Experimentelle Untersuchungen über die Ablagerung von Cholesterinfetten im subkutanen Bindegewebe.

Von Dr. N. Anitschkow.

(Hiezu Taf. XXVII–XXIX.)

Eine Anzahl pathologischer Prozesse wird vom morphologischen Standpunkte aus unter anderem dadurch charakterisiert, daß in verschiedenen Organen und Geweben eigentümliche, große, mit Einschlüssen beladene Zellformen auftreten, deren Hauptrepräsentanten die sogenannten Xanthomzellen und verwandte Zellformationen sind. Wie ich schon früher gezeigt habe (3), gelingt es, die Entstehungsbedingungen dieser Zellen und ihrer Anhäufungen, die so charakteristisch für einige pathologische Zustände sind, ihre Morphologie und Genese auf experimentellem Wege zu studieren. In vorliegender Arbeit sind die Resultate derartiger Experimente niedergelegt, deren Zweck das Studium von zwei Reihen von Gebilden der Xanthomgruppe war, die morphologisch und pathogenetisch in eine Reihe mit den Pseudoxanthomen und den Xanthelasma des Menschen gestellt werden können.

I. Untersuchungen über die Pseudoxanthomzellen des Granulationsgewebes (bei normalen Kaninchen).

1. Literaturübersicht.

Es ist keine neue Tatsache, daß im Laufe der Entzündungsprozesse in verschiedenen Zellelementen des Granulationsgewebes bisweilen bedeutende Mengen von Fetteinschlüssen sich anhäufen, wodurch die betreffenden Zellen auch gewisse typische morphologische Merkmale erwerben. Bei einigen Entzündungsprozessen, welche in der nächsten Umgebung von fettreichen Zerfallsprodukten z. B. im Nervengewebe entstehen,

wird das Vorhandensein von Fetteinschlüssen im Protoplasma der zelligen Entzündungselemente durch eine direkte Aufnahme von diesen Produkten seitens der betreffenden Zellen erklärlich. Ganz abgesehen von solchen speziellen Fällen, kommen aber anscheinend die intrazellulären Fettsubstanzen in reichlicher Menge sogar bei jenen Entzündungsprozessen vor, die in keiner Beziehung zu einem Zerfall etwaiger fettreicher Substanzen stehen.

Lesen wir z. B. die wichtigsten experimentellen Arbeiten, die sich mit der Morphologie der Entzündungsprozesse überhaupt befassen, so finden wir fast in jeder diesbezüglichen Arbeit die Angabe, daß in jenen oder anderen Zellformen des Granulationsgewebes Fettkörnchen resp. Fetttröpfchen vom betreffenden Autor aufgefunden wurden, deren Entstehungsweise aber sehr verschieden und in manchen Fällen ganz willkürlich erklärt wird.

Virchow (44) war es, der bekanntlich die „fettige Metamorphose“ der Leukozyten (Eiterkörperchen) genau geschildert hat, wobei er geneigt war, diesen Prozeß als einen rein degenerativen Vorgang zu betrachten. Seitdem wurden Fetteinschlüsse auch in anderen Zellformen des Granulationsgewebes gefunden, teilweise sogar auch frei im Exsudat, das nach Coen (15) ebenfalls einer „fettigen Degeneration“ verfällt. So spricht z. B. O. Fischer (18) von „runden einkernigen“ Zellen mit ziemlich zahlreichen Fetttröpfchen im Protoplasma, die von ihm in verschiedenen Stadien der Entzündung bei Heilung von Schnittwunden der Haut gefunden wurden. Ferner erwähnt Marchand (27) das Vorkommen von Fetttröpfchen in den Riesenzellen, Dubler (17) in den fixen Bindegewebszellen, Nikiforoff (35) in den Phagozyten des Granulationsgewebes. Nikiforoff nimmt dabei an, daß die Fetteinschlüsse in den Phagozyten der Subkutis durch die Phagozytose von freien, beim Zerfall des subkutanen Fettgewebes oder bei der fettigen Degeneration der Leukozyten zurückgebliebener Fetttröpfchen entstehen, während Dubler die Fettanhäufung in den fixen Bindegewebszellen als einen rein degenerativen Prozeß auffaßt.

Schließlich erwähnen auch Kiener und Dulcer (23), Bardenhauer (10) u. a. das Vorkommen von Fetteinschlüssen in den Granulationszellen bei den von ihnen experimentell hervorgerufenen Entzündungsprozessen, ohne jedoch die Entstehungsart dieser Einschlüsse und die Natur der diese Einschlüsse enthaltenden Zellformen näher zu besprechen. Bardenhauer, der in seinen Versuchen die Entzündungsprozesse mittels subkutaner Terpentinölinjektion hervorgerufen hat, ist sogar geneigt, die von ihm in den Zellen des Granulationsgewebes konstatierten Fetteinschlüsse für lauter phagozytierte Terpentinöltropfen zu halten, da er

solche Einschlüsse bei den mit Injektionen von Kalomel hervorgerufenen Entzündungsprozessen stets vermißt hat. v. Büngner (11), der in seinen Versuchen ebenfalls Terpentininjektionen benutzt hat, gibt in bezug auf die Entstehungsart von Fetttropfen in den Granulationszellen zwei Möglichkeiten zu und zwar eine Phagozytose der Terpentinöltropfen und einen „Verfettungsprozeß“ des Zellprotoplasmas. Bei der Beschreibung der mit Jodoform hervorgerufenen Entzündungserscheinungen erwähnt derselbe Autor, daß ein erheblicher Teil der Exsudatzellen unter dem Einflusse des Jodoforms der „fettigen Degeneration“ anheimfällt, da aber „außer Fetttöpfchen auch vielfach geschrumpfte und zerfallene Leukozyten oder deren Trümmer im Zellkörper großkerniger Exsudatzellen zum Vorschein kommen“, so hält es Verfasser für wahrscheinlich, „ein Teil der Fettkörnchen sei ebenfalls als aufgenommenes Fett anzusehen“. (p. 69).

Weitere Angaben über das Vorkommen von Fettsubstanzen in den Zellformen des Granulationsgewebes finden wir an mehreren Stellen in den experimentellen Arbeiten Maximows (29—32) über die Morphologie der Entzündungsprozesse. Am häufigsten sind nach diesem Autor die Fetttropfen in den Polyblasten zu sehen, d. h. in den zum Teil aus den „ruhenden Wanderzellen“ (Klasmatozyten Ranviers), zum Teil aus den emigrierten Lymphozyten entstandenen Makrophagen. Am 15. Tage der Entzündung enthält z. B. nach Maximow (29) das Protoplasma „in allen größeren Zellen (Polyblasten) ohne Ausnahme eine wechselnde Menge von glänzenden (Fett-)Tropfen“. Dabei sind diese Tropfen in einigen Zellen „klein und in spärlicher Anzahl vorhanden, in anderen zahlreich und unregelmäßig zerstreut, in den dritten groß, regelmäßig und erfüllen mitunter den ganzen Zelleib“. (p. 66—67). Verfasser ist der Meinung, daß die Anwesenheit von Fetttropfen in den Polyblasten kein Zeichen der Degeneration ist, da die fetthaltigen Polyblasten sich lebhaft bewegen, sich vermehren und weiter entwickeln. Der Fettgehalt dieser Zellen ist nach Maximow „bloß der Ausdruck eines besonders gearteten Stoffwechsels, welcher mit Fettinfiltration verläuft“ (p. 67) und ist „auf die mangelnde Sauerstoffzufuhr bei reichlich vorhandenem Nahrungsmaterial . . . zurückzuführen“ (p. 85). Wenn es sich also nach Maximow in den früheren Stadien der Entzündung lediglich um einen Infiltrationsprozeß der Polyblasten mit Fettsubstanzen handelt, kann man in den späteren Entzündungsstadien schon von einer Fettdegeneration sprechen, da die Fettinfiltration „später direkt in Degeneration übergeht“ (p. 189). Bei den sekundären im Narbengewebe entstehenden Entzündungsprozessen können übrigens die Polyblasten auch in früheren Stadien der Entzündung „fettig entarten“.

Besonders zahlreich sind weiter nach den Angaben Maximows (32) die Fetteinschlüsse in den Polyblasten bei eitriger Entzündung. Dabei zeigt ein Teil der Polyblasten (Eiterphagozyten) ein ganz eigentümliches Aussehen, indem „im retikulären Protoplasma derselben zahlreiche, regelmäßige kleine (Fett-)Vakuolen auftreten“ (p. 336). Diese Erscheinung ist „als Ausdruck der Verarbeitung der aufgenommenen Zerfallsprodukte

durch das Protoplasma aufzufassen“. Wenn wir außerdem noch in Betracht ziehen, daß die Polyblasten auch direkt Fettsubstanzen beim Zerfall von Fettzellen phagozytieren [s. Maximow (31)], so sind wir berechtigt, auf Grund der Angaben von Maximow wenigstens vier Entstehungsarten für die Fettsubstanzen in den Polyblasten anzunehmen und zwar durch Phagozytose des Fettes, durch Fettinfiltration, durch Fettdegeneration des Protoplasmas und durch intrazelluläre Fettsynthese aus den Resten der aufgenommenen Zerfallsprodukte.

Außer in den Polyblasten sind Fetteinschlüsse nach Maximow auch in den Fibroblasten des Granulationsgewebes zu finden, obwohl sie in diesen Zellen scheinbar nur in ziemlich spärlicher Quantität vorkommen.

Von einigen speziellen Fällen abgesehen, ist die Natur der in den Granulationselementen auftretenden Fetteinschlüsse bis jetzt experimentell nicht studiert worden.

Bei Maximow (32) finden wir darüber nur die kurze Mitteilung, daß diese Einschlüsse (wenigstens in den Eiterphagozyten) nicht „reine Fetttröpfchen“ sind, denn „nach Lösung des Fettes bleibt in den (Fett-) Vakuolen meist noch ein sphärischer Körper liegen, der sich mit Eh. (Eisenhämatoxylin) hellgrau färbt“ (p. 336).

Indessen hat aber gerade diese Frage nach der Natur der in den Granulationselementen auftretenden Fettsubstanzen dank der in den letzten Jahren am menschlichen Material ausgeführten Untersuchungen ein ganz besonderes Interesse gewonnen, weil es gelungen ist nachzuweisen, daß in manchen Fällen das Granulationsgewebe sozusagen eine Prädispositionsstelle für die Anhäufung nicht nur von gewöhnlichen Neutralfetten, sondern auch von anderen Fettsubstanzen und vor allem von anisotropen Cholesterinverbindungen darstellt. Es bilden sich dabei im Granulationsgewebe besondere, mit anisotropen Fettsubstanzen beladene Zellen, welche den Zellen von Xanthomen und Xanthelasmen nahestehen.

Bekanntlich war es L. Pick (36), der im Jahre 1908 auf diesen Umstand hingewiesen hat, indem er das häufige Vorkommen von diesen eigenartigen Zellen in der Umgebung alter Eiterungsherde beim chronischen Empyem der Tuben feststellte. Diese Zellen waren besonders durch das schaumartige Aussehen ihres Protoplasmas ausgezeichnet, das mit Tropfen von anisotropen Lipoidsubstanzen angefüllt war. Bezüglich der Herkunft der in Rede stehenden Zellen gibt Pick zwei Möglichkeiten zu und nimmt an, daß sie wie aus den „kleinen Wanderzellen“ (Lymphozyten bzw. Polyblasten?) so auch aus den Lymphgefäßendothelien entstehen. Der Prozeß ihrer Entstehung geht dabei auf die Weise vor sich, „daß . . . zunächst durch den Einfluß der Bakterientoxine unter Zell-

zerfall doppeltbrechende Substanz entsteht, frei wird und in den kernigen Rundzellen und Endothelien zum Einschluß gelangt“ (p. 1682).

Ebensolche Ablagerungen von doppeltbrechenden Fettsubstanzen hat weiter Schlagenhauser (41) im Granulationsgewebe bei Eiterungsprozessen gefunden und zwar in zwei Fällen, von Staphyloomykose der Nieren und in einem Fall von Hautmetastasen der Darmaktinomykose. Dabei waren „in dem Granulationsgewebe um die Nieren und in den Nierenabszessen selbst . . . die doppeltbrechenden fettähnlichen Substanzen in solchen Mengen vorhanden, daß das Gewebe einen gleichmäßig weißen Farbenton hatte“. Bei der von Panzer ausgeführten chemischen Untersuchung des von Schlagenhauser (41) gelieferten Materials erwies es sich, daß diese fettähnlichen Substanzen in den betreffenden Fällen wenigstens zum größten Teil aus Cholesterinestern bestanden. Über die Entstehungsweise dieser Substanzen im Granulationsgewebe und ihre Verteilung in den Zellelementen, sowie über die morphologischen Eigenschaften der letzteren macht Schlagenhauser keine genaueren Angaben. Reichliche Ablagerung von doppeltbrechenden Substanzen im Granulationsgewebe sowohl extra- wie intrazellulär fand auch Merkel (34) in einem Fall von Pleuraaktinomykose, bei welchem die wabigen, diese Substanz enthaltenden Zellen „oft in ausgesprochener tumorartiger Weise gelagert und angehäuft waren“. Was die Herkunft dieser doppeltbrechenden Substanzen enthaltenden Zellen betrifft, so schien es Merkel (34), „als ob es sich um umgewandelte myelin und fettig infiltrierte Fibroblasten handelte“, was aber nicht mit Sicherheit zu entscheiden war.

Dank den Beobachtungen von Pick, Schlagenhauser, Merkel u. a. wurde somit die Tatsache festgestellt, daß bei den eitrigen Entzündungsprozessen beim Menschen sehr oft doppeltbrechende Cholesterinderivate im Granulationsgewebe sich ablagern und zwar hauptsächlich in besonderen großen Zellformen mit schaumartigem Protoplasma, die nach dem Vorschlag von Aschoff (5, 6) und Kammer (21) als „Pseudoxanthomzellen“ bezeichnet werden. Besonders interessant ist aber dabei, daß diese Zellen, wie erwähnt, morphologisch in allen Beziehungen identisch sind mit den Zellen einiger als Xanthome bezeichneten Geschwülste und außerdem mit den Zellen, die bei einigen allgemeinen krankhaften Zuständen an verschiedenen Stellen des Organismus gruppenweise oder diffus vorkommen und die Entstehung des bekannten Bildes der generalisierten Xanthome, Xanthelasma usw. bedingen.

Das Verdienst, die Identität aller dieser und noch einiger anderer Zellformen hervorgehoben zu haben, gehört hauptsächlich Krompecher (25), wenngleich man auch in den früheren Arbeiten, besonders von Pick

und Pinkus (37) Hinweise darauf finden kann. Jedenfalls hat aber erst Krompecher die verschiedenen pathologischen Zellformationen, welche als ein gemeinsames morphologisches Merkmal ihre besondere Größe und schaumartige durch Anwesenheit von zahlreichen Einschlüssen bedingte Struktur des Protoplasmas besitzen (Eiterphagozyten Maximows, Xanthomzellen, Zellen vom Typus Gaucher, Malakoplakie-, Rhinoskleromzellen usw.) in eine große Gruppe von Makrophagen vereinigt. Die Verschiedenheit zwischen allen diesen Zellformen bezieht sich nach Krompecher nur „auf die Verschiedenheit der inkorporierten Substanzen, vom pathologisch-morphologischen Standpunkt aus“ sollen sie aber „ganz identisch“ miteinander sein. Was die Herkunft dieser Makrophagen anbetrifft, so können sie nach Krompecher sowohl aus den Lymphozyten, wie aus den Bindegewebszellen (Fibroblasten) entstehen.

Der Entstehungsmechanismus der in Rede stehenden Zellen scheint aber in allen erwähnten Fällen ganz verschieden zu sein, was besonders von Aschoff (5, 6) und Kammer (21) hervorgehoben wurde. Tatsächlich haben wir z. B. in den Fällen von Xanthelasma eine durch allgemeine Ursachen bedingte Infiltration von Bindegewebszellen mit Cholesterinestern vor uns, auf deren Schilderung ich noch später zurückkommen werde. Bei der Entwicklung der uns jetzt interessierenden Pseudoxanthomzellen im Granulationsgewebe handelt es sich dagegen nach Aschoff (5) [p. 21] (siehe auch die oben angeführte Auffassung von Pick) „um nichts anderes als um die Resorption der in der Nachbarschaft gebildeten irgendwie freigewordenen doppeltbrechenden Substanz in feingranulierter Form, welche das feinschaumige Aussehen dieser Pseudoxanthomzellen bedingt“. Auf Grund dieser Auffassung wird auch die Tatsache erklärlich, daß die betreffenden Substanzen gerade bei chronischen mit Gewebszerfall und Resorption von Zerfallsprodukten einhergehenden Eiterungsprozessen in besonders großer Menge in den typischen Makrophagen (Pseudoxanthomzellen) abgelagert werden, während sie bei anderen nicht eitrigen Entzündungsformen des gewöhnlichen Bindegewebes nicht auftreten.¹⁾

¹⁾ In Übereinstimmung mit dieser Auffassung steht zum Teil auch eine ältere von Hagemester (19) im Jahre 1903 gemachte Beobachtung, daß überhaupt ein enger Zusammenhang zwischen der Anhäufung von Fettsubstanzen im Granulationsgewebe und dem Vorhandensein von Zerfallsprodukten daselbst besteht.

Wenn wir die oben angeführten Literaturangaben zusammenfassen, kommen wir zu dem Schlusse, daß wir auf Grund hauptsächlich experimenteller Arbeiten schon ziemlich genau über das Vorkommen von Fetteinschlüssen in den Zellen des Granulationsgewebes orientiert sind. Wir wissen namentlich, daß in den mittleren Stadien der entzündlichen Prozesse die Fettsubstanzen stets im Innern der Makrophagen (Polyblasten) zu beobachten sind, und daß ihre Menge bei den eitrigen Entzündungsformen besonders groß zu sein scheint. Am menschlichen Material wurde außerdem festgestellt, daß bei der eiterigen Entzündung die Fettablagerungen im Granulationsgewebe nicht ausschließlich aus neutralem Fett, sondern öfters auch aus doppeltbrechenden Cholesterinfetten bestehen, und daß die letzteren sich hauptsächlich im Innern von eigentümlichen „Pseudo-xanthomzellen“ ablagern, deren Natur aber noch nicht vollständig aufgeklärt ist.

Die Aufgabe des vorliegenden Teils meiner eigenen experimentellen Untersuchungen war nun, die Natur der bei verschiedenen Entzündungsprozessen des Bindegewebes auftretenden Fettsubstanzen aufzuklären und die Eigenschaften der Pseudo-xanthomzellen zu studieren. Um dieses Ziel zu erreichen, wurden von mir an Kaninchen zwei Gruppen von Versuchen ausgeführt, in welchen ich die Entzündungsprozesse mittelst Einführung von kleinen Fremdkörpern ins subkutane Bindegewebe hervorrief.

2. Erste Gruppe von Experimenten.

In der ersten Versuchsgruppe wurden aseptische Entzündungsprozesse an Kaninchen hervorgerufen, zu welchem Zwecke diesen Tieren kleine (ca. 1—2 cm lange und $\frac{1}{2}$ cm dicke) sterile Stückchen oder Röhrchen von ausgetrocknetem Zelloidin durch einen kleinen Hautschnitt in das subkutane Bindegewebe (am Rücken) unter aseptischen Kautelen eingeführt wurden. Die Fremdkörper samt den herumliegenden Bindegewebsschichten wurden nach verschiedenen Zeitintervallen nach ihrer Einführung herausgeschnitten und untersucht und zwar nach 1, 3, 9, 11, 17, 24, 26, 34, 48, 55 und 62 Tagen.

Von dem die Fremdkörper umhüllenden Bindegewebe wurden sofort nach dem Ausschneiden derselben Zupfpräparate nach Maximow

angefertigt, welche zum Teil in der Hellyschen Flüssigkeit fixiert und weiter mit der Giemsa'schen Lösung oder mit Eisenhämatoxylin von M. Heidenhain gefärbt wurden, z. T. nach 30—40 Minuten langer Fixierung in Formalindämpfen im frischen Zustande mit einem Polarisationsmikroskop untersucht und nachher mit dem zum Nachweis von Fettsubstanzen gebräuchlichsten Methoden (Sudan III, Nilblausulfat, Methoden von Lorrain-Smith-Dietrich und Fischler) bearbeitet wurden. In einigen Fällen wurden auch nach Paraffineinbettung mit Hämatoxylin-Eosin gefärbte Schnittpräparate von den Fremdkörpern und herumliegenden Bindegewebsschichten angefertigt.

Bevor ich mich der Besprechung der Resultate dieser Versuche zuwende, möchte ich noch erwähnen, daß zur Kontrolle auch das normale subkutane Bindegewebe am Rücken bei 2 Kaninchen von mir mit denselben Methoden untersucht wurde. Der Zweck dieser Untersuchungen war der zu konstatieren, wie umfangreich und von welcher Natur die Fetteinschlüsse sind, die man auch normalerweise, wenigstens nach einigen Literaturangaben, in den Zellformen des lockeren Bindegewebes (von den gewöhnlichen Fettzellen abgesehen) bei Kaninchen findet. Wie es aus weiter angeführten Untersuchungen klar wird, ist es von Wichtigkeit, zu bemerken, daß die von mir untersuchten normalen Kaninchen, ebenso wie diejenigen, denen Fremdkörper ins subkutane Bindegewebe eingeführt wurden, während der ganzen Dauer der Versuche mit der für diese Tiere gewöhnlichen pflanzlichen Nahrung (Heu, Hafer) gefüttert wurden.

Es erwies sich nun bei der Untersuchung des normalen Bindegewebes von Kaninchen, daß die Bindegewebszellen auch normalerweise Einschlüsse von Fettsubstanzen, allerdings in geringer Quantität, enthalten. Es kommen dabei hauptsächlich die sogenannten Klastozyten in Betracht, deren typische Vertreter im lockeren Bindegewebe, z. B. an Eisenhämatoxylinpräparaten, leicht durch ihr dunkles, schwarze Granulationen enthaltendes, ziemlich scharf kontuniertes, mit Fortsätzen versehenes Protoplasma und durch ihren verhältnismäßig dunklen Kern von den anderen Zellformen zu unterscheiden sind. Wie es schon von Marchand (28) u. a. beschrieben wurde, enthält das Protoplasma dieser Zellen sehr oft Vakuolen und ein Teil derselben soll nach Maximow (33) mit Fett angefüllt sein. Ich konnte an meinen Präparaten diese Angaben bestä-

tigen, da ich ebenfalls das Vorhandensein solch einzelner Fetttropfen in den Klamatozyten auch unter normalen Bedingungen konstatieren konnte. Einzelne kleinere Fetttröpfchen findet man ferner ab und zu auch im Protoplasma der Fibroblasten, wo ihre Menge übrigens noch geringer, als in den Klamatozyten zu sein scheint.

Was die Natur dieser in den genannten Zellarten vorkommenden und mikroskopisch sichtbaren Fettsubstanzen anbelangt, so gehören sie, wenigstens in ihrer Hauptmasse, zu den Neutralfetten, da sie isotrop sind und die für Neutralfette charakteristischen Färbereaktionen zeigen. Anisotrope zu den Cholesterinfetten gehörende Fetteinschlüsse konnte ich unter normalen Bedingungen im Protoplasma der in Rede stehenden Zellen des subkutanen Bindegewebes nicht finden.

Ebenso negativ fielen in dieser Hinsicht auch die von mir an den Zellformen des Granulationsgewebes bei der aseptischen Entzündung gemachten Beobachtungen aus. Ich möchte hier auf eine genauere morphologische Beschreibung der Bindegewebs- und Blutzellen, die sich in der Umgebung von sterilen, in das subkutane Bindegewebe eingeführten Fremdkörpern ansammeln, nicht eingehen, ebensowenig will ich die Frage nach ihrer Genese berühren und verweise in dieser Beziehung auf die speziellen, sich mit der Morphologie der Entzündungsprozesse befassenden Arbeiten. Meine Aufgabe bestand nur darin, das Auftreten von Fettsubstanzen in den Zellen des Granulationsgewebes zu studieren und die gewonnenen Resultate mit den Ergebnissen meiner weiteren unter anderen Bedingungen ausgeführten Versuche zu vergleichen. In allen untersuchten Fällen gelang es mir, das Vorhandensein von Fetteinschlüssen in verschiedenen Zellformen des Granulationsgewebes in den verschiedensten Entwicklungsstadien der Entzündungsprozesse nachzuweisen. In dem ersten von mir untersuchten Stadium (1. Tag), in welchem noch viele zum größten Teil schon stark degenerierte polymorphkernige Leukozyten in dem Entzündungsbereich zu sehen waren, enthielt das Protoplasma derselben stets zahlreiche feine Fettkörnchen, die zu den isotropen Fetten gehörten.

In den Makrophagen (Polyblasten), besonders in den größeren mit Phagozytoseprodukten beladenen Exemplaren der-

selben waren stets mehr oder weniger zahlreiche Fetttropfen zu sehen. Die Größe der letzteren war sehr ungleich, so daß an mit Eisenhämatoxylin gefärbten und in Kanadabalsam eingeschlossenen Präparaten an der Stelle dieser Tropfen Vakuolen von sehr verschiedener Größe zu sehen waren, wobei die größeren von ihnen sich mehr in den peripheren Partien des Protoplasmas befanden.

Noch zahlreicher werden diese Tropfen in den Polyblasten in späteren Stadien der Entzündung. Wie schon Maximow (29) erwähnt hat, sind an manchen Stellen der aus solchen Stadien stammenden Präparate wirklich alle im Gesichtsfelde befindlichen Makrophagen ohne Ausnahme fetthaltig. Diese Makrophagen sind bekanntlich große rundliche Zellen mit einem breiten Protoplasmasaume und verhältnismäßig kleinem, mehr oder weniger an der Peripherie der Zelle gelegenen rundem oder nierenförmigem Kerne. Manche Zellen dieser Gruppe enthalten auch zwei, seltener mehrere Kerne, wobei sich bekanntlich auch Riesenzellen bilden können. Bei der vitalen Färbung mit Trypanblau, die von mir an einem Kaninchen dieser Versuchsgruppe ausgeführt wurde, erwiesen sich die in Rede stehenden Zellen als mit blauen Körnchen erfüllte Elemente, d. h. sie verhielten sich zur vitalen Färbung positiv, was einen sicheren Beweis für ihre Zugehörigkeit zu der Makrophagengruppe geliefert hat. Das Protoplasma dieser Zellen enthielt stets zahlreiche Einschlüsse: unregelmäßige Chromatinpartikel, Schollen von gelblichem Pigment, aufgenommene Leukozyten und was für uns besonders von Interesse ist, zahlreiche Fetttropfen. Dieselben sind von sehr ungleicher Größe, wobei manche von ihnen verhältnismäßig sehr groß sind, z. B. die Größe des Kernes der betreffenden Zelle erreichen, manche aber ganz klein, kaum sichtbar sind. In Übereinstimmung mit den Angaben von Maximow (29) sei es auch hier hervorgehoben, daß die soeben beschriebenen, mit Fetteinschlüssen beladenen Makrophagen-Polyblasten, anscheinend wenigstens zum größten Teil und in dem betreffenden Stadium der Entzündung (3—9 Tage) vollständig lebensfähige Elemente sind, da sie sonst keine Degenerationserscheinungen z. B. in den Kernen aufweisen und, wie es Maxi-

mow (29) beobachten konnte, auch ihre Fähigkeit sich zu bewegen und zu vermehren behalten.

In den Fibroblasten, die im betreffenden Entzündungsstadium durch ihr zartes, verästeltes Protoplasma und blasse, ovale Kerne ziemlich leicht von den Makrophagen unterschieden werden können, finden sich ebenfalls konstant Fetttropfen, die aber nicht so groß und so zahlreich sind wie in den Makrophagen.

Was aber besonders hervorzuheben ist, alle diese Fetttropfen sind in den Makrophagen, wie auch in den Fibroblasten bei der aseptischen Entzündung im großen und ganzen isotrop und gehören nach ihren färberischen Reaktionen wenigstens in ihrer Hauptmasse zu den Neutralfetten. Freilich kann man auf Grund dieser Reaktionen und des Verhaltens der betreffenden Fetteinschlüsse im polarisierten Lichte die Möglichkeit nicht ausschließen, daß den Neutralfetten andere Lipoide beigemischt waren; jedenfalls dürfte die Menge derselben durchaus gering sein, so daß sie bei der Anwendung entsprechender Färbereaktionen vollständig von Neutralfetten maskiert waren. Nur die Seifen und Fettsäuren schienen in einigen der beschriebenen Tropfen in etwas größerer Menge vorhanden zu sein, da bei der Färbung mit Nilblau mehrere Tropfen nicht die rote, für das Neutralfett charakteristische, sondern eine bläuliche Färbung annahmen. Da aber die für genannte Substanzen spezifische Reaktion von Fischler stets negativ ausfiel, konnte ich das Vorhandensein von Fettsäuren und Seifen als wesentliche Komponente der in Rede stehenden Fetttropfen nicht mit Sicherheit feststellen. Jedenfalls ist für unsere weiteren Ausführungen nur die Tatsache von Wichtigkeit, daß diese Tropfen in allen Fällen isotrop waren, d. h. wenn sie eine Beimischung von Cholesterinfetten auch enthielten, so war dieselbe zu gering, um mit Hilfe des Polarisationsmikroskops entdeckt zu werden.

In den späteren von mir beobachteten Stadien der Entzündung, in welchen das Granulationsgewebe schon viel Bindegewebsfasern enthielt und die Phagozytoseerscheinungen zum Stillstand gekommen waren, fand man in den Makrophagen, die jetzt überhaupt nicht so deutlich hervortraten, nur wenige kleine Fetttropfen. Nur in denjenigen Formen, welche das Aus-

sehen von typischen mit Einschlüssen beladenen Phagozyten noch behielten, waren auch zahlreiche Fetttropfen zu sehen. In diesem Stadium der Entzündung wie allerdings auch in den früheren Stadien, konnte man Makrophagen sehen, die wenige oder gar keine anderen Einschlüsse in ihrem Protoplasma enthielten und ausschließlich mit Fetttropfen angefüllt waren. Die Fibroblasten enthielten in der betreffenden Entzündungsperiode nur einzeln ganz spärliche Fetteinschlüsse. Ebenso wie in den früheren Stadien der Entzündung waren auch in dem beschriebenen Stadium alle intrazellulären Fetttropfen isotrop und gaben die Färbereaktionen vom Neutralfett.

Die Frage nach dem Mechanismus der Entstehung sämtlicher morphologisch nachweisbarer Fettsubstanzen im Granulationsgewebe wird weiter unten erörtert. Hier möchte ich zusammenfassend und in Übereinstimmung mit den Angaben anderer Autoren nur hervorheben, daß in den Zellen des Granulationsgewebes bei aseptischer Entzündung konstant Fetteinschlüsse zu finden sind. Dieselben sind in den mittleren Stadien der Entzündung und zwar hauptsächlich in den großen Phagozyten (Polyblasten) besonders zahlreich. Ihrer Natur nach gehören sie, soweit man auf Grund mikrofärberischer Reaktionen und optischer Eigenschaften urteilen darf, zu den Neutralfetten.

Es bilden sich also im Granulationsgewebe bei der experimentellen aseptischen Entzündung in der Umgebung von kleinen ins subkutane Bindegewebe eingeführten Fremdkörpern keine Zellformen, die man mit den beim Menschen beschriebenen Xanthom- resp. Pseudoxanthomzellen vergleichen könnte. Die oben beschriebenen großen fetthaltigen Polyblasten unterscheiden sich wesentlich vom Typus der Xanthomzellen erstens dadurch, daß sie mit isotropem Neutralfett und nicht mit anisotropen Cholesterinfetten angefüllt sind, und zweitens auch morphologisch hauptsächlich durch die überaus ungleiche Größe der Fetteinschlüsse, resp. durch das ungleichmäßig vakuolisierte Aussehen des Protoplasmas.

Gewiß kann man damit die Möglichkeit nicht ausschließen.

daß es vielleicht bei anderen etwas modifizierten Versuchen (z. B. bei Anwesenheit von zahlreichen Zerfallsprodukten) im Entzündungsgebiete gelingen würde, auch bei den nicht eitrigen Formen der Entzündung des Bindegewebes die Bildung typischer Xanthom-, resp. Pseudoxanthomzellen hervorzurufen. In dieser Beziehung habe ich keine Experimente vorgenommen und habe mich auf das Studium von Entzündungserscheinungen beschränkt, die sich in der Umgebung kleiner steriler Fremdkörper abspielen, da diese Versuche gleichzeitig als Kontrolle zu meinen weiteren Experimenten dienen sollten, bei welchen die Entzündungsprozesse mit derselben Methode aber nicht an normalen, sondern an auf eine besondere Weise vorbereiteten Kaninchen hervorgerufen wurden.

3. Zweite Gruppe von Experimenten.

In dieser Gruppe von Versuchen wurde von mir das Granulationsgewebe bei den experimentell an Kaninchen hervorgerufenen eitrigen Entzündungsprozessen des subkutanen Bindegewebes untersucht, und zwar mit Hilfe derselben Methoden, wie in der ersten oben beschriebenen Versuchsgruppe. Die Differenzierung von Fettsubstanzen im Granulationsgewebe bei der experimentellen eitrigen Entzündung vorzunehmen, schien mir um so wünschenswerter, als beim Menschen bekanntlich gerade in Fällen von chronischen Eiterungen diese Substanzen so charakteristische Eigentümlichkeiten aufweisen, wobei ihre Ansammlung mit der Bildung eigenartiger „Pseudoxanthomzellen“ einhergeht.

Um eitrige Entzündungsprozesse an Kaninchen hervorzurufen, habe ich in einer Versuchsreihe mit Terpentin durchtränkte kleine Korkstückchen, in einer anderen mit Staphylokokken infizierte Fremdkörper (ebenfalls Korkstückchen) ins subkutane Bindegewebe (am Rücken) eingeführt. Im ganzen wurde das Granulationsgewebe von 28 auf diese Weise erzeugten Eiterungsherden untersucht. Von den mit Terpentin hervorgerufenen Eiterungsprozessen wurden dabei Stadien von 2, 4, 5, 8, 10, 12, 15, 16, 18, 19, 21 Tagen, von denen mit Staphylokokken erzeugten diejenigen von 2, 5, 8, 11, 15, 18, 22, 26, 30, 34 Tagen untersucht. Da die Untersuchungsergebnisse in diesen beiden Versuchsreihen im großen und ganzen identisch waren, so können sie zusammen besprochen werden.

Bei der Untersuchung frischer Eiterungsherde (vom 2. Tage) gelang es die Fettsubstanzen und zwar die Neutralfette vor

allem in den ausgewanderten polymorphkernigen Leukozyten in großer Menge zu konstatieren in Form sehr kleiner Granula. Die Anhäufung derselben in den Leukozyten geht immer mit Zerfallerscheinungen in den Kernen einher, wobei viele von diesen mit Fettkörnchen beladenen Leukozyten auch von Makrophagen aufgenommen werden. Die letztgenannten Zellen erscheinen in diesen und mehr noch in etwas späteren Stadien der Entzündung (nach 4—5 Tagen) in Gestalt von typischen Phagozyten (Eiterphagozyten Maximows), welche ein reichlich entwickeltes, mit verschiedenen Einschlüssen erfülltes Protoplasma und einen rundlichen, ovalen oder nierenförmigen mehr oder weniger zur Peripherie der Zelle gedrängten Kern haben. (S. Fig. 1 und 7.)

Ohne mich auf die schon von Maximow (32) gegebene detaillierte Beschreibung dieser Zellen einzulassen, möchte ich nur das konstante Vorkommen von Fetteinschlüssen in denselben hervorheben. An Präparaten, die mit Alkohol bearbeitet wurden, erschien das Protoplasma dieser Zellen stark vakuolisiert, wobei die Vakuolen ganz unregelmäßig im Zelleibe zerstreut und von sehr ungleicher Größe waren. Wie die Untersuchung von Sudanpräparaten zeigte (Fig. 7), war eine große Anzahl von diesen Vakuolen mit Fett erfüllt, dessen Menge in den in Rede stehenden Zellen noch größer zu sein schien, als in den oben geschilderten Makrophagen bei der aseptischen, nicht eitrigen Entzündung. Dabei war die Verteilung der Fettsubstanzen in einzelnen Eiterphagozyten sehr ungleichmäßig. Einige von ihnen enthielten sehr viel Fett und waren ganz ausgefüllt mit Fetttropfen, die anderen enthielten nur eine kleine Menge und in den dritten waren nur einzelne Fetteinschlüsse zu sehen, obwohl die Menge der anderen Einschlüsse (vor allem von Kerntrümmern aufgenommener Leukozyten) sehr groß war.

Einzelne Makrophagen enthielten keine anderen Einschlüsse als Fetttropfen, wobei die letzten das ganze Protoplasma dieser Zellen dicht ausfüllten (Fig. 6. P x Z). Solche Zellen zeigen an mit Alkohol bearbeiteten und in Kanadabalsam eingeschlossenen Präparaten ein typisches schaumartiges Protoplasma, dessen Konturen ziemlich scharf abgegrenzt und regelmäßig sind. Der Kern dieser Zellen liegt gewöhnlich nicht ganz

im Zentrum, sondern mehr an der Peripherie des Zelleibes. Seine morphologischen Eigenschaften sind in einzelnen Zellen ziemlich verschieden: er kann klein und dunkel sein, kann auch eine verhältnismäßig bedeutende Größe erreichen und sich ziemlich blaß färben. Seine Konturen sind bald regelmäßig, bald etwas gezackt, seine Form kann oval oder rundlich, auch nierenförmig sein.

Die Fettvakuolen, die das Protoplasma der uns hier interessierenden Zellen (Eiterphagozyten) durchsetzen, sind meist von ungleicher Größe, besonders in den Zellen, die außer Fetttropfen noch zahlreiche andere Einschlüsse enthalten. Man trifft aber ab und zu auch Zellen, deren schaumartiges Protoplasma eine mehr regelmäßige Struktur hat, d. h. wo die Fetttropfen nicht besonders stark von einander in ihrer Größe differieren (Fig. 6 P x Z). Die Zellen sind schon von Maximow (32) als eine Abart seiner Eiterphagozyten beschrieben worden, und, wie gesagt, unterscheiden sie sich von denselben nur durch die regelmäßiger vakuolisierte Struktur des Protoplasmas, daß außer Fettvakuolen nur wenige oder auch gar keine anderen Einschlüsse enthält.

An Schnittpräparaten durch die Abszeßwand sieht man, daß die beschriebenen Makrophagen in den inneren Schichten derselben liegen. Wie die in einem Fall ausgeführte intravitale Färbung mit Lithionkarmin zeigte, gehören die beiden Arten der in Rede stehenden Zellen zu den Zellelementen, welche die intravital eingeführten Farbstoffe speichern und sie in Form größerer Granula im Protoplasma ablagern.

Da manche in unseren Experimenten beobachteten, mit Fettsubstanzen beladenen Phagozyten den Pseudoxanthomzellen aus Eiterungsherden des Menschen morphologisch ganz ähnlich zu sein schienen, so war es interessant, um diese Analogie noch weiter durchführen zu können, auch die Fettsubstanzen zu identifizieren, welche in beiden Fällen das Protoplasma dieser Zellen ausfüllen. Für die Pseudoxanthomzellen des Menschen ist bekanntlich die doppeltbrechende Eigenschaft der diese Zellen durchsetzenden Fetttropfen besonders charakteristisch, was nach Aschoff (5) u. a. darauf hindeutet, daß diese Tropfen nicht zu den Neutralfetten, sondern in ihrer Haupt-

masse zu den Cholesterinnestern und Cholesteringemischen gehören. In den in Rede stehenden Versuchen ist es mir gelungen, festzustellen, daß auch beim Kaninchen einzelne Makrophagen (Eiterphagozyten) in der Umgebung der Eiterungsherde anisotrope Cholesterinestertropfen enthalten. Das waren unter ihnen vor allem diejenigen Zellen, welche morphologisch auch in ihren sonstigen Eigenschaften den menschlichen sogenannten „Pseudoxanthomzellen“ nahestehen. Einzelne Exemplare von doppeltbrechenden Lipoidtropfen kann man allerdings auch in den gewöhnlichen Makrophagen (Eiterphagozyten) feststellen, welche sich von den lediglich etwas spezieller differenzierten, mit regelmäßigen Lipoidtropfen durchsetzten Pseudoxanthomzellen prinzipiell nicht unterscheiden. Man sollte daher annehmen, daß die geschilderten Pseudoxanthomzellen beim Kaninchen ebenso wie beim Menschen (Krompecher) (25) nur eine Abart von Makrophagen (Polyblasten, Eiterphagozyten) des Granulationsgewebes darstellen, welche besonders gern Cholesterinverbindungen in Form von Cholesterinester in sich anhäufen und deswegen in Paralele zu den „Eiterphagozyten“ z. B. als „Cholesterinesterphagozyten“ bezeichnet werden können.

Wie aus der Literatur hervorgeht, wurden in bezug auf die Entstehung der menschlichen Pseudoxanthomzellen verschiedene Meinungen geäußert und die Frage, ob sie sich aus Fibroblasten, Lymphozyten, Polyblasten etc. bilden, scheint noch ungelöst. Ohne mich auf die Besprechung dieser verschiedenen Möglichkeiten einzulassen, möchte ich lediglich betonen, daß die Frage nach der Entstehung der in Rede stehenden Zellen keine isolierte ist, die allein für sich zu beantworten wäre. Vielmehr geht aus dem oben Gesagten klar hervor, daß diese Frage mit der Frage nach der Entstehung der großen Makrophagen des Granulationsgewebes überhaupt zusammenfällt und daß alle Theorien, die diese Zellen aus jenen oder anderen Stammzellen des Blutes oder des Bindegewebes entstehen lassen, ohne weiteres auch auf die sogenannten Pseudoxanthomzellen anzuwenden sind. Die von mir in einigen Versuchen vorgenommene vitale Färbung wies ebenfalls darauf hin, daß die mit Lipoiden angefüllten und an der Grenze der Eiterungsherde befindlichen Pseudoxanthomzellen nichts anderes sind, als etwas modifizierte

Makrophagen (Polyblasten), da sie wie die Polyblasten die Eigenschaft besitzen, sich intravital zu färben.

Gewiß kann man die Möglichkeit nicht vollständig ausschließen, daß auch die Fibroblasten des Granulationsgewebes in der Umgebung von Abszessen anisotrope Fetteinschlüsse enthalten können, da sie ja auch stets hierbei mit Neutralfetten angefüllt sind. Es ist überhaupt sehr schwer, die Natur der in Rede stehenden Zellen zu bestimmen, wenn sie schon viel Fetttropfen enthalten, welche die typischen morphologischen Eigenschaften des Protoplasmas, z. T. auch des Kerns verdecken, bzw. modifizieren. Nur das Studium der Zellen in früheren Stadien ihrer Entwicklung, wenn sie noch wenig Fetteinschlüsse enthalten, und eine Untersuchung derselben mit intravitalen Färbungsmethoden erlaubt einen Schluß zu ziehen, ob sie zur Makrophagen-(Polyblasten-)gruppe gehören und lediglich mit Tropfen anisotroper Cholesterinfette beladene Makrophagen darstellen.

Wenn die Fetteinschlüsse im Protoplasma der in Rede stehenden Zellen noch nicht zahlreich sind, oder nicht zu den doppelbrechenden Fetten gehören, ist es überhaupt unmöglich, auf Grund morphologischer Merkmale eine besondere Gruppe von Xanthom- bzw. Pseudoxanthomzellen von phagozytierenden Makrophagen des Entzündungsherdes abzutrennen. Sämtliche Makrophagen oder wenigstens eine überraschend große Anzahl von ihnen enthalten auf dem Höhepunkt der Entwicklung entzündlicher eitriger Prozesse, eine mehr oder weniger große Menge von Fetteinschlüssen im Protoplasma, aber nur einige von diesen Zellen werden zu typischen Pseudoxanthomzellen, indem sie im Protoplasma Tropfen von anisotropen Cholesterinfetten anhäufen.

Diese Zellen lagern sich gewöhnlich unmittelbar an der Grenze zwischen dem Granulationsgewebe und den Eitermassen. Da es aber nicht gelingt, zwischen den Eitermassen selbst anisotrope Fetttropfen zu finden, so liegt der Gedanke nahe, daß die betreffenden Fette vielleicht erst im Protoplasma der Phagozyten gebildet werden. Aber auch wenn es sich dabei nur um eine Resorption schon im Eiter vorhandener Cholesterinester handelt, sollten wir wenigstens annehmen, daß die feinsten

Teilchen derselben erst im Protoplasma der Makrophagen auf die Weise zusammengestellt bzw. ausgeschieden werden, daß sie tropfige, flüssig kristallinische Komplexe bilden.

Es ist gewiß unmöglich, an der Hand morphologischer Studien zu entscheiden, welche der beiden angeführten Hypothesen über die Entstehung des doppelbrechenden Cholesterinfettes in den Makrophagen bei Eiterungsprozessen die richtige ist. Wir müssen aber jedenfalls zugeben, daß nicht nur eine Resorption, sondern auch die Bildung von Cholesterinester in den betreffenden Zellen möglich ist, wie es z. B. für die Makrophagen des Peritoneums von Aschoff (7) und Kawamura (22) auch wirklich bewiesen ist.

Mag es sich nur um eine einfache Resorption oder um eine intraplasmatische Bildung der genannten Substanzen handeln, interessant ist jedenfalls, daß sie im Protoplasma der Phagozyten zuerst in Form feinsten, kaum sichtbarer anisotroper Körnchen erscheinen und sich allmählich vergrößern. Es ist sehr schwer zu entscheiden, in welchen Bestandteilen des Protoplasmas die Bildung von anisotropen Körnchen vor sich geht, da diese kleinsten Tröpfchen und Körnchen nur im polarisierten Lichte wahrgenommen werden können und bei der Fettfärbung von anderen Fetten nicht sicher zu differenzieren sind. Deswegen konnte man wohl nur per analogiam mit den Ablagerungsbildern von Neutralfetten, mit einem gewissen Recht auch in diesem Fall von einer „granulären Cholesterinestersynthese“ (bzw. Ablagerung) im Sinne Arnolds sprechen.

Wie schon oben erwähnt, nehmen die Makrophagen die typische Form von Pseudoxanthomzellen erst dann an, wenn die Menge der anisotropen Fetteinschlüsse in ihnen recht groß ist. Es ist ohne weiteres klar, daß die besonders charakteristische Eigenschaft dieser Zellen — die schaumartige Struktur des Protoplasmas — durch die Anhäufung einer großen Menge von kleinen anisotropen Fetttropfen bedingt ist. Interessant ist, daß diese Tropfen nie zu größeren Tropfen zusammenfließen, wie z. B. die Tropfen von Neutralfett in den gewöhnlichen Fettzellen. Was die Ursache dieser Erscheinung ist, läßt sich unmöglich entscheiden. Vielleicht ist der Grund darin zu erblicken, daß die Tropfen von Cholesterinfetten, wie Kawa-

m u r a (22) angenommen hat, mit dünnen Hüllen anderer Lipide umgeben sind, wobei diese Hüllen möglicherweise das Zusammenfließen der einzelnen Tropfen verhindern. Andererseits scheint aber die feintröpfige Verteilung des Fettes im Protoplasma überhaupt für die Makrophagen des Granulationsgewebes charakteristisch zu sein, da auch die Neutralfette immer nur in dieser Form in ihnen vorkommen, ohne zu größeren Tropfen zusammenzufließen, wie es in den gewöhnlichen Fettzellen der Fall ist. Es ist wohl möglich, daß auch in diesem Fall das unter pathologischen Bedingungen resorbierte Fett kein reines Neutralfett vorstellt, sondern mehr oder weniger andere morphologisch nicht bestimmbare Beimischungen von Lipoiden enthält, wobei vermutlich das Zusammenfließen der einzelnen Fetttropfchen durch Bildung von Hüllen verhindert wird, welche bei der Ablagerung von Neutralfetten unter normalen Verhältnissen (z. B. im subkutanen Bindegewebe) fehlen.

Jedenfalls scheint aber der angeführte Unterschied zwischen der großtropfigen Ablagerung der Neutralfette und der kleintropfigen der Cholesterinfette kein prinzipielles durch die Natur der Fette bedingtes Merkmal zu sein, da auch die Cholesterinfette sich manchmal und in manchen Zellen in großtropfiger Form ablagern, so daß A s c h o f f (5) sich berechtigt glaubte, zwei Arten der Cholesterinesterverfettung, eine groß- und eine kleintropfige, zu unterscheiden. In den Polyblasten (= Eiterphagozyten, Pseudoxanthomzellen) findet jedenfalls stets nur eine kleintropfige Ablagerung der Cholesterinester statt, was, wie gesagt, auf Beimischung (bzw. Hüllenbildung) von anderen Lipoiden oder auf nicht näher bestimmbare Eigenschaften des Protoplasmas der Makrophagen selber zurückzuführen ist.

In meinen Versuchen waren die anisotropen Fetttropfen innerhalb der Makrophagen in den mittleren Stadien der eitrigen Entzündung stets zu sehen. In den früheren Stadien, wenn noch keine bedeutende Eiteransammlung, bzw. kein Zerfall und Resorption eitriger Massen stattfand, wie auch in den späteren, wenn schon alle Eiterungsprodukte resorbiert waren, konnte man in den Makrophagen lediglich Neutralfetteinschlüsse, aber keine doppeltbrechenden Cholesterinfette finden. Dieser Umstand, sowie die Beobachtung, daß die mit Cholesterin-

fetten gefüllten Makrophagen immer an der Grenze der Eitermassen selbst liegen, führt zu dem Schluß, daß das Auftreten von Cholesterinfetten in den Makrophagen mit der Resorption der Eiterprodukte zusammenhängt. Auf die gleiche Art, wie das von Aschoff (56) und Kammer (21) für die Pseudoxanthomzellen des Menschen durchgeführt wurde, könnte man somit in meinen Versuchen den Prozeß der Entstehung von Cholesterinestereinschlüssen in den Makrophagen auf die Weise erklären, daß beim Zerfall von Eiterkörperchen die in ihnen vorhandenen Cholesterinfette frei und von den Phagozyten direkt aufgenommen werden. Eine derartige direkte Resorption freigewordener Cholesterinfette tritt bekanntlich in den Fällen auf, wo es sich um Zerfall von Geweben handelt, die auch normalerweise reich an Cholesterinfetten sind. Ich denke dabei hauptsächlich an die Untersuchungen von Kawamura (22), Rachmanow (39) und Doinikoff (16), die in der Umgebung von Zerfallsherden von Nervensubstanz stets das Auftreten von mit anisotropen Cholesterinfetten gefüllter Makrophagen (Pseudoxanthomzellen) notiert haben. Alle diese Erscheinungen gehören mit der von mir in der Umgebung von Eiterungsherden experimentell beobachteten Resorption von Cholesterinfetten durch Makrophagen zu der ersten von Aschoff aufgestellten Gruppe xanthomatöser Bildungen, zu den „Pseudoxanthomen“, die infolge lokaler Resorption von Cholesterinestern entstehen.

Außer den Cholesterinfetten und stets reichlicher als dieselben sind im Protoplasma der Makrophagen (Eiterphagozyten) bei der eitrigen Entzündung Einschlüsse von neutralem Fett zu finden, was von verschiedenen Autoren erwähnt wurde. Die Frage nach der Entstehung dieser Fetteinschlüsse wird in der Literatur verschieden beantwortet. Nach Maximow (29) scheint dabei nicht nur die lokale Fettresorption eine Rolle zu spielen, sondern auch eine Infiltration der Makrophagen mit dem von außen her zum Entzündungsherde transportierten Fette. Diese Annahme wird bestätigt durch die nächste Gruppe unserer Experimente, zu deren Beschreibung wir uns jetzt wenden wollen.

Die Resultate dieses Teiles meiner Arbeit über die experimentelle Erzeugung von Pseudoxanthomzellen lassen sich folgendermaßen resümieren:

1. Bei der aseptischen, nicht eitrigen Entzündung des subkutanen Bindegewebes findet sich stets eine Fettanhäufung in den Makrophagen (Polyblasten). Eine Ablagerung von anisotropen Cholesterinfetten in diesen Zellen oder eine Bildung von Pseudoxanthomzellen findet dabei nicht statt.

2. Bei experimentell hervorgerufenen eitrigen (septischen und aseptischen) Entzündungsprozessen des subkutanen Bindegewebes beläßt sich ein gewisser Teil der Makrophagen nicht nur mit Neutralfetten, sondern auch mit anisotropen Cholesterinestern.

3. Es können sich auf diese Weise auch typische „Pseudoxanthomzellen“ bilden. Dieselben sind lediglich als gewöhnliche Makrophagen aufzufassen, welche einige Besonderheiten in der Struktur ihres Protoplasmas (feinschaumiger Bau) aufweisen.

4. Die Entstehung von anisotropen Fetteinschlüssen in den Makrophagen bei der eitrigen Entzündung stellt einen lokalen Resorptionsprozeß von Cholesterinfetten seitens dieser Zellen dar und kann experimentell hervorgerufen, vollkommen in Parallele mit der Bildung des Pseudoxanthoms beim Menschen gestellt werden.

II. Untersuchungen über die xanthelasmaähnlichen Gebilde beim Kaninchen.

1. Einleitung.

Als Xanthelasmen bezeichnet man bekanntlich beim Menschen Ansammlungen von Xanthomzellen, die mit anisotropen Cholesterinfetten angefüllt sind und durch lokale Speicherung von Cholesterinverbindungen bei allgemeiner Steigerung des Cholesteringehaltes im Organismus entstehen. Ohne in eine Besprechung älterer Theorien über die Entstehung und Natur der Xanthelasmen einzugehen, die vor kurzem in der Arbeit von Chvostek (14) zusammengestellt und einer Kritik unterzogen wurden, möchte ich nur die neueren diesbezüglichen Ansichten ganz kurz besprechen, auf Grund derer meine Versuche angestellt wurden. Im Jahre 1906 zeigte Stoerk (42), daß die in den Xanthomzellen vorhandenen Fettsubstanzen keine gewöhnlichen Fette, sondern anisotrope Lipoiden sind. Da anderer-

seits die Xanthelasmen stets bei jenen Erkrankungen vorkommen, die mit einer Steigerung des Lipoid- bzw. Cholesteringehalts im Organismus einhergehen, lag der Gedanke nahe, daß die Xanthelasmen eine lokale Speicherung dieser Cholesterinverbindungen durch Bindegewebszellen vorstellen — eine Vermutung, die zuerst von Pinkus und Pick (37) ausgesprochen, dann von Aschoff (5, 6) und Kammer (21), Chauffard (12, 13), Chvostek (14) u. a. bestätigt wurde.

Besonders wichtig für die Begründung dieser Theorie wurde bekanntlich die Feststellung der Tatsache, daß die in Xanthelasmen auftretenden Fettsubstanzen nicht zu den Neutralfetten, sondern zu den Cholesterinestern gehören, die in Form kleiner Tropfen charakteristische Bestandteile der Xanthomzellen bilden. Die Zusammensetzung dieser kleinen doppeltbrechenden Fetttropfen in den Xanthomzellen, wie im Organismus überhaupt aus Cholesterinfetten, bzw. Cholesterinestermischungen wurde von Aschoff (5), Kawamura (22) u. a. festgestellt. Außerdem gelang es auch auf chemischem Wege (Pringsheim (38) Cholesterinester in den Xanthelasmen in großen Mengen nachzuweisen, was das Ergebnis der morphologischen Untersuchungen wesentlich unterstützt hat.

Im Blute wurde bei Fällen von Xanthom eine Vermehrung des Cholesteringehalts durch Chauffard und Laroche (13) festgestellt, was in Verbindung mit den früheren Angaben über die Vermehrung des Cholesteringehaltes im Blute bei allen Erkrankungen, welche sich überhaupt oft mit Xanthombildung kombinieren (chron. Ikterus, Diabetes), einen wichtigen Beweis für die „Cholesteringenese“ der Xanthelasma lieferte.

Infolge der veränderten Anschauungen über die Entstehung der Xanthelasmen wurde auch die ältere auf sekundären, z. T. klinischen Merkmalen begründete Klassifikation der Xanthomgebilde von Aschoff (5, 6) und Kammer (21) durch eine neue ersetzt, in welcher die Xanthelasmen von den Pseudoxanthomen und den echten Xanthomen scharf getrennt und in dem oben besprochenen Sinne, d. h. als lokale Cholesterinablagerungen bei allgemeiner Steigerung des Cholesteringehaltes im Organismus, definiert wurden.

Außer der Steigerung des Cholesteringehaltes sollen aber

nach Angaben mancher Autoren bei der Genese von Xanthelasmaen auch andere Momente mitwirken, die vor allem die typische Lokalisation der Xanthelasmaen bedingen. Vor allem kommen dabei direkte mechanische Einflüsse aller Art, lokale Entzündungsprozesse usw. in Betracht (Chauffard). Chwostek (14) nimmt an, daß das Auftreten einer Cholesterin-infiltration der Kutiszellen bei Xanthelasmabildung eine „Dekonstruktion“ der Zellen voraussetzt, wobei diese allerdings rein hypothetische „Dekonstruktion“ durch nervöse Einflüsse infolge einer Störung im Bereiche des sympathischen Systems zu suchen ist. Ohne die Möglichkeit des Vorhandenseins solcher kombinierten Einflüsse verneinen zu wollen, welche eine Bildung von Xanthomzellen zur Folge haben könnten, muß ich doch die rein spekulative Natur dieser Anschauung hervorheben. Dagegen scheinen die Anschauungen, welche direkten mechanischen Einflüssen eine Rolle bei der Entstehung von Xanthelasmaen zuschreiben, auf unzweifelhafte klinische Beobachtungen sich zu stützen. Es seien an dieser Stelle beispielsweise nur die Fälle von Chauffard und Laroche (13) erwähnt, wo im direkten Anschluß an Einwirkung von mechanischen bzw. entzündungserregenden Momenten auf die Haut an den entsprechenden Stellen Xanthelasmaen sich entwickelt haben.

Wie aus den Literaturangaben zu ersehen ist, sollen nach neueren Anschauungen bei der Entstehung der Xanthelasmaen zwei Momente die Hauptrolle spielen, nämlich eine Vermehrung des Cholesteringehaltes im Organismus und eine lokale Schädigung der Gewebe, welche die Ansammlung von Cholesterinverbindungen unter Bildung von Xanthomzellen an der geschädigten Stelle hervorruft. Diese beiden Momente gehören zu der Kategorie jener Erscheinungen, welche auch experimentell erzeugt werden können: eine lokale, z. B. mechanische Schädigung und die darauf folgende entzündliche Reaktion im Gewebe — es handelt sich hier hauptsächlich um das subkutane Bindegewebe — ist leicht durch Einführung von Ligaturen, kleinen Fremdkörpern usw. hervorzurufen.

Etwas schwieriger ist die Erfüllung der zweiten Bedingung, der dauernden Erhöhung des Cholesteringehaltes im Organismus. Wie aber die früheren Experimente (Anitschkow und Cha-

latow [1]) gezeigt haben, gelingt es, auch diese Bedingung bei den Kaninchen zu schaffen, indem man die Tiere längere Zeit hindurch mit reinem Cholesterin oder mit einer cholesterinreichen Nahrung (Eigelb) füttert. Bei solchen Tieren kommt es stets zur Entstehung von Cholesterin- resp. Cholesterinesterablagerungen in den inneren Organen unter Entwicklung verschiedener pathologischer Veränderungen.

In der letzten Zeit wurden von Wacker und Hueck (45) ähnliche Versuche auch in Verbindung mit einer chemischen Bestimmung des Cholesteringehaltes im Blut der Versuchstiere ausgeführt, wobei die Steigerung der Cholesterinmenge im Blute bei Cholesterinfütterung sich als sehr bedeutend erwies, was auch den Angaben von Rothschild (40) entspricht. Auf diese Weise war die Möglichkeit gegeben, an unserem Versuchsmaterial die beiden Bedingungen zu schaffen, welche nach den bestehenden Anschauungen zur Entwicklung von Xanthelasma führen. Um die Richtigkeit dieser Anschauungen zu prüfen, habe ich im Freiburger Pathologischen Institut eine Reihe von Experimenten ausgeführt, deren Hauptresultate ich in einer vorläufigen Mitteilung bereits veröffentlicht habe (3). Da aber viele Einzelheiten der histologischen Veränderungen sowie der Versuchsanordnung in diesem kurzen Aufsätze nicht erwähnt wurden, halte ich es als notwendig, dieselben genauer zu erörtern.

Aus dem oben Gesagten geht klar hervor, daß bei meinen Versuchen zur Erzeugung örtlicher Ablagerungen von Cholesterinverbindungen die Kaninchen erstens cholesterinisiert, d. h. längere Zeit mit Cholesterin gefüttert, zweitens lokalen mechanisch wirkenden Faktoren ausgesetzt werden mußten.

2. Material und Methodik der Untersuchung.

Zwecks Fütterung der Versuchstiere mit Cholesterin wurde dasselbe (von E. Merck bezogen) zuerst in Sonnenblumen- oder Olivenöl unter Erwärmung aufgelöst, und nach Abkühlen der Lösung durch einen Gummikatheter in den Magen injiziert. Einige Tiere wurden nicht mit reinem Cholesterin, sondern mit einer cholesterinreichen Nahrung (mit in Milch verrührtem Hühnereigelb) gefüttert. Die Fütterung geschah täglich im Laufe von 2—3 Monaten (genauere Angaben darüber siehe in den Versuchsprotokollen). Man müßte annehmen, daß nach dieser Zeit

die Versuchstiere genug cholesterinisiert seien, was aus einem Vergleich mit unseren früheren Versuchsergebnissen ebenso wie aus den Cholesterinbestimmungen im Blute solcher Tiere (Arbeiten von Wacker und Hueck (45) und von Rothschild) (40) hervorgeht. Außerdem konnte man bei diesen Tieren Ablagerungen von Cholesterinfetten in den inneren Organen finden. Damit war also die erste Bedingung, die Vermehrung des Cholesteringehaltes im Organismus erfüllt. Um die zweite Bedingung zu schaffen, d. h. eine dauernde lokale Reizung des subkutanen Bindegewebes zu erzeugen, habe ich an den auf die beschriebene Weise erwähnten Kaninchen kleine sterile, ca. 1 cm lange und $1\frac{1}{2}$ cm breite Fremdkörper, eventuell Röhrchen aus getrocknetem Zelloidin unter die Haut eingeführt. Die Fremdkörper samt dem umgebenden Gewebe wurden in verschiedenen Zeitabschnitten herausgeschnitten und nach denselben Methoden untersucht, welche auch in der ersten Gruppe meiner Versuche angewandt wurden. Die Tiere wurden auch nach der Einführung von Fremdkörpern bis zum Ende des Versuchs täglich ständig auf die oben beschriebene Weise mit Cholesterin resp. mit Eigelb gefüttert.

Die Versuchsanordnung in den einzelnen Experimenten ist aus folgenden kurzen Protokollen zu ersehen.

Versuch Nr. 1: Graues männliches Kaninchen. Körpergewicht am Anfang des Versuchs 850, am Ende 1100 g. Wurde 78 Tage lang mit Cholesterin (in Sonnenblumenöl gelöst) gefüttert. Die tägliche Cholesterindose betrug meistens 0.4 g. Es wurden im ganzen 31.5 g Cholesterin eingeführt. Am 38., 52. und 59. Tage des Versuchs wurden kleine sterile Fremdkörper in das Unterhautgewebe (am Rücken) eingeführt (Zelloidinstückchen), die nach 42, 28 und 21 Tagen nach der Einführung untersucht wurden.

Versuch Nr. 2: Graues männliches Kaninchen. Gewicht 1120 und 2420 g. Gesamtdauer des Versuchs: 149 Tage. Gesamtmenge des eingeführten Cholesterins 58.2 g (in Sonnenblumenöl gelöst). Tägliche Cholesterindose meistens 0.4 g. Am 49. und 56. Tage des Versuchs wurden sterile Fremdkörper (Zelloidinstückchen) in das subkutane Bindegewebe eingeführt und samt dem umliegenden Gewebe nach 100 und 93 Tagen nach der Einführung untersucht.

Versuch Nr. 3: Graues Männchen. Gewicht 1200—1720 g. Dauer des Versuchs 152 Tage. Gesamtmenge des verfütterten Cholesterins — 59.2 g. Tägliche Cholesterindose — 0.4 g (manchmal 0.5—0.6). Am 48. und 62. Tage wurden sterile Zelloidinfremdkörper in die Subkutis des Rückens eingeführt. Die Untersuchung der Entzündungsherde geschah nach 108 und 90 Tagen nach der Einführung von Fremdkörpern.

Versuch Nr. 4: Weißschwarzes Weibchen. Gewicht 850—1590 g. Dauer des Versuchs 85 Tage. Gesamtmenge des eingeführten Cholesterins (in Sonnenblumenöl) 34.7 g, tägliche Dose — 0.4 g. Die Fremdkörper (sterile Zelloidinstückchen) wurden am 37., 45., 59., 81., 83. und 84. Tage des Versuchs eingeführt und nach 48, 40, 26, 4, 2 und 1 Tag. nach der Einführung untersucht.

Versuch Nr. 5: Graues Weibchen. Körpergewicht 2370—3020 g. Wurde 114 Tage lang mit Cholesterin (im Olivenöl gelöst) gefüttert, Tägliche Dose des verfütterten Cholesterins — 0·4 g (manchmal 0·3 und 0·5 g), Gesamtmenge desselben — 42·4 g. Die Einführung von Fremdkörpern (sterile Zelloidinstückchen) geschah am 38. und 43. Tage des Versuchs, die Untersuchung der Entzündungsherde wurde nach 86 und 81 Tagen nach der Einführung von Fremdkörpern vorgenommen.

Versuch Nr. 6: Schwarzes Männchen. Gewicht 1150—1990 g. Dauer des Versuchs — 90 Tage. Gesamtmenge des eingeführten Cholesterins (im Olivenöl) 33·9 g, tägliche Dose — 0·4 g. Die Einführung von Fremdkörpern (sterile Zelloidinstückchen) fand am 41., 56., 63., 70., 77., 88. Tage des Versuchs statt, die Untersuchung der Entzündungsherde nach 49, 34, 27, 20, 13 und 2 Tagen nach der Einführung.

Versuch Nr. 7: Graues Männchen. Gewicht 1520—2150 g. Wurde 79 Tage lang mit Eigelb gefüttert (je 1—2 Eigelb täglich). Die Fremdkörper wurden am 62., 69., 76. Tage des Versuchs eingeführt (in das subkutane Bindegewebe des Rückens) und nach 17, 10 und 3 Tagen untersucht.

Versuch Nr. 8: Schwarzes Weibchen. Gewicht 1640—2250 g. Dauer des Versuchs 96 Tage. Bekam täglich je 1—2 Eidotter. Die Fremdkörper (sterile Zelloidinstückchen) wurden am 62., 69., 83. Tage des Versuchs eingeführt und nach 34, 27 und 13 Tagen samt dem umliegenden Gewebe untersucht.

Versuch Nr. 9: Graues Männchen. Gewicht 2000—2250 g. Dauer des Versuchs 137 Tage. Bekam täglich 1—2 Dotter. Einführung von sterilen Zelloidinstückchen am 75., 82., 89., 110., 135. Tage des Versuchs, Untersuchung desselben und der Entzündungsherde nach 62, 55, 48, 27 und 2 Tagen nach der Einführung.

Aus den angeführten Versuchsprotokollen ersieht man, daß von mir im ganzen 32 sterile Fremdkörper mit dem umgebenden Bindegewebe untersucht wurden, und zwar an Kaninchen, die einen künstlich vermehrten Cholesteringehalt des Organismus hatten. Der Zeitraum zwischen der Einführung der Fremdkörper und dem Herausschneiden derselben betrug 1—100 Tage.

Die Resultate der Untersuchung waren folgende:

3. Frühstadien der Fremdkörperentzündung bei Cholesterin-Kaninchen.

In den frühesten Stadien nach Einführung der Fremdkörper findet man bei Cholesterin-Kaninchen in dem umgebenden Bindegewebe die bekannten Reaktions- bzw. Exsudations-

prozesse, die auch an gewöhnlichen Kaninchen zu beobachten sind (Ödem, Leukozytenansammlung, Auftreten phagozytierender Zellen-Polyblasten). In diesen Stadien gelingt es nicht etwaige Differenzen in dem morphologischen Bild der Entzündungsreaktion bei cholesteringemästeten Kaninchen und dem bei normalen Kaninchen zu finden. Am zweiten Tage der Entzündung beginnen hier und dort die Proliferationserscheinungen seitens der Fibroblasten. Hier wie dort befinden sich überall im Entzündungsfelde größere und kleinere Phagozyten (Makrophagen), welche die intravitalen Farbstoffe speichern, was ich an cholesteringemästeten Kaninchen beobachtet habe, welche einige Tage vor dem Tode Karmin oder Trypanblau intravenös injiziert erhielten.

In den betreffenden früheren Stadien der Entzündung weisen diese Makrophagen der Cholesterintiere noch keine Besonderheiten auf. Die Makrophagen sind bekanntlich (näheres siehe bei Maximow (29), Kiyono (24) u. a.) größere und kleinere amoeboide Elemente mit dunklem, retikulärem, mit Einschlüssen beladenem Protoplasma, einem gut entwickelten Mikrozentrums und einem dunkleren oder helleren, ovalem oder nierenförmigem, gewöhnlich an die Peripherie der Zelle gedrängten Kern. Es liegt nicht in meiner Aufgabe, die Frage nach der Entstehung dieser Zellformen, die bekanntlich Veranlassung zu verschiedenen Kontroversen gegeben hat, zu erörtern. Für den Zweck der vorliegenden Arbeit ist nur die Feststellung der Tatsachen wichtig, daß in den früheren Stadien der Entzündung bei den Cholesterin-Kaninchen diese Zellen sich in keiner Weise von den entsprechenden Entzündungsformen unterscheiden, die bei gewöhnlichen Kaninchen bekannt geworden sind. Der Unterschied zwischen den gewöhnlichen und den Cholesterin-Kaninchen beginnt sich in den Stadien geltend zu machen, wo größere Mengen von Fetteinschlüssen in den Granulationszellen sich sammeln.

4. Mittlere Stadien der Entzündung.

Wie es schon aus der Literatur bekannt ist, und in dem ersten Teil der vorliegenden Arbeit genauer verfolgt wurde, unterliegen in gewissen Stadien der Entzündung viele Granu-

lationszellen einer Infiltration durch Fettsubstanzen, die in der Form von zahlreichen tropfigen Einschlüssen in ihnen auftreten. Ich habe bei der Beschreibung dieses Prozesses die Frage offen gelassen, ob es sich dabei wirklich in erster Linie um eine Infiltration der genannten Zellformen mit Fett, oder auch um eine fettige Degeneration derselben handelt. Wichtig ist jetzt für uns nur die Tatsache, daß diese „Infiltration“ bei den gewöhnlichen (nicht mit Cholesterin gefütterten) Kaninchen eine vorübergehende Erscheinung vorstellt, da im Narbenstadium relativ wenig Fett in den Zellen des Narbengewebes zu finden war. Zweitens ist nochmals hervorzuheben, daß sämtliche Fetttropfen in diesem Fall (bei aseptischer Entzündung) zu den neutralen isotropen Fetten gehörten.

Wenn man die entsprechenden Entzündungsstadien bei den mit Cholesterin gefütterten Kaninchen untersucht, findet man ebenfalls zahlreiche Fetteinschlüsse in den Makrophagen und zum Teil auch in den Fibroblasten, die sich von den Makrophagen durch ihre langgezogene, verästelte Form, ihren regelmäßigen, ovalen, blassen Kern und durch ihr negatives Verhalten zu den vitalen Farbstoffen unterscheiden lassen. Die Makrophagen erscheinen in diesen Stadien meist als große rundliche Elemente mit reichlich entwickeltem Protoplasma, das eine enorme Menge verschiedener Einschlüsse, Vakuolen, Kernreste auch Fetttropfen enthält. Unter diesen Einschlüssen sind in den Stadien von 4–10 Tagen die Fetttröpfchen in überwiegender Menge zu finden. Bei den Cholesterin-Kaninchen scheinen sie noch viel zahlreicher zu sein als bei den Kontrollkaninchen. Die Mehrzahl der Makrophagen ist dabei vollgepfropft mit zahlreichen, ziemlich regelmäßigen Fetttropfen, in den Fibroblasten sind sie nie so zahlreich, obwohl ganz konstant zu finden.

Bei den in Rede stehenden, mit Cholesterin gefütterten Kaninchen besteht die Mehrzahl der Tropfen im Unterschied zu den anderen Tieren stets aus anisotropen Fetten. Im polarisierten Lichte erscheinen die betreffenden Fetttropfen als doppeltbrechend, die zwischen gekreuzten Nikols schwarze Kreuzfiguren zeigen. Bei der Erwärmung verschwindet diese doppeltbrechende Eigen-

schaft der Fetttropfen, tritt aber bei dem nachfolgenden Abkühlen wieder auf. Nach Formalinfixierung wandeln sich die Tropfen in nadelförmige Kristalle um, die beim Erwärmen schmelzen und nach Abkühlen sich in die typischen doppeltbrechenden Tropfen zurückverwandeln. Die färberischen Reaktionen der betreffenden Fetttropfen waren folgende: orangegelbe Färbung mit Sudan III, rosaviolette mit Nilblausulfat, schwarze mit Chromhämatoxylin nach Dietrich.

Die angeführten physikalischen Eigenschaften, eben so wie die färberischen Reaktionen sind, wie Aschoff und Kawamura festgestellt haben, charakteristisch für Cholesterinnester und Cholesteringemische. Es zeigte sich also, daß bei den mit Cholesterin gemästeten Kaninchen die in Rede stehenden Zellformen (in erster Linie die Makrophagen) des Granulationsgewebes nicht nur Neutralfett, sondern auch große Mengen von Cholesterinfetten enthalten. In den früheren Stadien erscheinen dabei nur einzelne Tropfen als doppeltbrechend und die Mehrzahl der tropfigen Einschlüsse in den Makrophagen besteht noch aus isotropem Neutralfett. Allmählich wird aber die Zahl der anisotropen Fetttropfen immer größer und am 5.—7. Tage der Entzündung bei Cholesterinkaninchen sind solche Tropfen gewöhnlich schon zahlreicher als die Neutralfettropfen.

Die beschriebenen, mit anisotropen Cholesterinfettropfen überfüllten Makrophagen, stellen somit nichts anderes dar, als gewöhnliche Makrophagen des Granulationsgewebes, die nur nicht Neutralfettropfen, sondern Cholesterinfettropfen enthalten. Das ist ein wichtiges Merkmal, welches diese Zellen der Gruppe der Xanthomzellen näher bringt. Morphologisch sind es aber streng genommen noch keine richtigen Xanthomzellen, wie sie so typisch beim Menschen beschrieben wurden. Erstens enthalten noch viele dieser cholesteringemästeten Makrophagen außer anisotropen Fetten noch andere Einschlüsse, Kernreste, rote Blutkörperchen, isotrope Fetttropfen usw. An Schnitten, die mit Alkohol bearbeitet und in Kanadabalsam eingeschlossen wurden, zeigen diese Zellen ferner noch keine so regelmäßig feinwabige Struktur des Protoplasmas, wie sie den echten Xanthomzellen eigen ist. Schließlich sind die in Rede stehenden Makrophagen noch nicht so weit abgerundet, d. h. sie haben

noch keine so regelmäßigen und scharfen Konturen wie die Xanthomzellen. Ihr Protoplasma ist ziemlich unregelmäßig konturiert, was noch als Zeichen ihrer Wanderungsfähigkeit gelten kann.

Untersuchen wir aber die späteren Stadien der Entzündung bei den Cholesterinkaninchen, so finden wir unter den mit Fettsubstanzen angefüllten Makrophagen Exemplare, die den echten Xanthomzellen schon viel näher stehen als die soeben beschriebenen Formen. Das sind rundliche Zellen, welche regelmäßig konturiert sind, und ein feinschaumiges Protoplasma haben, das keine oder fast keine anderen Einschlüsse als kleine anisotrope Cholesterinfettropfen enthält. Die Menge der letzteren scheint in diesem Entzündungszustande noch größer zu sein als in den früheren Stadien und allmählich sind alle Makrophagen z. T. auch die Fibroblasten (Fig. 9) mit anisotropen Fettropfen gefüllt. Das ist ein Bild, das schon dem des menschlichen Xanthomzellengranuloms bzw. des Xanthelasmas schon sehr nahe kommt. Im Narbenstadium des Prozesses wird diese Ähnlichkeit noch größer.

5. Späteste Stadien der Entzündung.

In diesen Stadien ist das Strukturbild des Narbengewebes in der Umgebung von in das subkutane Bindegewebe eingeführten Fremdkörpern etwa folgendes (Fig. 3 und 8): Die Kapsel, welche die Fremdkörper umhüllt, besteht aus faserigem Bindegewebe, das viele neugebildete Gefäße besitzt. Überall zwischen den Fasern sieht man längliche oder ovale, blasse Kerne der Fibroblasten, deren Protoplasma undeutlich ist. Viel zahlreicher als diese Zellen sind andere Zellformen, welche in großen Massen zwischen den Bindegewebsfasern liegen. Das sind große rundliche helle Zellen mit einem fein und regelmäßig vakuolisierten schaumartigen Protoplasma, das regelmäßig und scharf konturiert ist (Fig. 4 und 10). Der Kern befindet sich in der Mitte oder ist etwas nach der Peripherie der Zelle gedrängt. Er ist blaß, scharf konturiert, mit 1—2 Kernkörperchen. Die Konturen des Kernes sind bei vielen Zellen unregelmäßig. Bei manchen Zellen sind die Kerne ganz homogen dunkel, pyknotisch. An mit Sudan gefärbten Gefrierschnitten sieht man, daß

die fein schaumige Struktur der in Rede stehenden Zellen durch zahlreiche feintröpfige Fetteinschlüsse bedingt ist. Das ist dabei fast ausschließlich anisotropes Fett (Fig. 11 und 12), das alle für die Cholesterinester charakteristischen färberischen und physikalischen Reaktionen zeigt. Außer diesen Fetteinschlüssen enthalten viele dieser Zellen noch andere Einschlüsse in Form einzelner gelblicher Körnchen oder Klümpchen, die zwischen den Fetttröpfchen liegen. Diese Pigmentkörnchen haben meistens eine positive Eisenreaktion gegeben. Außerdem haben sich manchmal bei dieser Reaktion auch die feinen Protoplasmafäden zwischen den Fettropfen diffus blau gefärbt.

Interessant war die Eigenschaft der beschriebenen Zellen, sich in größeren Haufen zu gruppieren, besonders längs der Gefäße. Dank der Anwesenheit solcher Haufen charakteristischer Zellen, sowie zahlreicher einzelner Exemplare derselben, hatte die bindegewebige Kapsel in der Umgebung des Fremdkörpers einen ganz eigenartigen Bau. In einigen Versuchen, wo die Anhäufung der beschriebenen Zellen besonders reichlich war, bildeten sie den Hautbestandteil des Bindegewebes in der Umgebung der Fremdkörper, so daß die anderen Bestandteile desselben (Fasern, Fibroblasten) gänzlich zurücktraten.

Wenn wir die angeführte Beschreibung der großen mit anisotropen Fetten erfüllten Zellen, deren Entstehung von mir experimentell hervorgerufen wurde, mit den Beschreibungen der Xanthomzellen des Menschen vergleichen, wird es uns nicht schwer, uns von der Identität der beiden Zellarten zu überzeugen. Diese Identität bezieht sich auf die drei wichtigsten Merkmale: Auf die Morphologie dieser beiden Zellarten, die chemische Beschaffenheit der für sie so charakteristischen Einschlüsse und die Art der Entstehung dieser Zellen durch eine Kombination von allgemeinen (Hypercholesterinämie) und lokalen Faktoren. Auf diese Weise kommen wir zum Schluß, daß bei unseren Cholesterinkaninchen als Folge einer Vermehrung des Cholesteringehaltes im Organismus sich an den Stellen lokaler Reizwirkung Anhäufungen echter Xanthomzellen gebildet haben, ein Prozeß, welchen man mit vollem

Recht in Parallele mit dem Prozesse der Xanthelasmaentwicklung beim Menschen stellen kann.

Die beschriebenen Eigentümlichkeiten der bindegewebigen Kapsel in der Umgebung von Fremdkörpern bleiben bei den Cholesterin-Kaninchen sehr lange Zeit bestehen. In den spätesten von mir untersuchten Stadien (80 bis 100 Tage nach Einführung der Fremdkörper) waren die Xanthomzellenhaufen immer noch sehr zahlreich, so daß man in diesen Fällen von einer chronischen lokalen Infiltration des Bindegewebes mit Xanthomzellen sprechen könnte.

Außer der Anwesenheit zahlreicher Xanthomzellen zeigte in meinen Versuchen das Bindegewebe in der Umgebung der Fremdkörper bei Cholesterinkaninchen keine Besonderheiten. Einzelne anisotrope Fetttropfen konnte ich auch in den Fibroblasten konstatieren, aber sie waren da nie so zahlreich, wie in den Xanthomzellen.

6. Über Morphologie und Genese der Xanthomzellen beim Kaninchen.

Bevor ich zur Beschreibung meiner weiteren Beobachtungen übergehe, möchte ich noch einige Tatsachen betreffs der Morphologie und Genese der Xanthomzellen besprechen. Wie schon erwähnt, zeigten die von mir experimentell erzeugten Xanthomzellen alle morphologischen Eigenschaften, die auch den Xanthomzellen des Menschen eigen sind. Am charakteristischsten für diese Zellen ist bekanntlich die feinwabige Struktur ihres Protoplasmas, die ihrerseits durch die Anwesenheit zahlreicher Tropfen von anisotropen Cholesterinfetten bedingt ist, ein Merkmal, das außerordentlich schön auch bei den Cholesterin-Kaninchen ausgesprochen war.

Außer den anisotropen Fetttropfen erwähnen viele Autoren auch noch das Vorhandensein von Pigmentkörnchen in den Xanthomzellen des Menschen, welche eventuell die Eisenreaktion geben. Ebensolche Körnchen konnte ich oft auch in den experimentell erzeugten Xanthomzellen finden. Weiter die Form der Zellen, das Verhalten des Kerns, die Neigung zur Bildung größerer Gruppen und Strängen von Zellen, das sind bekanntlich Eigenschaften, welche für die Xanthomzellen des Menschen

typisch sind und welche auch an unseren experimentellen Xanthomzellen sehr deutlich zu sehen waren. Alle diese Tatsachen sprechen entschieden für die vollkommene morphologische Identität der in unseren Versuchen erzeugten Xanthomzellen mit den Xanthomzellen des Menschen.

Was die Natur der Xanthomzellen bei Xanthelasmen anbetrifft, so sind in dieser Beziehung die verschiedensten Meinungen ausgesprochen worden. Einige Autoren lassen sie aus den Fibroblasten, andere aus den Endothelzellen usw. entstehen. Aus dem oben Angeführten geht hervor, daß die Xanthomzellen beim Kaninchen in den frühesten Stadien ihrer Entstehung nichts anderes vorstellen als Makrophagen, welche sich allmählich mit anisotropen Fetttropfen mehr und mehr beladen. Je größer die Anzahl dieser Tropfen wird, desto mehr nähern sich diese Zellen dem Typus der Xanthomzelle und werden schließlich wirklich zu typischen Xanthomzellen. Somit kann man auf Grund der Beobachtung von verschiedenen Entwicklungsstadien der Xanthomzellen die Frage nach der Natur derselben folgendermaßen beantworten: Die Xanthomzellen sind gewöhnliche Makrophagen (Polyblasten, Histiozyten), wie sie bei den entzündlichen Prozessen auftreten, die sich nur etwas eigenartig differenziert haben.

Daraus geht klar hervor, daß die Frage nach der Entstehung der Xanthomzellen, ebenso wie wir es für die Pseudoxanthomzellen angeführt haben, mit der Frage nach der Entstehung der Makrophagen überhaupt zusammenfällt. Da aber über diese Frage bis jetzt noch Meinungsverschiedenheiten bestehen, muß auch die Frage der Genese der Xanthomzellen als sehr strittig bezeichnet werden. Man könnte für die Xanthomzellen dieselben Entstehungsmöglichkeiten in Betracht ziehen wie für die Makrophagen.

Der Prozeß der Umbildung von Makrophagen zu Xanthomzellen ist leicht verständlich. Aus den Bedingungen unserer Versuche und aus einem Vergleich der Resultate derselben mit den Resultaten von Kontrollversuchen (Entzündungsprozesse bei Kaninchen, welche mit Cholesterin nicht gefüttert wurden) geht klar hervor, daß die lokale Anhäufung von anisotropen Cholesterinverbindungen in den Makrophagen des Bindegewebes

als eine direkte Folge des vermehrten Cholesteringehaltes des Organismus betrachtet werden muß. Es handelt sich also in diesen Fällen unzweifelhaft um eine Infiltration der Makrophagen mit Cholesterinverbindungen, oder, mit anderen Worten, um eine lokale Speicherung von Cholesterinfetten seitens der Makrophagen.

In welcher Form die Cholesterinfette den Makrophagen zugeführt werden, ist schwer zu sagen. Dabei kommen wieder die beiden schon im ersten Teil dieser Arbeit erwähnten Möglichkeiten in Betracht. Einerseits ist es möglich, daß das Cholesterin, welches aus dem Darm resorbiert wird und in Form einer feinsten Emulsion mit Neutralfett im Organismus zirkuliert, zum Teil erst in dem Protoplasma der Makrophagen selbst esterisiert wird. Wir wissen nämlich, daß die Makrophagen diese Eigenschaft nach der Einspritzung von Cholesterinlösungen, Cholesterinestertropfen in sich abzulagern in gewissem Grade besitzen (Versuche von Aschoff) (7). Andererseits ist es auch möglich, daß das per os eingeführte Cholesterin zum Teil bereits in dem Darm bzw. in den Lymphdrüsen des Mesenteriums, in der Leber usw. esterisiert und in den Makrophagen in flüssig-kristallinischer Form nun abgelagert wird. Jedenfalls hat der Prozeß dieser Ablagerung einen progressiven Verlauf und führt zu einer vollständigen Infiltration des Protoplasmas der Makrophagen mit typischen anisotropen Fetttropfen.

Die Frage nach der Konstitution derselben und den Umstand, daß sie nicht in größeren Tropfen zusammenfließen, habe ich schon früher erörtert. Hier will ich nur hervorheben, daß alle später hervortretenden morphologischen Eigenschaften der mit Cholesterinfetten infiltrierten Makrophagen von dieser primären Infiltration direkt abhängig sind. Aus den Resultaten der Kontrollversuche geht hervor, daß es bei der aseptischen Entzündung bei Kaninchen, welche mit Cholesterin nicht gefüttert waren, niemals zur Bildung von Xanthomzellen kommt, während auch bei der aseptischen Entzündung die Makrophagen konstant eine ziemlich große Menge Neutralfett enthalten. Die Aufnahme von Cholesterinfetten und ihre feintropfige Ausscheidung im Protoplasma der Makrophagen führt zu einer

Aufblähung der Zelle, zur Bildung der typischen feinwabigen Struktur des Protoplasmas usw. Die Infiltration mit Cholesterinestern bedingt also auch alle anderen morphologischen Eigenschaften der Xanthomzellen.

Die Anwesenheit von Pigmentkörnchen, welche z. T. die Eisenreaktion geben, kann man leicht erklären, wenn man den Umstand ins Auge faßt, daß diese Zellen in den früheren Entzündungsstadien als energische Phagozyten fungiert haben, und unter anderen Einschlüssen auch zahlreiche Erythrozyten und ihre Zerfallsprodukte enthalten. Man kann demnach die in Rede stehenden Pigmentkörnchen im Protoplasma der Xanthomzellen als Blutpigmentkörnchen betrachten, als Zeichen ihrer früheren phagozytären Tätigkeit.

Wie oben beschrieben, werden in den Phagozyten der Cholesterin-Kaninchen allmählich immer größere Mengen von Fetttropfen angesammelt. Der Kern, der früher ziemlich regelmäßige Konturen hatte, wird dabei zackig, indem die anliegenden Fetttropfen Einbuchtungen in seiner Oberfläche hervorrufen. In der letzten Zeit hat Krompecher (26) besonders auf diese Form der Kerne in den Xanthomzellen der Nieren beim Menschen aufmerksam gemacht. Er schreibt dabei den zackenartigen Vorsprüngen an der Oberfläche der Kerne in den Xanthomzellen eine besondere Bedeutung zu. Die Spitzen solcher Vorsprünge sollen sich von den Kernen isolieren und im Protoplasma sich in Pigmentkörnchen umwandeln. Ich konnte an meinen Präparaten diesen Prozeß nicht verfolgen. Die Einbuchtungen an der Kernoberfläche der Xanthomzellen und die zackigen Vorsprünge zwischen diesen Einbuchtungen sind, meiner Meinung nach, am einfachsten durch den Druck von Fetttropfen zu erklären, welche das ganze Protoplasma der Xanthomzellen erfüllen. Eine ganz analoge Erscheinung ist bekanntlich an den Zellen der Talgdrüsen der menschlichen Haut stets zu beobachten, welche bei starker Anhäufung von Fetttropfen in ihrem Protoplasma gezackte unregelmäßige Kerne zeigen.

Die Eigenschaft der Xanthomzellen, sich in Form von Strängen und Haufen zu gruppieren, kann man am besten durch die Natur dieser Zellen erklären. Diese Gruppierung

ist nämlich eine Eigenschaft, die nach Maximow (29) den Makrophagen (Polyblasten) in den späteren Stadien der Entzündung überhaupt eigen ist. Da aber die Xanthomzellen nichts anderes als eigenartig differenzierte Cholesterinverbindungen speichernde Makrophagen sind, so ist ihre Eigenschaft, Stränge und Gruppen zu bilden, ohne weiteres erklärlich.

In den späteren von mir untersuchten Stadien der Entzündung sind schließlich auch zerfallende Xanthomzellen zu finden, welche pyknotische Kerne und undeutliche Konturen des Zelleibes aufweisen. Solche zerfallende Xanthomzellen sind auch beim Menschen beobachtet worden.

7. Über die eitrige Entzündung bei den Cholesterinkaninchen.

Aus allen angeführten Beobachtungen geht hervor, daß die Xanthomzellen ganz charakteristische Zellformen im Granulationsgewebe der mit Cholesterin gefütterten Kaninchen darstellen. Aus den Kontrollversuchen ersieht man andererseits, daß diese Zellen sich nie bei der aseptischen durch Einführung kleiner Fremdkörper hervorgerufenen Entzündung bilden, wenn die Versuchstiere nicht mit Cholesterin gefüttert wurden. Als Hauptbedingung für die Bildung dieser Zellen ist also eine Vermehrung des Cholesteringehaltes im Organismus anzusehen, wobei die im Organismus zirkulierenden Cholesterinverbindungen an den gereizten entzündeten Stellen des subkutanen Bindegewebes sich sammeln und durch die Makrophagen absorbiert werden. Es liegt nun die Vermutung nahe, daß je stärker die lokale Reizung des Bindegewebes ist, und je intensiver die Entzündungserscheinungen, Makrophagenbildung etc. sind, die sich im Gewebe abspielen, desto mehr Cholesterinverbindungen an der entsprechenden Stelle sich anhäufen werden. Um dies zu prüfen, habe ich an zwei Kaninchen, die mit Cholesterin gefüttert waren, eitrige Entzündungsprozesse hervorgerufen. Die Versuchsanordnung war in diesen Experimenten die folgende:

Versuch Nr. 10. Hellgraues männliches Kaninchen. Körpergewicht am Anfang des Versuchs 1120, am Ende 2060 g. Das Tier wurde 72 Tage lang mit Cholesterin gefüttert. Die Gesamtmenge des eingeführten Cholesterins (im Sonnenblumenöl gelöst) betrug 27·8 g, die tägliche Dose 0·4—0·6 g. Am 32., 40., 48., 53., 65. Tage des Versuches wurden in

das subkutane Bindegewebe (am Rücken) kleine, sterile, mit Terpentinöl durchtränkte Korkstückchen eingeführt und nach 40, 32, 24, 19 und 7 Tagen samt dem umliegenden Gewebe untersucht.

Versuch Nr. 11. Dunkelgraues männliches Kaninchen. Körpergewicht 1720—2800 g. Dauer des Versuchs 98 Tage. Gesamtmenge des eingeführten Cholesterins (im Olivenöl gelöst) 37.8 g. Tägliche Cholesterindose meistens 0.4 g. Am 47., 54., 62., 68., 96. Tage des Versuchs wurden in die Subkutis (am Rücken) sterile mit Terpentinöl durchtränkte Korkstückchen eingeführt und nach 51, 44, 36, 30 und 2 Tagen untersucht.

Die histologische Untersuchung des Bindegewebes in der Umgebung der Fremdkörper ergab in den früheren Stadien der Entzündung nekrotische Erscheinungen mit enormer Anhäufung von polynukleären Leukozyten, später Bildung von zahlreichen Makrophagen, die sich mit Fettsubstanzen infiltrierten. Ebenso wie in den Versuchen mit der aseptischen (nicht eitrigen) Entzündung an Cholesterinkaninchen, gehörte auch in den vorliegenden Experimenten die Hauptmasse der Fetttropfen in den Makrophagen zu den anisotropen Cholesterinfetten. In den späteren Stadien der Entzündung waren im Narbengewebe bei den eitrigen Entzündungsprozessen enorme Anhäufungen von typischen Xanthomzellen zu sehen. Die Anzahl dieser Elemente war bei der eitrigen Entzündung noch viel größer als bei den aseptischen (nicht eitrigen) Entzündungsprozessen und ihre Neigung in Form von Haufen und Strängen sich zu gruppieren, war noch viel ausgesprochener.

Bei den früheren Versuchen mit eitriger Entzündung an Kaninchen, die mit Cholesterin nicht gefüttert wurden, haben wir gesehen, daß in der Umgebung der Eiterungsherde einzelne typische Xanthomzellen sich bilden können. Bei den Cholesterinkaninchen ist die Zahl dieser Zellen um die Eiterungsherde herum viel größer. Bei den gewöhnlichen Kaninchen liegen diese Zellen immer nur an der Peripherie der eiterigen Massen und bilden nie größere Anhäufungen. Bei den Cholesterinkaninchen dagegen waren sie in enormer Menge in allen Bindegewebsschichten um die Fremdkörper herum gehäuft in Form von ganzen Haufen und Strängen.

Es hat sich somit erwiesen, daß die Menge der experimentell erzeugten Xanthomzellen vor allem von der Intensität der lokalen Entzündungserscheinungen abhängig ist. Je intensiver die letzteren sind, desto mehr Xanthomzellen werden in dem Granulationsgewebe gebildet.

Die Erklärung dieser Tatsache macht keine Schwierigkeiten. Wie wir gesehen haben, sind die Xanthomzellen lediglich mit Cholesterinverbindungen beladene Makrophagen. Es ist klar, daß je mehr Makrophagen im Entzündungsgebiete gebildet werden, desto mehr Xanthomzellen aus ihnen entstehen können. Das ist aber gerade bei den eitrigen Entzündungsprozessen der Fall, bei welchen besonders zahlreiche Makrophagen auftreten; wenn diesen Makrophagen überdies Cholesterinverbindungen in überschüssiger Menge zugeführt werden, infiltrieren sie sich mit denselben und werden somit zu Xanthomzellen.

Auf die Frage, warum gerade die Makrophagen und nicht auch andere Zellen ein so spezifisches Verhalten zu den Cholesterinfetten zeigen, werde ich unten noch zurückkommen. Hier sei nur auf die Tatsache hingewiesen, daß in allen von mir ausgeführten Versuchen die Menge der lokal abgelagerten anisotropen Fette nicht nur mit der Intensität des Entzündungsreizes, sondern auch mit dem Grade der „Cholesterinisation“ des betreffenden Tieres in direkter Beziehung stand. So waren z. B. in den Versuchen, wo die Tiere größere Mengen von Cholesterin bekommen haben, die lokalen Ablagerungen des isotropen Fettes viel reichlicher als in den Experimenten, in denen den Kaninchen verhältnismäßig wenig Cholesterin verfüttert wurde. Dieser Umstand wird eben dadurch erklärt, daß die in meinen Versuchen erzielten lokalen Ablagerungen von Cholesterinfetten durch die allgemeine Vermehrung des Cholesteringehaltes im ganzen Organismus hervorgerufen waren. Nach alledem hängt die Menge der bei Cholesterinkaninchen im subkutanen Bindegewebe sich ablagernden Cholesterinfette von zwei Momenten ab, von der Stärke des lokalen Reizes und der Höhe der Sättigung des Organismus mit Cholesterin bzw. seinen Verbindungen. Der Grad der lokalen Infiltration mit anisotropen Cholesterinfetten ist diesen beiden Momenten direkt proportional.

7. Über die Cholesterinverfettung des Narbengewebes.

Nach dem oben Gesagten bilden sich bei den mit Cholesterin gefütterten Kaninchen regelmäßig Ablagerungen von Cholesterinfetten im Granulationsgewebe, wobei die Makrophagen

des Bindegewebes sich in typische Xanthomzellen umwandeln. Dieser Prozeß hat, wie oben erwähnt, einen rein infiltrativen Charakter. Da aber Cholesterinverbindungen, wie wir gesehen haben, speziell bei der eitrigen Entzündung auch lokal in den Geweben entstehen können, und durch die Resorption derselben auch Xanthomzellen sich entwickeln, war es wünschenswert, in meinen Versuchen an Cholesterinkaninchen diese Möglichkeit der Entstehung ganz auszuschließen und damit die rein infiltrative Natur der lokalen Cholesterinablagerungen außer Zweifel zu setzen.

Zum Teil war dieses schon dadurch erreicht, daß die genannten Ablagerungen bei den Cholesterinkaninchen auch in der Umgebung steriler Fremdkörper in der Subkutis erzielt wurden, wo sie sich bei gewöhnlichen mit Cholesterin nicht gefütterten Tieren bei sonst gleichen Bedingungen niemals entwickeln. (Siehe Kontrollversuche mit aseptischer Entzündung.) Da es aber auch bei der aseptischen Entzündung nicht gelingt, eine partielle Zerstörung von Gewebselementen zu vermeiden, die wenigstens bei höheren Graden ihrer Entwicklung zur lokalen Entstehung von Cholesterinverbindungen führt, waren weitere Kontrollversuche in der genannten Richtung von Interesse.

Diese Kontrollversuche, deren Ausführung aus den Protokollen 12, 13 ersichtlich ist, wurden auf die Weise angestellt, daß den Versuchskaninchen zuerst kleine sterile Fremdkörper in das subkutane Bindegewebe eingeführt wurden, und einige Tage nach der Einführung, wenn man annehmen konnte, daß alle nekrotischen Produkte schon resorbiert seien, wurde damit begonnen, die Tiere mit Cholesterin zu füttern. Die Fütterung wurde einen Monat lang fortgesetzt und alsdann die Fremdkörper mit dem umgebenden Narbengewebe herausgeschnitten und untersucht.

Versuch Nr. 12. Graues männliches Kaninchen. Körpergewicht am Anfang des Versuchs 1620 g., am Ende 3190 g. Dauer des Versuchs 93 Tage. Am 1., 8., 36., 43., 51., 57. Tage des Versuchs wurden kleine sterile Fremdkörper (Zelloidinstückchen) in das Unterhautgewebe (am Rücken) eingeführt. Am 64. Tage wurde mit der Fütterung des Tieres mit Cholesterin (im Sonnenblumenöl gelöst) begonnen. Die tägliche Cholesterindose betrug 0·4 g. Die Fütterung mit Cholesterin wurde bis zum

Ende des Versuches fortgesetzt. Gesamtmenge des eingeführten Cholesterins 10·4 g. Die Fremdkörper samt dem umliegenden Narbengewebe wurden nach 98, 85, 57, 50, 42 und 36 Tagen nach ihrer Einführung untersucht.

Versuch Nr. 13. Gelbes männliches Kaninchen. Körpergewicht 1380–2250 g. Dauer des Versuchs 59 Tage. Am 1., 7., 17. und 19. Tage des Versuchs wurden sterile Zelloidinstückchen in das subkutane Bindegewebe (am Rücken) eingeführt. Am 30. Tage des Versuchs wurde mit der Fütterung des Tieres mit Cholesterin (im Sonnenblumenöl gelöst) begonnen. Die tägliche Cholesterindose betrug 0·4 g. Die Gesamtmenge des eingeführten Cholesterins 11·6 g. Die Fremdkörper und das sie umhüllende Narbengewebe wurden am 59., 52., 42. und 40. Tage der Entzündung untersucht.

Das Hauptresultat der Untersuchung des Narbengewebes in den vorliegenden Experimenten war das Auffinden von anisotropen Fetttropfen in den Makrophagen. Freilich waren diese Tropfen nicht zahlreich, so daß nur ein geringer Teil der Granulationszellen zu den typischen Xanthomzellen gezählt werden konnte. Dieser Umstand ist dadurch erklärlich, daß bei diesen Versuchen relativ kleine Mengen von Cholesterin eingeführt wurden. Wie dem auch sei, es handelte sich in diesen Versuchen unzweifelhaft um eine lokale Ablagerung von anisotropen Cholesterinverbindungen im Narbengewebe infolge erhöhten Cholesteringehaltes im ganzen Organismus, also um einen rein infiltrativen Prozeß. Die Möglichkeit einer lokalen Entstehung der Cholesterinfette in diesen Versuchen ist ganz ausgeschlossen, da zur Zeit des Beginnens der Fütterung mit Cholesterin die lokalen Entzündungsprozesse schon im Narbenstadium sich befanden und alle Zerfallsprodukte sicherlich schon resorbiert waren.

Dieser Schluß, ebenso wie die negativen Befunde an Kontrollkaninchen, welche mit Cholesterin nicht gefüttert wurden, erlaubt uns, in allen oben beschriebenen Versuchen mit aseptischer Entzündung an Cholesterinkaninchen die Anhäufungen von anisotropen Cholesterinfetten im Granulationsgewebe als eine Infiltration der Zellelemente desselben — der Makrophagen, mit Cholesterinverbindungen aufzufassen.

8. Über den generalisierten Charakter der Cholesterininfiltration der Makrophagen beim Kaninchen.

Aus den Beschreibungen der Xanthomfälle beim Menschen ersieht man, daß die Bildung von Xanthomzellen und die Ablagerung von anisotropen Cholesterinfetten nicht nur im subkutanen Bindegewebe, sondern auch an anderen Stellen des Organismus vorkommt. Es sei hier beispielsweise nur der Fall von Pinkus und Pick (37) erwähnt, wo außer den Xanthelasma der Haut auch eine Anhäufung von Xanthomzellen in den Meningen konstatiert wurde.

In unseren Versuchen gelang es ebenfalls, Anhäufungen von Xanthomzellen nicht nur in der Haut, sondern auch überall da zu erzeugen, wo lokale Reize appliziert wurden. So habe ich in dem Versuch 2 einen sterilen Fremdkörper (ein Stückchen von trockenem Zelloidin) in die Bauchmuskulatur, in dem Versuch 11 in die Herzmuskulatur (ein Faden aus getrocknetem Zelloidin) und in den Versuchen 9, 12 in die Bauchhöhle (Zelloidinstückchen) eingeführt und überall konnte ich in der Umgebung dieser Fremdkörper Anhäufungen typischer mit anisotropen Cholesterinfetten angefüllter Xanthomzellen konstatieren. An den Kaninchen, welche besonders stark mit Cholesterin gemästet waren, genügte schon ein relativ geringer lokaler Reiz, um an den entsprechenden Stellen eine Anhäufung von Xanthomzellen hervorzurufen; so fanden sie sich z. B. in beträchtlicher Quantität im Bindegewebe in der Umgebung von Ligaturen, die nach den Operationen durch die Haut geführt waren. Sehr zahlreich waren diese Zellformen ferner in der Amputationsnarbe einer hinteren Extremität, die infolge einer Luxation amputiert wurde. (Versuch Nr. 1.)

Man kann also auf Grund dieser Versuche sagen, daß überall im Organismus von Cholesterinkaninchen, wo eine lokale Ansammlung von Makrophagen stattfindet, die letzteren auch mit Cholesterinfetten infiltriert werden und sich in Xanthomzellen umwandeln.

Bekanntlich existieren aber im Organismus auch unter

normalen Bedingungen Bindegewebszellen, welche zur Gruppe der Makrophagen gehören, und von verschiedenen Autoren als „Klasmatozyten“, „Ruhende Wanderzellen“, „Histiozyten“ etc. bezeichnet wurden. Diese Makrophagen, die normalerweise im Bindegewebe sozusagen sich im Ruhestadium befinden, wandeln sich bei der Entzündung sehr rasch in phagozytierende, amoeboide Formen um, welche sich, wie wir gesehen haben, bei den Cholesterinkaninchen allmählich in Xanthomzellen differenzieren. Die von mir vorgenommene Untersuchung von Präparaten des normalen, nicht entzündeten Bindegewebes bei Cholesterinkaninchen (Fig. 2 und 5) ergab nun, daß auch die unter normalen Bedingungen dort sich findenden Makrophagen („Klasmatozyten“) bei diesen Tieren stets anisotrope Fetttropfen von Cholesterinverbindungen enthalten. Daß es wirklich Klasmatozyten (ruhende Wanderzellen) und keine anderen Zellformen z. B. keine Fibroblasten sind, geht zum Teil aus ihren oben besprochenen (s. 1. Teil dieser Arbeit) morphologischen Eigenschaften, z. T. aus dem positiven Verhalten dieser Zellen zu den intravitalen Farbstoffen (A schoff-Kiyono (8), Tschaschin (43) hervor.

Einige der in Frage stehenden Zellen behalten dabei alle Eigenschaften von Klasmatozyten und zeichnen sich nur dadurch aus, daß sie in ihrem Protoplasma einzelne kleine anisotrope Fetttropfen enthalten, die alle physikalischen und färberischen Reaktionen der Cholesterinverbindungen (nach dem Schema von Kawamura) zeigen. Andere Klasmatozyten besonders bei den stark mit Cholesterin gemästeten Kaninchen enthielten größere Mengen von anisotropen Fetttropfen und zeigten genau wie die oben beschriebenen Makrophagen des Granulationsgewebes alle charakteristischen Merkmale von Xanthomzellen. Stellenweise waren diese Elemente in Form kleiner Gruppen und Stränge besonders längs den Kapillaren angesammelt. Wir sehen somit, daß die Infiltration der Makrophagen (Klasmatozyten) mit Cholesterinestern bei den Cholesterinkaninchen nicht nur im Granulationsgewebe, sondern überall auch im normalen Bindegewebe stattfindet.

Besonders interessant erschien mir in dieser Beziehung die Untersuchung von Makrophagen des Netzes bei den Chole-

sterinkaninchen, da eine Cholesterininfiltration diese Zellen und zwar gerade im Netz auch beim Menschen beschrieben ist. [Schlagenhauser (41), Hirsch (20).] Es erwies sich bei dieser Untersuchung, daß bei den Kaninchen, die längere Zeit mit Cholesterin gefüttert waren, sich konstant anisotrope Fetttropfen auch in den Makrophagen des Netzes sammeln, wobei einige dieser Zellen die typischen Eigenschaften von Xanthomzellen erwerben und ganze Stränge und Gruppen von charakteristischen Zellelementen bilden.

Es gelingt also auch experimentell bei der Erhöhung des Cholesteringehaltes im Organismus eine Ablagerung von anisotropen Cholesterinfetten eventuell mit Bildung von Xanthomzellen im Netz hervorzurufen. Warum sich beim Menschen in einigen Fällen diese Substanzen anscheinend vorzugsweise im Netz ablagern, ist gewiß schwer zu sagen und die Autoren, welche die betreffenden Prozesse beschrieben haben, lassen diese Frage auch offen. Man kann vermuten, daß es sich in den Fällen von Schlagenhauer und Hirsch nicht um normale, sondern um pathologisch, wahrscheinlich entzündlich veränderte Netze handelte. Wenn wir noch daran denken, daß fast sämtliche Fälle, z. B. von Hirsch, sich auf ältere Individuen beziehen, welche fast alle schwere Atherosklerose hatten, so liegt die Annahme nahe, daß bei diesen Leuten auch eine für Atherosklerotiker typische Vermehrung des Cholesterins im Organismus bestand. Es fanden sich also bei ihnen vermutlich die beiden Hauptmomente, welche lokale Ansammlungen von Cholesterin bedingen und man könnte auf diese Weise vielleicht die lokale Infiltration des Netzes mit Cholesterinfetten erklären.

Aus meinen Untersuchungen geht jedenfalls hervor, daß überall im Organismus, wo sich Makrophagen befinden, bzw. wo sie sich unter dem Einfluß eines Entzündungsreizes in größeren Quantitäten anhäufen, daß überall dort eine lokale Speicherung des Cholesterins stattfindet, wenn das letztere in erhöhtem Maße im Organismus zirkuliert. Diese Tatsache, die aus unseren Experimenten klar ersichtlich ist, will ich besonders hervorheben, da sie die Parallele zwischen den von mir erzeugten lokalen Ablagerungen von Cholesterinfetten und den Xanthelasmen des Menschen noch weiter durchzuführen

erlaubt. Es besitzen bekanntlich auch die Xanthelasmen des Menschen die Eigenschaft, sich im ganzen Organismus zu verbreiten. Dieselbe Eigenschaft besitzen, wie wir gesehen haben, auch die künstlich hervorgerufenen Ansammlungen von Xanthomzellen, da sie sich überall im Organismus der mit Cholesterin gespeicherten Kaninchen bilden können, besonders wenn noch lokale Entzündungsreize dabei mitwirken. Die Rolle der letzteren besteht hauptsächlich darin, daß unter ihrem Einfluß gerade die Makrophagen sich bilden, welche als Ablagerungsstätte der anisotropen Cholesterinfette dienen. Da aber diese Makrophagen sich überall im Organismus bilden können und, man kann sagen, überall auch normalerweise vorkommen, so wird dadurch die Fähigkeit der xanthelasmatischen Prozesse sich zu generalisieren, ohne weiteres erklärlich.

III. Schluss.

Aus den Angaben der vorliegenden Arbeit können wir den Hauptschluß ziehen, daß bei einer künstlichen Erhöhung des Cholesteringehaltes im Organismus eine reichliche Ablagerung von anisotropen Fetttropfen in den Makrophagen (Klasmatozyten) des Bindegewebes stattfindet, die sich dabei in typische Xanthomzellen verwandeln. Wenn dabei infolge eines lokalen entzündlichen Reizes eine Anhäufung von Makrophagen stattfindet, so wandeln sich auch diese Makrophagen auf gleiche Weise d. h. infolge einer Infiltration mit Cholesterinfetten in Xanthomzellen um und es kommt zu bedeutenden Ansammlungen dieser sehr charakteristischen Zellformen — ein Prozeß, den man morphologisch und pathogenetisch in Parallele zu den Xanthelasmen des Menschen stellen kann.

Bei den aseptischen Entzündungsprozessen, die an gewöhnlichen mit Cholesterin nicht gefütterten Kaninchen hervorgerufen werden, kommt es ebenfalls zur Infiltration von Makrophagen mit Fettsubstanzen, aber ausschließlich mit Neutralfetten. Diese Infiltration ist außerdem vorübergehend und führt nicht zur Anhäufung typischer Xanthomzellen. Nur bei der eitrigen experimentellen Entzündung bilden sich in der Umgebung der Eitermassen ebenfalls einzelne Xanthomzellen und zwar infolge einer lokalen Resorption von cholesterinreichen

Zerfallsprodukten, ein Prozeß, der der Bildung von Pseudoxanthom am Menschen analog ist.

Wir sehen an dem Beispiel der Anhäufung von Xanthomzellen bei Cholesterinkaninchen eine bemerkenswerte Beeinflussung lokaler Entzündungsprozesse durch eine allgemeine Ursache, wobei auch das morphologische Bild dieser Prozesse ganz typische Veränderungen aufweist.

Diese Veränderungen werden durch eine Infiltration der Makrophagen des Granulationsgewebes mit Cholesterinfetten bedingt. Per analogiam läßt es sich annehmen, daß überhaupt die Fettsubstanzen, welche so oft auch in anderen Fällen in den Zellformen des Granulationsgewebes vorkommen, in erster Linie auf infiltrativem Wege entstehen.

Der Mechanismus der Entstehung von Cholesterinablagerungen an den lokal gereizten Stellen des Organismus beruht auf der spezifischen Eigenschaft der Makrophagen des Bindegewebes Cholesterinfette aufzunehmen und in sich abzulagern. Wie ich es schon in früheren Arbeiten (2, 4) beschrieben habe, besitzen dieselbe Eigenschaft auch einige interstitielle Zellen innerer Organe und zwar die Retikuloendothelien der Milz, der Lymphdrüsen und des Knochenmarks, sowie die Kupffer'schen Sternzellen der Leber. Dieser Umstand findet seine Erklärung besonders durch die neueren Untersuchungen mit vitalen Färbemethoden, durch welche bewiesen wurde, daß zwischen allen diesen Zellen und den Makrophagen des Bindegewebes eine nahe Verwandtschaft besteht. [Aschoff u. Kiyono (5, 24), Tschaschin (43).] Wie ich es schon gezeigt habe (4), besteht zwischen der Speicherung der vitalen Farbstoffe und der Cholesterinfette im Organismus ein weitgehender Parallelismus, indem dieselben Zellen, welche vitale Farbstoffe speichern, sich auch mit Cholesterinverbindungen beladen und in dieser Beziehung einen Zellapparat d. h. eine Gruppe von Zellen bilden, die ich in früheren Arbeiten als „Cholesterinesterphagozyten“ bezeichnet habe. —

Ohne mich weiter auf diese Bezeichnung zu versteifen, möchte ich nur nochmals auf den generalisierten Charakter der Reaktion des Organismus auf die Erhöhung des Cholesterin gehaltes hinweisen. Die Bildung von Gruppen typischer Xan-

thomzellen in der Haut stellt nur eine Teilerscheinung dieser allgemeinen Cholesterinsteatose vor. In der menschlichen Pathologie betrachtet man gegenwärtig, wie oben angeführt, die Bildung von Xanthelasmen ebenfalls als Teilerscheinung einer allgemeinen Cholesterinsteatose einer, wie sie Aschoff (9) bezeichnet, „xanthelasmatischen“ Krankheit.

Beim Menschen scheinen sich aber diese lokalen Ablagerungen von Cholesterinfetten in der Haut manchmal noch leichter zu entwickeln, als beim Kaninchen. Bei den letzteren muß man dazu enorme Mengen von Cholesterin einführen, wobei der Cholesteringehalt des Blutes bei diesen Tieren eine so große Steigerung zeigt, wie sie beim Menschen nicht vorkommt. [S. die Angaben von Wacker und Hueck (45) und Rothschild (40).] Es ist also nicht auszuschließen, daß beim Menschen außer einer Erhöhung des Cholesteringehaltes im Organismus und eines lokalen Reizfaktors noch andere Momente in Frage kommen, welche die Entstehung der lokalen Cholesterinablagerungen begünstigen und deren theoretische Erörterung man z. B. in der Arbeit von Chvostek (4) finden kann. Die weitere Aufgabe experimenteller Forschungen wäre auch, diese Momente, die bei der Entwicklung von Xanthelasmen von Bedeutung sind, festzustellen.

Literatur.

1. Anitschkow und Chaladow. Über experim. Cholesterinsteatose. Zentralbl. f. allg. Pathol. Bd. XXIV. 1913. — 2. Anitschkow. Ablagerungen von Lipoidsubstanzen in der Milz. Ziegl. Beitr. Bd. LVII. 1913. — 3. Derselbe. Ablagerungen von Cholesterinestern im subkutanen Bindegewebe. Münch. med. Wochenschr. Nr. 46. 1913. — 4. Derselbe. Vitale Färbung und Cholesterinspeicherung. Med. Klin. Nr. 11. 1914. — 5. Aschoff. Zur Morphologie der lipoiden Substanzen. Ziegl. Beitr. Bd. XLVII. 1910. — 6. Derselbe. Zur Frage der Cholesterinester-
verfettung. Festschr. f. Unna. Bd. II. 1910. — 7. Derselbe. Beiträge zur Frage des Cholesterin-Stoffwechsels. Ber. der Naturf.-Ges. in Freiburg i. B. 1913. — 8. Derselbe. Zur Lehre von den Makrophagen. Verh. d. Deutsch. Pathol. Ges. 16. Tag. 1913. — 9. Derselbe. Über die Lipoidinfiltration usw. Ber. d. Naturf.-Ges. zu Freiburg i. Br. Bd. XX. 1913. — 10. Bardenheuer. Histol. Vorgänge bei der durch Terpentin hervorgeruf. Entzündung. Ziegl. Beitr. Bd. X. 1891. — 11. v. Büngner. Über die Einheilung von Fremdkörpern. Ziegl. Beitr. Bd. XIX. 1896. — 12. Chauffard. Dépôts locaux de cholestérine. Revue de méd. 1911. — 13. Chauffard et Laroche. Pathogénie du xanthélasma. Sem. méd. Nr. 21. 1910. — 14. Chrostek. Xanthelasma und Ikterus. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. LXXIII. 1911. — 15. Coen. Veränder. d. Haut nach der

Einwirkung von Jodtinktur. Ziegl. Beitr. Bd. II. 1888. — 16. Doinikow. Histopathologie der Neuritis. Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. XLVI. 1912. — 17. Dubler. Beitr. z. Lehre v. d. Eiterung. Hab.-Schr. Basel. 1890. — 18. Fischer, O. Unters. üb. die Heilung von Schnittwunden der Haut. I.-Diss. Tübingen. 1888. — 19. Hagemeister. Beitr. zur Kenntnis d. Fettschwundes usw. Virch. Archiv. Bd. CLXXII. 1903. — 20. Hirsch. Über das Vorkommen doppeltbrechender Lipoiden in Mesenterien. Frankf. Zeitschrift für Pathologie. 1912. — 21. Kammer. Ein Fall von Xanthosarkoma. I.-Diss. Freiburg i. Br. 1909. — 22. Kawamura. Die Cholesterinesterverfettung. Jena. 1911. — 23. Kiener und Dulcer. Sur le mode de format. des abcès. Arch. de méd. exper. Bd. V. 1893. — 24. Kiyono. Die vitale Karminspeicherung. G. Fischer. Jena. 1914. — 25. Krompecher. Vergl. Studien betr. Fibroblasten und Makrophagen. Ziegl. Beitr. Bd. LVI. 1913. — 26. Derselbe. Über pigmentierte Netze in Lipoidzellen. Virch. Arch. Bd. CCXIII. 1913. — 27. Marchand. Unters. üb. die Einheilung v. Fremdkörpern. Ziegl. Beitr. Bd. IV. 1889. — 28. Derselbe. Über Klastatozyten. Verh. d. D. Pathol. Ges. 4. Tag. 1901. — 29. Maximow. Exper. Unters. über die entz. Neubild. v. Bindegew. Ziegl. Beitr. V. Supplementh. 1902. — 30. Derselbe. Weiteres üb. Entstehung, Struktur u. Veränd. d. Narbengewebes. Ziegl. Beitr. Bd. XXXIV. 1903. — 31. Derselbe. Über entzündliche Bindegewebsneub. bei der weißen Ratte. Ziegl. Beitr. Bd. XXXV. 1906. — 32. Derselbe. Beitrag zur Histologie der eitrigen Entzündung. Zieglers Beiträge. Bd. XXXVIII. 1905. — 33. Derselbe. Über die Zellformen des lockeren Bindegewebes. Archiv für mikroskopische Anat. Bd. LXVII. 1906. — 34. Merkel. Über tumorartige Pleuraaktnomykose usw. Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft. 13. Tag. 1909. — 35. Nikiforoff. Bau und Entwicklungsgeschichte d. Granulationsgewebes. Ziegl. Beitr. Bd. VIII. 1890. — 36. Pick. Über besondere Strukturen in alten Eitertuben. Berl. kl. Woch. Nr. 37. 1908. — 37. Pinkus und Pick. Struktur und Genese d. symptomat. Xanthome. D. med. Woch. Nr. 33. 1908. — 38. Pringsheim. Darstellung u. chem. Beschaffenheit der Xanthoms substanz. D. med. Woch. Nr. 49. 1908. — 39. Rachmanow. Zur Kenntnis der im Nervensystem physiol. vorkommenden Lipoiden. Ziegl. Beitr. Bd. LIII. 1912. — 40. Rothschild. Zit. nach Landau. Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels. Ber. d. Naturf.-Ges. zu Freiburg i. Br. 1913. — 41. Schlagenhauser. Über das Vorkommen fettähnlich. doppelbrech. Substanzen. Zentralbl. f. Allg. Pathol. Bd. XVIII. 1907. — 42. Stoerk. Über Protagon und die große weiße Niere. Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss. in Wien. Bd. CXV. 1906. — 43. Tschaschin. Über die „ruhenden Wanderzellen“ etc. Folia Haematol. Bd. XVII. 1913. — 44. Virchow. Zellulärpathologie. 4. Aufl. 1871. — 45. Wacker und Hueck. Chem. u. morphol. Unters. üb. die Bedeutung d. Cholesterins. Arch. f. exper. Pathol. und Pharm. Bd. LXXIV. 1913.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XXVII—XXIX.

Die Figuren 1, 2, 4—7, 9, 10 wurden unter Anwendung des Apochromat-Ob. 2 mm (Ap. 1, 40) und des Comp. Oculars 8 von Zeiss, die Figuren 3 und 8 unter Anwendung des Ob. 7, Oc. 1 von Leitz gezeichnet. Die relativen Größenverhältnisse sind überall dank der Anwendung des Zeiss'schen Zeichenapparates genau wiedergegeben. Die Figuren 11 und 12 stellen Mikrophotogramme vor, die in polarisiertem Lichte bei einer vollständigen Kreuzung der Nicols aufgenommen wurden. Färbung der Präparate auf den Figuren 1, 2, 4 — Eisenhämatoxylin

nach M. Heidenhain, auf den Figuren 5—10 — Hämatoxylin-Sudan III, auf der Figur 3 — Hämatoxylin-Eosin.

Fig. 1 und 7. Makrophagen (Eiterphagozyten) im Granulationsgewebe bei eitriger Entzündung. Das Protoplasma der Makrophagen enthält neben anderen Einschlüssen zahlreiche Fetttropfen.

Fig. 2 und 5. Fibroblasten (Fbl.) und Klasmatozyten (Kl.) im normalen Bindegewebe von einem mit Cholesterin gespeicherten Kaninchen. Die Klasmatozyten enthalten zahlreiche Fetttropfen und sind z. T. den typischen Xanthomzellen ähnlich (XZ).

Fig. 3 und 8. Narbengewebe bei mit Cholesterin gespeicherten Kaninchen. Anhäufung zahlreicher Xanthomzellen.

Fig. 4 und 10. Xanthomzellen des Narbengewebes von Kaninchen bei Cholesterinfütterung.

Fig. 6. Pseudoxanthomzellen (PXZ.) aus der Umgebung eines Eiterungsherdens beim Kaninchen.

Fig. 9. Fibroblasten mit Fetteinschlüssen (Fbl.) und eine Xanthomzelle (XZ.) aus dem Granulationsgewebe von einem mit Cholesterin gefütterten Kaninchen.

Fig. 11. Gesamtbild eines Entzündungsherdens (in polarisiertem Lichte) bei einem mit Cholesterin gefütterten Kaninchen. Enorme Anhäufung von anisotropen Cholesterinfetten.

Fig. 12. Xanthomzellen mit anisotropen Fetteinschlüssen in polarisiertem Lichte. (Aus dem Narbengewebe von einem mit Cholesterin gefütterten Kaninchen.)

Eingelaufen am 6. Mai 1914.

Fig. 5

Fig. 8

Fig. 6

Fig. 9

Fig. 7

Fig. 10

Fig. 11

Fig. 12

Anitschkow: Cholesterinfette im subkutanen Bindegewebe.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.