfettungstypus ist gekennzeichnet durch das Auftreten von Fetttropfen, die weder in der Leberzelle noch im Läppchen an bestimmten Stellen zusammengedrängt sind, somit keine besondere Anordnung erkennen lassen.

Dieser Typus der „verstreuten Tropfen“ wurde auf seinen Leuchtstoffgehalt an Hand von 38 Fällen untersucht, und zwar in 10 Fällen von plötzlichem Tod aus voller Gesundheit im Alter von 25—45 Jahren und weiter in 28 Fällen im Alter von 7 Tagen bis 78 Jahren, die an verschiedenen Krankheiten gestorben waren, aber trotzdem einen physiologischen Verfettungstypus in der Leber aufwiesen. Leuchtstoff war bei den Todesfällen aus voller Gesundheit immer, in den übrigen Fällen fast immer reichlich vorhanden. Lediglich in 2 Todesfällen nach Krankheit war der Leuchtstoffgehalt der Fetttropfen in den Leberzellen etwas herabgesetzt, doch auch hier niemals fehlend. — Die Größe der Fetttropfen und die Dichte ihrer Lagerung in den Leberzellen waren ohne merklichen Einfluß auf den Leuchtstoffgehalt.

Von 36 Fällen lassen somit alle einen meist starken Leuchtstoffgehalt erkennen. Dabei ist es gleichgültig, ob der physiologische Verfettungstyp für sich allein in der Leber vorkommt oder daneben auch degenerative Verfettungstypen auftreten. Doch ein bemerkenswert einheitlicher Befund, wenn man die eingangs geschilderte Vielfalt verschiedener Einflüsse auf die Leberverfettung und den Vitamingehalt bedenkt! Die kleine Zahl schließt zwar nicht aus, daß doch einmal eine physiologische Verfettung ohne Leuchtstoffgehalt auftreten könnte, doch wäre dieses Vorkommnis dann nur als Ausnahmefall zu bewerten.

Die Sternzellen enthielten den Leuchtstoff in 33 Fällen und waren nur in 5 Fällen frei von Leuchtstoff. Alle diese 5 Fälle entstammen der Gruppe mit physiologischer Verfettung bei verschiedenen Krankheiten. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle enthalten demnach gleichzeitig mit der physiologischen Leberzellverfettung auch die Reticuloendothelien den Leuchtstoff. Betrachtet man die Befunde von Todesfällen aus voller Gesundheit, bei denen wir physiologische Verhältnisse am ehesten und am reinsten erwarten dürfen, so ist der Leuchtstoff der Sternzellen in allen 10 Fällen ein regelmäßiges Vorkommnis, ein Befund, auf den ich noch bei der Besprechung der Sternzellverfettung zurückkommen werde.

2. Der Leuchtstoff bei toxischer Verfettung.

Als toxische Leberverfettung bezeichnete ich denjenigen morphologischen Verfettungstypus, der kleine oder große Fetttropfen besonders reichlich in der Peripherie der Leberläppchen aufweist, wobei im Falle kleintropfiger Verfettung auch eine besondere Lage innerhalb der Leberzellen erkennbar wird, nämlich eine Häufung der kleinen Tropfen an demjenigen Rande der Leberzellen, der den Blutcapillaren am nächsten liegt. Gestaltlich ist demnach diese Verfettung durch eine periphere, perivascularäre Lagerung gekennzeichnet. Wie sich der Leuchtstoff in den Fällen toxischer Leberverfettung verhält, zeigt die Tabelle 1.

Tabelle 1.

Zahl der Fälle	Alter	Fluorescenz				
		der toxischen Leberzellverfettung		der Sternzellen		
		Zone A	Zone B	stark	schwach	fehlt
7	2 Wo. bis 65 Jahre	stark	stark	3	0	4
6	5 Mon. bis 67 Jahre	schwach	schwach	2	3	1
3	2,5 Mon. bis 24 Jahre	stark	schwach	0	0	3
17	2 Mon. bis 83 Jahre	stark	0	6	2	9
6	9 Mon. bis 71 Jahre	schwach	0	1	0	5
11	3 Wo. bis 83 Jahre	0	0	1	2	8
50				13	7	30

Ein Zusammenhang der Größe der Fetttropfen und der Ausbreitung der Verfettung im Leberläppchen mit dem Leuchtstoffgehalt oder seiner Verteilung ergab sich nicht.

Wie aus der Zusammenstellung hervorgeht, ist im Gegensatz zur physiologischen Verfettung bei der toxischen der Gehalt an Leuchtstoff viel unregelmäßiger: In einem Teil der Fälle ist er vorhanden, in einem anderen Teil fehlt er vollkommen. Zwischen diesen beiden Zustandsbildern bestehen alle Übergänge. Auffallend ist dabei, daß eine Herab-

setzung oder ein Fehlen des Leuchtstoffgehaltes nicht immer alle Fetttropfen in der ganzen Breite des verfetteten Bandes trifft, sondern daß sehr häufig die verfettete Region unterteilt werden kann in eine peripherwärts gelegene leuchtstofffreie Zone (*B* in der Zeichnung) und eine zentrumwärts gelegene leuchtstoffführende Zone (*A*). Die Grenze zwischen diesen beiden Zonen ist ziemlich scharf. In den verschiedenen Fällen wechselt die Breite der leuchtstofffreien Zone, sie gewinnt auf Kosten der leuchtstoffführenden, so daß alle Übergänge vom Leuchtstoffgehalt aller Fetttropfen zum völligen Fehlen des Leuchtstoffes im toxischen Verfettungstypus vorkommen. Wenn aber eine leuchtstofffreie Zone vorhanden ist, dann liegt sie immer peripher.

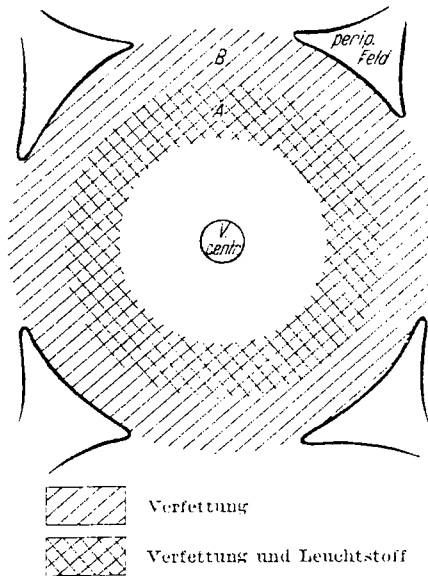


Abb. 1. Schema der Fett- und Leuchtstoffverteilung bei toxischer Verfettung.

3. Der Leuchtstoff

bei hypoxämischer Verfettung.

Die hypoxämische Verfettung ist gekennzeichnet durch das Auftreten zuerst kleiner Fetttropfen im Zentrum des Läppchens am Rande der Zellbalken: zentrale perivasculäre Verfettung. Auch hier können die Tropfen größer werden und dann die perivasculäre Lage nicht mehr erkennen lassen. Da aber unter den zentralen Verfettungen nur dieser Typus mit großen Tropfen auftritt — ein zweiter zentraler aber peribiliärer Typus ist immer nur kleintropfig — kann jede großtropfige zentrale Verfettung als hypoxämische angesprochen werden. Der Leuchtstoffgehalt dieses Verfettungstypus geht aus der Tabelle 2 hervor.

Tabelle 2.

Zahl der Fälle	Alter	Fluorescenz				
		der Leberzellverfettung		der Sternzellen		
		insgesamt	zentralwärts	stark	schwach	fehlt
14	4 Mon. bis 51 Jahre	stark	stark	5	1	8
5	9 Mon. bis 86 Jahre	stark	abnehmend	2	1	2
13	11 Tage bis 64 Jahre	schwach	schwach	8	0	5
9	9 Mon. bis 76 Jahre	0	0	1	1	7
41				16	3	22

Wie bei der toxischen Verfettung ist auch hier kein Zusammenhang zwischen Größe der Fetttropfen und Ausbreitung im Läppchen mit dem Leuchtstoffgehalt oder seiner Verteilung zu erkennen.

Die Verteilung des Leuchtstoffes auf die Fetttropfen ähnelt in mancher Hinsicht dem bei toxischer Verfettung; wie dort stehen hier Übergangsbilder zwischen Fällen, in denen alle Fetttropfen Leuchtstoff enthalten, und solchen, wo Leuchtstoff in allen Tropfen vermißt wird. Allerdings tritt die Verminderung des Leuchtstoffgehaltes häufiger in der ganzen Breite der Fetteinlagerung gleichmäßig ein und nur in einer geringen Zahl von Fällen kann man innerhalb des verfetteten Bandes zwei Zonen verschiedenen Leuchtstoffgehaltes unterscheiden. Diese Zonen verteilen sich dann — verglichen mit denen bei toxischer Verfettung — „spiegelbildlich“ entgegengesetzt: bei der hypoxämischen Verfettung sind nämlich die zentralsten Tropfen frei oder geringer leuchtstoffhaltig als die weiter peripherwärts gelegenen Fetttropfen. Die Grenze zwischen beiden Zonen ist nicht scharf, der Übergang ist vielmehr allmählich.

4. *Lipofuscin und Leuchtstoff.*

Als zentralen peribiliären Verfettungstypus bezeichnete ich seinerzeit eine zentrale Fettablagerung, wobei sich kleine Tröpfchen besonders in der Mitte der Leberzellbalken in der Nähe der Gallencapillare finden. Engere Beziehungen dieser Fetteilchen zum Pigment wurden vermutet. Die fluoreszenzmikroskopische Untersuchung bekräftigt diese Annahme. Das Pigment mit seiner Lipoidkomponente hat eine rotbraune Fluoreszenz (*Hamperl*). Die gleiche Eigenfluoreszenz zeigt der zentrale peribiliäre Verfettungstypus als einziger von allen beschriebenen Typen; die Tropfen der übrigen Typen sind im ultravioletten Licht nach Zerstörung des Leuchtstoffes nicht mehr oder nur als blaßbläuliche Schatten zu sehen. Danach kann wohl die zentrale peribiliäre Verfettung der Lipoidkomponente des braunen Leberpigmentes gleichgesetzt werden.

Es entsteht nun die Frage, ob auch dieses Lipoid Vitamin A in fluoreszierendem Zustand enthalten kann. In manchen Fällen trat im ultravioletten Licht in Leberzellen der Leuchtstoff in kleinsten dicht stehenden Teilchen nach Art eines leuchtenden Nebels auf. Nach dem Schwund des Leuchtstoffes blieben an dieser Stelle rotbraun fluoreszierende Schollen des Lipofuscins zurück. Da die Leuchtkraft des Lipofuscins geringer als die des Leuchtstoffes ist, kann nicht sicher entschieden werden, ob anfangs Lipofuscin und Leuchtstoff in verschiedenen Teilchen nebeneinander bestanden und das Pigment lediglich überstrahlt wurde oder ob in den gleichen Teilchen zuerst der Leuchtstoff strahlte und nach seiner Zerstörung erst die Fluoreszenz des Pigmentes zur Geltung kam. Daher müssen beide Möglichkeiten offen bleiben.

5. Leuchtstoff und Verfettung der Kupfferschen Sternzellen.

Da *Hirth* und *Wimmer* in erster Linie die Reticuloendothelien für Speicher des Vitamins A halten, drängt die Frage zur Beantwortung, wieweit die Verfettung der *Kupfferschen* Sternzellen mit dem Leuchtstoffgehalt dieser Zellen übereinstimmt. Nach *Schairer* und *Mitarbeitern* gehen Leuchtstoffgehalt und Verfettung der Sternzellen häufig parallel, es kämen jedoch auch Fälle mit reichlich Leuchtstoff in den Sternzellen vor, ohne daß mit Scharlachrot Fett nachzuweisen wäre; umgekehrt gebe es Fälle mit starker Sternzellverfettung ohne Leuchtstoffgehalt.

Im eigenen Untersuchungsgut waren gute Scharlachfärbbarkeit und Leuchtstoffgehalt in 104 Fällen vergesellschaftet, 4mal wenig scharlachfärbbares Fett und in ihm wenig Leuchtstoff vorhanden. Bei Fettgehalt war die Leuchtstoffmenge herabgesetzt in 17 Fällen und fehlte völlig in 5 Fällen. 2mal wurde bei verringertem Fettgehalt der Leuchtstoff völlig vermißt. — Leuchtstoff ohne scharlachfärbbares Fett kam nicht vor. In den übrigen Fällen waren weder Fett noch Leuchtstoff in den Sternzellen nachweisbar.

Das Auftreten von Verfettung ohne Leuchtstoffgehalt erscheint nicht weiter verwunderlich, da wir diese Erscheinung auch von den Beobachtungen bei Leberzellverfettung her kennen. Das Auftreten von Leuchtstoff an einer Stelle ohne mit Scharlach nachweisbaren Fettgehalt wie es *Schairer* und Mitarbeiter beschreiben, wäre jedoch von besonderem Interesse, denn in unseren Untersuchungen trafen wir den Leuchtstoff stets vergesellschaftet mit Fett an. Kann der Leuchtstoff im Protoplasma der Zellen nun wirklich auch ohne Fett vorkommen? Oder erfaßt dann die Scharlachfärbung das tragende Lipoid nicht?

Bei der vorliegenden Untersuchung hatte ich mehrmals einen geringen Fettgehalt der Sternzellen übersehen, aber bei nochmaliger Durchsicht — aufmerksam gemacht durch den Leuchtstoffgehalt im ultravioletten Licht — doch gefunden. Kleine Teilchen erscheinen größer, sobald sie zu einer strahlenden Lichtquelle werden und sind eben dann leichter zu finden, eine Tatsache, die schon beim Auffinden geringer Pigmentmengen im ultravioletten Licht bekannt wurde (*Hamperl*). Um noch sicherer zu gehen, wurde dann in mehreren Präparaten, in denen bei der ersten Durchsicht der Scharlachfärbung die Sternzellverfettung nicht aufgefallen war, eine Sternzelle mit Leuchtstoffgehalt unter dem Mikroskop belassen und unter Kontrolle des Auges mit Scharlach gefärbt; man konnte dann an derselben Stelle das Auftreten der Scharlachfärbung beobachten.

Danach glaube ich sicher zu sein, daß wenigstens in den von mir untersuchten Fällen der Leuchtstoffgehalt der *Kupfferschen* Sternzellen immer mit einem Gehalt an scharlachfärbbarem Lipoid dieser Zellen verbunden war.

Dieser Befund wirft ein neues Licht auf die Ätiologie der Sternzellverfettung. Fast alle Untersucher suchten bei krankhaften Zuständen nach dem auslösenden Moment der Sternzellverfettung. Doch lediglich bei Diabetes konnte eine stärkere Sternzellverfettung als regelmäßige Erscheinung gefunden werden (*Rössle*). Im übrigen sei das auslösende Moment noch nicht bekannt (*Hanser*). Demgegenüber nimmt *Schilling* eine Ausnahmestellung ein, der den Fettgehalt der Sternzellen als regelmäßigen Befund bezeichnet und einen mäßigen Grad dieser Verfettung für physiologisch hält. Die vorliegenden Untersuchungen sprechen ebenfalls dafür, daß die Sternzellverfettung als physiologischer Zustand aufzufassen ist. Das gleichzeitige Vorkommen der leuchtstoffführenden Fetteilchen in den Sternzellen mit der physiologischen Leberzellverfettung, und besonders daß dieser Befund bei plötzlichen Todesfällen aus voller Gesundheit (Unfall) zu erheben ist, sind die hauptsächlichsten Stützen für diese Auffassung. Daß die Verfettung der Sternzellen auch bei Krankheiten erhalten bleiben, ja durch einzelne krankhafte Zustände, z. B. Diabetes, über das normale Maß hinaus gesteigert werden kann, leuchtet ein. Der Grad der Verfettung und des Leuchtstoffgehaltes schien mir bei den „Normalfällen“ abhängig von der Fettaufnahme mit der Nahrung.

Sternzellen ohne Leuchtstoff können danach als mehr oder minder krankhafter Befund angesehen werden. Die Zusammenstellung über den Leuchtstoffgehalt der Sternzellen bei toxischer (Tabelle 1) und bei hypoxämischer (Tabelle 2) Verfettung lassen auch erkennen, daß die Fälle ohne Leuchtstoffgehalt bei diesen degenerativen Verfettungen — verglichen mit der physiologischen — häufiger sind. Sie sind jedoch innerhalb dieser Verfettungstypen der Leberzellen so unregelmäßig verteilt, daß aus der Zusammenstellung keine Beziehungen zu bestimmten Verfettungsformen abgelesen werden können.

III. Besprechung.

Aus einer gemeinsamen Betrachtung der gewonnenen Befunde ergibt sich, daß Fett und Vitamin A-Gehalt in der Leber weitgehend parallel laufen, so daß man wohl annehmen kann, daß im allgemeinen der Stoffwechsel der Trägersubstanz Fett mit dem Stoffwechsel des Vitamins A in der Leber übereinstimmt. Von dieser Regel gibt es nur wenige Ausnahmen, deren Deutung aber nur auf Grund einer Besprechung der gewöhnlichen Fett- und Vitamin A-Befunde bzw. des Fett- und Vitamin A-Stoffwechsels versucht werden kann.

Zuerst ergibt sich, daß *alle Verfettungstypen Leuchtstoff enthalten können*. Auch die in dieser Untersuchung nicht eigens angeführte herdförmige Verfettung kann in wechselndem Ausmaße Leuchtstoff führen, genau so wie die ganz unregelmäßigen Verfettungsherde bei Umbau der

Leber verschieden reichlich Leuchtstoff enthalten können. Ob die Lipoidkomponente des Pigments eine Ausnahme bildet, ist weder im positiven noch im negativen Sinne entschieden. Während Fett ohne Leuchtstoff vorkommen kann und auch vorkommt, ist der Leuchtstoff in der Leber also weitgehend an Fette gebunden.

Die Untersuchung plötzlicher Todesfälle aus voller Gesundheit zeigte, daß das gemeinsame Vorkommen von Fett und Leuchtstoff als *physiologischer Zustand* angesehen werden muß. Es gibt demnach eine physiologische Leberzellverfettung und eine physiologische Sternzellverfettung, die beide Vitamin A in fluoreszierendem Zustand enthalten. Wenn nun die physiologische Leberzellverfettung nur ein vorübergehendes Zustandsbild nach einer Welle großen Fettangebotes ist, entsteht die Frage, ob auch die Sternzellverfettung nur eine Phase in einem rhythmischen Wechsel darstellt. Ich konnte bei physiologischer Leberzellverfettung stets auch Sternzellverfettung finden; Sternzellverfettung kommt aber auch ohne Leberzellverfettung vor. Daraus ist zu schließen, daß die Sternzellverfettung entweder keinen Phasenwechsel erfährt oder zumindest in der verfetteten Phase länger verweilt als die Verfettung der Leberzellen.

Für den *Fettstoffwechsel* der Leber nehmen wir an, daß das mit dem Blutstrom zugeführte Fett durch das eigentümlich gebaute Endothelrohr durchtritt und in die Leberzellen gelangt. Für eine besondere Mitwirkung der Sternzellen besteht kein Anhaltspunkt. In den Leberzellen wird das Fett entweder durch die lipolytischen Fermente verändert, also ganz abgebaut und kann wohl in einer oder der anderen Form wiederum in das Blut oder an die Galle abgegeben werden. Bei einer Schädigung der fermentativen Zelltätigkeit bleibt aber das Fett in Form von Tröpfchen liegen und verschwindet bei Erholung der Zellen offenbar auf den eben geschilderten Wegen wieder aus ihnen.

Für das *Vitamin A* bestehen — soweit wir es gestaltlich, d. h. fluoreszenzmikroskopisch verfolgen können — grundsätzlich dieselben Möglichkeiten, nämlich Übernahme durch die Leberzellen aus dem Blut und Verschwinden durch Abgabe an den Blutstrom, vielleicht auch die Galle. Allerdings scheinen die Sternzellen im Vitamin A-Haushalt der Leber eine bedeutungsvollere Rolle zu spielen als wir sie für den Fettstoffwechsel annehmen konnten. Die Sternzellen liegen tatsächlich rein räumlich betrachtet sozusagen auf halbem Wege zwischen dem Blutstrom und der Leberzelle demnach an einer Stelle, die für eine Vermittlerrolle günstig erscheint. (Daß Blut auch durch Lücken des Endothels zur Leberzelle unmittelbar dringen könnte, spielt dabei keine wesentliche Rolle.) Für diese Vermittlerrolle spricht auch die Tatsache, daß die Sternzellen den Leuchtstoff speichern wie es *Hirth* und *Wimmer* in Tierversuchen festgestellt haben. Die vorliegenden Untersuchungen gaben keinen Anlaß, an diesen Befunden zu zweifeln. Es ist nach allem

wohl denkbar, daß bei herabgesetztem Vitamingehalt des zugeführten Fettes normalerweise Vitamin A aus den speichernden Sternzellen an die in den Leberzellen auftretenden Fetttropfen abgegeben wird, das heißt diese sozusagen mit Vitamin A auf diesem Wege beladen werden.

V. Querner verlegte allerdings die *Synthese zum fluorescierenden Vitamin und dessen Speicherung in die Leberzelle selbst*, und zwar in ihre paraplasmatischen Fetteinschlüsse. An rohen Schnitten von menschlichen Lebern konnte die Frage nach dem Ort der Synthese zwar nicht entschieden werden, aber die gewonnenen Bilder sprechen entschieden gegen eine Speicherung des leuchtenden Vitamins A in den Leberzellen und für eine solche Speicherung in den Sternzellen; denn oft waren die Sternzellen in „normalen“ Lebern die einzigen Leuchtstoffträger oder bei weitem leuchtstoffreicher als die Leberzellen, die nur Leuchtstoff in kaum sichtbaren Teilchen (nebelartig) enthielten.

Nach dieser Besprechung der auf den gewöhnlichen Fett- und Vitamin A-Stoffwechsel bezüglichen Feststellungen können wir uns nun denjenigen Befunden zuwenden, die darauf schließen lassen, daß unter Umständen Fett- und Vitamin A-Gehalt bzw. Fett- und Vitamin A-Stoffwechsel in der Leber verschiedene Wege gehen.

Eine *Abweichung im Leuchtstoffgehalt im Sinne einer Verminderung* tritt nämlich bei denjenigen Verfettungstypen der Leberzellen auf, die ich unter dem Begriff der degenerativen Verfettungen zusammengefaßt habe: toxische, hypoxämische und herdförmige Verfettung. Die Verminderung trifft aber nur in einem Teil dieser Fälle zu, während ein anderer Teil so reichlich Leuchtstoff enthält, daß sich die degenerartige Verfettung in dieser Hinsicht nicht von der physiologischen unterscheidet.

Es entsteht die Frage, wie das Fehlen des Leuchtstoffes in einem Fetttropfen der Leberzelle zustande kommen kann. Können Fetttropfen (1.) von vornherein ohne Leuchtstoffgehalt in den Leberzellen entstanden sein oder müssen wir uns vorstellen, daß (2.) in den leuchtstofffreien Tropfen einmal der Leuchtstoff vorhanden war, aber später unter irgendwelchen, noch unbekannten Einflüssen schwand?

Fall 1 könnte bei fetthaltiger, aber vitaminfreier Nahrungszufuhr — das Fehlen im Körper gespeicherten Vitamins (Sternzellen) vorausgesetzt — eintreten. Daß aber das Auftreten von leuchtstofffreien Fetttropfen nicht allein von einer verminderten Zufuhr abhängen kann, zeigen die Bilder bei toxischer Verfettung, bei der gerade die acinus-periphere Zone frei von Leuchtstoff ist, obwohl sie an der Eintrittsstelle des Blutes in das Läppchen an der Zufuhr am reichsten teilhaben könnte, während weiter zentrumwärts gelegene Tröpfchen den Leuchtstoff enthalten. Es müssen sich demnach neben der Zufuhr durch das Blut noch andere Einflüsse geltend machen.

Für die zweite Möglichkeit spricht folgendes. Bei der toxischen Verfettung schreitet das Auftreten der Fetttropfen von der Peripherie zum Zentrum vor; die kleinsten Tropfen, die als die jüngsten am weitesten

zentral liegen, enthalten meist den Leuchtstoff, während in den größten am weitesten peripher liegenden (ältesten) Tropfen der Leuchtstoff fehlt. Es ist also mit zunehmendem „Alter“ des Fetttropfens der Leuchtstoff verlorengegangen. (Das Fehlen des Leuchtstoffes und die Größe der Fetttropfen laufen aber keineswegs immer parallel: breite großtropfige Verfettungen mit völlig erhaltenem Leuchtstoff und schmale kleintropfige ohne jeglichen Leuchtstoff kommen vor.)

Da wir diese Leberzellverfettung auf eine Schädigung der Leberzellen zurückführen, liegt es nahe, das abweichende Verhalten des Leuchtstoffes ebenfalls mit dieser Schädigung in Zusammenhang zu bringen. Denkbar ist, daß die Schädigung der Leberzellen entweder vorerst zu einer leuchtstoffführenden Verfettung und erst später zu Bildern mit leuchtstofffreien Fetttropfen führt; oder es verschiedene Schäden sind, die einmal leuchtstoffführende Verfettung, das andere Mal Verettung und Fehlen des Leuchtstoffes hervorrufen.

Wir sehen also, daß keine der eben erwähnten Möglichkeiten allein alle die verschiedenen Zustandsbilder, wie sie sich uns in den histologischen Schnitten darstellen, einwandfrei erklären kann. Die Tatsache des Auftretens von leuchtstofffreien Fetttropfen findet bei Berücksichtigung der Vorgänge lediglich an den Leberzellen keine einheitliche Erklärungsmöglichkeit. Danach liegt es nahe, den Angriffspunkt der Schädigung, die zu leuchtstofffreier degenerativer Verfettung führt nicht in der Leberzelle, sondern auf dem Zufuhrwege zu suchen.

Wenn wir uns auf den Standpunkt stellen, daß die Sternzellen eine Speicherfunktion ausüben und bei Bedarf den Leuchtstoff an die Fetttropfen der Leberzellen abgeben, ist zu untersuchen, ob hier in den *Sternzellen* nicht die *Ursache für das allfällige Fehlen des Leuchtstoffes in den Fetttropfen* der Leberzellen zu finden ist; der Leuchtstoffgehalt in den Leberzellen könnte — abgesehen vom Angebot — weitgehend von der Tätigkeit der Sternzellen abhängig sein. Die Frage wäre leichter zu beantworten, wenn sich bei der Untersuchung der Beziehungen zwischen Sternzellverfettung und Leuchtstoff auch Zusammenhänge zwischen bestimmten Krankheiten und dem Leuchtstoffgehalt ergeben hätten. Das war jedoch nicht der Fall. Aus vielen Fällen geht aber sicher hervor, daß die Sternzellen trotz Toxinämie Leuchtstoff führen können. Ob es sich in solchen Fällen lediglich um erhaltenes, schon vor dem Eintreten der Toxinämie gespeichertes Vitamin handelt (und eine Neuaufnahme nicht mehr möglich ist) oder ob die Toxinämie überhaupt keinen Einfluß auf den Vitaminstoffwechsel der Sternzellen ausübt, ist an Hand dieser Fälle nicht zu entscheiden. Neben solchen Fällen von infektiös-toxischen Erkrankungen mit Leuchtstoff in allen Sternzellen kamen aber auch andere Fälle vor — besonders von chronischen infektiös-toxischen Erkrankungen, z. B. Lungentuberkulose —, bei denen nur die Sternzellen im Zentrum der Läppchen Leuchtstoff führten,

nicht aber die in der Peripherie. Hier, bei länger dauernder Toxinämie scheinen die Folgen der Giftwirkung an den Sternzellen der Läppchenperipherie sichtbar geworden zu sein, während an den Sternzellen des Zentrums keine Zeichen einer Schädigung erkennbar wurden, offenbar weil sich die Toxinwirkung in der Peripherie erschöpfte. Es ist dies die gleiche Erklärung wie wir sie schon zur Deutung der Bilder bei peripherer (toxischer) Leberverfettung ohne Berücksichtigung des Vitamin Gehaltes herangezogen haben. Diese letztere Gruppe von Fällen zeigt, daß Toxine doch einen Einfluß auf den Leuchtstoffgehalt der Sternzellen nehmen können, indem sie offenbar die Sternzellen an der Aufnahme neuen Leuchtstoffes hindern.

Berücksichtigen wir also für die Erklärung des Auftretens von leuchtstofffreien Fetttropfen in den Leberzellen die verschiedenen besprochenen Möglichkeiten, nämlich

1. das Fehlen des Vitamins oder seiner Aufbaustoffe in der Blutzufuhr,
2. eine Schädigung der Sternzellen, nach der die Aufnahme des Vitamins unmöglich wird und

3. einen ständigen Schwund des Leuchtstoffes in länger bestehenden Fetttropfen der Leberzellen, der aber durch Leuchtstoffnachschub aus den Speichern, den Sternzellen, ausgeglichen werden kann,

so lassen sich die gewonnenen Bilder am zwanglosesten durch die Annahme erklären, daß bei ungestörtem Zusammenspiel die Sternzellen reichlich angebotenes Vitamin speichern und bei Bedarf an die Fetttropfen der Leberzellen abgeben, wo es unter physiologischen Bedingungen wohl zusammen mit der tragenden Fettsubstanz schwindet. Ist jedoch die Fettverarbeitung *krankhaft* verlangsamt, dann eilt der Leuchtstoffschwund sozusagen der Fettverarbeitung voraus und der Leuchtstoff wird offenbar durch neue Zufuhr ersetzt, solange nicht auch die Sternzellen geschädigt sind. Toxine zerstören in der Leber vorhandenes fluoreszierendes Vitamin wohl kaum, verhindern aber anscheinend durch Schädigung der Sternzellen dessen Aufbau oder Aufnahme und somit auch seine Vermittlung an die Leberzellen. Erst wenn in länger bestehenden Fetttropfen der Leberzellen der Leuchtstoff geschwunden und keine Zufuhr erfolgt ist, treffen wir im Schnitt leuchtstofffreie Fetttropfen an.

Bei *hypoxämischer Verfettung* sind zwar die Sternzellen nicht geschädigt, die Zufuhr des Leuchtstoffes oder seiner Baustoffe durch das Blut aber verlangsamt, so daß im Fetttropfen der Leberzelle der Leuchtstoff wohl schneller schwindet, als er — besonders nach Verbrauch des gespeicherten Leuchtstoffes — zugeführt werden kann.

Zusammenfassung.

Die Verfettungstypen der Leber wurden auf ihren Leuchtstoffgehalt (Vitamin A) untersucht. Die physiologische Leberverfettung erwies

sich stets als leuchtstoffhaltig, während bei degenerativer Verfettung der Leuchtstoffgehalt in wechselnder Stärke gefunden wurde. Bei toxischer, seltener bei hypoxämischer Verfettung kann innerhalb der verfetteten Zone eine topographisch verschiedene Leuchtstoffverteilung beobachtet werden.

Die gewonnenen Bilder bei degenerativer Verfettung lassen sich am ehesten dadurch erklären, daß ein ständiger Abbau des Leuchtstoffes in den Fetttropfen der Leberzellen infolge Schädigung der Sternzellen nicht durch neue Zufuhr aus diesen Speichern ausgeglichen wird.

Auf Grund der Leuchtstoffbefunde wird eine mäßige Verfettung der *Kupfferschen* Sternzellen als physiologisch angesprochen.

Als Nebentbefund ergab sich bei Beobachtung im ultravioletten Licht, daß die zentrale peribiliäre Verfettung das Pigmentlipoid des Lipofuscins darstellt.

Schrifttum.

Brusch u. Scalabrino: Z. exper. Med. **94**, 569 (1934). — *Hamperl*: Virchows Arch. **292**, 1 (1934). — *Hanser*: *Henke-Lubarschs* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. V, 1, S. 160. 1930. — *Hirth*: Verh. deutsch. anat. Ges. **1938**, 97. — *Querner*: Klin. Wschr. **1935** **11**, 1213. — *Rösle*: Verh. deutsch. path. Ges. **11**, 17, 334 (1904). — *Sachs*: Virchows Arch. **307**, 253 (1940). — *Schairer, Reichenberger, Gockel u. Patzelt*: Virchows Arch. **305**, 360 (1940). — *Schilling*: Zit. nach *Hanser*. — *Wimmer*: Verh. deutsch. anat. Ges. **1939**, 42.
