(Aus der chem. Abtheilung der pathologischen Anstalt des städt. Krankenhauses
im Friedrichshain, Berlin. Prosector: Prof. Dr. D. Hanseemann.)

Beiträge zur Kenntniss der pathologischen Fette.

Von

Dr. Alonzo Englebert Taylor,
Professor der Pathologie an der Universität California.

Die Frage nach der Entstehung und dem Wesen der Gewebefette in pathologischen Zuständen hängt mit der Frage nach den physiologischen Verhältnissen der Fette eng zusammen, und die Entscheidung auf dem einen Gebiet muss nothwendig Licht auf das andere werfen. Die quantitativen Untersuchungen leiden an der grossen Schwierigkeit, dass es kaum möglich ist, die Beeinflussung der Resultate der Experimente durch die Nahrung auszuschliessen. Diese Beeinflussung kann, wie Leo zuerst einsah, nur unter Benutzung von nichtfressenden Winterschläfern gänzlich beseitigt werden. Als Folge von Phosphorvergiftung bei Fröschen glaubte Leo eine Entstehung von Fetten aus Eiweiss in den entarteten Geweben constatirt zu haben. Polimanti, der die Lücken in Leo's Versuchsanordnungen erkannte, hat diese Experimente wiederholt und zog aus seinen Resultaten denselben Schluss. Polimanti's Versuchsanordnungen enthielten aber auch Fehlerquellen. Die Experimente sind dann von Athanasiu im Laboratorium des Bonner physiologischen Instituts und von mir in dem Pepper Laboratorium der Universität Pennsylvania wiederholt worden. Unter Vermeidung aller bekannten Fehlerquellen und unter Benutzung einer grossen Anzahl von Versuchsthieren kam Athanasiu zu dem Resultat, dass in den Körpern der mit Phosphor vergifteten Frösche Fette in gleicher Menge waren, wie bei den Controlfröschen, d. h. eine Vermehrung des Körperfettes im Laufe der Phosphorvergiftung fand nicht statt. Ich erzeugte eine langdauernde Phosphorvergiftung bei einer grösseren Zahl von Fröschen und fand, dass die Körper der vergifteten Thiere erheblich weniger Fett als die der Control-

thiere enthielten. Es kann also als festgestellt angesehen werden, dass das Körperfett des Frosches durch Phosphorvergiftung nicht vermehrt wird, obwohl der Körper, ganz abgesehen von Eiweiss, reichliche Kohlenhydrate enthält (Pflüger), aus denen Fette hätten entstehen können. Immerhin aber bleibt die mathematische Möglichkeit übrig, dass in solchen Versuchen eine Entstehung von Fett vorliege, welche durch eine vergrösserte Fettverbrennung vollkommen ausgeglichen werde. Belege hierfür fehlen freilich vollkommen, und die Möglichkeit wäre vielleicht eher durch qualitative als durch quantitative Untersuchungen zu prüfen.

An qualitativen Arbeiten, betr. die Frage nach dem Wesen der pathologischen Fette, fehlt es nicht. Ich brauche nur an die wichtigen Experimente Rosenfeld's zu erinnern. Die Ergebnisse der meisten von den qualitativen Arbeiten sind negativer Natur gewesen, d. h. sie bestätigten eine Entstehung der Fette aus Eiweiss nicht. Im Gegentheil ist es in manchen Fällen nachgewiesen worden, dass die pathologischen Fette nur im Sinne eines Fetttransports zu erklären waren. In andern Arbeiten, wie von Lindemann, sind Verschiedenheiten in der Zusammensetzung von physiologischen und pathologischen Fetten festgestellt worden; aus solchen Verschiedenheiten hat man aber keinen Schluss über die Entstehung der betreffenden Fette ziehen können.

Ich habe im Herbst 1899 die Gelegenheit gehabt, die Leber eines Falles acuter gelber Leberathrophie zu untersuchen. Körperfett von demselben Fall stand mir leider nicht zur Verfügung. Auffallend an dem Leberfett war der grosse Gehalt an Olein, der 81 % der gesammten Fette betrug. Die flüchtigen Fettsäuren waren fast 3 % der gesammten Fettsäuren. Die Leber enthält nur Spuren Glykogen.

Als geeignetstes Material zum Studium dieser Frage müssen solche Organe betrachtet werden, die verhältnissmässig klein sind und normalerweise eine ausgeprägte Fettinfiltration aufweisen; es wird nur damit möglich sein, eine längere Reihe von Untersuchungen mit den nöthigen Controlversuchen durchzuführen. Ein solches Organ bildet die Katzenniere. Wie vor Jahren von Rosenberg und von Hansemann beschrieben worden ist, findet sich in den Nieren gesunder Katzen eine hochgradige Fettinfiltration. Dem freundlichen Vorschlag des Herrn Professor Dr. Hansemann folgend, habe ich diese Organe als Material zu weiteren Unter-

suchungen benutzt. Der Gang der Untersuchungen bestand darin, bei Katzen durch kantharadinsaures Natron eine Nephritis hervorzurufen und nachher die Fette in den erkrankten Organen zu untersuchen und sie mit den Fetten aus den normalen Katzennieren zu vergleichen.

Ein Bedenken bei diesem Verfahren muss hervorgehoben werden. Dieses betrifft die Frage nach der Natur der Fette in den gesunden Nieren. Sind sie mit dem Körperfett identisch oder stammen sie zum Theil direct aus der Nahrung? Wir wissen, dass Fette, selbst fremde Fette, unverändert aufgenommen werden können, und es ist eine Frage, ob das normale Nierenfett dieser Thiere nicht einfach ein der Nahrung entstammendes, vom Blut abgelagertes Fett sei? Diese Frage ist nur durch genaue Fütterungsversuche zu entscheiden. Falls das Nierenfett direct von der Nahrung abhängig wäre, würde seine Zusammensetzung eine wechselnde und eine vom Körperfett verschiedene sein. Es ist klar, dass, wenn man aus Verschiedenheiten der normalen und der pathologischen Nierenfette Schlüsse ziehen will, die Identität des normalen Nierenfettes mit dem allgemeinen Körperfett erst dargethan werden muss.

Der Plan war im Anfang, zwölf Thiere als Versuchsthiere und dieselbe Zahl als Controlthiere zu benutzen. Ehe ich aber die richtige Dosis des Salzes festgestellt hatte, waren drei Thiere an acuter Vergiftung zu Grunde gegangen. Ich versuchte die Geschlechter gleichmässig zu vertheilen. Eine ganz gleiche Theilung der Grösse nach, obwohl wünschenswerth, war nicht zu erzielen und, da die Untersuchungen nur als qualitativ bestimmt waren, auch nicht von grossem Belang.

10 mg des kantharidinsauren Natrons (von Schering bezogen) in wässriger Lösung subcutan eingespritzt tödtet eine Katze innerhalb einiger Stunden; Kater verhalten sich etwas resistenter. 1—2 mg genügen, um eine starke Nephritis hervorzurufen. Ich habe eine 1 %ige Lösung in destillirtem Wasser gebraucht und dieselbe ohne besondere antiseptische Vorbereitungen unter die Haut eingespritzt; die Eingaben wurden alle zwei Tage wiederholt. In zwei Fällen kamen Eiterungen zu Stande. Eiweiss erscheint früh im Harne. Als Futter bekamen die Thiere fettarmes Fleisch. Die Thiere verloren bald ihre Munterkeit, und nach einigen Tagen verfielen sie in eine Art Betäubung, in der sie still und theilnahmslos dasassen und nichts frassen. Zwei Katzen starben am 2. Tage,

die andern sind am 13., 14., 15., 17. und 19. Tage gestorben; zwei, die schon fast todt waren, wurden zum Zweck mikroskopischer Untersuchung getödtet.

Die frischen Nieren der Controlthiere (acht Kater und vier Katzen), von allem sichtbaren Fett freipräparirt, wogen 265, 280 g, im Durchschnitt 22,107 g das Paar. Die Nieren der vergifteten Thiere (6 Kater und 3 Katzen), die sich mikroskopisch als stark erkrankt erwiesen, wogen 273,360 g, im Durchschnitt also 30,373 g. Da diese Thiere nicht bedeutend grösser waren als die Controlthiere, könnten die grösseren Gewichte der kranken Nieren sonderbar erscheinen; allein sie finden eine einfache und ich glaube genügende Erklärung in der Thatsache, dass die Versuchsthiere nicht getödtet, sondern in der Regel todt gefunden wurden, wobei die Nieren stark bluthaltig und ödematös waren. Von allen Nieren waren Stücke zum Mikroskopiren eingelegt.

Die Organe wurden klein geschnitten und in Alkohol von 96 $\%$, wozu etwas Chloroform gethan war, gelegt. Am nächsten Tag wurde der Alkohol gewechselt. Nachdem die Nieren gehärtet waren, wurden sie in einer Maschine feinpulvrig gemahlen. Da der Alkohol den Ueberschuss von Fett ausgezogen hatte und die Gewebe gut gehärtet waren, konnten sie zum feinen Pulver gebracht werden. Die alkoholischen Auszüge wurden dem Pulver zugethan, das Ganze bei 70° zum Trocknen eingedampft und die Fette dann nach der Pflüger-Dormeyer'schen Methode extrahirt. Eine Entfärbung des Aetherextracts mittelst Thierkohle oder eine Ausscheidung der Cholesterine durch Aceton habe ich absichtlich nicht vorgenommen, da bei den genannten Verfahren immer ein Theil zurückgehalten wird, wenn nicht äusserst sorgfältig nachgewaschen wird. Den Aetherextract habe ich dann nach üblichen Methoden (Benedikt-Ulzer) untersucht und bestimmt: die Säurezahl, die Verseifungszahl, die Aetherzahl, die flüchtigen Fettsäuren, die Acetylzahl und den Gehalt an Olein. Das Olein wurde durch Extraction des Bleisalzes mittelst Aether getrennt. Bei der Destillation der flüchtigen Fettsäuren wurde ein Dampfstrom gebraucht. Ich benutzte durchweg genaue alkoholische zehntelnormale Kalilauge-lösungen. Alkohol und Aether waren von Kahlbäum, und deren minimaler Säuregehalt wurde bestimmt und in Abzug gebracht. Die Resultate sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

Bestimmung	Normale Fette	Pathologische Fette
Aetherextract	19,686 g	11,230 g
Schmelzpunkt der Fettsäuren	39,8°	34,7°
Säurezahl	6,8	12,9
Verseifungszahl	218,8	178,8
Aetherzahl	212	165,9
Reichert-Meißl Zahl, flüchtige Fettsäuren	5,7	3,6
Acetylzahl	14,2	22,5
Oleingehalt in 1 g des Extracts	0,3006 g	0,496 g

Da die normalen Fette von zwölf Paar Nieren erhalten wurden, waren in jedem Paar durchschnittlich 1,640 g Aetherextract. Die pathologischen Fette entstammten neun Paar Nieren, es waren also in jedem Paar durchschnittlich 1,136 g Aetherextract. Die Nieren der vergifteten Thiere waren also weniger reich an Fett als die Nieren der Controlthiere. Diese Thatsache hat in diesen Experimenten wenig zu bedeuten.

Der Schmelzpunkt der normalen Fettsäuren gleicht dem, der bei Katzen beobachtet wird. Der niedrige Schmelzpunkt der Fettsäuren der pathologischen Fette ist wohl dem grösseren Oleingehalt zuzuschreiben.

Die Säurezahl ist in beiden Fällen etwas hoch, besonders in den pathologischen Fetten. Da aber irgend eine in Aether lösliche Säure (eine Spur Salzsäure geht sicher in den Aether über) in dieser Zahl zum Vorschein kommen würde, so darf darauf kein Gewicht gelegt werden.

Die Verseifungszahl ist in den normalen Fetten etwas hoch. Ich möchte glauben dass dieselbe auf die Gegenwart von Buttersäure zurückzuführen sei, da die Controlkatzen Milch genossen hatten. Die Verseifungszahl der pathologischen Fette ist etwas niedrig, was offenbar durch einen höheren Gehalt an Nichtfett bedingt ist. Die Aetherzahlen verhalten sich den Vorgehenden entsprechend.

Die flüchtigen Fettsäuren sind in beiden Fällen ein wenig hoch, am meisten in den normalen Fetten, was wahrscheinlich auch auf Buttersäure zurückzuführen ist. Die Zahl bei den pathologischen Fetten ist nicht hoch genug, um eine besondere Bedeutung zu besitzen.

Die Acetylzahl, welche die Menge der Oxysäuren und Oxyalkohole zum Ausdruck bringt, ist in den normalen Fetten normal, in den pathologischen etwas hoch. Da in dieser Zahl solche Substanzen wie Cholesterin in Betracht kommen, hat die Zahl bei einer Berechnung der Entstehung der Fette wenig zu sagen.

Der Oleingehalt ist in den pathologischen Fetten bedeutend grösser als in den normalen Fetten. Diese Thatsache vermag ich nicht zu erklären, sie liefert aber keine Gründe, woraus man auf die Entstehung der Fette schliessen kann.

Die mikroskopischen Schnitte der Cantharidin-Nieren lassen eine hochgradige Nephritis erkennen, die in den Glomerulis und in den Henle'schen Schleifen am ausgeprägtesten war. Professor Hansmann hat die Färbung der Altmann'schen Granula gütigst vorgenommen; in den noch erhaltenen Zellen waren keine Veränderungen wahrzunehmen, in den zerstörten waren auch die Granula zerstört.

Diese Resultate sind rein negativer Natur, d. h. sie sprechen weder für noch gegen eine Entstehung von Fett aus Eiweiss. Man muss darüber klar sein, wie sich diese Sachen verhalten können. Wir wissen durch lange Erfahrung, zu der viele physiologische und chemische Arbeiten beigetragen haben, dass die Entstehung von Fett aus Fetten und aus Kohlehydraten ein alltägliches Ereigniss ist. Trotz zahlreichem Arbeiten ist eine Entstehung von Fett aus reinem Eiweiss in der animalischen Physiologie nie bewiesen worden. Bei pathologischen Arbeiten muss man sich also hüten, über die Grenzen unserer Kenntnisse hinauszugehen und eine Entstehung von Fett aus Eiweiss anzunehmen, so lange eine Entstehung aus Fetten und Kohlehydraten nicht ausgeschlossen ist. Mit andern Worten eine Entstehung von Fett aus Eiweiss muss direct bewiesen werden. In den Körpern und in den Nieren der Katzen können Fette aus Zucker, Glykogen, Glykosiden und den Kohlehydrattheilen der Nukleoproteide entstehen; ferner liegt die Möglichkeit vor, dass durch die Vergiftung der Fettstoffwechsel in der Weise geändert werden könnte, dass die aus Kohlehydraten entstandenen Fette von den normalen verschieden seien. Wir wissen, dass ein Theil der Fette an Eiweiss festgebunden ist; diese Fette könnten vielleicht unter den Einflüssen einer metabolischen oder fermentativen Vergiftung, wie bei der künstlichen Verdauung, frei werden, und wir kennen gar nicht genau die Zusammensetzung dieser Fette. Das Hervortreten dieser freigesetzten Fette könnte vielleicht das morphologische Aussehen der entarteten Zellen erklären. Und endlich ist es möglich, dass die Fette selbst durch eine Vergiftung oder eine Krankheit geändert werden. Um die Entstehung von Fett aus Eiweiss darzuthun, muss Zweierlei bewiesen werden: erstens, dass Fett überhaupt entstanden ist, und zweitens, dass das genannte Fett aus Eiweiss und nicht aus

Kohlehydraten gebildet wurde. Zu diesen Beweisen hat diese Arbeit nichts beigetragen.

Diese negativen Resultate dürfen nicht als Einwand gegen die Auffassung der sogenannten „fettigen Metamorphose“ als eine morphologische Erscheinung angewandt werden. Ueber die Frage nach der Natur des pathologischen Processes, „fettige Entartung“ genannt, hat die Frage nach der Natur der betreffenden Fette nicht die Entscheidung zu treffen. Es ist ganz verkehrt und logisch incorrect zu sagen, wie es z. B. Lubarsch geneigt ist, dass, wenn die Fette in den sogenannten Degenerationen und Infiltrationen identisch seien, die genannten Prozesse auch identisch seien. Selbst wenn in allen Fällen die Fette identisch wären, so würde diese Thatsache für die Identität der Degeneration und Infiltration gar nichts beweisen. In den Experimenten Rosenfeld's waren die Fette in der Milch seiner Hammelhündin und in der Leber seines mit Phosphor vergifteten Hammelhundes identisch; aber daraus zu schliessen, dass die metabolischen Prozesse in den Milchdrüsen der Hündin und in der krankhaften Leber des Hundes identisch seien, wäre einfach unrichtig und unphysiologisch. Der Fettstoffwechsel ist nur ein Theil der Zellenthätigkeit, und von einer Lebensmanifestation darf auf die gesamten Lebenserscheinungen in solcher directen Weise nicht geschlossen werden.

L i t e r a t u r.

- Leo, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 9. 1884—1885.
Polimanti, Arch. f. d. ges. Physiologie Bd. 70. 1898.
Athanasiu, Arch. f. d. ges. Physiologie Bd. 75. 1899.
Taylor, Journal of exper. Medicine vol. 4. 1889.
Pflüger, Arch. f. d. ges. Physiologie Bd. 71. 1898.
Rosenfeld, Verh. d. Cong. f. inn. Medicin Bd. 15, 1897.
Lindemann, Zeitschr. f. Biologie Bd. 38. 1899.
-