

Causal-morphologische Zellenstudien.

II. Mitteilung¹⁾. Über Verfettung der Leberzelle nach Phosphorvergiftung und »funktionelle Fettaufspeicherung«.

Ein Versuch zur Ermittlung typischer elementarer Bildungsweisen an atypischem Geschehen.

Von

Albert Oppel,

Halle a. S.

Aus der Anatomischen Anstalt der Universität Halle a. S.

Mit 2 der Tafelerklärung beigegebenen Textfiguren und Tafel VIII.

Eingegangen am 29. Januar 1910.

Roux²⁾ hat wiederholt darauf hingewiesen, daß pathologische Untersuchungen vielfach Faktoren kennen lehren, welche auch die typische (progressiv oder regressiv) gestaltende Tätigkeit der Gewebe veranlassen, und ebenso können wir aus den abnormen gestaltenden Reaktionen der Gewebe des jugendlichen oder erwachsenen Menschen gestaltende Wirkungsweisen erschließen, die größtenteils auch bei der normalen bzw. typischen gestaltenden Tätigkeit der Gewebe beteiligt sind.

Unter den pathologischen Vorgängen, welche für solche Untersuchungen in Betracht kommen, scheinen mir besonders wertvoll die Vergiftungen zu sein, und zwar aus doppeltem Grunde.

Einmal haben wir die Möglichkeit, beim Experimente die Dosis und damit die Wirkung des Giftes nach unserm Belieben abzustufen und dadurch Vergiftungen, also Wirkungen der verschiedensten Intensität hervorzurufen. Wir können dabei die ersten noch fast unmerklichen Anfänge der Vergiftung feststellen, also auch Wirkungen mit in den Kreis unsrer Untersuchungen einbeziehen, welche gewöhnlich nicht in das Gebiet pathologischen Geschehens gerechnet werden,

¹⁾ Die I. Mitteilung ist im Medizinisch-naturwissenschaftlichen Archiv. Bd. II. Heft 1. 1908 erschienen.

²⁾ Zuletzt in einer Anmerkung zu der Arbeit von Kon, J., 08 (siehe das Literaturverzeichnis).

sondern nur als intensiveres physiologisches Geschehen, etwa als arzneiliche Wirkung, mit gewissem Rechte eigentlicher Vergiftung gegenübergestellt zu werden pflegen.

Außerdem kennen wir in der Regel die chemische und physikalische Beschaffenheit des einwirkenden Faktors (eben des gewählten Giftes) oder haben zum mindesten die Möglichkeit, dieselbe zu erforschen und seine Wirkungen auch unter andern Bedingungen und an andern Orten experimentell zu prüfen. Soviele Vorteile für die Untersuchung werden sich bei anderm pathologischem Geschehen selten zusammenfinden.

Verschiedene Gifte werden sich nun in dieser Hinsicht verschieden günstig erweisen. Die von mir gewählte Phosphorvergiftung hat den Vorteil, daß sich der Phosphor in verschiedener Weise applizieren läßt und daß er im Tierkörper prägnante in verschiedenen Organen und je nach dem Ort und der Art der Einverleibung verschiedene aber meist unschwer histologisch nachweisbare Wirkungen hervorruft.

Eine genaue Berechnung der Dosis ist für den Phosphor, ob man denselben in Pillenform oder als Öllösung gibt, wohl möglich. Dieselbe Dosis scheint aber auch bei gleichaltrigen und gleichschweren Tieren nicht immer ganz gleich zu wirken, und zwar unter anderm offenbar auch aus dem Grunde, weil der in den Magen eingebrachte Phosphor, worauf HARNACK (94 und 09) zuerst 1894 und neuerdings wiederholt (09) hingewiesen hat, hier verdampft, als Dampf die Magenwand durchwandert und so direkt in die nächste Nachbarschaft des Magens, namentlich die Leber, die Nieren, das Mesenterium usw. gelangt. Ob der Transport in die Nachbarschaft nur in Dampfform geschieht, mag nach HARNACK noch fraglich sein, jedenfalls geht der Phosphordampf ja auch in die Expirationsluft über, die im Dunkeln leuchten kann. Und auch mir ist wie andern aufgefallen, daß der eröffneten Peritonealhöhle der Versuchstiere stets ein intensiver Phosphorgeruch entströmte. Immerhin wird unter diesen Umständen eine raschere oder langsamere Blutcirculation z. B. von Einfluß auf den Verlauf der Vergiftung sein können, wie auch HARNACK die Nähe abführender Gefäße für eine leichtere Elimination des Giftes mit in Anspruch nimmt.

Trotz dieser Schwierigkeiten gelang es mir, indem ich Kaninchen je 0,0015 Phosphor enthaltende Pillen per os einverleibte, in den über längere Zeit ausgedehnten Versuchen eine fortlaufende Reihe zweifellos sich kontinuierlich steigernder Phosphorwirkung zu erzielen. Zu den Tieren I, III, IV, welche dem schon meiner ersten Mitteilung

(OPPEL 08) zugrunde gelegten Material entstammen, treten neu die Tiere IX, X, XI und XII, welche, nachdem sie täglich 1—2 Pillen erhalten hatten, nach Empfang von im ganzen 5, 6, 5 und 8 Pillen am 4., 5., 6. und 9. Tage des Versuches getötet wurden. Diese neue Versuchsreihe erstreckt sich nunmehr bis zum Auftreten der ersten vereinzelter Mitosen in den Leberzellen bei Tier XII und umfaßt die Anfänge und das Fortschreiten der Verfettung der Leberzellen, welche dann bei den Tieren III und IV wieder abnimmt. Die ganze Reihe ergibt demnach, nach der Versuchsdauer geordnet, folgende Zusammenstellung:

Tier:	I	IX	X	XI	XII	III	IV
Pillen:	0	5	6	5	8	10	14
Tage:	0	4	5	6	9	13	17
Fett:	0	Anfänge	wenig	wenig	viel	viel	wenig
Mitosen:	0	0	0	0	Anfänge	viel	viel

Während aber in meiner ersten Mitteilung der Hauptwert auf das Auftreten der Mitosen und die damit verbundene Regeneration des Leberzellenfachwerkes und die dabei stattfindenden Anpassungs- und Auslesevorgänge gelegt wurde, habe ich mir diesmal zur Aufgabe gestellt, zur Erforschung der Ursachen der unter dem Bilde der Fettdegeneration und Fettinfiltration einhergehenden Veränderung der Leberzelle bei der Phosphorvergiftung beizutragen und zu prüfen, ob und inwieweit die bei diesem pathologischen Geschehen wirkenden Faktoren sich auch bei der normalen bzw. typischen gestaltenden Tätigkeit der Gewebe erkennen lassen.

Die Fettdegeneration und Fettinfiltration ist in ihrem deskriptiven Erscheinen der Gegenstand vielfacher Untersuchungen geworden und in einer großen Reihe von Publikationen zur Darstellung gekommen. Auf die wichtigsten Ergebnisse dieser Literatur, welche auch für mein Thema von Interesse ist, insofern sie verschiedene Forscher zu causaler Fragestellung und Versuchen experimenteller Lösung veranlaßte, werde ich unten an passenden Stellen Bezug nehmen.

Meinen Versuchsprotokollen entnehme ich folgende hierhergehörige Daten über den Zustand, in welchem ich die Leber der sieben zu dieser Untersuchung verwandten Kaninchen bei mikroskopischer Untersuchung fand bei Fixierung in Formalin und Färbung von Gefrierschnitten mit Sudan III nach der von ROSENTHAL empfohlenen, in BÖHM-OPPELS Taschenbuch der mikroskopischen Technik,

5. Aufl., in § 347 wiedergegebenen Methode. Die auf Taf. VIII in Fig. 1—4 wiedergegebenen Schnitte sind, was die Fettröpfchen anlangt, in der Farbe des Präparates dargestellt.

Tier I: diente als Kontrolltier, erhielt keinen Phosphor, zeigte vereinzelte spärliche, sehr kleine Fettröpfchen in den Leberzellen, an manchen Stellen etwas reichlichere und auch größere Fettröpfchen in den KUPFFERSchen Sternzellen, wie man (vgl. ZIEGLER und OBOLENSKY 88) dies regelmäßig bei gesunden Kaninchen zu finden pflegt.

Tier IX (Fig. 1 auf Taf. VIII): Bei diesem großen Kaninchen, welches im Verlauf von 66 Stunden 5 Pillen (mit je 0,0015 Phosphor) erhalten hatte, sind die Leberzellen etwas vergrößert, wie der Vergleich derselben mit der in der Tafelerklärung wiedergegebenen Zellgröße des Kontrolltieres zeigt. Man sieht die ersten Anfänge der Verfettung in Form von durch Sudan III färbbaren feinsten Kügelchen, von denen die kleinsten erst bei Anwendung der stärksten Linsensysteme sichtbar werden, so daß der Eindruck besteht, daß die tatsächlich kleinsten Fettkügelchen mit den uns zu Gebote stehenden Hilfsmitteln nicht sichtbar gemacht und daher von uns zurzeit nicht erkannt werden können. Neben diesen kleinsten Kügelchen finden sich dann etwas größere Fettkügelchen, von der Größe der von den Autoren beschriebenen Zellgranula, und weitere noch größere. Alle diese durch Sudan III gelbgefärbten Kügelchen erscheinen stets rund oder rundlich. Von schalenförmigem, halbmondförmigem Umgreifen von ungefärbten Körnchen durch die Fettkügelchen konnte ich an meinem Objekt nichts erkennen, womit ich die Möglichkeit nicht in Abrede stellen will, daß feinste Fettkügelchen zu den Zellgranula besondere Anordnungen zeigen und auch in ihrer Lage durch Protoplasmagerinnungen beeinflußt werden können. Jedenfalls sah ich am frischen Objekt die Fettkügelchen ebenfalls deutlich und ohne wahrnehmbare besondere Lagebeziehungen zu Protoplasmastrukturen. Am fixierten Objekt zeigte sich, daß die feinsten Fettröpfchen in allen Teilen des Zelleibs liegen können, also nicht etwa nur in der Peripherie, sondern auch in unmittelbarer Nähe des Kerns. Das Protoplasma selbst erscheint am fixierten Präparat feingekörnt und zeigt jene Strukturen, welche von den Autoren zum Teil als Netzwerk, zum Teil in bezug auf die in demselben in ausgesparten Räumen liegenden Fettkügelchen als Wabenwerk gedeutet wurden. Nebenbei fanden sich, wie dies beim Kontrolltier der Fall war, größere Fettröpfchen in den Sternzellen, auch im interlobulären Bindegewebe, hier in größeren Anhäufungen. Zum Teil sind die

Fettröpfchen hier wohl auch in zelligen Elementen eingeschlossen, etwa in Mastzellen und andern Zellen des perivascularären Gewebes. Die Anordnung entlang den Gefäßen läßt sich aufs deutlichste wahrnehmen und es finden sich oft auch Haufen größerer Fettropfen bis zu Zellgröße, so daß anzunehmen ist, daß dieselben in Spalträumen des Gewebes liegen. Es wird sich dabei um perivascularäre Lymphräume, wohl auch um Anfänge von Lymphgefäßen selbst handeln.

Tier X und XI: Bei diesen beiden Kaninchen, von denen das eine im Verlauf von 5 Tagen 6, das andre in 6 Tagen 5 Pillen erhalten hatte, fand sich im wesentlichen dasselbe Bild, wie im vorausgehenden Falle geschildert wurde, nur mit dem Unterschiede, daß die größeren Fettröpfchen zahlreicher vorhanden waren und manche Zellen fast ganz füllten. Manche Fettröpfchen übertrafen an Größe noch die größten der in Fig. 1 gezeichneten. Zwischen denselben aber sieht man auch dort, wo sie ganz dicht liegen, auch an verhältnismäßig dicken Schnitten, bei geeignetem Gebrauch der Mikrometerschraube, deutlich und zahlreich die kleinen Körnchen, wie sie oben beschrieben wurden, einzeln liegend im trennenden Protoplasma. Zwischen beiden Extremen finden sich Zwischenstufen verschiedener Größe, welche die Mehrzahl der vorhandenen Fettröpfchen ausmachen. Auch die in den Sternzellen und die perivascularär gelegenen größeren Fettropfen sind nicht geschwunden. Doch fallen letztere infolge der durch die starke Fettanhäufung in den Leberzellen selbst bestehenden starken Orangefärbung bei Sudan III-Präparaten nicht sofort ins Auge und heben sich gegen den Untergrund weniger deutlich ab, als in Präparaten, in denen die Leberzellen nur von den feinen Körnchen gefüllt sind. An manchen Zellen kommen die großen Körnchen, an andern die kleinen deutlicher zu Gesicht. Außerdem ist bei diesen Präparaten, was sich auch schon beim vorausgehenden Tier wahrnehmen ließ, zu bemerken, daß die Körnchen nicht in allen Zellen gleich deutlich sind, vor allem ist das Auftreten der großen Körnchen an verschiedenen Stellen ungleichmäßig, an manchen Stellen erscheint besonders die Peripherie und das Centrum des Läppchens verfettet, an andern mehr die dazwischengelegene mittlere Zone des Läppchens. Das Protoplasma der Leberzellen zeigt, was sein Verhalten in sich anlangt, keine Veränderung; gegenüber den Fettröpfchen erscheint es lockerer, insofern eben mehr und größere Fettröpfchen im Protoplasma liegen. Die Zellgröße hat bei beiden Tieren gegenüber dem ersten Versuchstiere und um so mehr gegenüber der Norm zugenommen, doch bezieht sich letzteres nur auf die größere

Fettmengen enthaltenden Zellen, so daß also das Größenwachstum der Zelle im Verhältnis zur Fettzunahme der Zelle steht.

Tier XII: Bei einem weiteren Tiere, welches im Verlaufe von 8 Tagen 8 Pillen erhalten hatte und am 9. Tage getötet worden war, waren die großen Fettropfen überwiegend und noch größere vorhanden. Oft lagen mehrere große Fettropfen zu einem rundlichen Konglomerat vereinigt, ohne ganz verschmolzen zu sein, und solche Konglomerate füllten an manchen Stellen ganze Zellen. Oft sah ich auch sehr große, ganz runde Fettropfen von Kerngröße und darüber. Deutlicher noch als beim vorausgehenden Tier war hier die Erscheinung, daß nicht alle Leberzellen gleichmäßig mit Fett gefüllt sind. Vielmehr ist es etwa die Hälfte oder etwas mehr, an andern Stellen sogar die Minderzahl der Leberzellen, welche große Fettropfen enthält und damit aber auch dicht gefüllt ist, während andre nur wenig Fett und dann in Form feinsten Tröpfchen, wie sie oben beschrieben wurden, aufweisen. Die stark verfetteten Zellen lassen die nächste Umgebung der Vena cava und anderseits die Peripherie der Läppchen frei. Solche stark gefüllte Leberzellen sind bedeutend größer als die übrigen Leberzellen.

In diesem Stadium fand ich an mit FLEMMINGScher Flüssigkeit fixierten Präparaten das Auftreten der ersten Mitosen (vereinzelt) in den Leberzellen um die Vena centralis.

Tier III (Fig. 2 auf Taf. VIII): Bei diesem Kaninchen, das am 13. Tage des Versuches, nachdem es allmählich 10 Pillen erhalten hatte, getötet wurde, zeigen die Leberzellen um die Vena centralis einen ganz andern Charakter als die mehr peripher im Läppchen gelegenen. Die centralen Zellen sind kleiner, mit protoplasmatischem Körper, fettarm, vielfach mit in Mitose befindlichem Kern. Die Zellen der Peripherie der Läppchen sind bedeutend größer, stark mit kleineren und größeren Fettröpfchen durchsetzt, welche ein wabenartiges Aussehen des lockeren Zellprotoplasmas bedingen. Die wiedergegebene Fig. 2 entstammt der Zone, in welcher die großen mit Fett gefüllten Zellen dicht liegen. Die Figur, welche bei derselben Vergrößerung gezeichnet ist wie Fig. 1 und 3, ebenso wie die beiden der Figurenerklärung beigegebenen Textfiguren von der normalen Zellgröße beim Kontrolltier, zeigt, wie bedeutend diese Zellen bei diesem Tier III vergrößert sind. Genaue Messungen, welche sich auch an den wiedergegebenen Figuren kontrollieren lassen, zeigen, daß der lineare Durchmesser dieser verfetteten Leberzellen etwa das Doppelte von dem der normalen Zellen beträgt. Ihrem Raum-

inhalt nach ist demnach eine solche verfettete Leberzelle so groß wie etwa 8 normale Leberzellen zusammengenommen.

Diese großen Leberzellen sind nun gefüllt mit dicht gedrängt liegenden Fetttropfen, welche so nahe beisammen stehen, daß auch bei dünneren Schnitten nur unter Zuhilfenahme der Mikrometerschraube und bei schärfster Einstellung auf eine bestimmte Ebene das zwischen den Fetttropfen liegende Protoplasmanetz wahrgenommen werden kann. Auch in diesen Zellen liegen zwischen den großen Fetttropfen kleinere und kleinste Fettröpfchen im Protoplasma, wie dies bei den andern Versuchstieren geschildert wurde. Während viele der großen verfetteten Leberzellen sich scharf begrenzt zeigen, scheinen andre, offenbar in Auflösung begriffen, ganze Körnergruppen mit dem dazwischen liegenden Protoplasma in die Umgebung auszustreuen, wie auch RÖSSLE (07b bei portogener Fettembolie der Leber) geradezu von einem Platzen der überfüllten Leberzellen spricht. Die Kerne der stark verfetteten Zellen liegen meist regelmäßig central, seltener etwas excentrisch, doch niemals wandständig, wie in der Fettzelle des Bindegewebes. Auch sind die Kerne rund oder rundlich; in den stark verfetteten Zellen sind sie entschieden vergrößert und ihr Kerngerüst ist weniger deutlich erkennbar.

Zur Illustration dieser, wie sich hernach zeigen wird, auch causal überaus wichtigen Verhältnisse gebe ich auf Taf. VIII Fig. 4 und 5 zwei weitere Abbildungen aus der Leber desselben Tieres bei schwächerer Vergrößerung. Der erste der beiden Schnitte (Fig. 4) ist in derselben Weise (mit Formalin, Sudan III) behandelt wie die bisher beschriebenen Bilder und zeigt die Verteilung des Fettes im Läppchen. Die stark verfetteten Zellen zeigen die Lage des Kerns, der fettfrei bleibt, als hellere Stelle deutlich; sie nehmen in erster Linie die Peripherie des Läppchens ein und werden gegen die Vena centralis (*V.c.*) zu spärlich. Neben diesen sind deutlich zu sehen die nur feinere Fettröpfchen enthaltenden Leberzellen und schließlich die von mir in meiner ersten Mitteilung bereits als junge neugebildete Leberzellen gedeuteten fast fettfreien kleineren Leberzellen in der Gegend der Vena centralis. Die zweite Abbildung (Fig. 5) zeigt Anordnung, Zahl und Aussehen der Mitosen an einem FLEMMING-Präparat aus derselben Leber. Die Vergrößerung ist etwas stärker als in Fig. 4, so daß die Randzone des Läppchens nicht mehr mit zur Darstellung kommt. Einzelne der großen fetthaltigen Zellen sind jedoch auch bei dieser Fixierung deutlich wahrnehmbar und in der Figur, z. B. bei *F*, durch die lockere Anordnung des Protoplasmas gekennzeichnet.

Tier IV (Fig. 3 auf Taf. VIII): Bei diesem Kaninchen, welches 14 Pillen erhalten hat und am 17. Tage getötet wurde, haben die verfetteten Zellen an Zahl wesentlich abgenommen. Während sie an den meisten Stellen noch annähernd in gleicher Menge mit dem jungen neugebildeten Leberzellenfachwerk vorhanden sind, sind von ihnen, namentlich näher der Vena centralis, und eine solche Stelle wurde in der Figur zur Wiedergabe gewählt, nur noch Reste vorhanden. Solche zerfallende Zellen lassen in der Regel einen Kern nicht mehr deutlich erkennen. Sie bestehen aus einem oft kaum noch Zellform zeigenden Klumpen von dicht gedrängten Fetttropfen, deren Größe, soweit sie sich noch gesondert erhalten haben, hinter der Größe der Tropfen im vorausgehenden Stadium zurückbleibt. Ausgestreut liegende Tropfen lassen an den nur mit Sudan III gefärbten Präparaten oft schwer erkennen, ob sie frei liegen oder bereits das perivaskuläre Gebiet verlassen haben und etwa in den Leib einer Sternzelle aufgenommen worden sind. Die jungen, neugebildeten Leberzellen, welche, wie ein Vergleich mit Fig. 1 und 2 und mit den beiden der Tafelerklärung beigelegten Textfiguren vom normalen Tier zeigt, etwas kleiner sind als normale ausgewachsene, funktionierende Leberzellen, wie dies auch RIBBERT 04b angibt, enthalten nur spärliche feine Fettröpfchen, welche meist in dem den Kern unmittelbar umgebenden etwas dichteren Protoplasma liegen.

Was ist nun die causale Bedeutung der Ergebnisse dieser Experimente, welche ich in den vorausgehenden Versuchsprotokollen vor dem Leser entrollt habe?

Wir haben damit eine Reihe von experimentell durch abgestufte Giftgaben hervorgerufene, in ihrem Auftreten zeitlich geordnete und in ihrer Intensität vom ersten bis zum letzten Versuchstier allmählich ansteigende Wirkungen eines uns bekannten Stoffes (des Phosphors) auf normale Gewebe (die Leberzellen). Die Qualität dieser Wirkungen wurde in den Versuchsprotokollen namentlich insofern berücksichtigt, als sie Verfettung der Leberzellen und weitere mit dieser Verfettung einhergehende Veränderungen, so besonders im Verhalten des Protoplasmas dieser Zellen und in der Größe der Zellen darstellen. Es handelt sich also durchweg um Veränderungen, welche wir auch beim normalen typischen Gestaltungsgeschehen, hier allerdings in andrer Intensität und Richtung zum Teil auch an anderm Ort und zu andrer Zeit, in tierischen Geweben erfahrungsgemäß auftreten sehen.

Es kann nun keinem Zweifel unterworfen sein, um zunächst eine Grundfrage zu erledigen, daß der Phosphor selbst als Faktor, der die beschriebenen Veränderungen hervorrufen könnte, ausscheidet. Ist es doch einerseits eine bekannte Tatsache, daß unsere Nahrung in der Regel phosphorarm ist, so daß der in derselben vorhandene Phosphor nicht hinreichen könnte, um irgendwie nennenswerte Verfettungen, wie sie im Körper so häufig beobachtet werden, erklären zu können. Andererseits wissen wir aber aus den Mitteilungen von HARNACK (loco citato) und andern auch, daß die Giftwirkung des Phosphors besonders in seinem Bestreben zu verbrennen, zu oxydieren, zu suchen ist. Wenn der Phosphor oxydiert ist, was im lebenden Organismus sehr langsam geschieht, so ist er für den Körper unschädlich. Auch ist das regelmäßige Vorkommen von Phosphor im Körper, namentlich in bestimmten Körperteilen, unter ganz normalen Umständen eine hinreichend bekannte Tatsache. Wie ich WEINLAND 07 entnehme, beträgt nach SZYMKIEWICZ (KRÜGER-SZYMKIEWICZ, Diss. Dorpat. Zeitschr. f. Biol. Bd. 31. S. 400. 1895) der Phosphorgehalt der Leberzellen beim Rind 1,6—1,7% der Trockensubstanz beim Fötus und 1,3% beim erwachsenen Rinde. Ähnliche Zahlen fanden sich beim Menschen. Es wäre also verfehlt, für die bei den Experimenten beobachteten Veränderungen den Phosphor selbst verantwortlich zu machen, vielmehr kommen dafür andre, zum Teil noch ganz unbekannte, vor allem die bei der Oxydation des Phosphors wirkenden Kräfte in Betracht.

Der durch die langsame Verbrennung des Phosphors im Körper hervorgerufene Sauerstoffmangel kann nun auch nicht ohne weiteres als hauptsächliche Ursache für die Entstehung der Veränderungen in Anspruch genommen werden, wie im Gegensatz zu der Ansicht von ACKERMANN 94 aus den Untersuchungen von H. MEYER, WELSCH, PORGES, PRZIBRAM und HARNACK hervorgeht, bezüglich deren ich auf die Arbeit von HARNACK 09 verweise. HARNACK selbst kommt zum Resultat, daß die vom Phosphor geschädigten Zellen wahrscheinlich immer mehr ihre Fähigkeit verlieren, den Sauerstoff ausreichend zu verwerten. Jedenfalls ist die Schädigung der Parenchymzellen als das primäre Moment der direkten Phosphorwirkung in dem Organ anzusprechen. Immerhin kann auch die herabgesetzte Oxydation die Zellen schädigen und so indirekt doch Anlaß zur Verfettung geben, wie dies RÖSSLE 07a beschreibt.

Die Folge dieser Schädigung der Parenchymzellen ist dann die sich rasch ausbildende Degeneration, welche zu den beschriebenen

Zuständen der Verfettung führt. Wie HARNACK 09 für sicher festgestellt erachtet, ist die Verfettung Folge des Degenerationsprozesses und das Verhältnis ist nicht etwa ein umgekehrtes, d. h. daß die Zellen nicht etwa degenerieren, weil sich Fett in ihnen abgelagert. Noch ist für die Beurteilung meiner Befunde von Wichtigkeit, daß auch HARNACK, worin ich ihm ganz zustimme, der Ansicht ist, daß die Degeneration ein vitaler Prozeß ist, da das Gift auf tote Zellen in keiner Weise einzuwirken scheint.

In letztem Umstand, daß es sich um einen vitalen Prozeß handelt, ist ja schließlich auch die Vorbedingung für meine Absicht erfüllt, die am experimentell hervorgerufenen pathologischen Geschehen gefundenen Faktoren beim normalen Geschehen wieder aufzusuchen.

Für meine Absicht erscheint ein Hindernis in der Annahme FRITZ MUNKS 08 zu bestehen, welcher zur Erklärung der Verfettung der Zelle zuerst an eine Störung des Fettverbrauchs in der Zelle denkt. Damit würde es sich von vornherein um einen pathologischen Vorgang, eine Unterbrechung des unter normalen Verhältnissen bestehenden Kreislaufs handeln, welchen FR. MUNK folgendermaßen normiert: Zufuhr von Fett in die Zelle, Assimilation des Fettes in den unsichtbaren Zustand (Umwandlung) und Verbrauch des Fettes zum Stoffwechsel.

Bei dieser Normierung ist der Vorgang der Fettablagerung (Fettaufspeicherung) in der Zelle gar nicht als eigne selbständige Erscheinung erwähnt, die Aufspeicherung erscheint vielmehr erst, wie erwähnt, als Folge einer Störung des Fettverbrauchs.

Meines Erachtens tritt aber Fettaufspeicherung in den Zellen durchaus nicht allein als Folge pathologischer Vorgänge auf, sondern auch als ein normaler Vorgang, der, wie ich mit andern Autoren annehme, regelmäßig beim normalen Stoffwechsel vorkommt und für den Organismus von größter Wichtigkeit ist.

VERWORN 09 äußert sich darüber mit folgenden Worten: »Das Fett, das als solches in die Zellen aufgenommen ist, bleibt häufig lange Zeit als Reservematerial liegen. Auch kann das vorher in Glycerin und Fettsäure gespaltene und in dieser Form resorbierte Fett in der Zelle wieder in neutrales Fett zurückverwandelt werden.« Dabei beruft sich VERWORN auf die ausgezeichneten Versuche von IMMANUEL MUNK 84.

Ich möchte der Auffassung, daß es sich bei der Fettaufspeicherung um eine pathologische Kreislaufstörung im Sinne F. MUNKS handle, schon aus dem Grunde nicht Raum geben, weil es doch recht

unwahrscheinlich ist, daß z. B. in der Leberzelle oder einer andern fettaufspeichernden Zelle gutgenährter Individuen zunächst der Fettverbrauch gestört sein muß, ehe die uns überall doch als zunächst rein physiologisches Geschehen entgegentretende Fettaufspeicherung erfolgen kann.

Viel wahrscheinlicher ist es mir, daß die Reize (seien es physiologische oder pathologische) nicht zuerst den Verbrauch stören, sondern die Umsetzungen in der Zelle (in unserm Falle die Aufnahme des Fettes) steigern. Daraus ergibt sich dann ganz von selbst die weitere Folge von Erscheinungen, vor allem Aufspeicherung des im Überschuß aufgenommenen Fettes, insofern als der Verbrauch derselbe bleibt. Ja es ist sogar denkbar, daß der Verbrauch, wenigstens anfänglich, noch etwas gesteigert ist, wenn auch nicht in dem Maße wie die Aufnahme.

Es läßt sich also bis jetzt folgender ursächlicher Zusammenhang feststellen. Die Leberzelle besitzt die uns freilich noch unbekannte aber jedenfalls vitale Eigenschaft, auf einen bestimmten Reiz, wie er z. B. durch herandringende Phosphordämpfe ausgeübt wird, aus im Überschuß aufgenommenem Nährmaterial in ihrem Innern zunächst kleinste Fettröpfchen abzulagern. Bei Fortsetzung des Reizes kommt es zur Entstehung größerer Fetttropfen. Dabei vergrößert sich die Zelle. Die Vergrößerung der Zelle ist weniger durch eine Mengenzunahme des Protoplasmas, als durch eine Mengenzunahme des Fettes bedingt. Die Fortdauer des Reizes verursacht schließlich mittelbar oder unmittelbar den Tod der Zelle, worauf Zerfall und Auflösung der Zelle das Ende des Prozesses bildet.

Dem ist noch beizufügen, daß die Vergrößerung der Zelle nicht als eine eigentliche Wachstumserscheinung aufgefaßt werden kann, eben weil die Vergrößerung nicht durch eine Mengenzunahme des vorher vorhandenen Protoplasmas, sondern lediglich durch die Vermehrung des in der Zelle niedergelegten Fettes, also paraplasmatischer Substanzen, verursacht wird. Während es sich bei der von mir an andrer Stelle beschriebenen durch Phosphorvergiftung hervorgerufenen Zellvermehrung der Leberzellen möglicherweise um einen direkten chemischen Wachstumsreiz im Sinne von BORST 09 und andern handelt, kann für die verfettete Leberzelle, soweit wir hier überhaupt von einem Wachstum und nicht nur von einer räumlichen Vergrößerung reden dürfen, nur ein indirekter chemischer Wachstumsreiz, nämlich eine Anregung des Wachstums durch erhöhte Anregung der Funktion, in Betracht kommen.

Ja es hält sich das Volumen der beschriebenen Zellen fast innerhalb der auch bei physiologischen Zuständen beschriebenen Grenzen, wie z. B. die von AFANASSIEW 83 oder, um neuere Autoren zu erwähnen, nach BÖHM 08 und ASHER die extremen Zustände beim Hungerhund und dem reichlich gefütterten Hunde zeigen. Auch scheinen mir die Abbildungen von AFANASSIEW darauf hinzuweisen, daß die räumliche Anordnung des Protoplasmas in der Glykogenleberzelle manche Ähnlichkeit mit der Fettleberzelle zeigt. Auch nach LEONARD 87 zeigen die Leberzellen bei *Rana temporaria* zu verschiedenen Jahreszeiten im Durchmesser in ihren Extremen 0,012 und 0,0292. Doch fällt nach LEONARD die hauptsächlichste Volumenveränderung auf das Protoplasma.

Was dann den Tod der verfetteten Zelle betrifft, so ist dessen Zeitpunkt nicht ganz leicht festzusetzen. Wie aus dem oben Gesagten hervorgeht, neige ich der Ansicht zu, daß es sich um Zelltod infolge chemischer Einwirkungen (Gift) im Sinne von SCHMAUS und ALBRECHT 97 handelt. Bei dieser Auffassung, welche die Verfettung als Todesursache ganz ausschließen will, wäre es wohl denkbar, daß auch die auf ihr achtfaches Volumen vergrößerte Leberzelle, wenn die Phosphoreinwirkung rechtzeitig unterbrochen würde, das aufgespeicherte Material aufarbeiten und zur Norm zurückkehren könnte. Ich erinnere daran, daß man auch für das normale Fettgewebe (im Bindegewebe) die Möglichkeit kennt, daß die Fettzelle bei hochgradig atrophisch gewordenen Individuen ihr Fett abgibt, so daß also das Verhalten der von mir untersuchten Drüsenzelle in dieser Hinsicht verständlich wäre. Es wird daher schließlich ganz auf die Größe der Dosis des verabreichten Giftes ankommen, bzw. auf die Intensität, mit welcher bestimmte Zellen von dem verabreichten Gifte getroffen werden; Umstände, deren Tragweite bereits in meiner ersten Mitteilung gewürdigt wurden. Uns aber bietet sich dadurch die Möglichkeit, alle Zustände der Verfettung bis zum Zelltode nebeneinander zu sehen, und ich möchte die in Fig. 2 mehr rechts vom Beschauer liegende Zelle, in welcher die Lage des Kerns durch eine hellere Stelle angedeutet ist, für eine noch voll lebensfähige Zelle ansehen, obwohl sie mit großen Fetttropfen dicht gefüllt ist, während die Zelle mit Kern in der Fig. 2 links die Anzeichen der Cytolyse zeigt und schließlich die beiden in Fig. 3 bei *L'* und *L'* wiedergegebenen Gebilde nur noch Reste bereits abgestorbener Zellen darstellen würden.

Dieses experimentell hervorgerufene Verhalten der Leberzelle läßt sich, wie auch LUBARSCH 97 auf Grund von Phosphorvergiftung

an der Niere betont hat, mit bekannten physiologischen Zuständen vergleichen. Fettablagerung, die sog. Fettinfiltration in Zellen, tritt ja nicht nur bei Degenerationsvorgängen, wie in unserm Falle in der Leberzelle, sondern auch als normales Vorkommen in den verschiedensten Geweben und Organen in die Erscheinung.

Das von diesen Erscheinungsformen wohl am eingehendsten studierte, von Anfang an mit Recht auf die Resorption bezogene Auftreten von Fett in der Darmepithelzelle ließ zunächst an eine corpusculäre Aufnahme des Fettes aus der Nahrung denken, eine Vorstellung, welche erst zu Ende des letzten Jahrhunderts, besonders durch die Untersuchungen von FLEMMING 98, ALTMANN 94, PFLÜGER 00 und andern, als irrtümlich erkannt wurde. Besonders durch PFLÜGER wurde nachgewiesen, daß die Fette vor ihrer Aufnahme in die Darmepithelzelle in Substanzen gespalten werden, welche in Wasser löslich sind.

Es erforderte nun nur eine Überlegung allgemeiner Natur, um zu erkennen, daß die ganze Fettverdauung überhaupt nur unter dem Gesichtspunkt verständlich erscheint, daß sie das Fett vorübergehend wasserlöslich macht, und so erschien die von mir (OPPEL 00) gegen PFLÜGER damals aufgestellte Hypothese nicht unbegründet, nach der die Fette die Darmepithelzelle in derselben Form wieder verlassen, in welcher sie aufgenommen worden sind, also als wasserlösliche Verbindungen. Die während der Resorption in der Darmepithelzelle auftretenden Fettröpfchen erhielten damit eine dem eigentlichen Wesen der Resorption mehr fernstehende Bedeutung und mußten als Aufspeicherungen aufgefaßt werden, wie sie ja auch in andern Zellen, z. B. den Fettzellen des Bindegewebes, beobachtet werden können.

Von den jüngsten Bearbeitern der Frage in NAGELS Handbuch der Physiologie des Menschen stellt sich OVERTON 07 auf meine Seite mit den Worten: Daß diese Spaltungsprodukte in den Darmepithelzellen temporär unter Wasserabgabe teilweise wieder zu Fetten zusammentreten, ist ein Vorgang für sich, der mit der Frage nach dem Mechanismus der Aufnahme und Abgabe der Fette seitens der Epithelzellen nichts zu tun hat. Von den beiden andern Bearbeitern verhält sich der eine (TIGERSTEDT 09) indifferent, indem er als Ort der Synthese die Darmschleimhaut ohne genauere Ortsangabe erwähnt, während der dritte (COHNHEIM 07) die Restitution im Sinne der älteren Autoren in das Epithel verlegt, ohne sich aber darüber auszusprechen, ob ihm die neue Lehre überhaupt bekannt geworden ist.

Alle drei Forscher stimmen darin untereinander, wie mit PFLÜGER

und andern Autoren, denen auch ich folgte, überein, daß das Fett bei der Resorption vor der Aufnahme in die Darmepithelzelle in seine wasserlöslichen Spaltungsprodukte zerlegt wird.

Eine vielleicht ähnliche Rolle spielt die Fettsynthese im Chylus, in dessen Zellen, wie überhaupt in Wanderzellen und im Blut, was aus den Untersuchungen von ZAWILSKI, MUNK, FRANK, DADDI, ROSENFELD und zahlreichen andern Autoren hervorgeht. Hier haben wir es aber, soweit Zellen bei der Synthese beteiligt sind, vorwiegend mit solchen Elementen zu tun, bei denen die Annahme phagocytärer Tätigkeit nicht auszuschließen ist, so daß die Befunde über Fettsynthese in diesen Zellen nicht immer eindeutige sein werden. So möchte ich nur vornweg bemerken, daß ich phagocytäre Aufnahme von Fettröpfchen in keiner Weise mit den zu ergründenden Vorgängen der Fettsynthese vergleichen möchte. Anderseits können aber auch Vorgänge phagocytärer Natur nicht als Gegenbeweise gegen Protoplasmasynthesen dienen, da die in Phagocyten aufgenommenen Fettröpfchen kaum mehr im Zelleib liegend zu denken sind, als Fettröpfchen im Darmlumen der Metazoen.

Ausgeschlossen ist dadurch nicht, daß zunächst phagocytär aufgenommenes Fett sekundär vom Protoplasma umgesetzt wird, wie das z. B. ARNOLD 00 von seinen Fettkörnchenzellen ausführen läßt.

Wesentlich gefördert wurden wir dann durch die Nachforschung nach dem Verbleiben des bei der Verdauung aufgenommenen direkt und durch den Chylus auf dem Wege des Ductus thoracicus ins Blut aufgenommenen Fettes. Nach Angabe mancher Histologen enthält das Blut nur nach den Mahlzeiten freies Fett, nach andrer Autoren Ansicht (STÖHR 09, S. 124) fehlen die als Elementarkörnchen bezeichneten Fettpartikelchen in dem vom gesunden Menschen entnommenen Blute ganz.

Anderseits gehört die Aufnahme von Fett in das Blut zu den gesicherten Tatsachen. WEINLAND 07 äußert sich darüber folgendermaßen: Bei Zufuhr von Fett durch den Darm ist ein Teil des resorbierten Fettes im Chylus in Form von Neutralfett nachzuweisen; die Hauptmenge gelangt (O. FRANK, Zeitschr. für Biologie, Bd. 36, S. 568, 1898), wie nicht zu bezweifeln ist, durch die Pfortader in gelöster Form in die Leber und kann dort zunächst festgehalten und aufgespeichert werden (J. MUNK, VIRCHOWS Archiv, Bd. 95, S. 407, 1884).

Nach MANSFELD 09 ist das Verhältnis des gebundenen (durch Äther nicht extrahierbaren) und freien (durch Äther extrahierbaren) Fettes im Blutserum oder Plasma normaler Hunde ein derartiges, daß

unabhängig von der gesamten Fettmenge stets etwa nur die Hälfte des Gesamtfettes in den Äther übergeht.

COHNSTEIN und MICHAELIS (PFLÜGERS Archiv, Bd. 65 und 69) fanden nun (nach MANSFELD 09), daß in die Blutbahn injiziertes oder mit Blut vermisches Chylusfett bei Anwesenheit von Sauerstoff sich derart verändert, daß es mit der üblichen Ätherextraktionsmethode nicht mehr nachzuweisen ist. Die Menge der dialysierbaren Substanz erfährt dabei eine Zunahme. Obwohl dabei nach den einfachsten Spaltungsprodukten der Fette vergeblich gefahndet wurde, wurde diese Umwandlung als Spaltungsvorgang ausgesprochen und Lipolyse benannt.

MANSFELD 09 nimmt dagegen, gestützt auf die Untersuchungen von MIESCHER, LIEBERMANN und NERKING an, daß es sich nicht um eine Spaltung, sondern um eine Bindung der Fette — vielleicht an Eiweißkörper — handelt.

Eine ähnliche, vielleicht noch gründlichere Wandlung wie die Lehre von der fettresorbierenden Darmepithelzelle hat die Lehre von der Talg oder Milch secernierenden Epithelzelle durchgemacht, wie ich den Angaben METZNERS 09 entnehme.

Während frühere Untersucher (R. HEIDENHAIN) annahmen, die Talgdrüse sei eine Drüse, deren Secret allein durch fettige Metamorphose der Zelle selbst entstände, faßte ALTMANN (94, S. 109) den Vorgang so auf, daß die Körnchen (Granula) durch assimilatorische Tätigkeit sich mit Fett und fettähnlichen Stoffen beladen, die von außen her der Drüse zugeführt werden. Auch PLATO 01 und STERN 05 sind der Ansicht, daß das Fett von außen zugeführt werde, wobei letzterer den von ihm beschriebenen lipoiden Körnchen, die zum Teil noch aus Eiweißsubstanzen bestehen, ähnliche Eigenschaften zuschreibt, wie sie von ALTMANN, KREHL 90 und METZNER 90 bei der Fettaufnahme bzw. bei den Fettumsetzungen an Protoplasma-Granulis beobachtet wurden. METZNER selbst kommt zum Schluß, daß die Talgdrüsenzelle ein charakteristisches Secret aus Fett bildet, das der Drüse von außen zugeführt wird. Es ist also nicht so sehr eine fettige Metamorphose der Zellen, sondern eine echte Secretion, wenn auch mit dem Untergange der Zelle.

Ebenso tritt ARNOLD 05 dafür ein, daß das Fett des Milchfettes in gelöster Form aufgenommen und an die Strukturbestandteile der Zellen (seine Granula) gebunden wird. Auch TIGERSTEDT 09 ist der Ansicht, daß das MilCHFett teils dem Nahrungsfett, teils den Kohlehydraten entstammt.

Was nun die Ermittlung der Faktoren anlangt, welche die in der Leber bei Phosphorvergiftung sich abspielenden Vorgänge bewirken, so versuchte man durch biochemische Untersuchung, wozu F. KRAUS 04 in seinem Referate auf der 75. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Kassel aufgefordert hat, genauer zu erkennen und zu entscheiden, ob das Substrat der Fettmetamorphosen, bzw. aller nicht mehr ausschließlich chemisch nachweisbaren, sondern abnorm reichlich in den Zellen sichtbar werdenden Fettansammlungen geliefert wird durch an derselben Stelle oder sonstwo im Organismus präformiert abgelagertes Fett (fettähnliche Substanzen), oder ob infolge gewöhnlicher oder veränderter Bedingungen der Erzeugung bestimmter Stoffwechselprodukte irgendwo, vor allem aber lokal aus anderweitigen normalen Zellbestandteilen erst Neutralfett entstanden ist.

In unserm Falle scheint mir der Umstand, daß die Zelle im Laufe von etwa 14 Tagen oder noch kürzerer Zeit sich auf etwa das Achtfache ihres ursprünglichen Volumens, und zwar in erster Linie durch die Fetteinlagerung, zu vergrößern vermag, mit Entschiedenheit für das Vorwiegen der ersten der beiden von KRAUS erwähnten Möglichkeiten zu sprechen, schon aus dem Grunde, weil es kaum möglich und wenig wahrscheinlich erscheint, daß die geringe Protoplasma-menge soviel Fett nur durch Eiweißzerfall, also die achtfache Menge des vorhandenen Eiweißes, hervorgehen lassen könnte. Wohl aber ist eine so massenhafte Fettproduktion wohl denkbar, wenn wir das Zellprotoplasma nicht als Material, sondern nur als vitale Maschine auffassen, welche das zugeführte Fettmaterial spaltet, aufnimmt und unter Zurückverwandlung in Neutralfett in der Zelle deponiert bzw. bindet und wieder freigibt. So stimme ich also hierin auch mit RIBBERT 04a überein, der die Ansicht vertritt, daß das bei der Fettentartung (Fettinfiltration und Fettdegeneration) auftretende Fett entweder schon vorher vorhanden war oder zugeführt sein kann, daß es aber nicht aus Zellzerfall entsteht.

Auch v. STARK, PFLÜGER und FRANK konnten nach WEINLAND 07 eine Zunahme des Fettes auf Kosten von zersetztem Eiweiß in der Phosphorleber nicht nachweisen. Auch nach ARNOLD 05 handelt es sich bei Fettinfiltration, Fettdegeneration und bei Fettsecretion um eine exogene Lipogenese.

Ich bin daher fest überzeugt, daß es sich in der von mir untersuchten bei Phosphorvergiftung auftretenden Verfettung der Leberzelle um Ablagerung von vorher im Organismus präformiert vorhandenem Fette handelt. Die Möglichkeit und Wahrscheinlichkeit dieser

Annahme ist ferner mit Sicherheit durch die Experimente von LEBEDOFF und ROSENFELD bewiesen. LEBEDOFF 83 stützte seine Ansicht darauf, daß das Fett in der Phosphorleber dieselbe Zusammensetzung und Beschaffenheit wie das subcutane Fett hat; wenn man vor der Phosphorvergiftung die Versuchstiere mit verschiedenen Fettarten mästet, so hat das bei der Phosphorvergiftung in der Leber auftretende Fett eine entsprechende Beschaffenheit, während man doch erwarten sollte, daß ein durch Zerfall des Leberparenchyms gebildetes Fett immer einer und derselben Art wäre und in keiner Abhängigkeit von der Art des subcutanen Fettes stände. Ganz ähnliche Resultate erhielt später ROSENFELD.

ROSENFELD (03 und 96) fand, daß bei Hunden nach verschiedenen Vergiftungen mit Phloridzin und Ol. Pulegii dem Körper zuvor einverleibtes Hammelfett aus den Fettdepots des Körpers in die Leber übergeführt wird, worin er von E. SCHWALBE 04, der als körperfremdes Fett Jodipin benutzte, bestätigt wurde. ROSENFELD schloß schon 1896 aus seinen Befunden, daß es keine fettige Degeneration gibt, sondern nur einfache Zelldegeneration mit Fettinfiltration. ROSENFELD glaubte damit mit Recht, daß dem Satze von der Entstehung des Fettes aus Eiweiß die letzte Stütze geraubt sei, und daß das Fett ausschließlich aus dem Nahrungsfett oder den Kohlehydraten entsteht.

Auch CESA-BIANCHI 09b ist der Ansicht, daß das Fett der sog. Fettdegeneration — sowohl nach der Anwendung der steatogenen Gifte als nach der Einwirkung hoher Temperaturen — ausschließlich exogenen Ursprung hat, d. h. aus den gewöhnlichen Fettdepots und aus dem Nahrungsfette stammt. »Kurz gesagt, es handelt sich nicht um eine wirkliche Fettdegeneration im klassischen Sinne des Wortes, sondern vielmehr um einfache Fettinfiltration, diese unterscheidet sich zwar durch keine fundamentale Eigenschaft von der gewöhnlichen physiologischen Fettinfiltration, trotzdem ist es aber angezeigt, sie von ihr unter dem Namen der pathologischen Fettinfiltration zu unterscheiden, sowohl weil sie in Zellen auftritt, die normalerweise kein oder nur spurenweise Fett enthalten, als auch darum, weil in den schwereren Fällen gewöhnlich in ihrem Gefolge Myelin auftritt mit darauffolgenden Kernläsionen und Zelltod.«

MANSFELDS 09 Untersuchungen führten uns dann einen Schritt weiter, indem dieselben im wesentlichen ergaben, daß die Fettinfiltration, welche bei Phosphorvergiftung, Inanition und Lactation stattfindet, stets von einer charakteristischen Änderung der Beschaffenheit

der Blutfette begleitet wird. Dieselbe besteht darin, daß im Gegensatz zur Norm die gesamte Fettmenge des Blutes direkt in den Äther übergeht, also nicht mehr an Eiweißkörper gebunden ist: Die Lösung der Fetteiweißverbindung im Blute scheint also eine wichtige Rolle bei der Fettwanderung zu spielen, und MANSFELD betrachtet diesen Vorgang als Vorbedingung der Fettinfiltration. Die im Blute normalerweise stattfindende Fettbindung erscheint MANSFELD als eine regulatorische Vorrichtung, welche den Austritt der Fette aus der Blutbahn verhindert, wodurch eine Fettüberladung der Organe hintangehalten wird. Diejenigen Eiweißkörper des Blutserums, welchen die Fähigkeit, mit Fett eine lockere Verbindung einzugehen, zukommt, scheinen in der Norm ähnlich den Schutzcolloiden (BECHOLD) den Austritt der Fette aus der Blutbahn zu verhindern. Verlieren die Eiweißkörper dieses Fettbindungsvermögen, so muß alles Fett aus dem Blut in die Organe gelangen. Nachdem dieser Überschuß von Fett durch die Organe nicht verbraucht werden kann, die Organe aber, wie wir gesehen haben, auch die Fähigkeit verlieren, das Fett selbst zu binden und in gebundener Form aufzuspeichern — eine Fähigkeit, welche zum mindesten der normalen Leber zukommt —, so muß es zu einer Ablagerung von freiem, sichtbarem Fett führen, mit andern Worten zur Fettinfiltration.

MANSFELD nimmt an, daß auch die Mobilisierung der Fette der Fettdepots, ähnlich der des Zuckers, durch die im Blut vorhandene Konzentration geregelt wird und in dem Maße, wie der Fettgehalt des Blutes abnimmt, der Verlust von den Depots aus gedeckt wird. Nach dieser Annahme wäre das Freiwerden der Fette im Blut, welches doch den Austritt der Fette aus der Blutbahn beschleunigt, auch gleichzeitig die Ursache für die Mobilisierung der Depotfette.

Auch nach LATTES 09, der die Fettmengen des Blutes beim Hunde infolge des Fastens in geringem Verhältnis vermehrt fand, dürfen wir annehmen, daß die Erhaltung und das Wachstum der Lipämie durch Veränderungen von solchen Mechanismen vermittelt wird, welche normalerweise den Fettgehalt des Blutes regulieren.

Mit der Anschauung von MANSFELD lassen sich auch die Befunde von ALBRECHT 04 wohl vereinbaren, der konstatierte, daß nicht nur bei Venenunterbindung in der Niere ausgedehnte Verfettung eintritt, sondern daß sogar auch bei Verjagung des Blutes und postmortaler Aufbewahrung der Nieren in geringem Umfange Fett gebildet werden kann. Es wäre denkbar, daß in solchen Nieren schon vor dem Tode Fett in vielleicht nur lockerer Verbindung (im Sinne

MANSFELDS) mit dem Protoplasma der Nierenzelle stand. Nach dem Tode kommt es zur Lösung dieser Verbindung und damit ist die Möglichkeit einer postmortalen Fettbildung gegeben.

Nach den vorausgehenden Darlegungen stehen sich also heute von neuem zwei Auffassungen gegenüber, deren eine die Aufnahme von Neutralfett in Gewebszellen (von der hier nicht in Betracht kommenden Phagocytose abgesehen) nur dann für möglich hält, wenn dieses Fett zuvor in seine wasserlöslichen Spaltungsprodukte zerlegt wird. Diese Auffassung denkt sich die Aufnahme dieser Spaltungsprodukte in die Zelle so, daß diese Produkte in eine innige Beziehung (Mischung) zum Protoplasma der Zelle treten, wie sie nur zwischen wasserlöslichen und wasserhaltigen Elementen möglich ist. Neutralfett kann nach dieser Anschauung vom Protoplasma nicht aufgenommen werden, weil sich das wasserhaltige Protoplasma mit Fett nicht mischt.

Dieser Auffassung gegenüber steht die zweite Lehre, welche es für möglich hält, daß Eiweißkörper des Blutes die Fähigkeit besitzen, mit Fett eine lockere Verbindung einzugehen und welche sich auch die Ablagerung von Fett in Organen, so z. B. in der Leber in gebundener Form (also nicht in Form einer Mischung wasserlöslicher Spaltungsprodukte) vorstellt.

Letztere Auffassung müßte also damit rechnen, daß das Molekül, denn auf dieses müssen wir doch wohl zurückgehen, des Neutralfetts, ohne selbst verändert zu werden, d. h. ohne aufzuhören Neutralfett zu sein, in zweierlei nach ihrem chemischen und physikalischen Verhalten verschiedenen Formen auftreten könnte. Wir hätten demnach zwischen gebundenem und freiem Fett im folgenden zu unterscheiden. Das bisher als morphologisch sichtbar bekannte Neutralfett (Charakteristikum: Tropfenform in Wasser und wässrigen Lösungen) wäre das freie Fett. Im Gegensatz zu diesem würde sich, weil an Eiweiß gebunden, morphologisch nicht sondern lassen, das gebundene Fett. Letzteres wäre also zunächst von seinen Spaltprodukten, die, soweit sie mit Eiweiß verbunden bzw. gemischt sind, gleichfalls ungesondert bleiben, morphologisch nicht zu unterscheiden.

Morphologisch wird also auch künftighin zunächst noch nur das freie Fett nachweisbar sein, und mit dessen Sichtbarwerden kann seine Synthese oder aber nur sein Freiwerden aus der Verbindung mit Eiweiß koinzidieren.

SCHMAUS und ALBRECHT 99, welche zuerst mit Entschiedenheit dafür eintraten, daß (wie für die weitaus überwiegende Masse von

Parenchymzellen der Tiere und Pflanzen, so auch für die Leberzelle erwiesen sei) die essentiellen Bestandteile der Zelle ihrem physikalischen Aggregatzustande nach als flüssig zu betrachten sind, konnten in der frisch untersuchten Mausleberzelle neben den von ihnen unterschiedenen Formelementen des Zellleibes mehr oder minder große Mengen von Fett in den bekannten glänzenden Tropfen unterscheiden, während zahlreiche andre Strukturen erst nach dem Zusatz von Reagentien auftraten und daher als Fällungen, tropfige Entmischungen usw. aufgefaßt wurden.

Für physiologische Untersuchung, wenigstens soweit es sich lediglich um Feststellung der vorhandenen Stoffe handelt, können derartige Unterschiede, wie die von SCHMAUS und ALBRECHT erwähnten, unter Umständen vernachlässigt werden, ohne das Resultat wesentlich zu beeinträchtigen. Jede morphologische Untersuchung dagegen, besonders aber die causal-morphologische, hat aufs genaueste zwischen den im Leben bestehenden Strukturen und postmortalen Veränderungen zu unterscheiden. Ich lege deshalb besonderen Wert darauf, daß das Vorkommen feinsten Fettröpfchen in den Leberzellen in frischem Zustande nicht nur von meiner Seite, sondern auch von andern Autoren anerkannt ist. Noch mehr als an frischen Präparaten wurde an fixierten Objekten die Möglichkeit mikroskopischer (wie auch causal-morphologischer) Erforschung der fraglichen Umsetzungen von einigen Seiten ganz abgelehnt. Gerade diesen Bestrebungen verdanken wir andererseits neben wohlberechtigten Einschränkungen ihrer Kompetenzen auch manche dankenswerte Klärlegung der Art und Weise erfolgreichen Wirkens mikrotechnischer Untersuchungsmethoden.

Speziell hat uns die Erkenntnis gefördert, daß Osmiumsäure wie auch Sudan III in ihrer Wirkung als Reagentien mit Vorsicht beurteilt werden müssen (ALTMANN, R. HEIDENHAIN, PFLÜGER, A. FISCHER, COHNHEIM, CESA-BIANCHI und andre Autoren) da sie keineswegs, wie man dies zuerst annahm, die Anwesenheit von Neutralfett untrüglich anzeigen.

Die klare Erkenntnis dieser Fehlerquellen verspricht einer causalen Inangriffnahme der Frage nach der Entstehung des freien Fettes in den Geweben, Zellen und Plasmen besseren Erfolg, als vordem erwartet werden durfte.

So bin ich bei der Prüfung der bei meinen Experimenten erhaltenen Resultate zunächst von denjenigen Befunden ausgegangen, welche sich bei mikroskopischer Untersuchung des frischen Objekts

zeigten und habe von den fixierten und mit Sudan III gefärbten Schnitten nur solche in Betracht gezogen und hier zur Wiedergabe ausgewählt, welche mit den Befunden am frischen Objekt übereinstimmten. Die Befunde am frischen Objekt sind auch maßgebend gewesen für die oben im Versuchsprotokoll wiedergegebenen histologischen Daten.

Durch meine Experimente fällt nun einiges Licht auf verschiedene der im Vorausgehenden bereits berührten Fragen. Zunächst wollen wir ergründen, warum das Fett in der Zelle (Leberzelle, Talgdrüsenzelle, Milchdrüsenzelle usw.) in Form kleinster Tröpfchen auftritt. Ich glaube nicht, daß diese Frage durch die deskriptive Forschung beantwortet ist oder je ganz beantwortet werden kann. Die Annahme, daß Körnchen, Granula, lipoide Körnchen usw. das Fett ausarbeiten, umsetzen usw., läßt ja stets die Frage offen, warum dies geschieht.

Eine Lösung dieser Frage versuchten bereits SCHMAUS und ALBRECHT 99, indem sie annahmen, daß es sich bei diesem Vorgange um eine tropfige Entmischung handeln würde. Soweit es sich nach MANSFELD 09 um gar keine »Mischung« sondern um eine »Verbindung« handeln würde, müßte dann der »Entmischung« eine Lösung dieser Verbindung vorausgehen oder zum mindesten mit ihr koinzidieren.

Das Sichtbarwerden von kleineren und größeren Fettröpfchen in der Zelle wurde von den Autoren, wie wir oben gesehen haben, mit verschiedenen Namen (z. B. Fettinfiltration, Fettdegeneration) belegt und zum Teil als verschiedene Vorgänge und Begleiterscheinungen normalen und pathologischen Stoffwechsels gedeutet. Wir bemerken das Auftreten von Fett im Verlaufe der in den Zellen und im Körper sich vollziehenden Assimilation und Dissimilation und haben uns daher zu fragen, ob die Fettablagerungen zu letzteren Lebenserscheinungen gehören, etwa ihre Folgen sind, oder ob sie nur Begleiterscheinungen derselben darstellen.

Bei der Fassung des Begriffes der Assimilation sind wohl die meisten Forscher darin einig, daß es zur Assimilation nicht genügt, daß die Lebewesen Stoffe aus der Nahrung aufnehmen und ihren Geweben, Zellen oder Plasmen einverleiben, sondern sie müssen sie auch zu einem integrierenden Teil ihres belebten Leibes gestalten, sie müssen aus ihnen die lebendige Substanz aufbauen (VERWORN 09, S. 176).

ROUX¹⁾ unterscheidet die organischen Maschinenteile produ-

¹⁾ 95 Nachwort zu Bd. II der Gesammelten Abhandlungen S. 1021 u. f.; 05 S. 118, 256.

zierende, morphologische Assimilation von der bloß funktionellen oder chemischen, das geeignete Betriebsmaterial produzierenden Assimilation, welche bisher von den Forschern fast allein zu analysieren versucht worden ist. Die Dissimilation besteht nach ROUX¹⁾ darin, daß im Verlaufe der Prozesse, welche die lebensstätigen Organismen darstellen, die den Prozeß vollziehenden Bestandteile in ihrer chemischen Anordnung verändert werden, so daß sie zum weiteren Fortgange des Prozesses untauglich sind und abgeschieden werden müssen.

Für den von mir untersuchten Vorgang des Auftretens von kleineren und größeren Fettröpfchen in den Zellen ist es nun fraglich, ob die Bestandteile, aus welchen dieselben hervorgehen, bei der Bildung organischer Maschinenteile beteiligt sind oder werden, ja ferner, ob sie auch nur einer geeigneten Betriebsmaterial produzierenden Assimilation ihre Entstehung verdanken. Wäre letzteres tatsächlich der Fall, so würde es sich wohl um eine Überproduktion über den Bedarf des Organismus hinaus handeln, also um eine funktionelle chemische, zwar »geeignetes« Betriebsmaterial aber nicht in geeigneter Menge, sondern »im Übermaß« produzierende Assimilation. Sollte der Begriff der Dissimilation im obenerwähnten Sinne Rouxs mit in Frage kommen, so würde es sich bei der von mir und von zahlreichen andern vorstehend genannten Autoren angenommenen exogenen Herkunft des Fettes in erster Linie um eine »funktionelle Dissimilation«, unter welche ich eine solche Ablagerung von Reservematerial in der Zelle einreihen möchte, und nur zum kleinen Teil um »morphologische Dissimilation«, wozu etwa Fettbildung aus Eiweißabbau zu rechnen wäre, handeln.

Wenn sich also dieser Vorgang der Produktion von Neutralfett im Übermaß innerhalb der Leberzelle vielleicht als ein Teilvorgang zu der Assimilation und Dissimilation rechnen läßt, so bietet er doch manche Besonderheit, wenigstens in der Quantität des Wirkens. Eine solche im Übermaß (d. h. mehr als der Größe des jeweiligen Verbrauchs entspricht) ausgebildete Möglichkeit der Quantität eines Wirkens kann zwar nicht veranlassen, dieses Wirken von dem übrigen qualitativ gleichen Wirken zu trennen, kann aber dieses excessive Wirken für das Lebewesen so wichtig werden lassen, daß dieser Lebenserscheinung eine besondere und dadurch neue Bedeutung zukommt. Und so ist es gerechtfertigt, unter dem auch von deskriptiver Seite in

¹⁾ 81, S. 55 f., 56, oder 95, I. S. 208.

etwas andern Sinne gebrauchten Namen der »Aufspeicherung«, der nicht nur einem von physiologischer und klinischer, wie zoologischer Seite wohl beachteten Vorgang, sondern auch einer Funktion in causal-morphologischem Sinne entspricht, künftighin einen besonderen Lebensvorgang zu verstehen, welcher eine durchaus nicht nebensächliche, sondern überaus wichtige Teilfunktion der Assimilation bildet und daher verdient, in der von Roux 05 gegebenen funktionellen Definition der Lebewesen besonders benannt zu werden.

Die Wichtigkeit der »funktionellen Aufspeicherung« wird sich besonders zur Zeit verminderter Nahrungszufuhr oder vermehrten Verbrauchs ergeben, also zu der Zeit, zu welcher der Organismus zur Erhaltung seines Lebens auf das Vorhandensein von Reservestoffen angewiesen ist. Die Möglichkeit der funktionellen Aufspeicherung ist also eine Vorbedingung für die Möglichkeit der Periodizität der Nahrungsaufnahme. Sie kommt daher nur höheren Lebewesen zu. Der von Roux 05 (S. 109 ff.) als treffliches Beispiel eines niederen lebstätigen Gebildes, dem bloß vier Elementarfunktionen (Selbstveränderung, Selbstaufnahme, Selbstanbildung und Selbstausscheidung) zukommen, gewählten Flamme kommt die Möglichkeit der »Aufspeicherung« nicht zu. Dies erklärt das rasche Erlöschen der Flamme bei nur vorübergehenden Unterbrechungen der Nahrungszufuhr. Es ist also die Aufspeicherung eine wichtige Bedingung für die »Dauertätigkeit« eines Organismus und vielleicht ein Faktor, der auch bei der Entstehung und Veränderung eines Keimplasmas mitwirken kann. Um letzteren Gedanken fruchtbringend zu gestalten, müßte man natürlich von den speziellen und verhältnismäßig einfachen Substraten dieser Untersuchung zu komplizierterem Material fortschreiten und die an ersteren gewonnenen Resultate auf die Befunde an letzterem anwenden.

Nicht nur um letztere Anwendung zu ermöglichen, sondern auch aus dem ganz einfachen Grunde, weil die Fähigkeit, die Stoffe aufzuspeichern, im Organismus selbst gelegen sein muß und um sie von einer Aufspeicherung von Stoffen außerhalb des Organismus zu unterscheiden, möchte ich die von mir gemeinte Aufspeicherung als »Selbstaufspeicherung« bezeichnen.

Eine Abtrennung der »Selbstaufspeicherung« von der Selbstwiederbildung (Assimilation) und Selbstveränderung (Dissimilation) halte ich um so mehr für gerechtfertigt, als beim »Isoplasson«, wie das oben erwähnte Beispiel von der Flamme zeigte, letztere beide Funktionen ohne Selbstaufspeicherung vorkommen, so daß also

Assimilation und Dissimilation den Begriff der Selbstaufspeicherung nicht stets mit sich bringen, wenn auch das Auftreten der letzteren das Bestehen der beiden ersteren stets zur Voraussetzung haben wird.

Die von ROUX vorgenommene funktionelle Definition der Lebewesen vervollständigend, möchte ich somit neben der Selbstveränderung (Dissimilation), Selbstausscheidung, Selbstwiederbildung (Assimilation), dem Selbstwachstum, der Selbstbewegung, Selbstteilung, Vererbung und Selbstregulation in allen Leistungen die »Selbstaufspeicherung« als eine zuletzt genauer erkannte und abgegrenzte nur wahren und besonders höheren Lebewesen zukommende wichtige Lebenseigenschaft besonders benennen.

Um nun die Frage entscheiden zu können, wie die im Verlaufe der Fettaufspeicherung auftretenden von deskriptiven Autoren beschriebenen Bilder zu verstehen sind, besonders was das Auftreten der kleinsten Tröpfchen freien Fettes in, an oder um Körnchen irgendwelcher Art betrifft, müßten wir zuerst über die Größe der kleinsten Fettröpfchen Genaueres wissen. Nach SELLHEIM 06 schwankt die Größe der Milchkügelchen von 0,001—0,006 mm. Nach andern Autoren erscheinen die Fettröpfchen in den Darmepithelzellen in der Form eines feinen Nebels. Nach CESA-BIANCHI 09b erscheinen die nach Einwirkung hoher Temperaturen während kurzer Zeit, höchstens eines Tages, in der Leberzelle entstehenden allerersten Spuren abnormen Fettes in Form »kleinster, rundlicher Granula (von 1 bis $1\frac{1}{2}\mu$ Durchmesser), die meistens zu kleinen, vorzüglich in der Umgebung des Kernes gelegenen Häufchen vereinigt sind, während die wenigen Fetttropfen, die man normalerweise in der Leberzelle finden kann, verhältnismäßig umfangreich sind«. Die Zellgranula sind beträchtlich größer als die kleinsten Fettröpfchen.

Kurz, es ist kein Zweifel darüber, und auch meine Versuchsergebnisse bestätigen dies, daß die allerersten Anfänge der Fettaufspeicherung, d. h. das Auftreten freien Fettes, in Form allerfeinster an der Grenze und jenseits der Grenze des Sichtbaren stehender Tröpfchen geschieht. Dies läßt mir eine deskriptive Behandlung der Frage von vornherein erfolglos erscheinen. Ich bin fest überzeugt, daß wir, um das Entstehen der kleinsten freien Fettröpfchen in der Zelle oder im Plasma oder Serum zu sehen, an die Grenze des Eiweißmoleküls heranzugehen hätten. Und letzteres, so groß es auch gedacht werden mag, ist vorläufig für uns noch nicht sichtbar. Demgegenüber müssen nun Granula und andre begrenzte Eiweißkörper, wohl auch Partialbionten, als verhältnismäßig große

Komplexe erscheinen. Die deskriptiven Annahmen, daß derartige Körnchen sich in Fettkörnchen umbilden, oder wie sonst der Wortlaut heißen mag, sind also wohl so zu verstehen, daß sich die im Protoplasma freigewordenen kleinsten metamikroskopischen Fettröpfchen in den genannten Gebilden sekundär vereinigen. Wenn also gern zugegeben wird, daß die erwähnten Gebilde der deskriptiven Forschung beim Umsatz und bei der Aufspeicherung der Fettröpfchen eine Rolle spielen mögen, so können sie uns doch darüber nichts sagen, warum die Fettröpfchen in Form kleinster metamikroskopischer Tröpfchen auftreten. Letzteres Vorkommen hat meiner Ansicht nach seine Ursache nicht in strukturellen Eigentümlichkeiten der Plasmen, Protoplasmen und Zellen, sondern in der physikalischen und chemischen Beschaffenheit dieser feinsten Tröpfchen, welche mit deren erstem Entstehen (handle es sich um eine Synthese aus den Spaltungsprodukten des Fettes oder um eine Lösung der lockeren Verbindung mit Eiweiß oder um andre noch nicht genügend erkannte Umsetzungen) bereits gegeben sind.

Ich komme daher zum Schluß, daß das Auftreten der Fettröpfchen nicht an durch Zellstrukturen bedingte Regeln geknüpft ist, sondern ausnahmslos geschieht, d. h. lediglich durch physikalische Gesetze bedingt ist. Mit dem Freiwerden des kleinsten an der Grenze des Moleküls stehenden Fettpartikelchens erhält dasselbe die dem Fett in wässerigen Flüssigkeiten gesetzmäßig zukommenden physikalischen Eigenschaften, es strebt ohne Zutun vorhandener Protoplasmastrukturen danach, Kugelgestalt anzunehmen, zur Oberfläche zu gelangen und mit andern Fettröpfchen zusammenzufließen, zu größeren Tröpfchen und Tropfen.

So halte ich es für möglich, das Auftreten und Wachsen der Fettröpfchen in der Leberzelle unter normalen und pathologischen Verhältnissen auf einfache physikalische und chemische Gesetze zurückzuführen, d. h. die Ursache dieses Geschehens mechanistisch zu ergründen, d. h. zu verstehen.

In dieser lediglich kausalen Betrachtung können naturgemäß nicht alle in der Literatur niedergelegten deskriptiven Befunde erörtert werden. Immerhin sei darauf hingewiesen, daß sich alle mit dem Wachstum der kleinsten Tröpfchen erscheinenden strukturellen Eigentümlichkeiten auf Grund meiner Auffassung wohl verstehen lassen. Die Anordnung zahlreicher kleinster metamikroskopischer Fettröpfchen zu größeren Gebilden, entsprechend den vorhandenen Strukturen des Protoplasmas, machen das Auftreten von Ringkörnern, Centalkörnern,

Schalenbildung, Halbmondbildung, Kapuzenformen (wie sie zuerst ALTMANN und andre, neuerdings RÖSSLE 07, LÖWENSTEIN 08 und CESA-BIANCHI 09b beschrieben und verschieden gedeutet haben) wohl begreiflich. Selbstverständlich handelt es sich in diesen Bildungen, soweit sie von der Tropfenform abweichen, um keine Durchbrechung eines Naturgesetzes. Gesetze bezeichnen nach ROUXS Definition ein »Wirken« von bestimmten Faktoren. Sie dürfen daher, worauf ROUX wiederholt und zuletzt 1905 (ROUX 05, S. 24) hingewiesen hat, nicht für falsch gehalten werden, wenn dieses gesetzmäßige Geschehen, d. h. also die dasselbe bewirkenden Faktoren, nicht immer für sich allein in der Natur »vorkommen«.

Gegen die Auffassung des rein mechanistischen Bedingtseins der Fettröpfchen in den Zellen kann ferner eingewandt werden, daß dieselben in der Regel weder zur Oberfläche gelangen, noch auch stets alle schließlich zu einem großen Tropfen in jeder Zelle zusammenfließen. Demgegenüber ist aufrecht zu erhalten, daß das erwähnte Bestreben beiderlei Art für die Fettröpfchen wohl besteht, daß aber andre Einwirkungen dasselbe in nur beschränktem Maße oder gar nicht zur Ausführung gelangen lassen.

Das Zusammenfließen zu einem großen Tropfen sehen wir ja häufig in Fettzellen des Fettgewebes im Bindegewebe, doch ist auch hier die Annahme noch nicht ganz widerlegt, daß der Fetttropfen jeden protoplasmatischen Einschusses ermangelt. In höherem Maße beeinflußt das zwischengelagerte Protoplasma gesetzmäßiges Geschehen an den Fettröpfchen in Drüsenzellen, so auch in den von mir untersuchten Leberzellen.

In innigen Beziehungen steht das Fett zum Eiweiß im gelben Dotter des Hühnereies und H. VIRCHOW 88 dachte schon daran, daß die fettartige Substanz hier in gelöster Form, gemischt mit dem Eiweiß, vorhanden ist. Die Experimente VIRCHOWS sprechen jedenfalls dafür, daß Eiweiß in allen Teilen der Kugel enthalten ist, daß die Kugel sozusagen in ihrer Gestalt durch den Eiweißkörper bestimmt ist.

Ferner wäre zu ergründen, warum die im Protoplasma liegenden Fettröpfchen sich in der Raschheit und Vollständigkeit des Zusammenfließens verschieden verhalten können. Wir sehen ja in der verfetteten Phosphorleberzelle in der Regel nicht einen einzigen großen Fetttropfen, wie dies bei der ausgebildeten Fettzelle des Bindegewebes in der Regel der Fall ist und bei andern Versuchsbedingungen auch in der Leberzelle hervorgerufen werden kann, sondern eine größere

Anzahl getrennt bleibender Fetttropfen, wie dies in meiner Fig. 2 abgebildet ist. Würden in beiden Fällen nur gleiche Faktoren das Geschehen bedingen, so wäre, mechanistisch erklärbares Geschehen vorausgesetzt, anzunehmen, daß sich beide Zellarten gleich verhalten würden, d. h. daß sämtliche Fetttropfen dem Bestreben zusammenzufließen folgen würden.

Dieses Bestreben kann aber nur als wirkender Faktor in Betracht kommen, wenn dem Protoplasma nicht eine größere emulgierende Kraft innewohnt. Die Annahme einer Eiweißkörpern eigentümlichen (vgl. z. B. ROSENTHAL 01, S. 245) emulgierenden Fähigkeit des Protoplasmas ist es also, welche uns verstehen läßt, daß nicht unter allen Umständen ein Zusammenfließen aller gebildeten Tropfen zu einem großen Tropfen innerhalb der Zelle erfolgt. Diese emulgierende Fähigkeit des Protoplasmas sehen wir stark entwickelt in den Drüsenzellen der Milchdrüse, weniger in der Fettzelle des Bindegewebes. So können wir auch annehmen, daß sie die Vorgänge in der Phosphorzelle leitet.

Nach SELLHEIM 06 erklärt sich die Widerstandsfähigkeit der Emulsion in der Milchdrüse schon genügend durch die molekulare Attraktion der kleinen Fetttropfen auf die nächsten Eiweißteilchen. Eine wirkliche Kaseinhülle (Haptogenmembran) um jedes Milchkügelchen anzunehmen, ist nach ihm nicht nötig. Von dem Vorhandensein einer Membran an dieser Stelle können wir unter allen Umständen absehen, da auch schon SCHMAUS 97 für die von BENEKE beschriebenen, die Fettmassen in den Leberzellen umgebenden Eiweißmembranen die Deutung gegeben hat, daß die Fetttropfen von einer dichteren Hülle von Eiweiß umgeben sind.

Für ein Verständnis der Vorgänge in der Phosphorleberzelle müssen wir annehmen, daß die emulgierende Kraft einer gewissen vielleicht vom Zellprotoplasma ausgehenden Regulation untersteht, da es sonst sehr schwer verständlich bliebe, wie diese Kraft gerade eine bestimmte Anzahl größerer Tropfen am Zusammenfließen hindert, während sie das Zusammenfließen kleinerer Tropfen zuläßt.

Sollte die emulgierende Fähigkeit des Protoplasmas sich nicht als derjenige Faktor erweisen, der das Zusammenfließen der Tropfen hindert, so müßten wir auf andre im Protoplasma wirkende Kräfte rekurrieren und etwa an die zähe Konsistenz des Protoplasmas denken, möglicherweise auch an noch ganz unbekannte vitale Eigenschaften desselben. Daß es sich um ausschließlich vitale Eigenschaften handelt, wird durch den Umstand nicht widerlegt, daß die

Fettropfen oft auch in der abgestorbenen Zelle getrennt bleiben. In der abgestorbenen Zelle kann ja das Protoplasma Veränderungen erfahren haben, welche ihrerseits wieder das Zusammenfließen der Fettropfen verhindern können. Vorläufig sehe ich aber keinen Grund ein, anzunehmen, warum die Faktoren, welche bei dieser vitalen Eigenschaft des Protoplasmas wirken, aus der Reihe der emulgierenden gestrichen und damit unserm Verständnis wieder ferner gerückt werden sollten.

Durch die mit der Emulsion einhergehende räumlich gleichmäßige Verteilung der Fettröpfchen im Substrat ist auch die Behinderung des Strebens der Fettröpfchen, zur Oberfläche zu gelangen, also des dritten der obenerwähnten im Fettröpfchen gesetzmäßig wirkenden Faktors, erklärt.

Das bisher erwähnte Geschehen vollzieht sich gleichmäßig bei der physiologischen wie bei der pathologischen Fettbildung.

Nun deckt sich aber das in der Regel beobachtete physiologische Geschehen, wie das in der Natur der Sache liegt, nicht in allen Punkten mit dem von mir experimentell erzeugten pathologischen Geschehen.

Wir sehen bei letzterem Geschehen einmal excessive Vergrößerung der Zelle und ihrer Teile, wie sie in der Norm selten beobachtet wird und wie das oben ausführlich geschildert wurde. Ein solcher Größenwechsel der Leberzelle ist ein nur in extremen Fällen auch physiologisch beobachteter Vorgang.

Ferner kommt in Betracht, daß bei der Phosphorvergiftung die Fettaufspeicherung in der Leberzelle sich ungewöhnlich lange und mit besonderer Intensität einstellt. Die Gründe hierfür können sich aus folgenden Betrachtungen ergeben.

Wie wir oben gesehen haben, würde nach MANSFELD das von den Eiweißkörpern des Blutserums freigewordene Fett diese Fettinfiltration bedingen, wozu die von HARNACK erwähnte Schädigung der Parenchymzellen der Leber käme. Letztere als Reiz zur Fettaufnahme anzunehmen, erscheint notwendig, da vermehrte Nahrungszufuhr allein, wie schon R. VIRCHOW ausgesprochen und W. ROUX¹⁾ genauer determiniert hat, in der Periode des funktionellen Reizlebens der aktiv tätigen Gewebe, nicht zur Überernährung führen kann. Es würde allen Tatsachen widersprechen, wollte man eine »passive« Ernährung dieser Teile, allein abhängig von der Nahrungszufuhr statuieren,

¹⁾ 81, S. 158, oder 95, Bd. I. S. 325.

sondern es ergab sich, daß im Gegenteil die Ernährung unter qualitativer und quantitativer Auswahl seitens der ernährten Teile stattfindet.

Diese von mir ganz anerkannte Lehre ROUXS findet meines Erachtens eine weitere Bestätigung in den Ergebnissen von ASHER 08, nach welchen die bloße Veränderung der Blutzusammensetzung an im Blute normalerweise schon vorkommenden Substanzen nur geringen Einfluß auf deren Ausscheidung auch in andern Organen, z. B. durch die Speicheldrüsen, hat.

Für diese Frage bleibt meines Erachtens also zunächst kein andrer Weg, als an die vitale Eigenschaft des Protoplasmas zu denken, welche auf die jeweilig vorhandenen Reize in entsprechender Weise reagiert. Aus dem Bekannten scheint mir mit Sicherheit hervorzugehen, daß das Protoplasma die Möglichkeit besitzt, Stoffe zu binden. Auch der Phosphor selbst vermag in den chemischen Konstitutionen, welche er bei der Verbrennung allmählich durchläuft, in Verbindung mit dem Zellprotoplasma zu treten. Anderseits besitzt der Phosphor, worauf auch HARNACK 09 hinweist, eigenartige Beziehungen zu den lipoiden Substanzen, in denen er auch löslich ist, und es ist wohl möglich, daß dieser Umstand, wie er die molekulären Anziehungen vermittelt und das Eindringen des Giftes in das Innere der Zellen durch eine Art von Absorption ermöglicht, auch bei der Fettbildung durch das Protoplasma mitwirkt.

Über das Vorkommen der Lipoide (Lecithin, Protagon und Cholesterin) in der Leberzelle sind nun die Angaben der Autoren verschieden. Nach den Mitteilungen von F. MUNK 08, welchem wir eine neuere eingehende, auch die historische Seite der Frage berücksichtigende Abhandlung über die Lipoide und die »lipoide Degeneration« verdanken, auf welche ich besonders auch hinsichtlich der einschlägigen Literatur verweise, sind Lipoide in der Leber nie gefunden worden. Auch bei der experimentellen Phosphorvergiftung wurde die für die Lipoide nach KAISERLING 02 charakteristische Doppelbrechung nie erkannt. Dies schließt meines Erachtens jedoch nicht aus, daß bei den Vorgängen, welche sich bei der langsamen Verbrennung des Phosphors abspielen, vielleicht zu den Lipoiden zu rechnende *P*-haltige oder *P*-freie Verbindungen mit Fettsäure, vielleicht im Sinne MUNKS, unter Kernveränderung (Auflösung) auftreten und so an den an das Zellprotoplasma gebundenen Stoffen (in unserm Falle den Spaltungsprodukten der Neutralfette) Veränderungen eintreten können, welche einerseits zur Entstehung freien Neutralfettes

in Form feinsten Tröpfchen im Zelleib und damit im Zusammenhang zur Aufnahme neuen Fettes aus Blut und Lymphe führen. Der Weg der Regulation über den Kern ist ja nicht ausgeschlossen.

CESA-BIANCHI 09b unterscheidet (vgl. auch oben S. 320) bei der Fettdegeneration im weiteren Sinne scharf zwei verschiedene Prozesse: eine Fettinfiltration von pathologischem Charakter im Sinne ARNOLDS und eine Myelinmetamorphose. Das Myelin stammt nach CESA-BIANCHI von den lipoiden und den lipo-proteiden Substanzen des Protoplasmas, mit einem Worte von dem larvierten Fett. Es tritt auf in allen jenen Zellelementen, welche physiologischerweise oder infolge pathologischer Ursache von tiefgreifenden Läsionen ergriffen sind und dem sicheren Tode entgegengehen. Osmiumsäure, Sudan III, Fettponceau weisen auch die lipoiden Substanzen im allgemeinen und das Myelin insbesondere nach.

Die Myelintropfen stimmen mit den Fetttropfen nach CESA-BIANCHI in ihrem mikrochemischen Verhalten überein, unterscheiden sich aber in ihren physikalischen Eigenschaften bedeutend von ihnen (Myelin hat eigentümlichen Glanz und ist anisotrop, Fett isotrop) und färben sich mit den vitalen Farbstoffen (besonders Neutralrot), was bei Fett nicht zutrifft, in Osmiumsäure färbt es sich bräunlich (Fett schwarz).

»Obgleich also die beiden Prozesse — pathologische Fettinfiltration und Myelindegeneration — wiederholt und auch neuerdings zusammengeworfen wurden, — was auch ein Hauptgrund für die entgegengesetzten Angaben der Autoren über das Vorhandensein einer echten Fettdegeneration ist — so haben sie doch grundverschiedene Eigenschaften, stehen in gar keiner genetischen Beziehung zueinander und können vollständig unabhängig voneinander auftreten.« Im ersten Falle handelt es sich um eine einfache, nicht immer schwere und nicht notwendigerweise tödliche Infiltration, im zweiten um eine wirkliche Metamorphose, oder wenn man will, Degeneration, welche unabwendbar und rasch zum Tode der Zellelemente führt.

Noch mehr positive Resultate, welche allerdings erst der Bestätigung bedürfen, brachte jüngst die Arbeit von CIACCIO 09, nach welchem das bisherige Fehlen des Nachweises der Lipoide, deren Vorkommen nach diesem Autor im Tierkörper weiter verbreitet ist, als bisher angenommen wurde, darauf beruhte, daß die Technik des mikroskopischen Nachweises der Lipoide noch nicht genügend ausgebildet war. CIACCIO ist es nun durch eine Modifikation der WEIGERTschen Methode gelungen, einige Lipoide, besonders Lecithin und

Protagon deutlich zu machen. Dadurch findet die Lehre von OVERTON und MAYER, nach denen die Zellen von einer Außenschicht umgeben sind, in deren Bildung Lipaide wie Lecithin und Cholesterin eingehen, sowie das Vorhandensein einer von ALBRECHT angenommenen lipoiden Substanz in der Oberfläche des Kerns und des Nucleolus Unterstützung.

Auch die vor Jahren geäußerte Annahme QUINKES 88 einer besonders fettreichen Schicht an der Zellaußenseite; wenigstens könnte dies für die Basis der Drüsenzellen gelten, ist nicht von der Hand zu weisen. Freilich wissen wir über die morphologischen Vorgänge bei der Assimilation noch zu wenig, um in dieser Hinsicht mehr als Vermutungen aufstellen zu können.

So dürfen wir heute ernstlich daran denken, daß der vom Phosphordampf auf die Zelle ausgeübte Reiz in chemischen Einwirkungen besteht, welche das lebende Protoplasma nicht nur veranlassen, sondern vielleicht geradezu befähigen von den in Circulation befindlichen Spaltungsprodukten des Neutralfettes oder von diesen selbst fortgesetzt, während der Reizdauer, neue Mengen aufzunehmen bzw. ungebundenes Fett zu binden und so kontinuierlich neues Material zur Aufspeicherung von freiem Neutralfett im Innern der Zelle zu gewinnen.

Der ganze Vorgang der Fettaufspeicherung durch das Protoplasma der Leberzelle macht unverkennbar den Eindruck einer endogenen Fettbildung aus exogenem Material und zeigt Ähnlichkeit mit Drüsentätigkeit.

Auch der zunächst in das Auge springende Unterschied, daß das Produkt der »Aufspeicherung« in der Zelle verbleibt, während das Produkt der Drüsentätigkeit, das »Secret, Excret oder Incret«, die Zelle verläßt, ist schließlich nur ein gradueller, wie das eine Mittelstellung einnehmende Verhalten der Talgdrüsen (siehe oben) zeigt.

So scheint die Annahme wohl nicht ausgeschlossen, wenn wir dies auch heute noch nicht sicher wissen, daß auch die granulären Vorgänge in nicht Fett bildenden Drüsenzellen (bei Bildung der Secrettröpfchen, Vorfermentkörnchen usw.) einmal auf jene gestalten-den Wirkungen im Protoplasma zurückgeführt werden können, welche ALBRECHT 99 als »tropfige Entmischung« benannte und welche nach ihm darin besteht, »daß in einer homogenen Lösung von zwei oder mehr verschiedenen Flüssigkeiten, wenn durch chemische oder andre Einwirkung ihre Capillaritätskonstanten entsprechend geändert werden, einer oder eine Anzahl dieser Körper in Tropfenform ausfallen und sich auch weiterhin wie in einer Flüssigkeit suspendierte Tropfen verhalten.«

Wir haben also in meinem Experiment wie in analogen Verhältnissen normalen Geschehens anzunehmen, daß ein die Leberzelle treffender Reiz die Verfettung verursacht, und diesen haben wir mit HARNACK in der direkten Wirkung des Phosphors gefunden.

Auch der Zelltod (wie oben S. 315 ausgeführt wurde) und die in meiner ersten Mitteilung beschriebene Zellerneuerung in der Phosphorleber können unter den beschriebenen Verhältnissen nicht als eine Folge der Verfettung, sondern nur als unmittelbare Phosphorwirkung aufgefaßt werden.

Wenn wir aber von diesen, der Oxydation des Phosphors zukommenden, besonderen Wirkungen absehen und nur diejenigen Wirkungen des gesetzten Reizes ins Auge fassen, welche sich beim Experimente als »Verfettung« zeigen, so sind dieselben gleichartige beim normalen Geschehen in den oben erwähnten Beispielen (Fettbildung in der Darmepithelzelle und in der Talg- und Milchdrüsenzelle), wie bei dem von mir experimentell hervorgerufenen pathologischen Geschehen (Phosphorvergiftung der Leberzelle).

Hier wie dort antwortet das Protoplasma der Epithelzelle auf den Reiz durch Aufnahme von Fett bzw. von fettbildenden Substanzen aus der Nährflüssigkeit und durch »Aufspeicherung« des im Überschuß aufgenommenen Materials in Form von freiem Neutralfett in der Zelle. Hier wie dort handelt es sich bei diesen Umsetzungen um einfache elementare Bildungsweisen, von denen manche, wie z. B. die Absonderung des Neutralfettes vom wasserhaltigen Protoplasma in Form feinsten an die Molekülgröße heranreichender Tröpfchen, sowie das emulsionsartige Gesondertbleiben dieser Tröpfchen direkt auf physikalische Gesetze zurückgeführt, also mechanistisch erklärt werden konnten.

Es ist damit gelungen, ein experimentell erzeugbares pathologisches Geschehen in seinen verschiedenen Abstufungen hervorzurufen, wichtige, dabei wirkende Faktoren kennen zu lernen und auf physikalische und chemische Gesetze zurückzuführen, sowie dabei zu erfahren, daß diese an atypischem Geschehen gefundenen Faktoren auch typische gestaltende Tätigkeit der Gewebe veranlassen können.

Meine Experimente können demnach als ein Beitrag zur Führung des Beweises für die von ROUX¹⁾ aufgestellte und vertretene Lehre dienen, nach der auch bei dem abnormen Geschehen, außer vielleicht manchen gestaltenden Regulationen, keine der typischen Entwicklung

¹⁾ 05, S. 251.

ganz fremden »gestaltenden Wirkungsweisen« vorkommen, sondern daß auch die atypischen Gestaltungen durch die »typischen elementaren Bildungsweisen« vollzogen werden, die infolge der Wirkung abnormer Faktoren nur am unrechten Ort, zu unrechter Zeit, oder in unrichtiger Intensität und Richtung stattfinden.

Zusammenfassung der Resultate.

Durch abgestufte Phosphorvergiftung läßt sich experimentell nachweisen, daß die als Folge dieser Vergiftung auftretende Verfettung der Leberzelle ihre Ursache nicht in einem Zellzerfall oder in einem verminderten Fettverbrauch der Zelle hat, sondern daß diese Verfettung die Folge einer durch die auf die Zelle wirkenden Phosphordämpfe ausgelösten und gesteigerten vitalen Reaktion der Zelle auf bestimmte Reize ist, welche in einer gesteigerten »funktionellen Aufspeicherung« besteht und sich in ihrem Verlaufe folgendermaßen gestaltet.

Das Protoplasma der Leberzelle nimmt aus dem ihr zugeführten Nährmaterial Fett in größerer Menge als gewöhnlich auf. Von dem aufgenommenen Fett kann aber nicht mehr als gewöhnlich verbraucht werden. Der Rest (also die bei weitem größte Menge) des aufgenommenen Fettes wird von der Zelle nur aufgespeichert. Dieser, eine Teilerscheinung der funktionellen Assimilation (im Sinne ROUXS) darstellende, Vorgang der »funktionellen Aufspeicherung« liegt jener Erscheinung zugrunde, welche bisher als »Fettinfiltration« bezeichnet wurde, wobei das Fett exogenen Ursprungs ist, während eine noch nicht mit Sicherheit erwiesene Fettbildung aus »Eiweißabbau« eine »morphologische Dissimilation« darstellen würde.

Das funktionell aufgespeicherte Fettmaterial tritt im Protoplasma der Zelle zunächst in Form unsichtbar feiner, also metamikroskopischer Fettröpfchen auf, deren Vereinigung zu kleinen und allmählig größeren Tropfen das Protoplasma zuläßt. Die Trennung dieser feinsten freien Fettröpfchen vom Protoplasma erfolgt unmittelbar mit der Entstehung des freien Neutralfettes aus gebundenem Fett bzw. aus dessen Spaltungsprodukten, weil sich Neutralfett mit dem wasserhaltigen Protoplasma nicht mischt.

Die bei diesem abnormen Gestaltungsgeschehen als wirkend erkannten und auf einfachere Wirkungsweisen zurückgeführten Faktoren sind auch bei der normalen bzw. typischen gestaltenden Tätigkeit der Gewebe beteiligt, das ergibt sich daraus, daß sie sich auch

bei der normalen Fettbildung in andern tierischen Geweben nachweisen ließen.

Die bei der Untersuchung der Fettaufspeicherung in normalen und pathologischen Geweben gemachten Befunde lassen annehmen, daß eine als »Selbstaufspeicherung« zu bezeichnende früher nicht scharf abgegrenzte Tätigkeit des Organismus eine wichtige, niederen Gebilden (z. B. dem Isoplassen Rouxs) nicht zukommende, eine Vorbedingung für die Periodizität, der Nahrungsaufnahme bildende und daher die Dauerfähigkeit des Organismus begünstigende Lebensfunktion darstellt, welche somit als solche unter den von Roux bei seiner funktionellen Definition der Lebewesen erwähnten Leistungen besonders zu benennen ist.

Die Ergebnisse meiner Experimente unterstützen also die Lehre von ROUX, nach welcher auch bei dem abnormen Geschehen, außer vielleicht bei manchen gestaltlichen Regulationen, keine der typischen Entwicklung ganz fremden gestaltenden Wirkungsweisen vorkommen.

Halle a. S., im Dezember 1909.

Verzeichnis der zitierten Literatur.

- ACKERMANN, 94, Festschrift der vier Fakultäten zur 200jährigen Jubelfeier der Universität Halle-Wittenberg. 1894.
- AFANASSIEW, M., 83, Über anatomische Veränderungen der Leber während verschiedener Tätigkeitszustände. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 30. S. 385 bis 436. 2 Taf. 1883.
- ALBRECHT, EUGEN, 99, Neue Fragestellungen zur Pathologie der Zelle. Sitzungs-Ber. d. Gesell. f. Morph. u. Physiol. in München. 1899. Heft I. Sitzung vom 28. Februar 1899.
- 04, Über trübe Schwellung und Fettdegeneration. Verh. d. Ges. Deutsch. Naturf. u. Ärzte. 75. Vers. zu Kassel 1903. Teil II. Hälfte 2. S. 8. Leipzig 1904.
- ALTMANN, RICH., 94, Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. 2. Aufl. Leipzig 1894.
- ARNOLD, JULIUS, 00, Über »Fettkörnchenzellen«, ein weiterer Beitrag zur »Granulalehre«. Mit 1 Taf. Arch. f. path. Anat. u. Physiol. Bd. 163. Heft 1. S. 1—20. 1900.
- 05, Die Bedeutung der Fettsynthese, Fettphagocytose, Fettsecretion und Fettdegeneration für die Milch- und Kolostrumbildung. Münchener medicin. Wochenschrift Nr. 18. 1905.
- ASHER LEON, 08, Untersuchungen über die physiologische Permeabilität der Zellen. Biochem. Zeitschr. Bd. 14. 1. u. 2. 124 S. 1908.
- BÖHM, PAUL, 08, Über den feineren Bau der Leberzellen bei verschiedenen Ernährungszuständen. Zugleich ein Beitrag zur Physiologie der Leber. (Beiträge zur Physiologie der Drüsen, zehnte Mitteilung von LEON ASHER.) Mit 1 Taf. Zeitschr. f. Biol. Bd. 51. (N. F. Bd. 33.) S. 409—434. 1908.

- BORST, PAUL, 09, Allgemeine pathologische Anatomie. Das pathologische Wachstum. Mit 42 Fig. im Text. In: ASCHOFF, Pathologische Anatomie. Bd. 1. Jena 1909.
- CESA-BIANCHI, DOMENICO, 09a, Leber- und Nierenzellen während der Verhungierung. Mit 2 Taf. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. III. Bd. Heft 4. S. 723 bis 755. 1909.
- 09b, Beobachtungen und experimentelle Untersuchungen über die fettige Degeneration und die Myelindegeneration. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. III. Bd. Heft 4. S. 795—822. 1909.
- CIACCIO, C., 09, Contributo alla conoscenza dei lipoidi cellulari. Anat. Anz. Bd. 35. Nr. 1. S. 17—31. 1909.
- COHNHEIM, O., 07, Die Physiologie der Verdauung und Aufsaugung. In: W. NAGELS Handbuch der Physiologie des Menschen. 2. Bd. 2. Hälfte. Braunschweig 1907.
- FLEMMING, W., 98, Über Cuticularsäume und ihren Bau und die physiologischen Hypothesen über Fettresorption im Darm. Münchener med. Wochenschrift. Nr. 48. 1898.
- HARNACK, ERICH, 94, Über den Einfluß der Applikationsstelle auf die Wirkungen der Arzneisubstanzen mit spezieller Berücksichtigung des Eisens. (Vorgetragen im Verein der Ärzte zu Halle, am 23. Mai 1894.) Münchener med. Wochenschrift. Nr. 44. S. 876. 1894.
- 09, Über die Vorgänge der Zelldegeneration, der Entzündung und Neubildung bei den verschiedenen Arten der Phosphorvergiftung. Münchener med. Wochenschrift. Nr. 9. 1909.
- KAISERLING und ORGLER, 02, VIRCHOWS Archiv. Bd. 167. 1902.
- KON, J., 08, Das Gitterfasergerüst der Leber unter normalen und pathologischen Verhältnissen. 1 Taf. Arch. f. Entw.-Mech. Bd. 25. S. 492. 1908.
- KRAUS, F., 04, Über Fettdegeneration und Fettinfiltration. (Referat.) Verhandl. Deutscher Naturforscher und Ärzte. 75. Versamml. zu Kassel 1903. Teil II. Hälfte 2. S. 7. Leipzig 1904.
- KREHL, L., 90, Ein Beitrag zur Fettresorption. Arch. f. Anat. u. Physiol. Anat. Abt. S. 97—112. 1 Taf. 1890.
- LATTES, L., 09, Sulla lipemia florizínica e sui rapporti colle migrazione di grasso nell' organismo. Archivio per le scienze mediche. Vol. 33. Fasc. 3. p. 229—255. 1909.
- LEBEDOFF, 83, Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 31. S. 13. 1883.
- LEONARD, ALICE, 87, Der Einfluß der Jahreszeit auf die Leberzellen von *Rana temporaria*. Arch. f. Anat. u. Physiol. Phys.-Abt. Supplement. S. 28—47. 1 Taf. 1887.
- LÖWENSTEIN, 08, Beitrag zu der Lehre von der granulären Fettsynthese. Verh. d. deutsch. pathol. Ges. 1908.
- LUBARSCHE, O., 97, Entzündung. Ergebnisse der allgemeinen Pathologie u. pathologischen Anatomie. 3. Jahrg. 1896. S. 611—642. Wiesbaden 1897.
- MANSFELD, G., 09, Studien über die Physiologie und Pathologie der Fettwanderung. Nach in Gemeinschaft mit E. HAMBURGER und F. VERZÁR ausgeführten Versuchen. Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. 129. S. 46—62. Bonn 1909.
- METZNER, R., 90, Über die Beziehungen der Granula zum Fettansatz. Archiv f. Anat. u. Physiol. Anat. Abt. S. 82—96. 2 Taf. 1890.

- METZNER, R., 09, Die Absonderung des Hauttalges und des Schweißes. In: NAGELS Handb. d. Physiologie des Menschen. Bd. II. Hälfte 2. Braunschweig 1909.
- MUNK, FRITZ, 08, Über »lipoid« Degeneration«. Mit 4 Textfig. Arch. f. pathol. Anat. Bd. 194. S. 527—555. 1908.
- MUNK, IMMANUEL, 84, Zur Lehre von der Resorption, Bildung und Ablagerung der Fette im Tierkörper. VIRCHOWS Archiv. Bd. 95. S. 407—467. 1884.
- OPPEL, ALBERT, 00, Verdauungs-Apparat. Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte. Bd. VIII. S. 165. Wiesbaden 1899 u. Bd. IX. S. 135. Wiesbaden 1900.
- 08, Causal-morphologische Zellenstudien. Erste Mitteilung. Über totale Regeneration des Leberzellennetzes nach Phosphorvergiftung und über dabei stattfindende Anpassungs- und Auslesevorgänge. Med.-naturwissensch. Archiv. Bd. II. Heft 1. S. 61—80. 1908.
- OVERTON, E., 07, Über den Mechanismus der Resorption und der Secretion. NAGELS Handbuch der Physiologie des Menschen. Bd. II. Hälfte 2. Braunschweig 1907.
- PFLÜGER, E., 00, Über die Gesundheitsschädigungen, welche durch den Genuß von Pferdefleisch verursacht werden. Arch. f. d. ges. Physiolog. Bd. 80. S. 111—138. 1900.
- PLATO, 01, Verhandl. der Deutschen dermatologischen Gesellschaft. Breslau 1901.
- QUINCKE, G., 88, Über periodische Ausbreitung an Flüssigkeits-Oberflächen und dadurch hervorgerufene Bewegungserscheinungen. Sitzungsbericht der Kgl. preuß. Akad. d. Wissenschaften zu Berlin. Jahrg. 1888. 2. Halbband. S. 791—804.
- RIBBERT, H., 04a, Über Fettdegeneration und Fettinfiltration. (Korreferat.) Verhandl. d. Gesell. Deutsch. Naturf. u. Ärzte. 75. Versamml. zu Kassel 1903. Teil II. Hälfte 2. S. 7—8. Leipzig 1904.
- 04b, Zur Regeneration der Leber und Niere. Mit 1 Taf. Arch. f. Entw.-Mech. Bd. 18. S. 267—288. 1904.
- RÖSSE, R., 07a, Über die Lokalisation des Fettes in der Leber. Verhandl. der Deutschen pathol. Gesellschaft auf der 11. Tagung zu Dresden 1907. S. 17—20.
- 07b, Portogene Fettembolie der Leber. Verhandlungen der Deutschen pathologischen Gesellschaft auf der 11. Tagung zu Dresden 1907. S. 20—22.
- ROSENFELD, 03 u. 96, Fragen der Fettbildung. Verhandl. d. Gesellsch. Deutsch. Naturf. und Ärzte. 75. Versamml. zu Kassel 1903. Teil II. Hälfte 2. S. 9. Leipzig 1904. Vgl. auch LUBARSCH, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. 3. Jahrgang. 1896. S. 611—642. Wiesbaden 1897, und ROSENFELD in: RIBBERT, Lehrbuch der pathologischen Histologie. Bonn 1896.
- ROSENTHAL, J., 01, Lehrbuch der allgemeinen Physiologie. Leipzig 1901.
- ROUX, W., 81, Der Kampf der Teile im Organismus. Ein Beitrag zur Vervollständigung der mechanistischen Zweckmäßigkeitstheorie. Leipzig 1881. In den Gesammelten Abhandlungen. 95, Bd. I. Nr. 4 unter dem Titel: Der züchtende Kampf der Teile oder die »Teilauslese« im Organismus. Zugleich eine Theorie der »funktionellen Anpassung«. Ein Beitrag zur Vervollständigung der Lehre von der mechanischen Entstehung des sogenannten »Zweckmäßigen«. Leipzig 1881.
- 95, Gesammelte Abhandlungen über Entwicklungsmechanik der Organismen. I. u. II. Band. Leipzig 1895.

- ROUX, W., 05, Die Entwicklungsmechanik, ein neuer Zweig der biologischen Wissenschaft. Mit 2 Taf. u. 1 Textfig. XIV u. 283 S. Vorträge und Aufsätze über Entwicklungsmechanik der Organismen. Herausgeg. von ROUX. Heft 1. Leipzig 1905.
- SCHMAUS, HANS, 97, Über das Verhalten osmierten Fettes in der Leber bei Phosphorvergiftung und membranartige Bildungen um Fettropfen. Münch. med. Wochenschr. Jahrg. 44. S. 1463—1465. 1897.
- SCHMAUS, H. und ALBRECHT, E., 97, Pathologie der Zelle. Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. 3. Jahrg. 1896. S. 470 bis 541. Wiesbaden 1897.
- 99, Zur funktionellen Struktur der Leberzelle. Festschrift zum 70. Geburtstag v. KUPFFERS. S. 325—338. 1 Taf. Jena 1899.
- SCHWALBE, E., 04, Über Fettwanderung bei Phosphorvergiftung. Verhandl. der Ges. Deutsch. Naturf. u. Ärzte. 75. Vers. zu Kassel 1903. Teil II. Hälfte 2. S. 8—9. Leipzig 1904.
- SELLHEIM, HUGO, 06, Physiologie der weiblichen Geschlechtsorgane. In: W. NAGELS Handb. d. Physiologie d. Menschen. Bd. 2. Hälfte 1. Braunschweig 1906.
- STERN, 05, Archiv für mikroskopische Anatomie. Bd. 66. 1905.
- STÖHR, PH., 09, Lehrbuch der Histologie und der mikroskopischen Anatomie des Menschen. 13. Aufl. Jena 1909.
- TIGERSTEDT, R., 09, Die Physiologie des Stoffwechsels. In: W. NAGELS Handbuch der Physiologie des Menschen. Bd. 1. Braunschweig 1909.
- VERWORN, MAX, 09, Allgemeine Physiologie. Ein Grundriß der Lehre vom Leben. 5. Aufl. Mit 319 Abb. 742 S. Jena 1909.
- VIRCHOW, H., 88, Über physikalisch zu erklärende Erscheinungen, welche am Dotter des Hühnereies bei der mikroskopischen Untersuchung sichtbar werden. Sitz.-Ber. d. Kgl. preuß. Akad. d. Wiss. zu Berlin. Jahrg. 1888. 2. Halbbd. S. 977—981. Berlin 1888.
- WEINLAND, 07, Die Physiologie der Leber. In: W. NAGELS Handbuch der Physiologie des Menschen. 2. Bd. 2. Hälfte. 1907.
- ZIEGLER, E., und OBOLONSKY, N., 88, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen des Arseniks und des Phosphors auf die Leber und die Nieren. Mit 2 Taf. Beiträge zur pathologischen Anatomie und Physiologie. Bd. 2. S. 291—336. 1888.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel VIII.

Die Figuren 1—3 dieser Tafel sind bei derselben Vergrößerung gezeichnet.

Fig. 1. Leber vom Kaninchen, welches in 4 Tagen 5 Pillen (\dot{a} 0,0015 Phosphor) erhielt und dann getötet wurde (Nr. IX der Tabelle auf S. 306 der Arbeit).

L Leberzelle, K Kern, P Protoplasma, F feine Fettröpfchen, F' größere Fettröpfchen. Formalin, Gefrierschnitt, Sudan III.

Gezeichnet bei ZEISS, Obj. F, Oc. 4.

Fig. 2. Leber vom Kaninchen, welches in 13 Tagen 10 Pillen (\dot{a} 0,0015 Phosphor) erhielt und dann getötet wurde (Nr. III der Tabelle auf S. 306 der Arbeit).

L Leberzelle, K Kern, P Protoplasma, F feine Fettröpfchen, F' größere Fettröpfchen, B Blutcapillaren. Formalin, Gefrierschnitt, Sudan III.

Gezeichnet bei ZEISS, Obj. F, Oc. 4.

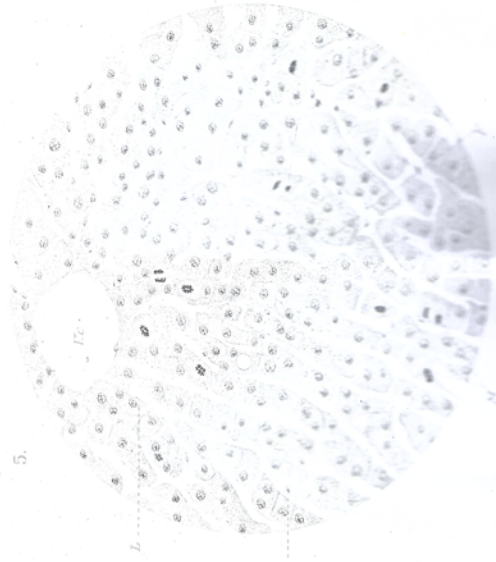
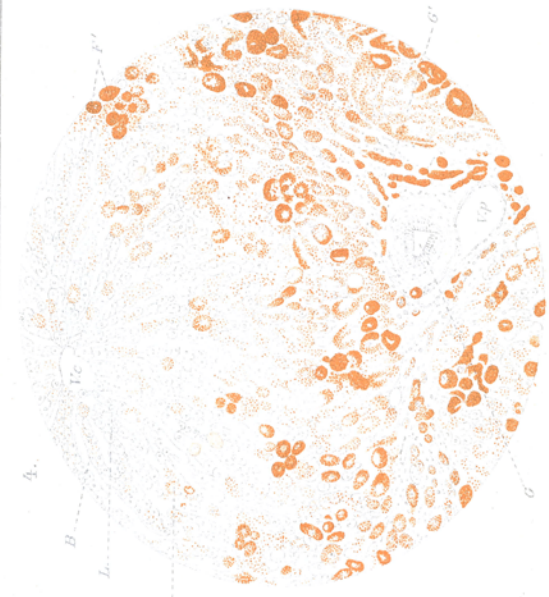
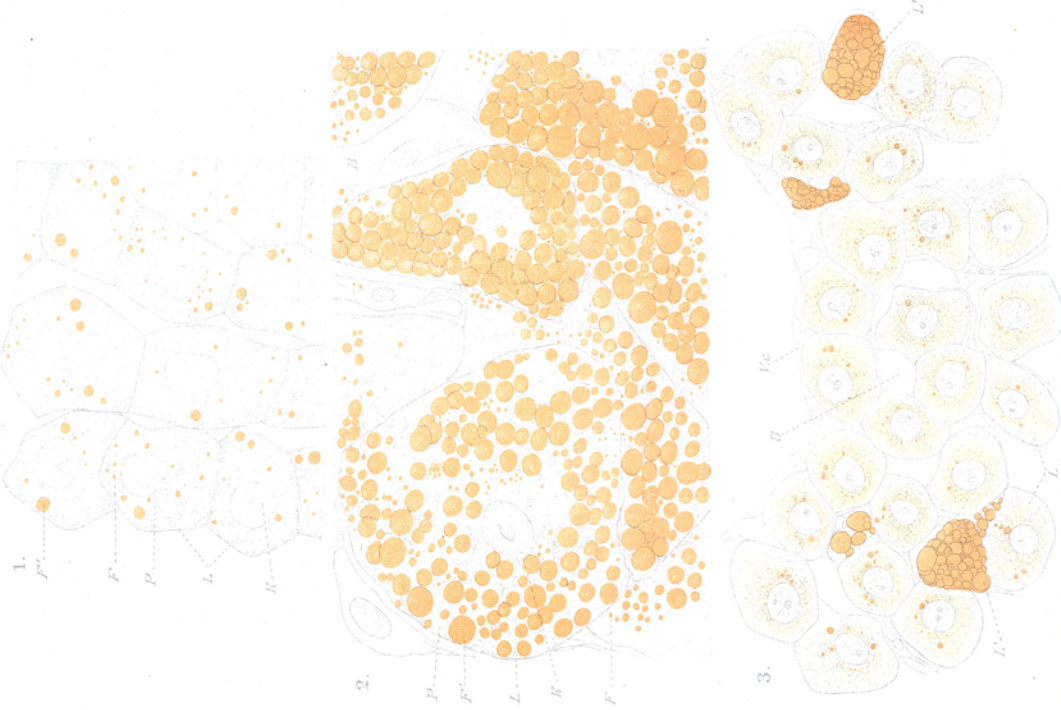


Fig. 3. Leber vom Kaninchen, welches in 17 Tagen 14 Pillen (\dot{a} 0,0015 Phosphor) erhielt und dann getötet wurde (Nr. IV der Tabelle auf S. 306 der Arbeit).

L junge Leberzelle, *L'* Reste alter verfetteter Leberzellen, *B* Blutcapillaren, *V.c* Vena centralis. Formalin, Gefrierschnitt, Sudan III.

Gezeichnet bei ZEISS, Obj. F, Oc. 4.

Fig. 1.

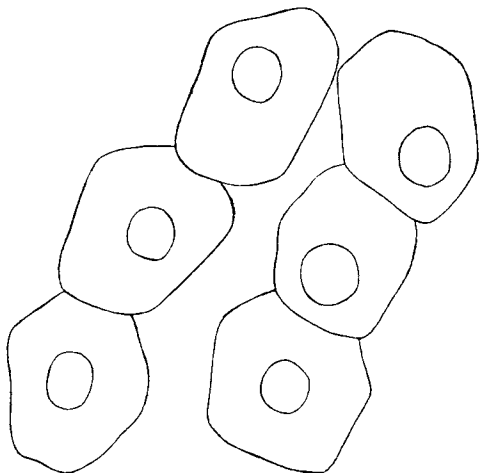


Fig. 2.

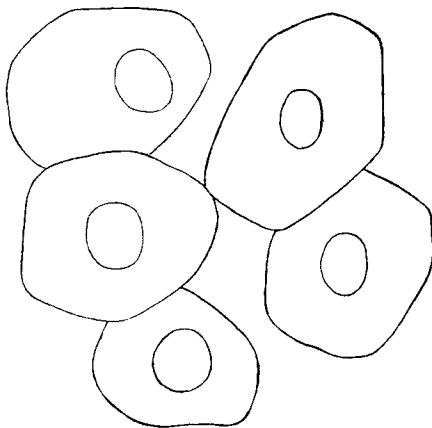


Fig. 1. Leberzellen vom normalen Kaninchen, welches keinen Phosphor erhalten hatte, gezeichnet in Umrissen bei derselben Vergrößerung wie Tafelfig. 1–3, um einen Vergleich der Größe der Leberzellen in den verschiedenen Vergiftungsstadien und mit normalen Leberzellen zu ermöglichen. Fixierung in Formalin, Gefrierschnitt, Sudan III.

Fig. 2. Dasselbe wie Textfig. 1, jedoch Fixierung in FLEMMINGScher Lösung.

Fig. 4. Leber vom Kaninchen, welches in 13 Tagen 10 Pillen (\dot{a} 0,0015 Phosphor) erhielt und dann getötet wurde (Nr. III der Tabelle auf S. 306 der Arbeit). Von demselben Tier wie Fig. 2.

V.c Vena centralis, *G* Interlobulärer Gallengang, *V.p* Zweig der Vena portae, *L* junge Leberzellen um die Vena centralis, *F* Leberzellen mit feinen Fettröpfchen, *F'* desgl. mit großen und zahlreichen Fettröpfchen, stark verfettete Leberzellen, wie solche in Fig. 2 stärker vergrößert sind, *G'* kleine Gallengänge (Gallengangswurzeln), gleichfalls verfettet, *B* Blutcapillaren. Formalin, Gefrierschnitt, Sudan III.

Gezeichnet mit ZEISS, Obj. B, Oc. 1.

Fig. 5. Leber vom Kaninchen, welches in 13 Tagen 10 Pillen (\dot{a} 0,0015 Phosphor) erhielt und dann getötet wurde (Nr. III der Tabelle auf S. 306 der Arbeit). Von demselben Tier wie Fig. 2 und 4.

V.c Vena centralis, *L* junge Leberzellen, *M* Mitosen von Leberzellen, *F* alte verfettete Leberzellen, entsprechen den in den Sudanpräparaten gefärbten Zellen, *B* Blutcapillaren. FLEMMINGSche Lösung, Safranin.

Gezeichnet mit ZEISS, Obj. E, Oc. 0.