Wanderungsprozess von intravenös eingeführten Fettröpfchen im Körper bei der toxischen Organverfettung.

Von

Shigeru Kimura.

(木 村 茂)

*(Aus der medizinischen Klinik von Prof. Dr. S. Yamakawa
an der Kaiserlichen Tohoku Universität zu Sendai.)*

Einleitung.

Wie in der früheren Mitteilung bereits geschildert, tritt das intravenös eingeführte Fett sehr bald und reichlich wieder in den Kupferschen Zellen, oder in den Sinusendothelzellen der Milz auf, erreicht dagegen niemals als solches die eigentlichen Leberzellen. Die Leberzellen vertreten also eine ganz andere Funktion als die zum R. E. S. gehörigen Zellen, die bekanntlich der Zirkulation korpuskuläre oder andere blutfremde Substanzen zu entnehmen und in sich zu speichern imstande sind. Ob dieses bei normalen Tieren beobachtete Verhältnis auch unter pathologischen Zuständen, besonders bei Fettdegeneration der Leber bestehen kann, ist die nächstliegende Frage, die in dieser Mitteilung behandelt werden soll.

Es war früher die Meinung von Virchow,¹⁾ C. Voit,²⁾ Polimanti,³⁾ Stolnikow⁴⁾ u. a. vertreten worden, dass das bei der fettigen Degeneration in Betracht kommende Fett aus eiweissartigen Substanzen entstanden ist. Durch neuere Arbeiten von Lebedeff,⁵⁾ Rosenfeld⁶⁾ u. a. wurde aber wahrscheinlich gemacht, dass die Verfettung als Folge der Emigration des Fettes aus seinen Depots in die Organe erscheint. Lebedeff bestätigte an den phosphorvergifteten Hunden, die vorher 10 Tage lang mit Leinöl gefüttert worden waren, das vermehrte Leberfett zum grossen Teile als typisches Leinöl, welches dabei wahrscheinlich aus dem Leinöllager im Unterhautgewebe durch Blutstrom nach diesem Organ hin transportiert worden wäre. Rosenfeld nahm auch ähnliche Versuche mit Hammelfett vor und kam zu demselben Resultat. Weiter gibt es noch viele andere

Autoren, wie Kumakawa und Kaneda,⁷⁾ Athanasiu,⁸⁾ Kraus-Sommer,⁹⁾ Schwalbe,¹⁰⁾ Shibata,¹¹⁾ Higuchi,¹²⁾ Asakawa¹³⁾ u.a., die ähnliche Beobachtung ausführten. Die Versuche dieser Autoren weisen alle darauf hin, dass das per oral eingeführte, artfremde Fett, das vorläufig ohne seine Eigenschaften allzusehr zu verändern im Depot abgelagert wurde, später den toxisch verursachten Notbedarf zu bestreiten, sich nach den parenchymatösen Organen hin drängt. Falls diese Auffassung zu Recht besteht, fragt sich zunächst, ob es auch möglich sei, dass bei der laufenden Fettdegeneration reichliche Menge von intravenös infundiertem Fett aus der Zirkulation unmittelbar von den Parenchymzellen aufgenommen und als solches nachgewiesen wird.

Diese Möglichkeit zu prüfen, habe ich die phosphorvergifteten Tiere mit hochdispersierter Aufschwemmung von mit Scharlachrot gefärbtem Fett intravenös behandelt und histologisch untersucht, wie sich die Verteilung der infundierten Fettröpfchen besonders in der verfetteten Leber erweist.

Methodik.

Zur Untersuchung wurden ausschliesslich männliche Kaninchen gebraucht; die zur Injektion brauchbare Fettemulsion wurde in der gleichen Weise wie bei den früheren Arbeiten hergestellt. Die Tiere erhielten zunächst subkutan Süssmandelöl, das gelben Phosphor im Verhältnis von 1:200 enthielt, in einer Menge von 0,4 ccm (2 mg P) pro kg Körpergewicht. Sämtliche 38 so vergiftete Kaninchen waren in 2 Gruppen geteilt, die der ersten Gruppe starben den Verblutungstod stets 12 Stunden nach Infusion rot gefärbter Ölemulsion, wobei der Phosphor auf den Tierkörper verschieden lange wirkte. Bei der zweiten Gruppe liess man den Phosphor immer 24 Stunden lang wirken, dagegen wurden die Tiere zu verschiedenen Zeiten nach der Fettinfusion getötet.

Die der getöteten Tiere entnommenen Stücke der Leber und Milz wurden in 5%iger Formalinlösung gehärtet, gefriergeschnitten und histologisch untersucht.

Versuchsergebnisse.

A) 18 Kaninchen wurden weiter in 6 Gruppen geteilt. Sämtliche Tiere starben ausnahmslos 12 Stunden nach der Fettinfusion, die Phosphorinjektion geschah zu verschiedenen Zeiten vor dem Tode der Tiere, so dass das Gift je nach der Tiergruppe resp. 1, 6, 12, 24, 48 und 72 Stunden lang wirken konnte.

Tabelle 1.

Kaninchen-Nr.	Gewicht (g)	Wirkungsdauer des Phosphors (St.)	Kaninchen-Nr.	Gewicht (g)	Wirkungsdauer des Phosphors (St.)
1	1760	1	10	2190	24
2	1810	do	11	2490	do
3	1710	do	12	2270	do
4	1950	6	13	2550	48
5	1990	do	14	2510	do
6	1570	do	15	2015	do
7	2190	12	16	2640	72
8	1980	do	17	2200	do
9	1910	do	18	2655	do

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung der gefertigten Präparate liessen sich dahin zusammenfassen.

Leber.

Im Anfangsstadium der Phosphorwirkung (Kaninchen Nr. 1 bis Nr. 9, d. h. 1 bis 12 Stunden nach der Phosphorgabe) sah man an den ungefärbten Schnittpräparaten gefärbte Fettröpfchen weder in den Leber-, noch in den Sternzellen, dagegen nur vereinzelt Fettkristalle und Pigmentkörnchen in den Sternzellen und den Kapillaren. Durch Färbung nach Sudan III konstatierte man erst recht spärlich Fettröpfchen in den Sternzellen wie auch in den Leberzellen, ohne dass aber dabei die normaliter zu beobachtende Fettmenge übertroffen wurde. Die Verfettung der Parenchymzellen war darum gegen diese Zeiten noch nicht eingetreten.

Bei Fällen Nr. 10, 11 und 12, wo die Phosphorwirkung schon 24 Stunden fortgedauert hatte, liess sich die Leberatrophie schon makroskopisch deutlich nachweisen. Dementsprechend sah man an den sudangefärbten Präparaten ein Gedränge der reichlichen, feineren und gröberen Fettröpfchen in den Parenchymzellen. Im Gegensatz zu diesem bunten Bild der Sudanpräparate konnte man bei der einfachen Hämatoxylinfärbung überhaupt kein gefärbtes Fettröpfchen, deren Anwesenheit zweifellos auf das direkte Einwandern des infundierten Fettes hinweist, sowohl in den Stern-, als auch in den Leberzellen nachweisen.

Bei Fällen Nr. 13 bis 18, in denen die allgemeine Erscheinung der Phosphorvergiftung immer stärker hervortrat, verschwanden die Parenchymzellen im weiten Umfang zugunsten des fettig degene-

rierten Zeldetritus. Trotz dieses Fettreichtums erschien doch das infundierte, gefärbte Fett als solches keineswegs im Gesichtsfeld.

Milz.

Bei den Versuchstieren dieser Gruppe, die sämtlich 12 Stunden nach der Fettinfusion getötet wurden, blieb das infundierte Fett in den Sinusendothelzellen bloss in einer kleinen Menge zurück, wie sich auch gewöhnlich bei den nicht phosphorvergifteten Fällen beobachten lässt. Bei der Fettfärbung durch Sudan III traten mehr oder minder reichliche Fettröpfchen in den Zellen der Pulpa der schwer vergifteten Tiere hervor, wobei aber keineswegs ein so buntes Bild wie bei der Leber sich nachweisen liess.

Das Depotfett wie im Subkutan- und Mesenterialgewebe verhielt sich im ganzen wie bei den nicht vergifteten Fällen.

B) 20 Kaninchen wurden in 5 Gruppen geteilt und sämtlich 24 Stunden lang mit gelbem Phosphor behandelt und getötet. Die Infusion rot gefärbter Ölemulsion geschah der Gruppe nach je 30 Min. (a), 1 (b), 3 (c), 6 (d) und 12 (e) Stunden vor dem Tode der Tiere.

Tabelle 2.

Kaninchen-Nr.	Gewicht (g)	Zeitdauer von der Fetteinfuhr bis zum Tode	Kaninchen-Nr.	Gewicht (g)	Zeitdauer von der Fetteinfuhr bis zum Tode
19	2030	30 Min.	31	1890	6 St.
20	2010	do	32	1800	do
21	2025	1 St.	33	1970	do
22	2210	do	34	2166	do
23	2100	do	35	2070	12 St.
24	1900	do	36	2170	do
25	2120	do	37	2080	do
26	1750	3 St.	38	1910	do
27	2000	do			
28	2030	do			
29	1705	do			
30	1800	do			

Leber.

Kurz nach der Fettinfusion (Nr. 19 und Nr. 20) fand man auf den einfach mit Hämatoxylin gefärbten Präparaten der Leber der Phosphortiere ebenso reichliche Fettröpfchen wie bei den nicht vergifteten Tieren. Auch in diesen Fällen schlugen sich die gefärbten Fett-

tröpfchen ausschliesslich in den Sternzellen nieder, besonders in der Peripherie der Azini. In den Endothelzellen und auch im Lumen der kleinen Gefässe wurden ausserdem noch einige Fettröpfchen nachgewiesen, dagegen kein gefärbtes Fett in den eigentlichen Leberzellen.

Bei der Sudanfärbung traten noch mehr Fettröpfchen in den Kupfferschen Zellen hervor, wobei diese Zellen in der grossen Mehrzahl wie aufgequollen aussahen. Diese grosse Fettmenge, die den normalen Fettgehalt der Sternzellen sicherlich weit übertraf, lässt sich nur aus der spezifischen Phosphorwirkung leicht erklären. Ebenso reichlichen Fettgehalt zeigten auch die Leberzellen, deren Kontur dadurch manchmal verschwommen wurde. Denselben Befund ergaben auch die Tiere der nächsten 2 Untergruppen (b und c), die 1 bzw. 3 Stunden vor dem Tode mit Ölemulsion behandelt wurden. Mit der Zeit (d und e) wurde der Befund des infundierten Fettes in den Sternzellen immer geringer, so dass es scheint, als ob die einmal niedergeschlagenen Fettröpfchen diese Zellen verliessen. Aber selbst in diesen Stadien war der Übergang des gefärbten Fettes in die Leberzellen keineswegs feststellbar. Bei der Sudanfärbung konstatierte man starke Fettinfiltration der Leberzellen und die in den Sinusendothel- und Sternzellen, und auch im Sinuslumen frei liegenden Fettröpfchen. Bei den 12 Stunden nach Fetteinfuhr getöteten Tieren (e) wurden die gefärbten Fettröpfchen erheblich vermindert. Bei der Sudanfärbung traten aber viele Fettröpfchen in den Kupfferschen Zellen und besonders reichlich auch in den Leberzellen hervor.

Milz.

Bei den Tieren Untergruppe a, b und c (resp. 30 Min., 1 oder 3 Stunden nach der Fettinfusion getötet) beobachtete man reichliche gefärbte Fettröpfchen in den Endothelzellen des Venensinus; es gab auch frei liegende im Sinuslumen. In den späteren Stunden (d) wurden diese Fettröpfchen weniger und auf deren Kosten konstatierte man ausgeschiedene Pigmentkörnchen. Bei der letzten Versuchsgruppe (12 Stunden nach der Ölinfusion) wurden die intrazellulär gespeicherten Fettröpfchen auffallend weniger und die Pigmentkörnchen vermehrten sich noch stärker.

Fettgewebe.

Erst 12 Stunden nach Infusion rot gefärbten Fettes verfärbten sich das Mesenterial- und Subkutanfettgewebe nachweisbar gelblich-

rot, dessen Stärke aber ungefähr gleich wie bei den nicht vergifteten Tieren war.

Besprechung der Ergebnisse.

Durch die oben angeführten Versuche wurde der Wanderungsprozess der infundierten, gefärbten Fettröpfchen im Körper der Tiere untersucht, bei welchen die Organverfettung toxisch verursacht war.

Zuerst wurde die Verteilung des infundierten Fettes in Leber, Milz und Fettdepots in den verschiedenen Stadien der Phosphorwirkung untersucht. Die Versuchstiere wurden zur Zeit getötet, bei welcher das infundierte Fett bei den nicht vergifteten Tieren schon fast vollständig aus der Leber zu verschwinden im Begriff ist.

Die Leber der langfristig vergifteten Tiere wurde dabei natürlich hochgradig verfettet. Trotz des grossen Fettreichtums war aber in der typischen Phosphorleber die Ablagerung des gefärbten Fettes als solches niemals beobachtet. Das gefärbte Fettröpfchen, dessen Anwesenheit hierbei auf die Beteiligung des infundierten Fettes an der Verfettung hindeutet, war sonst auch in all den verschiedenen Vergiftungsstadien nicht nachweisbar.

Zunächst wurde der Wanderungsprozess des infundierten Fettes im Körper in einem bestimmten, mehr oder minder stark entwickelten Vergiftungsstadium untersucht, wobei aber die Tiere zu verschiedenen Zeiten nach der Fettgabe getötet wurden. Das Abfangen der zirkulierenden Fettröpfchen durch das retikuloendotheliale System geschah bei den vergifteten Tieren ebenso wie bei den gesunden, wenn auch dessen Stärke etwas abgeschwächt zu sein schien. Bei diesem Speicherungsprozess wurden aber die gefärbten Fettröpfchen streng in den Sternzellen zurückgehalten, gingen niemals über in die Leberzellen, obwohl letztere dabei infolge der Verfettung mit massenhaften groben und feinen Fettkörnern gefüllt waren.

Das Gelangen des infundierten Fettes in die Fettdepots trat bei den phosphorvergifteten Tieren ebenso spät wie bei den gesunden auf. Die Depotfettgewebe wurden dabei mit dem gebrauchten Fettfarbstoff auch ebenso stark verfärbt. Der Wanderungsprozess des infundierten Fettes im Körper ist also durch die Organverfettung nicht besonders verändert. Jedenfalls ist das direkte Übergehen des infundierten Fettes in die verfetteten Parenchymzellen keineswegs nachgewiesen. Wahrscheinlich beteiligt sich das infundierte Fett an dem

Verfettungsprozess, wenn überhaupt, auf dem Umweg der Fettdepots, was sonst gewöhnlich auch der Fall sein soll.

Zusammenfassung.

1. Bei der durch Phosphorvergiftung herbeigeführten Organverfettung geht das Abfangen der infundierten Fettröpfchen durch die Retikuloendothelien wie gewöhnlich vor sich.

2. Dabei gehen die infundierten Fettröpfchen, trotz des grossen Fettreichtums der Leberzellen, niemals direkt in diese, wogegen die Sternzellen bunt mit jenen gefüllt sind.

3. Das nachträgliche Besetzen der Fettdepots mit infundiertem Fett lässt sich auch bei der toxischen Verfettung wie gewöhnlich nachweisen.

Literatur.

- (1) Virchow, Archiv f. pathol. Anatomie, 1847, **1**, 94.
 - (2) Voit, Zt. f. Biologie, 1869, **5**, 431.
 - (3) Polimanti, Archiv f. d. ges. Physiol., 1897, **70**, 349.
 - (4) Stólnikow, Archiv f. Anat. u. Physiol., Abt. Physiol., Supplement, 1887, **1**.
 - (5) Lebedeff, Archiv f. d. ges. Physiol., 1883, **31**, 11.
 - (6) Rosenfeld, Verh. d. Kongress. f. inn. Med., 1897, **15**, 426.
 - (7) Kumakawa u. Kaneda, Mitteil. d. med. Fakultät d. Univ. Tokio, 1894, **3**, 11.
 - (8) Athanasiu, Archiv f. d. ges. Physiol., 1899, **74**, 511.
 - (9) Kraus u. Sommer, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol., 1902, **2**, 86.
 - (10) Schwalbe, Verh. d. Dtsch. Pathol. Ges., 1903, **6**, 71.
 - (11) Shibata, Bioch. Zt., 1911, **37**, 345.
 - (12) Higuchi, Keio Igaku, 1924, **4**, 328.
 - (13) Asakawa, Tokio Igakkai Zasshi, 1920, **43**, 589.
-