

Aus dem Pathologischen Institut der Humboldt-Universität Berlin,
dem Rudolf-Virchow-Haus der Charité (Direktor: Prof. Dr. L. H. KETTLER).

Experimentelle Untersuchungen über den Ablauf der Leberverfettung bei Hunger und Sauerstoffmangel*.

Von
IRMGARD SCHLICHT.

(Eingegangen am 10. November 1954.)

Wenn man Arbeiten der neueren Zeit über die Art und den Ort der Fettablagerungen in der Leber studiert, dann scheinen heute praktisch alle früher so lebhaft diskutierten Unklarheiten weitgehend beseitigt zu sein. So betrachtet ALTMANN die Pathogenese der zentralen, hypoxämisch bedingten Leberverfettung „durchaus als geklärt“, und SACHS gibt auf Grund von Untersuchungen eines größeren menschlichen Sektionsgutes eine klare Einteilung der Fettansammlung in der Leber nach ätiologischen und morphologischen Gesichtspunkten. Geht man aber diesen Fragen kritisch nach, wie es z. B. KETTLER anlässlich einer breiten Bearbeitung der „Parenchymsschädigungen der Leber“ getan hat, dann offenbart sich doch eine Reihe von Widersprüchen.

So wird beispielsweise nach dem Ergebnis zahlreicher Tierexperimente und RÖSSES Untersuchungen an der menschlichen Leber die zentrale Leberverfettung als eine kennzeichnende Folge der Hypoxämie allgemein anerkannt; SACHS geht sogar soweit, daß er *jede* zentrale perivaskuläre Fettablagerung als Folge einer mangelnden Sättigung des Blutes mit Sauerstoff ansieht. Dagegen soll nach W. FISCHER bei venöser Hyperämie nicht häufiger oder mehr Fett auftreten als in Fällen ohne solche; auch sah er bei Stauungszuständen sehr häufig eine Verfettung der äußeren Läppchenzone. Weiter hören wir von *einzelnen* Tierexperimenten, in denen nach Sauerstoffmangel *peripherie* Verfettungen auftraten (v. SCHRÖTTER, ROSIN).

Andererseits wurde mehrfach auf Befunde zentraler Leberverfettung aufmerksam gemacht, für deren Entstehung die Hypoxämie als Ursache von den betreffenden Autoren nicht angeschuldigt wurde. So fiel PREISSNER das gehäufte Vorkommen zentraler Leberverfettung bei Infektionskrankheiten auf, und W. FISCHER beobachtete sie bei infektiösen Erkrankungen fast genau so häufig wie peripherie Verfettungsbilder. KRAUSS fand bei chronischen Hirndrucksteigerungen im großen Teil der Fälle eine zentrale Leberverfettung, seiner Meinung nach als Folge einer Störung im Hypophysen-Zwischenhirnsystem. HOFBAUER betrachtete die zentrale Leberverfettung als zur „Schwangerschaftsleber“ gehörig, ähnlich wie dieses von MIOTTI und MILOT in Tierexperimenten beobachtet wurde. DIETEL untersuchte die Leber von 16 schwangeren Frauen biotisch und fand 7mal eine zentrale Verfettung, *nie* jedoch eine peripherie. Bei Tieren finden sich zentrale Fettablagerungen nach OVERBECK physiologisch bei Carnivoren, zum Teil auch bei Mäusen. PFUHL sah bei säugenden Katzen zentrale Leberverfettung. Leider

* Auszugsweise vorgetragen auf der Tagung der Medizinisch-wissenschaftlichen Gesellschaft für theoretische Medizin in Jena am 24. 4. 54.

bedienten sich die meisten der Untersucher bei der Protokollierung nicht der HELLYSchen Einteilung (d. h., es blieb die intracelluläre Lokalisation unberücksichtigt). Deshalb scheint die SACHSSche Annahme, daß nur die *perivasculär* zentrale Leberverfettung hypoxämisch bedingt sei, nicht ohne weiteres annehmbar.

Unsere Untersuchungen wurden besonders durch einen Punkt angeregt, der bei zahlreichen vorliegenden Arbeiten über die durch Sauerstoffmangel bedingte Leberverfettung wenig oder gar nicht beachtet wurde: Das ist der bei Unterdruckexperimenten gleichzeitig bestehende Hungerzustand; denn die Tiere zeigen regelmäßig starke Freßunlust. Allein ULRICH wandte diesem Umstand Aufmerksamkeit zu: Er gibt an, daß die Leberverfettung im Hunger wesentlich geringer als im Unterdruckexperiment auftritt, ferner daß es sich beim Hunger nur um *periphera* Typen handelt. Dieses an Meerschweinchen gewonnene Ergebnis erschien uns nicht befriedigend, da er seinen Hungertieren täglich eine kleine Menge Grünfutter zuführte, so daß seinen Untersuchungen nur ein mehr relativer Hungerzustand zugrunde lag. Wir glauben aber beobachtet zu haben, daß es sich bei Tieren im Unterdruckexperiment dann stets um einen akuten, also absoluten Hungerzustand handelt, wenn der Sauerstoffmangel hochgradig ist und nur kurz unterbrochen wird. Außerdem fanden wir bei solchen Tieren den Magen oft noch nach mehreren Tagen mit Speisebrei angefüllt: Die Verdauung sistiert also bei höheren Graden des Unterdruckes. Im übrigen untersuchte ULRICH nur die Verfettungszustände nach 48stündigem Hunger, wogegen die Verhältnisse während der ersten 2 Tage unberücksichtigt blieben.

Bezüglich des Verhaltens der Leber bei *Hunger* im Tierexperiment verfügen wir über Untersuchungen von MORPURGO (1889), STATKEWITSCH (1894), HABAS (1897), TRAINA (1904), CESÀ-BIANCHI (1909), SALVIOLI und SACCHETTO (1922), WOLFF (1924), sowie jüngeren Datums von LACAROVICH-HREBELJANOVICH (1935), ULRICH (1938) und GÜLZOW (1949) u. a.

Doch sind die Angaben sehr unterschiedlich. Die Tatsache der im Hungerzustand auftretenden Organverfettungen wird allerdings von der Mehrzahl der Untersucher anerkannt; selbst bei chronischen Hungerzuständen, die von uns nur am Rande diskutiert werden. So beobachtete STATKEWITSCH nach einem Verlust von 20—25% des Körpergewichtes „fettige Degeneration“ der Leber. WOLFF stellte bei Mäusen und Meerschweinchen nach verschieden lange dauerndem akutem, chronischem und intermittierendem Hunger Fettablagerungen wechselnder Quantität und Lokalisation fest, so z. B. nach 24stündigem Hunger bei 4 gutgenährten Mäusen eine diffuse Leberverfettung, bei 3 schlechtgenährten dagegen eine Einzelzellverfettung. (Er selbst nannte die einzeln verfetteten Leberepithelien „Speicherzellen“.) LÖFFLER und NORDMANN konnten nach 2 Hungertagen keine Vermehrung des Fettgehaltes feststellen. LACAROVICH-HREBELJANOVICH fand in Leber und Herz der hungernden Ratte einen wechselnden Leberfettgehalt mit Maximum am 5. und 9. Hungertag bei vorwiegend peripheren und, wenn wir sie richtig verstehen, perivasculären Fettablagerungen; am 16. Hungertag, in einigen Schnitten kaum, in anderen zentral oder peripher abgelagertes Fett. ULRICH fand nach täglicher geringer Grünfütterung bei 24 Meerschweinchen

oberhalb 26 % Gewichtsverlust, d. h. nach 5 und mehr Hungertagen kaum Fettablagerungen, nur bei einigen geringgradige Sternzellenverfettungen; unterhalb 26 % Gewichtsverlust, also in den früheren Hungertagen geringgradige periphere Verfettungen. Schließlich stellte OVERBECK bei 6 weißen Mäusen eine Erhöhung des histologisch nachweisbaren Fettgehaltes nach 24 bzw. 36stündigem Hunger in Form einer diffusen perivasculären Verfettung fest. Nach 48 Std war die Fettmenge etwas abgesunken (1 Fall), um nach 58 Std wieder erheblich anzusteigen; am 3. Tage nur noch Spuren von Fett. GÜLZOW beobachtete bei verhungerten Hunden schwere Fettleberen.

Wir sehen also eine Fülle der verschiedenartigsten Befunde, denen noch einige bemerkenswerte Ergebnisse von physiologischer Seite angereiht seien: Bei GEELMUYDEN finden sich Zitate, nach denen der chemische Nachweis der Vermehrung des Fettes in der Leber von hungernden Tieren erbracht worden ist. ELIAS und TAUBENHAUS stellten bei hungernden Meerschweinchen nach 3tägigem Hunger eine beträchtliche Vermehrung des Fettgehaltes in der Leber fest, bei Mäusen hingegen nur eine geringe Zunahme des Neutralfettes. Diese Befunde sind um so interessanter, als doch zwischen chemisch und histologisch nachgewiesenem Fettgehalt unter Umständen erhebliche Diskrepanzen bestehen sollen. Eingehende, vor allem chemische Untersuchungen über den Fett- und Lipoidegehalt der Mäuseleber beim Hunger verdanken wir HODGE, MACLACHLAN, BLOOR, STONEBURG, OLESON und WHITEHEAD. Wir werden noch einmal darauf zurückkommen.

Die Ursache der Hungerverfettung der Leber wird in der Mobilisation der peripheren Fettdepots beim Hunger im Zusammenhang mit der zentralen Stellung der Leber im Stoffwechsel gesehen (ELIAS und TAUBENHAUS, GEELMUYDEN, JUNKERSDORF, UEHLINGER). SCHULZ erbrachte schon im Jahre 1897 den Beweis der Vermehrung des Blutfettgehaltes beim Hunger im Tierexperiment. WOLFF erblickt in der Hungerverfettung der Leber prinzipiell den gleichen Vorgang wie bei der im Gefolge der Verdauung auftretenden Verfettung. Im Hunger ernährt sich ja der Organismus vorwiegend von Fett, und bei einseitiger Fütterung mit Fett entwickelt sich innerhalb von 24 Std bei Mäusen ebenfalls eine hochgradige Fettleber, wovon wir uns selbst überzeugt haben. Es sei übrigens erwähnt, daß die Hungerleberverfettung im Tierexperiment durch die lipotrope Substanz Cholin nicht verhindert werden kann. (Unveröffentlichte Untersuchungen von KETTLER und KIETZMANN.)

Über den Fettgehalt der chronischen Hungerleber beim *Menschen* liegen aus der Zeit nach dem 1. und 2. Weltkrieg zahlreiche Untersuchungen vor. So vermißten BETTINGER, LUBARSCH und OVERZIER Fettablagerungen. LUBARSCH und RÖSSLE nennen lediglich Sternzellenverfettungen. Demgegenüber ist nach UEHLINGER die Fettanhäufung in der Leber ein Kennzeichen des schweren Hungerschadens, insbesondere der Eiweißmangelernährung, und KALK sprach jüngst auf Grund klinischer Beobachtungen die Vermutung aus, daß die Mangelernährung über eine Fettleber zur Cirrhose führen kann.

Die Untersuchungen über *sauerstoffmangelbedingte Leberverfettung* werden bei ALTMANN eingehend diskutiert (LEWINSTEIN 1897, LAUBENDER 1925, BALÓ 1928, v. ZALKA 1931, LUFT 1937, ULRICH 1938). Wir beschränken uns deshalb auf die für unsere Fragestellung wesentliche

Tatsache, daß von einzelnen Untersuchern (v. SCHRÖTTER, ROSIN) bei wenigen Tieren auch eindeutig *peripherie* Fettablagerungen bei O₂-Mangel verzeichnet wurden.

Nachdem wir gesehen hatten, daß die beiden pathogenetischen Faktoren Hunger und Hypoxämie in der Leber so verschiedenartige Verfettungszustände hervorrufen können, schien es uns notwendig, ihren *kontinuierlichen Verlauf* unter den genannten Bedingungen an einem größeren Material zu prüfen einmal, weil uns die Rolle des bei Unterdruckexperimenten gleichzeitig bestehenden Hungers noch nicht genügend geklärt schien, zum anderen, weil sich in der Literatur betreffs der Deutung verschiedener Verfettungsformen der Leber widersprechende Angaben finden. Endlich ist auch bei einem großen Teil der oben angeführten Arbeiten die Verfettung nicht der eigentliche Gegenstand der Untersuchungen gewesen, so daß zur Beantwortung der Frage gerade nach dem *Ablauf* dieser Prozesse kein genügend großes Material vorzuliegen schien.

Eigene Versuche.

Als Versuchstiere verwendeten wir weiße Mäuse aus dem Grunde, weil Kaninchen und vor allem Meerschweinchen auf Sauerstoffmangel leicht mit Nekrosen reagieren, während wir uns ausschließlich mit Verfettungszuständen beschäftigen wollten. Auch stören bei Kaninchen die häufig spontan auftretenden Sternzellenverfettungen. Zur Untersuchung gelangten ausschließlich männliche Tiere, um den eventuellen Einfluß einer Schwangerschaft von vornherein auszuschließen.

Nach Ablauf der vorgesehenen Versuchsdauer wurden die Tiere durch Dekapitation getötet, zum Teil wurde bei den Hungerversuchen der Spontantod abgewartet. Die Sektion erfolgte stets sogleich nach dem Tode. Die in Formol fixierten Organe wurden mit Sudan III-Hämatoxylin sowie Hämatoxylin-Eosin am Gefrierschnitt gefärbt. Auf Fettdifferenzierungsmethoden etwa nach SMITH-DIETRICH oder die Färbung mit Nilblausulfat verzichteten wir, da sie keine genügende Spezifität besitzen (KAUFMANN und LEHMANN, HERMSTEIN). Die Ernährung der Tiere vor dem Versuch bestand aus Hafer, Brot, Milch und Wasser, zeitweilig auch aus einer höherwertigen Nahrung: einem Gemisch aus Hafer, Hirse, Spitzsamen und Garnelen. Wir sahen aber danach keine abweichenden Untersuchungsergebnisse.

Wir unterschieden bei der Auswertung unserer Befunde hinsichtlich der Fettmenge leichte Verfettungen als 1., schwere als 4., dazwischen abgestuft 2. und 3. Grades. Derartige Aussagen sind natürlich weitgehend dem subjektiven Ermessen des Untersuchers unterworfen; doch ist die Fehlergrenze dann gering anzuschlagen, wenn wie bei uns stets nur ein einziger Beobachter beurteilt. Für die Lokalisation des Fettes bedienten wir uns der HELLYSchen Einteilung.

Über unsere an 20 männlichen, zu verschiedenen Tageszeiten durch Dekapitation getöteten *Kontrolltieren* gewonnenen Ergebnisse berichten

wir zunächst. Bei 11 Mäusen fanden wir nur Spuren von Fett, bei 7 weiteren leichte Verfettungsgrade und bei den übrigen beiden mittelgradige Verfettungen (2. Grades). Dem Typ nach handelte es sich dabei vorwiegend (11 Tiere) um Einzelzellverfettungen, d. h. einzelne unregelmäßig im Läppchen verstreute, stark verfettete Leberepithelien, die von histologisch fettfreien Zellen umgeben werden. Dieser Typ wurde von SACHS als physiologisch betrachtet. Bei seinen Befunden am Menschen handelte es sich lediglich um grobtropfige, bei unseren Tieren dagegen um feintropfige Einzelzellverfettungen. Bei den übrigen Mäusen fanden sich 2mal periphere Verfettungen, 2mal gleichzeitig zentrale und intermediäre in verschiedenen Läppchen und 2 diffuse Verfettungsbilder. Bei 2 Tieren war die Fettverteilung uncharakteristisch. Einmal war das Fett vorwiegend zentral abgelagert. Bei Einzelzellverfettung kommt fast immer nur spurenweise Fett in der Leber vor. Bezuglich der HELLYSchen Einteilung fanden sich nur diffusocelluläre und vereinzelt schwer einzuordnende Formen. Soweit es unser Material zuläßt, kann der von HOLMGREN beschriebene 24 Std-Rhythmus des Leberfettgehaltes bei Mäusen nicht bestätigt werden.

Den Verlauf der *Hungerverfettung* beschreiben wir an Hand von 139 Experimenten mit 160 Befunden (einschließlich von 21 Probeexcisionen). Die Versuchsdauer betrug 3—169 Stunden.

Die Tiere befanden sich während des Versuches einzeln in gut durchlüfteten Gläsern, welche ihnen reichlich Bewegungsfreiheit ließen. Sie erhielten weder Futter noch Wasser. Die Versuche wurden während aller Jahreszeiten und zu den verschiedensten Tageszeiten angesetzt. Besondere Aufmerksamkeit verwendeten wir auf die Temperatur des Versuchsräumes, da wir die Beobachtung gemacht hatten, daß die Tiere in kühler Umgebung wesentlich schneller eingingen. Wir konnten unsere Mäuse *bis zu 7 Tagen* ohne jegliche Nahrungsaufnahme halten und glauben, den Grund für die viel längere Überlebensdauer unserer Tiere gegenüber den Angaben der Literatur zum Teil in der genügend hohen Temperatur des Versuchsräumes von etwa 24° zu sehen. Allerdings darf diese keinesfalls weit überschritten werden, da nach den Untersuchungen HETTS bei höheren Wärmegraden bereits eine Leberverfettung auftreten kann. Wir hielten die Mäuse in gut durchwärmten Räumen und gruppierten die Gläser um einen kleinen Heizkörper; die Tiere wählten sich ihren Platz meistens an der wärmsten Stelle.

Um den Verlauf der Hungerverfettung an *einem* Tier zu studieren, bedienten wir uns der schon von WOLFF geübten Probeexcision aus der Leber. Die Operation erfolgt an der leicht äthernarkotisierten Maus unter weitgehend sterilen Käutelen und dauert etwa 5 min. WOLFF konnte nach Äthernarkosen *allein* keine Leberverfettung bei Mäusen beobachten, wovon wir uns in entsprechenden Kontrollversuchen auch überzeugten. Auch der schonend ausgeführte Eingriff als solcher ruft, wie die Ergebnisse WOLFFS und die unsrigen zeigen, *keine* Verfettungen hervor und greift nicht in den Ablauf der Hungerverfettung ein.

Allerdings sahen wir bei der Überprüfung der Frage nach dem Einfluß einer *Leberzerrung* mehrere Male 7—8 Std nach dem Eingriff bei nicht hungernden Mäusen eine stärkere Leberverfettung auftreten. Wir hatten dabei die Leber mit stoffumwickelten Pinzetten 1—2 min stark gezerrt, ohne jedoch Verletzungen zu setzen. Es wäre lohnend, hierüber weitere Untersuchungen anzustellen.

Nach Einsetzen absoluten Hungers verfettet die Mäuseleber innerhalb weniger Stunden, wobei der Höhepunkt nach 10—30 Std (im Durchschnitt nach 22—24 Std) erreicht wird. Der Beginn der Verfettung erfolgt schon frühzeitig; bereits nach 4 Std finden wir Fettmengen, die deutlich oberhalb des Physiologischen liegen. Man sieht während der Ausbildung der Verfettung vorwiegend diffuse und periphere Typen sowie besonders in den ersten 12 Std perivasculäre Ablagerungen. Auffallend ist in den ersten 24 Std gar nicht selten eine zentrale, auch perivasculäre Lokalisation. Nach 24 Std findet man schon vereinzelt intermediäre Typen, zum Teil kombiniert mit anderen. Unter Kombinationen verstehen wir, daß z. B. in einem Läppchen eine zentrale Verfettung vorliegt, während in einem anderen Läppchen derselben Leber eine periphere gefunden wird. Das kommt auch beim Menschen vor (W. FISCHER).

Innerhalb der nächsten 24 Std tritt nunmehr ein *Abfall der histologisch nachweisbaren Fettmenge bis auf Null* ein. Das ist ein Zustand, den wir bei den Kontrolltieren niemals gesehen haben. Während dieses Abfalles können wir zwar alle Verfettungstypen finden. Auffallend ist aber das ausschließliche Vorkommen von intermediären und zentralen Fettablagerungen bei schon erheblich abgesunkenem Fettgehalt der Leber, ferner das Auftreten der Einzelzellverfettung, vor allem dann, wenn sich überhaupt nur noch Spuren von Fett in der Leber finden. Wiederum zeigten viele der untersuchten Lebern Kombinationen zweier Typen. Histologische Fettfreiheit (bei 15 Tieren in diesem Zeitabschnitt beobachtet, davon 12 mit relativ hohem Anfangsgewicht) der Leber wird um 42—52 Std, größtenteils 46—48 Std nach Beginn des Hungers erreicht. Während dieser Zeit in Stichproben entnommene Probeexcisionen aus der Haut, allerdings nur bei Tieren mit nicht zu niedrigem Anfangsgewicht, ergeben dort oft noch reichliche Fettmengen. Während des Abfalles der Leberverfettung haben wir perivasculäre Ablagerungen nicht mehr gesehen, ein Verhalten, das sich auch im weiteren Verlauf nicht mehr änderte. Es wurden vielmehr in späteren Stadien nur noch diffus-celluläre Formen gefunden. Bei der bisherigen Beschreibung handelt es sich um Befunde von Mäusen der verschiedensten Gewichte.

Untersucht man nun die Lebern von Tieren nach einer 60—80 Std währenden Hungerperiode, so findet man *erneut ins Auge fallende Verfettungen*. Dabei handelt es sich größtenteils um leichte bis mittlere Grade, während schwerere Verfettungszustände die Ausnahme bilden. Ebenso sehen wir periphere und diffuse Ablagerungen nur noch ausnahmsweise. Dagegen handelt es sich vorwiegend um Lebern mit Einzelzellverfettungen. Auch bei Verfettungen mittleren Grades ist dieser Typ häufig ausgeprägt. Weiterhin kommen zentrale und intermediäre Ablagerungen vor. Die Kombination zweier Typen wurde

auch in dieser Periode beobachtet. Als neues Bild in diesem Zeitabschnitt erscheinen *Sternzellenverfettungen*, zum Teil mit Einzelzellverfettungen vergesellschaftet. In diesen Lebern ist der Fettgehalt im ganzen zwar sehr gering, aber immerhin noch nachweisbar.

Jedoch finden wir auch in dieser Phase einen kleineren Prozentsatz von Tieren mit histologisch völlig fettfreien Lebern. Dabei handelt es sich aber zum großen Teil um spontan gestorbene Tiere, die dem Hunger relativ frühzeitig erlegen sind. Für wesentlich halten wir es dabei, daß sich die Tiere dieser Gruppe durch ihr *niedriges Anfangsgewicht*, d. h. *etwa* unter 15 g bzw. *Endgewicht* auszeichnen: Man muß deshalb annehmen, daß ein 2. Anstieg des Fettgehaltes in der Leber wegen der frühzeitig entleerten peripheren Fettdepots nicht mehr oder in nur geringem Ausmaß erfolgen konnte. Der 1. Fettanstieg ist dagegen weitgehend unabhängig vom Anfangsgewicht der Tiere. Drei Tiere, die nach 73 bzw. 80 Std trotz ausreichenden Anfangsgewichtes histologisch fettfreie Lebern zeigten, geben Anlaß zu der Frage, ob in diesem Zeitabschnitt eventuell ein zweites Mal das Absinken des Fettgehaltes bis auf Null mit darauffolgendem Wiederanstieg stattfindet.

Durch das Verfahren der Probeexcision wurde der *Wechsel* in der Lokalisation der Verfettung bei 12 Tieren erwiesen. So fand sich bei einer Maus nach 41stündigem Hunger in der Probeexcision eine periphere Verfettung 2. Grades, nach weiteren 24 Std Hunger eine Kombination intermediärer und Einzelzellverfettung 1. Grades. Weiterhin ist besonders bei 3 Tieren mit Deutlichkeit der *Wiederanstieg* des Fettgehaltes zu ersehen. Ob die Tiere zum Zeitpunkt der Probeexcision das Stadium der Fettfreiheit noch vor sich oder aber bereits hinter sich hatten, können wir natürlich morphologisch nicht beurteilen. Daß wir bei unseren doch in größerer Zahl (21) durchgeföhrten Probeexcisionen die Zunahme der Verfettung nicht häufiger beobachten konnten, liegt daran, daß die Zeitspanne einer Ab- oder Zunahme des Fettgehaltes bei den einzelnen Tieren doch recht unterschiedlich sein kann. Es ist also mehr oder weniger vom Zufall abhängig, ob man den richtigen Zeitpunkt zur Probeexcision und Dekapitation wählt. Während des zuletzt besprochenen Zeitabschnittes entnommene Probeexcisionen aus der Haut zeigen dort oft noch reichliche Fettmengen.

Im weiteren Verlauf finden wir, von wenigen Ausnahmefällen abgesehen, nur noch Spuren von Fett in der Leber, und zwar in Form der Einzelzellverfettung, der Sternzellenverfettung oder der Kombination beider. Die verfetteten Leberepithelien oder KUPFFERSCHEN Sternzellen liegen dabei innerhalb des Leberläppchens unregelmäßig verstreut und lassen keine gesetzmäßige Lagerung erkennen.

Bezüglich des Fettgehaltes ist der Endzustand der Verhungerung die Fettfreiheit. Man muß diese Feststellung nur mit der Einschränkung

machen, daß viele Tiere bereits vor Erreichen dieses Zustandes verenden. Das trifft besonders für die gutgenährten zu, bei welchen der Fettvorrat noch nicht so schnell erschöpft ist.

Die von anderen bereits beschriebene Atrophie der Leberzellen sowie das gehäufte Vorkommen von zweikernigen Leberepithelien und die Hyperämie des Organs konnten wir in fortgeschrittenen Hungerstadien ebenfalls feststellen. Als einen Befund, der unseres Wissens beim *absoluten Hunger* noch nicht bekannt ist, stellten wir das Auftreten von *Nekrosen* am Ende der Verhungerung fest. Wir sahen sie in allen Stadien bei 8 verhungerten oder kurz vor dem Hungertod dekapitierter Mäusen. In den ausgeprägtesten Fällen handelte es sich dabei um massive zentrale Läppchennekrosen. Die Beschreibung der Einzelheiten liegt aber nicht im Rahmen dieses Themas.

Bei einem großen Teil der Fälle wurden auch Herz und Nieren auf ihren Fettgehalt untersucht. Eine Parallelität zu den Befunden in der Leber konnten wir nicht feststellen. Meistens war der Fettgehalt in diesen Organen wesentlich geringer.

Eine überzeugende kurvenmäßige Darstellung des beschriebenen Ablaufes der Hunnergervfettung ist aus technischen Gründen im Druck nicht möglich, wie auch der Abdruck einer tabellarischen Zusammenstellung aller Versuchsprotokolle wegen der Vielzahl der Untersuchungen. Die letztere kann vom Verfasser zur Einsichtnahme angefordert werden.

Zur Erzielung des *Sauerstoffmangels* bedienten wir uns des Unterdruckexperimentes.

Wir verwendeten dazu einen Exsiccator von 16 Liter Inhalt, der täglich 2 mal kurz unter normalen Luftdruck gesetzt und dadurch gelüftet wurde. Da die Tiere in halber Höhe auf einer durchlöcherten Platte saßen, ist eine nennenswerte Anreicherung von CO_2 auszuschließen. Wir hatten das Bestreben, die Tiere unter maximal hohem Sauerstoffmangel zu halten, da ja Mäuse Sauerstoffmangel gegenüber relativ unempfindlich sind. Der Unterdruck betrug 270—140 mm Hg (gemessen mit einem Quecksilbermanometer) und wurde dem Verhalten der Tiere angepaßt. Der Anfangsdruck lag bei 270—240 mm Hg und wurde im Verlauf der nächsten 5—10 Std auf niedrigere Werte gesenkt. Während des Versuches erhielten die Tiere keine Nahrung, da sie diese doch nicht angerührt hätten. Verwertet wurden ausschließlich durch Dekapitation getötete Tiere. Während des Versuches verhielten sich die Mäuse gewöhnlich ruhig und waren dyspnoisch. Krämpfe wurden im allgemeinen nicht beobachtet. Die Versuchsdauer betrug 2—154 Std.

Es wurden 44 Tiere untersucht. *Der Anstieg der histologisch nachweisbaren Fettmenge in der Leber unter hohem Sauerstoffmangel und absolutem Hunger erfolgt ebenfalls innerhalb weniger Stunden sehr häufig unter dem Bilde der intermediären Verfettung.* Außerdem wurden zentrale, diffuse und periphere Typen oder Kombinationen beobachtet. Die Vermehrung der Fettmenge bis zu höheren Graden geht aber bei den einzelnen Tieren scheinbar verschieden schnell vor sich. Sie kann bereits

nach 6 Std ihren Höhepunkt erreicht haben, aber bei anderen Tieren wahrscheinlich erst nach 3 Tagen voll ausgebildet sein. Für die bei ausschließlichem Hunger nach etwa 48 Std eintretende Abnahme des Fettgehaltes und den Wiederanstieg desselben haben wir beim Unterdruck *keinen* Anhalt gefunden. Auch der für den Verlauf der Hungerverfettung charakteristische Wechsel der Verfettungstypen wurde nicht beobachtet. Auffällig ist das Vorhandensein *peripherer* und *intermediärer* Fettablagerungen noch am 4. und 5. Tage extremen Sauerstoffmangels. Am 6. und 7. Tage fanden wir nur zentrale Verfettungen. Ein Absinken der Fettmenge nach länger dauerndem Unterdruck wurde nicht beobachtet. Perivasculäre Typen beherrschen das Bild. Erst 3 Tage nach Beginn des Sauerstoffmangels erkennt man diffusocelluläre Typen mit Regelmäßigkeit. Im einzelnen fanden wir bei den 44 Tieren 11mal zentrale, 7mal peripher, 7mal intermediär, 6mal diffuse und 2 Einzelzellverfettungen, außerdem 10mal Kombinationen zweier, sogar dreier Typen. Einmal war die Fettverteilung uncharakteristisch. Folgende Kombinationen wurden beobachtet: 3mal intermediär und diffuse, 2mal peripher und zentrale, 3mal peripher und intermediär, 1mal diffuse und fleckförmige, 1mal diffuse und Einzelzellverfettung. Die letztere zeigte sich als 3. Typ noch bei 2 anderen der kombiniert verfetteten Lebern. Nekrosen sahen wir bei keinem der Tiere, dagegen häufig die bekannte vacuolige Umwandlung als Beweis für stärkere, mit Sauerstoffmangel einhergehende Kreislaufstörungen.

Der Gewichtsverlust der Mäuse in dieser Versuchsreihe war wesentlich geringer als in der ersten. Die gleichzeitige Untersuchung von Herz und Nieren ergab einen geringeren oder gar keinen Fettgehalt in diesen Organen.

Bei einzelnen Tieren beider Versuchsreihen fanden wir das Fett in der Leber im ganzen ungleichmäßig verteilt. Grobtropfige Fetteinlagerungen wurden kaum beobachtet, es handelte sich vielmehr in den weitaus meisten Fällen um feintropfige Ablagerungen.

Diskussion.

Wie es unsere Untersuchungen ergeben haben, können die in der Literatur so divergierenden Befunde über die Leberverfettung beim absoluten Hunger zum großen Teil zur Deckung gebracht werden, wenn man nicht nur einzelne Zustandsbilder herausgreift, sondern sich den *kontinuierlichen Ablauf dieses Vorganges* vor Augen hält. Dieser ist insofern verhältnismäßig kompliziert, als es sich nicht um eine einfache Infiltration handelt, die nach Erschöpfung der peripheren Fettdepots abklingt. Es ergibt sich vielmehr ein *wellenförmiger Verlauf der Kurve des histologisch nachweisbaren Fettgehaltes*: In den ersten Stunden stark ansteigend, ver-

schwindet er nach 2 Tagen völlig, um danach noch einmal zuzunehmen. *Zum anderen fällt ein Wechsel der Verfettungstypen auf.* Unsere Befunde stehen insofern im Einklang mit LÖFFLER und NORDMANN, als diese nach 2tägigem Hunger in der Leber ihrer Versuchsmäuse ebenfalls kein oder kaum Fett nachweisen konnten. Ohne Kenntnis anderer Stadien schlossen sie daraus, daß die Verfettung nicht zum Bilde der Hungerleber gehöre. Die eingehenden chemischen Untersuchungen von HODGE, MACHLACHLAN, BLOOR, STONEBURG, OLESON und WHITEHEAD zeigen deutlich, daß bei weißen Mäusen in den ersten Hungertagen eine erhebliche Zunahme der Neutralfette und Lipoide in der Leber vor sich geht. Weiterhin wird aus ihren Tabellen ein ähnlich wellenförmiger Verlauf der Kurve des Fettgehaltes deutlich mit den niedrigsten Werten nach etwa 3 Tagen. Die erwähnten Autoren fanden allerdings die Leber ihrer Tiere nie *völlig* fettfrei, weder histologisch noch chemisch. Leider ist in ihrer Arbeit die Versuchsdauer in Tagen und nicht in Stunden angegeben, so daß wir keine Handhabe zu einem exakten Vergleich mit unseren Ergebnissen haben. Vielleicht spielen auch nicht ohne weiteres zu erfassende Einflüsse wie etwa Rasse, Ernährung vor dem Versuch, Klima usw. eine gewisse Rolle. Die Tatsache, daß wir bei insgesamt 12 Tieren trotz relativ hohen Anfangsgewichtes nach etwa 2tägigem Hunger in der Leber auch nicht eine Spur von Fett nachweisen konnten, während in späteren Stadien wieder regelmäßig Fett gefunden wurde (von wenigen begründeten Ausnahmen abgesehen), läßt aber keinen Zweifel an unserer Auffassung zu. Übrigens fanden übereinstimmend mit unseren Ergebnissen ELIAS und TAUBENHAUS nach 3tägigem Hunger eine geringe Zunahme des Neutralfettes. — Für die Abnahme des Fettgehaltes bis auf Null nach etwa 48 Std können wir heute noch keine Erklärung geben: Der rasche Anstieg und die darauf folgende histologische Fettfreiheit, die ja auch beim Menschen einen unphysiologischen Zustand darstellt, lassen an eine *hormonale* Beeinflussung dieses Prozesses denken. Von besonderem Interesse scheint uns ferner der beschriebene *Wechsel* der Verfettungstypen beim Hunger. Leider können wir auch hierfür vorläufig keine Ursache ermitteln.

Zur Frage der verschiedenen Lokalisationen der Leberverfettung erscheint uns die Feststellung wesentlich zu sein, daß das Leberläppchen im Tierexperiment nicht nur, wie bisher angenommen, auf Sauerstoffmangel mit einer *zentralen, sondern auch mit einer peripheren oder intermediären Verfettung reagieren kann.* Das läßt sich, wie erwiesen, nicht damit erklären, daß neben dem Sauerstoffmangel in unseren Versuchen gleichzeitig ein Hungerzustand vorlag (wie übrigens auch bei den meisten anderen Autoren). Das Bild der zentralen, insbesondere auch perivasculären Leberverfettung gehört ja durchaus auch zu den Folgen des Hungers, wie wir geschen haben. Es ergibt sich also, daß

nicht jede zentrale perivasculäre Leberverfettung hypoxämisch bedingt sein muß, sondern zumindest bei der Maus auch Hungerfolge sein kann. Daß im Tierexperiment der Vorgang der hypoxämischen Verfettung eventuell durch den gleichzeitig bestehenden Hungerzustand überlagert und beeinflußt werden kann, soll deswegen nicht bestritten werden. Tatsache bleibt aber, daß trotz extremen Sauerstoffmangels das Läppchenzentrum fettfrei sein kann, während Peripherie oder Intermediärzone stärkstens infiltriert sind. Letztere ist übrigens im Gegensatz zum Sauerstoffmangel in den frühen Stadien des Hungers nie verfettet gefunden worden. Wenn SACHS beim *Menschen* als Folge der Hypoxämie nur zentrale Verfettungsbilder gefunden hat, so können unsere, vor allem die *Pathogenese* verschiedener Lokalisationsformen betreffende Erörterungen hierdurch nicht überflüssig gemacht werden. Wir möchten in diesem Zusammenhang vielmehr die Frage stellen, ob die direkte, zur hypoxämischen Leberverfettung führende Ursache außer dem lokalen Sauerstoffmangel nicht auch das vermehrte Angebot von Fett darstellt, wenn wir uns an die schon länger zurückliegende Feststellung GRIFFELS erinnern, daß bei der Hypoxämie die Hyperlipämie noch wesentlich höher ist als beim Hunger. Weiter sehen wir am Beispiel des Ablaufes der Leberverfettung beim Hunger, daß bei vermehrtem Angebot von Fett aus dem Blut die Ablagerung desselben nicht unbedingt bevorzugt in der Peripherie erfolgen muß, wie es nach der klassischen Theorie eigentlich zu erwarten wäre. Sehen wir doch in fortgeschrittenen Stadien des Hungers bei größerem Fettgehalt abgesehen von Einzelzellverfettungen vorwiegend zentrale oder intermediäre Ablagerungen. Daß die zu diesen Zeitpunkten häufig beobachteten zentralen Verfettungen bereits Ausdruck einer Degeneration sind, ist sehr unwahrscheinlich, da sie in noch späteren Stadien zugunsten der Einzelzell- und Sternzellenverfettungen wieder verschwinden.

Schließlich muß man sich fragen, warum eine unter denselben pathologischen Bedingungen stehende Leber so häufig, besonders nach 24—72stündigem Hunger und auch bei Sauerstoffmangel, *Kombinationen* verschiedener Verfettungsformen zeigt, wie dieses auch beim Menschen beschrieben wurde (W. FISCHER). Es ist allerdings bekannt, daß die toxische Leberverfettung einmal peripher und einmal zentral auftreten kann (OVERBECK, PREISSNER, W. FISCHER). OVERBECKS Annahme, daß eine geringgradige Toxinwirkung zu zentraler, eine hochgradige dagegen zu peripherer Leberverfettung führe, läßt doch die Frage offen, aus welchem Grunde die Leber diese verschiedenartige Reaktionsform zeigt. Die von ALTMANN gegebene Erklärung vermag nicht restlos zu befriedigen. Dagegen wissen wir aus den Untersuchungen von LÖFFLER und NORDMANN im Falle der toxischen Leberverfettung (Phosphor, Chloroform), daß zwischen dem Auftreten der Fettablagerung und der

Weite der Leberstrombahn gesetzmäßige Beziehungen bestehen. Auch konnte auf einem anderen Gebiete der Leberpathologie von KETTLER nachgewiesen werden, daß die vacuolige Degeneration an eine örtliche Capillarerweiterung gebunden ist. Wir wissen ferner von KLEIN, WIDMER und GROSSMANN, daß an den Stellen der Fettablagerung eine verminderte Lipaseaktivität festzustellen ist und umgekehrt. Diese wertvollen Einzelergebnisse auf dem Gebiete der Leberverfettung geben aber letztlich doch keine endgültige Auskunft über die primäre Ursache der Verschiedenartigkeit von Lokalisationsformen der Verfettung, wie dies auch von LÖFFLER und NORDMANN selbst betont wird. Mit der EGERSchen Theorie vom zentralen und peripheren Funktionsfeld lassen sich zumindest *unsere* Befunde nicht erklären.

Weiter ist noch recht unklar das so späte Einsetzen der Sternzellenverfettung. Dieses Ereignis vor allem in fortgeschrittenen Hungerstadien wurde auch von anderen Autoren beobachtet, im Tierexperiment von HABAS, WOLFF und ULRICH, beim Menschen von RÖSSLE und LUBARSCH. Die Sternzellenverfettung scheint demnach eine charakteristische Erscheinung dieses späten Stadiums zu sein. Obwohl sie unter den verschiedensten pathologischen Bedingungen auftreten kann, möchten wir auf RÖSSLES Feststellung der Sternzellenverfettung beim Diabetes hinweisen. Beide Zustände, der Hunger und der Diabetes mellitus, besitzen ja bekanntlich gewisse Ähnlichkeiten in bezug auf ihre Stoffwechsellsage (Lipämie, Acidose, Ketonurie, Hungerdiabetes). Im übrigen ist die Möglichkeit einer Infiltration des in den KUPFFER-schen Sternzellen abgelagerten Fettes aus den Hautdepots des Organismus zumindest in noch nicht zu weit fortgeschrittenen Hungerstadien durchaus gegeben, wie es Probeexcisionen aus der Haut in diesem Zeitabschnitt erwiesen haben.

Über die Bedeutung der von uns so genannten „Einzelzellverfettung“ können wir nur Vermutungen anstellen. WOLFFs Annahme einer Speicherfunktion der betreffenden verfetteten Leberepithelien scheint uns nicht ausreichend begründet. Es muß erwogen werden, ob es sich nicht um Degenerationserscheinungen handelt, zumal da diese Form der Einlagerung nicht nur physiologisch, sondern auch in verstärktem Maße in späteren Stadien des Hungers angetroffen wurde, vereinzelt mit Pyknosen der betreffenden Zellen einhergehend. Gegen diese Auffassung spräche allerdings die nach etwa 48 Std beobachtete histologische Fettfreiheit der Leber. Am wahrscheinlichsten ist auch unserer Meinung nach die SACHSSche Auffassung, eine physiologische Verarbeitungsphase als Ursache der Einzelzellverfettung anzunehmen. Daß es sich bei den Sektionsfällen von SACHS um eine grobtropfige, bei unseren Tieren jedoch um eine feintropfige Einzelzellverfettung handelte, dürfte dann nicht von wesentlicher Bedeutung sein. Vielleicht ist die Genese der

Einzelzellverfettung *nicht* einheitlich, sondern teils degenerativ teils physiologisch.

Das Ergebnis unserer Untersuchungen bezüglich der Pathogenese verschiedener Formen der Leberverfettung läßt sich demnach in dem Sinne zusammenfassen, daß es bei der Maus nicht möglich ist, dem jeweiligen Verfettungstyp der Leber eine bestimmte pathogenetische Deutung im klassischen Sinne beizulegen, derart, daß etwa in jedem Falle wegen des von der Peripherie zum Zentrum zunehmenden Sauerstoffmangels in letzterem eine Retentionsverfettung oder beim Hunger wegen der in der äußeren Läppchenzone zuerst einsetzenden Anflutung von Fett regelmäßig eine periphere Infiltrationsverfettung zu erwarten ist. Es muß für unsere im Tierexperiment gewonnenen Ergebnisse vielmehr nach anderen Faktoren gesucht werden, die nun tatsächlich dafür verantwortlich sind, daß das Leberläppchen bei scheinbar derselben Noxe so oft mit ganz verschiedenen Verfettungsformen reagieren kann.

Zusammenfassung.

Es wird an Hand von Versuchen an 203 männlichen weißen Mäusen mit 224 Einzelbefunden über vergleichende Untersuchungen des Ablaufes der Leberverfettung bei absolutem Hunger und Sauerstoffmangel berichtet. Im wesentlichen wurden folgende Feststellungen gemacht:

1. Bei der Hungerverfettung der Mausleber handelt es sich nicht nur um eine einfache Infiltration, die nach Erschöpfung der peripheren Depots abklingt; es ergibt sich vielmehr ein wellenförmiger Verlauf der Kurve des histologisch nachweisbaren Fettgehaltes, der in einer Zwischenphase (nach etwa 2 Tagen) auf Null absinkt, um dann noch einmal anzusteigen. Außerdem wurde während dessen ein Wechsel der Verfettungstypen beobachtet. Die als spezifisch für Sauerstoffmangel angesehene zentrale perivasculäre Fetteinlagerung wurde zum Teil auch in frühen Hungerstadien gefunden.

2. Im Sauerstoffmangelversuch kann das Leberläppchen der Maus nicht nur mit einer zentralen, sondern auch mit einer peripheren oder intermediären Verfettung reagieren.

Die sich ergebenden Konsequenzen für die Theorien der Pathogenese verschiedener Formen der Leberverfettung werden besprochen.

Literatur.

- ALTMANN, H. W.: Frankf. Z. Path. **60**, 376 (1949). — BALÓ, J.: Z. exper. Med. **59**, 303 (1928). — BETTINGER, H.: Virchows Arch. **234**, 195 (1921). — CESABIANCHI, D.: Frankf. Z. Path. **3**, 723 (1909). — DIETEL, H.: Z. Geburtsh. **128**, 127 (1947). — EGER, W.: Virchows Arch. **315**, 147 (1948). — Dtsch. med. Wschr. **1948**, 317. — ELIAS, H., u. M. TAUBENHAUS: Z. exper. Med. **69**, 529 (1930). — FISCHER, W.: Virchows Arch. **208**, 1 (1912). — GEELMUYDEN, H. CHR.: Erg. Physiol. **21**, Abt. 1, 334 (1923). — GRIFFEL, W.: Biochem. Z. **222**, 290 (1930). —

- GÜLZOW, M.: *Virchows Arch.* **316**, 187 (1949). — HABAS: *Ref. Erg. Path.* **5**, 737 (1900). — HELLY, K.: *Beitr. path. Anat.* **51**, 462 (1911). — HERMSTEIN, A.: *Zbl. Gynäk.* **1929**, 2258. — HETT, J.: *Virchows Arch.* **248**, 101 (1924). — HODGE, MACLACHLAN, BLOOR, STONEBURG, OLESON and WHITEHEAD: *J. of Biol. Chem.* **139**, 897 (1941). — HOFBAUER, J.: *Z. Geburtsh.* **61**, 200 (1908). — *Arch. Gynäk.* **93**, 405 (1911). — HOLMGREN, H.: *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **32**, 306 (1933). — JUNKERSDORF, P.: *Pflügers Arch.* **186**, 238 (1921). — KALK, H.: *Dtsch. med. Wschr.* **1950 I**, 225. — KAUFMANN, C., u. E. LEHMANN: *Virchows Arch.* **283**, 190 (1932). — KETTLER, L. H.: *Virchows Arch.* **315**, 587 (1948). — *Erg. Path.* **37**, 1 (1954). — KLEIN, H., H. WIDMER u. C. GROSSMANN: *Zbl. Path.* **88**, 295 (1952). — KRAUS, E. J.: *Frankf. Z. Path.* **50**, 429 (1937). — *Virchows Arch.* **300**, 617 (1937). — LACAROVICH-HREBELJANOVICH, M. v. C.: *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **180**, 690 (1935). — LAUBENDER, W.: *Biochem. Z.* **165**, 427 (1925). — LEWINSTEIN, G.: *Pflügers Arch.* **65**, 278 (1897). — LÖFFLER, L., u. M. NORDMANN: *Virchows Arch.* **257**, 119 (1925). — LUBARSCH, O.: *Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege*, Bd. 8, S. 66. 1921. — *Beitr. path. Anat.* **69**, 242 (1921). — LUFT, U. C.: *Beitr. path. Anat.* **98**, 323 (1937). — MILOT: Zit. nach DIETEL, H., *Z. Geburtsh.* **128**, 127 (1947). — MIOTTI: Zit. nach HOFBAUER, J., *Z. Geburtsh.* **61**, 200 (1908). — MORPURGO, B.: *Beitr. path. Anat.* **4**, 313 (1889). — OVERBECK, E.: *Virchows Arch.* **310**, 458 (1943). — OVERZIER, C.: *Virchows Arch.* **314**, 655 (1947). — PFUHL, W.: *MÖLLENDORFFS Handbuch der mikroskopischen Anatomie*, Bd. 5/II, S. 235. 1932. — PREISSNER, M.: *Virchows Arch.* **317**, 283 (1949). — RÖSSLE, R.: *Verh. dtsch. Path. Ges.* **11**, 17, 334 (1908). — ROSIN, A.: *Beitr. path. Anat.* **76**, 153 (1926); **80**, 622 (1929). — SACHS, H. W.: *Virchows Arch.* **307**, 253 (1941). — SALVIOLI, I., u. I. SACCHETTO: *Frankf. Z. Path.* **28**, 111 (1922). — SCHRÖTTER, H. v.: *Verh. dtsch. Path. Ges.* **5**, 410 (1903). — SCHULZ, FR. N.: *Pflügers Arch.* **65**, 299 (1897). — STATKEWITSCH, P.: *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **33**, 415 (1894). — TRAINA, R.: *Beitr. path. Anat.* **35**, 1 (1904). — UEHLINGER, E.: *Helvet. med. Acta* **14**, 584 (1947). — ULRICH, H.: *Frankf. Z. Path.* **52**, 80 (1938). — WOLFF, E. K.: *Virchows Arch.* **252**, 297 (1924). — ZALKA, E. v.: *Z. exper. Med.* **76**, 120 (1931).

Dr. I. SCHLICHT, Pathologisches Institut der Humboldt-Universität,
Charité, Berlin NW 7, Schumannstr. 20—21.