

(Aus dem pathologischen Institut der medizinischen Akademie zu Osaka, Japan.
[Direktor Prof. A. Sata.]

Über Organveränderungen nach Lanolinfütterung beim Kaninchen.

Von
Dr. M. Chuma.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. November 1922.)

Inhaltsverzeichnis.

1. Einleitung (S. 275).
2. Material und Untersuchungsmethode (S. 276).
3. Makroskopische und mikroskopische Untersuchung:
 - a) Veränderungen an der Aorta (S. 278).
 - b) „ „ „ Niere (S. 285).
 - c) „ „ „ Leber (S. 289).
 - d) „ „ „ Magen und Zunge (S. 291).
 - e) „ „ „ der Nebenniere (S. 293).
 - f) „ „ „ Lunge (S. 294).
 - g) „ „ „ den blutbildenden Organen:
 - α) Milz (S. 296).
 - β) Knochenmark (S. 297).
 - h) Veränderungen an den Gelenken:
 - α) an der Synovia (S. 298).
 - β) an Gelenkbeuteln und Gelenkknorpeln (S. 299).
 - i) Veränderungen an den Augen:
 - α) Cornea (S. 300).
 - β) Sclera, Iris und Ciliarkörper (S. 301).
 - γ) Glaukom (S. 303).
 - k) Veränderungen an der Haut (S. 303).
4. Zusammenfassung (S. 306).
5. Literaturverzeichnis (S. 308).

1. Einleitung.

Die experimentelle Untersuchung der Lipoidablagerungen in den tierischen Organen ist im Jahre 1908 zuerst von *Ignatowski* vorgenommen worden.

Er fütterte die Tiere nicht mit der gewöhnlichen *vegetabilen Nahrung*, wie Heu, Gemüse, Hafer usw., sondern ausschließlich mit animalischen Lebensmitteln wie Rindfleisch, Hühnerei und Kuhmilch. Dank dieser Fütterungsart konnte er auffallende Veränderungen beim Kaninchen feststellen, wie z. B. Lebercirrhose, punkt- und streifenförmige und fleckartige Veränderungen an der Intima der Aorta.

Auch von *Starokadomsky* und *Stukkey* sind die gleichen Versuche angestellt worden, um die Vorgänge näher zu untersuchen.

Versuche in der gleichen Richtung stellte auch *Chalatow* an. Er fütterte die Kaninchen mit Hühnereigelb, Hühnereiweiß, Sonnenblumensamenöl, Lebertran, Ochsentalg, Kuhmilch, Fleischsaft, Ochsengehirn u. a. und untersuchte dabei die Fettablagerung in der Leber. Es zeigte sich, daß bei der Fütterung mit Hühnereiweiß und Fleischsaft keine pathologischen Veränderungen der Organe auftraten, wohingegen eine reichliche Fettablagerung in der Leber bei Fütterung mit Hühnereigelb und Ochsengehirn beobachtet werden konnte. *Chalatow* sah Gleiches bei Ratten und Meerschweinchen.

Wesselkin nur bediente sich derselben Versuchsanordnung und fütterte dabei einen Teil der Tiere mit Lecithin, den anderen mit Eidotter und fand, während die Tiere, welche mit Lecithin gefüttert wurden, keinerlei Veränderungen aufwiesen, bei denen, die Eidotter bekommen hatten, Veränderungen in Leber und Aorta.

Außer von diesen Autoren sind noch umfassende Untersuchungen über Lipoidablagerung in den tierischen Organen bei Cholesteatose mit verschiedenen Methoden von *Anitschkow*, *Wacker*, *Huck*, *Landau*, *Weltmann* und *Aschoff* ausgeführt worden.

Auch in Japan haben sich viele Forscher, wie *Sudo*, *Kawamura*, *Kon*, *Tsunoda*, *Umehara* und *Nakanoin*, mit dieser Frage befaßt und sie vom chemischen und morphologischen Standpunkt aus untersucht. Sie haben die Beziehung der Lipoidablagerung zu der Geschwulstentstehung geprüft und vergleichende Experimente mit der Vitalfärbung benutzt.

Ich habe unter Leitung von *Murata* längere Zeit die gleichen Versuche bei Kaninchen angestellt, die Tiere dabei mit Lanolin gefüttert und ihnen gleichzeitig Pilocarpin injiziert. *Kon*, welcher die gleichen Versuche wie ich gemacht hatte, fand Lanolinadenome im Magen. Da ich glaubte, daß durch Pilocarpininjektion eine Veränderung des Magenadenoms möglich ist, habe ich diese angewendet, dann aber in der Mitte meiner Versuchsreihe abgebrochen, weil sie eine schädigende Wirkung auf die Tiere ausübten und ihre Sterblichkeit danach groß war.

Die mikroskopischen Untersuchungen, welche von mir gemacht wurden, haben interessante und wichtige Befunde gezeigt, die mir das Recht geben, gewisse Folgerungen daraus zu ziehen und diese Arbeit zu veröffentlichen.

2. Material und Untersuchungsmethode.

Diese Untersuchungen sind während der Dauer von 2 Jahren vorgenommen worden. Für die Experimente sind 30 Kaninchen verwendet worden, deren eine Hälfte kastriert und deren andere als Kontrolltiere benutzt wurde.

Die Kaninchen erhielten täglich 6 g wasserhaltiges Lanolin gleichzeitig mit Bohnengallertextrakt, der in Japan die übliche Nahrung für Kaninchen ist; hierzu wird mitunter auch Gras beigegeben.

Das wasserhaltige Lanolin besteht aus 75 Teilen reinem Lanolin und 25 Teilen Wasser. Im Jahre 1885 ist durch Liebreich der Name „Lanolin“ geprägt worden. Es ist eine aus Schafwollfett hergestellte, fettähnliche, gelbe, salbenartige Substanz, die chemisch eine esterartige Verbindung von mehrwertigen Alkoholen und verschiedenen Fettsäuren, vielleicht noch einigen anderen Substanzen darstellt. Zu den Fettsäuren gehören:

Lanocerinsäure ($C_{30}H_{60}O_4$)
 Lanopalminsäure ($C_{16}H_{32}O_2$)
 Myristicin ($C_{14}H_{28}O_2$)
 Carnaubasäure ($C_{24}H_{48}O_2$)

Zu den Alkoholen: Cholesterin ($C_{27}H_{45}OH$)
 Isocholesterin ($C_{26}H_{43}OH$)
 Cerylalkohol ($C_{26}H_{53}OH$)
 Carnaubylalkohol ($C_{24}H_{49}OH$)
 Lanolinalkohol ($C_{12}H_{23}OH$).

Versuche mit Lanolinfütterung hat zuerst *Kon* angestellt, um die Organe auf Lipoidablagerung zu untersuchen. Er fand, daß fast in allen Organen sich lipoiden Substanzen abgelagert hatten und konnte dabei außerdem noch feststellen, daß Neubildungen — wie die schon erwähnten Magenadenome und Zungenpapillome — dabei entstanden waren.

Der Zweck dieser Arbeit ist nunmehr die genaue Untersuchung der Veränderungen der tierischen Organe bei Lanolinfütterung. Bei meinen Untersuchungen konnte ich einen Fall von Magenadenom und 4 Fälle von Zungenpapillomen beobachten.

Die bei meiner Untersuchung angewandte Technik war folgende: Die Organe werden in Formalin fixiert, dann Gefrier-, Paraffin- und Celloidinschnitte hergestellt, und diese jeweils mit Sudan III und Hämatoxylin-Eosin gefärbt; außerdem wurden die *van Giesonsche*, die *Weigertsche* Elasticafärbung und die *Kossasche* Methode benutzt. Mit dem Polarisationsapparat wurde das Fett auf seine Doppelbrechung geprüft.

Ein Teil der Kaninchen hat subcutane Carmininjektionen erhalten.

Nr. des Kaninchens	Kastriert oder nicht	Fütterungstage	Erhalt. Lanolinmenge	Nr. des Kaninchens	Kastriert oder nicht	Fütterungstage	Erhalt. Lanolinmenge
1	—	154 Tage	924 g	15	+	295 Tage	1770 g
2	+	215 „	1290 „	16	—	315 „	1890 „
3	—	154 „	924 „	17	—	322 „	1932 „
4	+	136 „	816 „	18	+	333 „	1998 „
5	+	154 „	924 „	19	+	368 „	2208 „
6	—	226 „	1356 „	20	+	436 „	2616 „
7	—	306 „	1836 „	21	+	437 „	2622 „
8	—	297 „	1782 „	22	+	439 „	2634 „
9	—	275 „	1650 „	23	+	444 „	2664 „
10	—	237 „	1422 „	24	+	487 „	2922 „
11	—	154 „	924 „	25	—	533 „	3198 „
12	—	284 „	1704 „	26	—	556 „	3336 „
13	+	118 „	708 „	27	—	563 „	3378 „
14	+	278 „	1668 „	28	+	615 „	3690 „

Die kürzeste Fütterungszeit betrug 118 Tage, die längste 615 Tage. Die verabfolgte Lanolinmenge schwankte zwischen 708 g und 3690 g.

3. Makroskopische und mikroskopische Untersuchung der Organveränderungen bei den Kaninchen.

a) Veränderungen an der Aorta.

Experimentell kann man zwei Arten von Veränderungen an den Arterien hervorrufen, nämlich den Adrenalintypus und den Cholesterintypus.

Bei der Adrenalinsklerose ist die Media vorwiegend beteiligt, die glatten Muskelfasern nekrotisieren, und in ihnen findet eine Kalkablagerung statt; dabei vermehrt sich das Bindegewebe; Knochen- und Knorpelbildung werden selten beobachtet.

Die oben beschriebene Adrenalinsklerose hat zuerst *Josué* bei Kaninchen durch intravenöse Injektion von Adrenalin und Hydrastin an der Aorta hervorgerufen. Weitere Untersuchungen in dieser Richtung haben gezeigt, daß auch andere blutdrucksteigernde Mittel schädigend auf die Arterien einwirken und die gleichen Veränderungen zeitigen können.

Der Cholesterintypus der Arteriosklerose unterscheidet sich wesentlich von dem ersteren, denn hier findet hauptsächlich eine Fettablagerung, und zwar in der Wand der Intima statt. Diesen Typus der Arteriosklerose, der dem menschlichen nahe steht, gelang es am deutlichsten mit folgenden zwei Methoden zu erzeugen: mittels Einspritzung von Staphylokokkenkulturen, die von *Saltykow* gemacht worden ist und mittels einer dauernden Fütterung der Tiere mit animalischen Nahrungsmitteln, wie sie *Ignatowsky*, *Starokadomsky*, *Stuckey* und *Wesselkin* ausgeführt haben.

Was die erste Methode anbetrifft, so kommt *Saltykow* selbst in seiner Arbeit zu der Erkenntnis, daß die experimentelle Arteriosklerose nicht auf den Staphylokokkeneinspritzungen, sondern auf dem beigefügten Milchzusatz beruhe, besonders auf dem Cholesteringehalt der Nahrung.

Ich habe die gleichen Kontrollversuche angestellt, die aber negative Resultate zeitigten; dagegen konnte ich bei Kaninchen bei Fleischfütterung leicht sklerotische Veränderungen feststellen.

Daraus ziehe ich den Schluß, daß die Ursache der Veränderungen der Arterien bei Kaninchen nicht auf bakteriellen, sondern auf alimentären Störungen beruht.

Die Veränderungen, welche durch die zweite Methode entstehen, sind der menschlichen Sklerose sehr ähnlich. So konnte *Ignatowsky* nach 3—5 monatiger Fütterung von Kaninchen mit animalischer Nahrung eine Verdickung und Infiltration der Intima feststellen, die den menschlichen arteriosklerotischen Veränderungen sehr nahe kam; er nannte diese Art der Sklerose „*alimentäre Arteriosklerose*“. Er sieht die Ursache dieser Veränderungen in der giftigen Einwirkung des animalischen Eiweißes. *Steinbiss* und *Lubarsch* fütterten die Tiere mit

Leber und Nebenniere und fanden dabei in den Arterien Kalkablagerungen und nekrotische Veränderungen. *Steinbiss* konnte dank Veränderung der Versuchsanordnung (neben Leberpulver wurden Salatblätter oder Mohrrüben gefüttert) typische Arteriosklerose — herdförmig auf die Intima beschränkte Bindegewebswucherung mit Lipoidablagerungen — erzeugen. *Stukkey* fütterte die Tiere zuerst mit Fleischsuppe und Eiereiweiß und fand dabei in der Arterienwand keine Veränderungen, dagegen konnte er bei Fütterung mit Eidotter oder Gehirnschmerzmittel Veränderungen in der Intima feststellen. *Wesselkin* fütterte die Tiere mit Lecithin des Eidotters, konnte aber damit keine Veränderungen hervorrufen und kam daher zu dem Schluß, daß die oben angeführten Veränderungen auf der Einwirkung von Cholesterin oder cholesterinbindenden Substanzen beruhe.

Anitschkow und *Chalatow* haben während 1—4 Monaten Kaninchen mit Merckschem Cholesterin gefüttert. Die Menge der täglichen Dosis des Cholesterins betrug 0,2—0,8, die in 10—12 ccm Sonnenblumenöl gelöst wurde. Die Mischung wurde mit Hilfe einer Magensonde bei einer Temperatur von 35°—40° eingeführt; außerdem erhielten die Tiere Heu und Hafer. Bei den auf diese Art gefütterten Tieren konnten Veränderungen in der Aorta festgestellt werden, dagegen konnten bei den Kontrolltieren, die nur mit Sonnenblumenöl gefüttert wurden, keine Veränderungen beobachtet werden. Beide Autoren kommen daher zu dem Schluß, daß die Entstehung der alimentären Arteriosklerose dem Cholesterin oder cholesterinbindenden Substanzen zu verdanken sei.

Auch in Japan haben *Kon*, *Tsunoda*, *Umehara*, *Kawamura* und *Nakanoin* die gleichen Experimente zur Erzeugung künstlicher Arteriosklerose ausgeführt.

Bei den von mir mit Lanolin gefütterten Kaninchen konnte ich folgende Veränderungen an den Gefäßen beobachten.

Makroskopisch zeigte die Oberfläche der Intima der Aorta punktförmige Streifen und fleckartige Erhebungen und Verdickungen der Wand, die grauweiß aussahen. Diese Veränderungen sind vom Anfangsteil bis zum Arcus aortae besonders diffus ausgebreitet. In der Pars descendens aortae sind diese pathologischen Veränderungen nicht so zahlreich vorhanden und liegen meistens zerstreut zwischen dem noch gut erhaltenen Gewebe. Bei meinen Fällen 4, 5, 11, 13, deren Fütterungszeit mehr oder weniger als 150 Tage betrug, waren die Veränderungen im Anfangsteil bis zum Arcus aortae nicht besonders stark ausgebildet, während sich in der Pars descendens und in den Abgangsstellen der kleineren Arterien rundliche grauweiße Herde fanden.

Bei genauer Betrachtung der oben beschriebenen Erhebungen an der Intima der Aorta sieht man, daß ihre Oberfläche rauh und kleinkörnig ist und ähnlich wie Fettusuren der menschlichen Aorta aussieht. Bei denjenigen Tieren, die mehr als 300 Tage gefüttert wurden, wie bei den Fällen 16—28, ist die Oberfläche der Erhebungen glatt, grauweiß und transparent, sie nimmt bei noch längerer Fütterung an Stärke zu, so daß man in den tieferen Schichten gelbliche, punktförmige Herde erblicken kann. Diese Erhebungen sind, wie sich mikroskopisch leicht

nachweisen läßt, ebenso wie die Transparenz durch die Bindegewebszunahme verursacht worden.

Die pathologischen Veränderungen zeigen in ihrer Ausbreitung und Stärke eine Verschiedenheit, je nachdem die Tiere eine kurze oder längere Zeit gefüttert worden sind. Dabei läßt sich feststellen, je länger die Tiere gefüttert worden sind, desto größer und stärker sind die Veränderungen und umgekehrt. Nach den Untersuchungen von *Murata* sollen die kastrierten Tiere bei gleicher Fütterungszeit stärkere pathologische Veränderungen aufweisen. Obwohl bei meinen Versuchen die Fütterungszeit nicht gleich war, und daher die Resultate schwer zu vergleichen sind, läßt sich dennoch beobachten, daß die kastrierten Tiere stärkere pathologische Veränderungen aufweisen als die nicht kastrierten Tiere. Als Beispiel dienen uns die Fälle 8 und 15 sowie 17 und 18, von welchen 15 und 18 kastriert waren und stärkere Veränderungen zeigen, obwohl die Fütterungszeit bei diesen 4 Fällen fast die gleiche war. Auch bei den Fällen 12 und 14, die 270 Tage gefüttert wurden, zeigt Fall 14, der kastriert wurde, bedeutend stärkere Veränderungen. Interessant sind die Fälle 20, 21, 22, die kastriert und 436, 437, 438 Tage lang gefüttert, stärkere Veränderungen aufweisen als die nicht kastrierten Fälle 25 und 27, die weit länger, und zwar 533 und 563 Tage gefüttert wurden.

Für die *mikroskopische Untersuchung* der histologischen Veränderungen wird die Aorta in einer 10 proz. Formalinlösung fixiert, davon Gefrierschnitte angefertigt, und in polarisiertem Lichte das vorhandene Fett auf seine Doppelbrechung geprüft und eine Doppelfärbung mit Hämatoxylin und Sudan III gemacht. Außerdem sind Paraffinschnitte mit Hämatoxylin-Eosin, *Weigertscher* Elasticafärbung der *Kossaschen* Methode zum Kalknachweis behandelt worden.

Hierbei erwiesen sich die verdickten Stellen der Intima mehrfach dicker als die Media. Die Verdickung der Intima ist hauptsächlich verursacht durch Ablagerung von doppeltbrechendem Fett, durch das Vorhandensein vieler Pseudoxanthomzellen, die ebenfalls anisotrope Substanzen enthalten, und auch durch die Zunahme des Bindegewebes. Da bei meinen Untersuchungen die Fütterung mindestens 100 Tage dauerte, waren Anfangsbilder der Verdickung, wo in den tieferen Schichten meist Cholesterin und dazwischen Pseudoxanthomzellen abgelagert sind, nicht zu beobachten. Eben dadurch erklärt sich auch der Befund der starken Verdickungen an der Intima und das Vorkommen vieler Pseudoxanthomzellen. In meinen Präparaten finden sich ferner isolierte Cholesterinablagerungen, die vom nekrotischen Gewebe herkommen, in den atheromatösen Herden, die ebenfalls in den verdickten Stellen der Intima beobachtet werden. Über die Entstehung der Pseudoxanthomzellen haben sich schon viele Autoren geäußert.

Nach *Aschoff* und *Kammer* soll es sich um Bindegewebs- und Endothelzellen handeln, die freigewordene lipide, meist doppeltbrechende Substanz resorbiert haben und infolgedessen ein feinschaumiges Aussehen zeigen.

Sie haben die Neigung zu gruppenförmigem Zusammenschluß, sind saftig und sollen zu den Makrophagen gehören.

Anitschkow fand in der Intima zwei Arten von Pseudoxanthomzellen: erstens kleine lymphocytenähnliche mit rundem, dunkel gefärbtem Kern und schmalem, basophilem Protoplasmasaum, zweitens Zellformen, die groß sind, mit breitem, schaumigem Protoplasmaleib und blasserem, meist rundem Kern. Er bezeichnet diese mit anisotropen Substanzen gefüllten Zellen als Cholesterinesterphagocyten.

Die Endothelzellen der Intima kommen für die Entstehung dieser Zellen nicht in Betracht. Wahrscheinlich sind sie nach *Anitschkow* von den lymphoiden Elementen (Polyblasten) herzuleiten, letztere sollen von den in der normalen Intima schon vorhandenen fixen Zellen oder den gewöhnlichen, aus der Blutbahn emigrierten Lymphocyten abstammen. *Nakano*in äußert sich zu diesen Fragen auf Grund seiner Vitalfärbung in dem Sinne, daß die Pseudoxanthomzellen zum Teil von den histiocytären Zellen sich herleiten, zum Teil von den Bindegewebszellen der Intima selbst. Die Entstehung von atheromatösen Herden kann einmal durch Nekrose der Pseudoxanthomzellen verursacht sein. Diese nekrotisieren allmählich, ihre Zellgrenzen verwischen und bilden durch Fettisolierung atheromatöse Herde, die sich nicht nur in den tieferen Schichten der Intima, sondern auch in ihren Oberflächenschichten finden, dann aber bilden sich atheromatöse Herde auch durch direkte Ablagerung von doppeltbrechendem Fett in den tieferen Schichten des Interstitiums.

Diese Erscheinungen konnte auch ich bei meinen Untersuchungen feststellen und sogar den allmählichen Fortgang dieser Veränderungen verfolgen. Die Intima der Tiere, die nur 100 Tage gefüttert wurden, zeigt nur Pseudoxanthomzellen, die von der Muskelschicht bis zu den Endothelzellen eingelagert sind. Bei den Tieren dagegen, die über 300 Tage gefüttert wurden, finden sich in der verdickten Intima nur atheromatöse Herde, die Cholesterinkristalle enthalten; dabei sind die Pseudoxanthomzellen durch Nekrose schon zerfallen und nicht mehr zu beobachten.

Bei der alimentären Arteriosklerose des Kaninchens überwiegt meist die Fettablagerung die Bindegewebszunahme im Gegensatz zu der menschlichen Atherosklerose, wo die Bindegewebsvermehrung die Fettablagerung überwiegt, wie mehrere Forscher ausführen. *Anitschkow* erklärt diese Unterschiede dadurch, daß erstens die Entstehung der menschlichen Arteriosklerose bedeutend länger dauert als die experimentell hervorgerufene, und daß zweitens die Intima des Kaninchens schon normalerweise wenig Bindegewebe enthält. Dadurch ist die geringe Vermehrung des Bindegewebes bei der alimentären Arteriosklerose des Kaninchens bedingt.

Bei meinen Untersuchungen stellte sich nun heraus, daß nach kurzer Fütterungszeit von Bindegewebsneubildung noch nichts zu sehen ist, doch finden sich überall Pseudoxanthomzellen. Bei längerer Fütterungszeit, nach mehr als 300 Tagen, kann man zwischen den Pseudoxanthom-

zellen deutlich Bindegewebe wahrnehmen; sogar in den oberflächlichen Schichten der Intima ist eine deutliche Zunahme von Bindegewebe zu beobachten. Hierdurch erklärt sich somit die starke Verdickung der Intima, die der Media fast gleich ist.

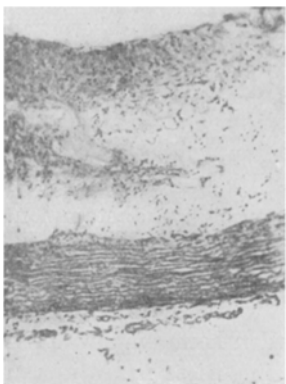


Abb. 1. Bildung von atheromatösen Herden und Zunahme des Bindegewebes in der Intima der Aorta. Hämatoxylin-Eosinfärbung. Leitz, Okular 2, Objektiv 8.

Zwischen Media und Intima sind Atheromherde zu finden.

Hierdurch wird es leicht verständlich, warum von vielen Autoren wenig Bindegewebe in der Intima gefunden wurde, eben weil die angestellten Experimente von kurzer Dauer waren. Bei längerer Fütterung findet eine deutliche Bindegewebszunahme statt, die bei der Intimaverdickung eine wesentliche Rolle spielt. So ausgeprägte Bilder mit deutlicher Bindegewebszunahme bei längerer Fütterungszeit zeigen die Fälle Nr. 7, 9, 12, 14, 16, 17, 18, 19, 20—28.

Makroskopisch ist die veränderte Intima glatt, von grauweißer Farbe und durchscheinend, man sieht leicht graugelbe Flecke, Atheromherde in den tieferen Schichten gelegen. Von besonderem Interesse ist Fall 25 mit einer Fütterungszeit von 556 Tagen. Die Intima

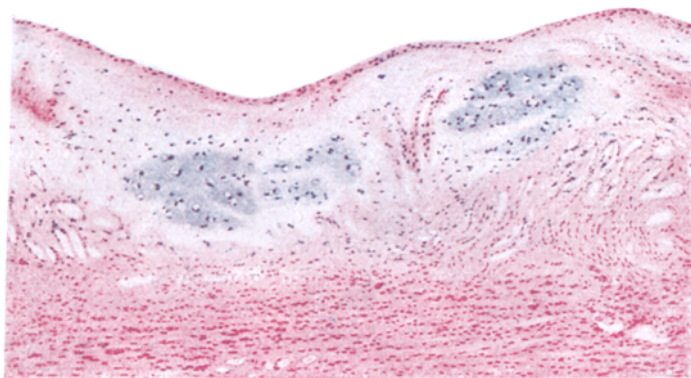


Abb. 2. Knorpelbildung in der verdickten Intima der Aorta. Hämatoxylin-Eosinfärbung. Leitz, Okular 2, Objektiv 3.

der Aorta ist hier sehr stark verdickt, man findet reichliche Bindegewebszunahme, Kalkablagerungen und zuletzt, was besonders wichtig ist, Knorpelbildung.

Meines Wissens ist bis heute noch kein Fall publiziert worden, wo bei experimenteller Atherosklerose sich Knorpel in der verdickten Intima gebildet hatte.

Über Knochenbildung bei menschlicher Atherosklerose berichten *Kaufmann* und andere Autoren, besonders in der Arteria femoralis und der Arteria carotis; aber Knorpelbildung haben sie nicht beobachtet. Auch *Cohn* gibt 2 Fälle mit Knochenbildung in der Media der Arteria femoralis bekannt. *Rosenstein* fand in einem Fall Knochen- und Knorpelbildung in der hinteren linken Aortenklappe.

Mönckeberg beschreibt 6 Fälle seniler Arteriosklerose im Alter von 62—84 Jahren, die verschiedene Krankheitsursachen hatten. Er fand in der Aorta, in der Intima und Media der Arteria femoralis und tibialis Knochenbildung und in einem Falle sogar Knorpelbildung. Der Knochenbildungsprozeß soll seiner Meinung nach zuerst mit einer Einwucherung von Gefäßen in die erkrankte Arterienwand beginnen, dann erfolgt Bildung von lockerem Gewebe um die Gefäße in der Nähe eines Kalkherdes, Resorption des Kalkes durch die Zellen des lockeren Gewebes, Anlagerung von Bindegewebszellen an den Kalk und Umwandlung dieser unter Bildung von Knochensubstanz in Knochenkörperchen, zuletzt Umwandlung des lockeren Gewebes im Mark.

Auf Grund meiner Versuche stelle ich mir die Bildung der Knorpelsubstanz in der Intima folgendermaßen vor. Zuerst findet eine Kalkablagerung in den nekrotischen Pseudoxanthomzellen statt; durch diese nekrotischen Herde wird eine Bindegewebswucherung angeregt, die sich später in Knorpelsubstanz umwandelt.

Weiter fand ich bei allen meinen Fällen in der verdickten Intima feine elastische Fasern, die sich zwischen den Pseudoxanthomzellen oder an der oberflächlichen Schicht der verdickten Intima gut beobachten lassen.

Bei der experimentellen alimentären Atherosklerose des Kaninchens findet eine geringere Kalkablagerung als bei der menschlichen Arteriosklerose statt.

Nach den Untersuchungen von *Anitschkow* bei der experimentellen Cholesteatose der Kaninchenaorta findet sich kein kohlen- und phosphorsaurer Kalk in der Intima, dagegen konnte er vermutliche Kalkablagerungen feststellen, die, aus in Äther und Alkohol leicht löslichen Kalkverbindungen bestehend, wahrscheinlich dem fettsauren Kalk zugehören.

Bezüglich der Entstehung der Kalkablagerungen findet er die Erklärung von *Aschoff* bezüglich der menschlichen Atherosklerose auch passend für die alimentäre Verkalkung der Kaninchenaorta. Nach *Aschoff* findet bei der menschlichen Atherosklerose eine Spaltung von Cholesterinestern in Cholesterin und Fettsäure statt, letztere treten mit Kalk in Verbindung, und so entsteht fettsaurer Kalk. Im weiteren Verlauf des Prozesses werden die Fettsäuren durch die Phosphor- und Carbonsäuren aus dem Kalk verdrängt, und an ihrer Stelle bilden sich Phosphor- und Carbonsäurekalk.

Nach Untersuchungen von *Kon* und *Kawamura* bei experimenteller Atherosklerose des Kaninchens findet eine Kalkablagerung in der Intima der Aorta statt; *Kon* konnte nur mit der *Kossaschen* Methode leichtgradige Kalkablagerung feststellen.

Bei meinen Untersuchungen fand ich bei den Tieren, die mehr als 300 Tage gefüttert wurden, eine herdförmige oder diffuse Kalkablagerung in den tiefen Schichten der Intima der Aorta, die sich mit der *Kossaschen* Methode als phosphorsaurer Kalk erweist.

Auch in den Fällen, in denen die Kalkablagerung spärlich war und eine kugelige Form besaß, konnte man phosphorsauren Kalk feststellen,



Abb. 3. Kalkherde in der verdickten Intima der Aorta. *Kossa* sche Reaktion. Leitz, Okular 2, Objektiv 3.

dabei fand er sich auch in den tieferen Schichten der Intima abgelagert. Auf diese Befunde mich stützend, nehme ich an, daß die Darstellung von *Aschoff* für die Entstehung der Kalkablagerungen bei menschlicher Atherosklerose auch genau für die alimentäre Atherosklerose des Kaninchens zutrifft. Die volle Ausbildung der Kalkablagerung beim Kaninchen ist abhängig von der Dauer der Fütterungszeit.

Anitschkow konnte bei seinen Versuchen fettsauren Kalk feststellen, da die Fütterung von kurzer Dauer war. Bei längerer Fütterungs-

zeit wäre es auch zur Bildung von phosphorsaurem Kalk gekommen, wie meine Versuche sie aufweisen.

In der Media, besonders in der Nähe der Intima, kann man Fettablagerungen beobachten. Bei den Fällen 19, 21, 22 fanden sich außerdem in der Media mehrere Narben entzündlicher Natur und Verminderung der elastischen Fasern.

Auf Grund meiner Versuche mit Lanolinfütterung kann man die Veränderungen der Aorta beim Kaninchen kurz zusammenfassend in folgender Weise darstellen.

Zuerst findet in der Intima eine Ablagerung von doppeltbrechendem Fett und als Reaktion der Intima gegen dasselbe das Erscheinen von Pseudoxanthomzellen und Neubildung von elastischen Fasern statt. Im weiteren Verlauf tritt ein Zerfall der Pseudoxanthomzellen ein, an deren Stelle bilden sich atheromatöse Herde, und es findet Neubildung von Bindegewebe und Kalkablagerung statt; zuletzt tritt teilweise Knorpelbildung ein. Diese Veränderungen, die von der Dauer der Fütterungszeit abhängig sind, sind makroskopisch und mikroskopisch der mensch-

lichen Arteriosklerose ähnlich. Bei längerer Fütterungszeit nimmt die Ähnlichkeit zu.

Außer den atherosklerotischen Veränderungen des Kaninchens an der Intima ist noch als eine Teilerscheinung eine Hypercholesterinämie festzustellen, die durch die mangelhafte Ausscheidung des Cholesterins bedingt ist. Dabei ist noch zu bemerken, daß die Hypercholesterinämie schon dann eingetreten war, wenn noch keine Veränderungen an der Aortenwand festzustellen waren.

Nach den Untersuchungen von *Aschoff* und *Jores* dagegen findet bei der menschlichen Atherosklerose zuerst eine Lockerung der Intimaschicht und dann reaktive Wucherungsvorgänge und Verdickung derselben statt, dann durch die Hypercholesterinämie Bildung von atheromatösen Herden.

Schon aus diesem Grunde allein läßt sich erklären, warum man Atherosklerose bei Kaninchen nicht ganz genau so erzeugen kann, wie sie beim Menschen sich darstellt, abgesehen davon, daß die Nahrung des Kaninchens, wie auch der histologische Bau seines Gewebes ganz abweichend von dem menschlichen ist. Außerdem muß noch die lange Dauer der Entstehung der menschlichen Atherosklerose im Vergleich zu der kurzen Dauer der experimentell erzeugten Cholesterinsklerose beim Kaninchen in Betracht gezogen werden.

Es muß dazu bemerkt werden, daß bei der experimentell erzeugten Atherosklerose des Kaninchens die Fettablagerung gegenüber der Bindegewebsneubildung bedeutend überwiegt; die muskulöse und elastische Schicht der Intima zeigen keine bedeutenden Veränderungen, außerdem ist eine hyaline Degeneration des gewucherten Bindegewebes nicht zu beobachten.

b) Veränderungen der Niere.

Das Vorkommen von Fett in den Nierenepithelien läßt sich schon normalerweise stets feststellen, es ist meist ein neutrales Fett. Doppeltbrechendes Fett ist dagegen nur bei chronischer Nephritis zu treffen. Bei experimenteller Hypercholesterinämie des Kaninchens konnte *Anitschkow* doppeltbrechendes Fett in der Niere feststellen, es fehlen aber genaue Angaben über die Lokalisation desselben. Auch *Chalatow* berichtet, daß er bei Phosphorvergiftung weißer Ratten Ablagerungen doppeltbrechender Fette in den Epithelien der Niere fand.

Kon und *Yamada* haben Kaninchen mit Lanolin gefüttert und einen Teil derselben mittels Phosphor vergiftet. Bei den nichtvergifteten fanden sie körniges neutrales Fett in den gewundenen Harnkanälchen der Niere abgelagert, bei den vergifteten doppeltbrechendes Fett in den gleichen Harnkanälchen. Auch *Chalatow* und *Kon* konnten bei gleichzeitiger Entzündung der Niere und bei Hypercholesterinämie doppeltbrechende Fettinfiltration in den gewundenen Harnkanälchen feststellen. Nach Meinung von *Nakanoin* soll es sich bei doppeltbrechender Fettablagerung

bei chronischer Entzündung der Niere beim Menschen und bei der experimentellen Cholesteatose der Tiere um ein und dieselbe Ursache handeln, nur mit dem Unterschied, daß bei dem ersteren Vorgang der Prozeß sich allmählich chronisch vollzieht, während er bei dem letzteren akut eintritt.

Außerdem gelang es *Tsunoda*, *Umehara*, *Kon* und *Nakanoin* nachzuweisen, daß bei Hypercholesterinämie eine Ablagerung von doppelbrechendem Fett in den Epithelien der *Henleschen* Schleifen beim Fehlen von entzündlichen Erscheinungen in der Niere stattfindet.

Kon und *Yamada* fütterten Kaninchen mit Leberpulver und Eidotter und stellten dabei eine leichte Einziehung der Nierenoberfläche fest. Bei den mikroskopischen Untersuchungen zeigte sich eine Atrophie der betreffenden Harnkanälchen, Zunahme von interstitiellem Bindegewebe und Erweiterung der Gefäße. Sie fassen diese Veränderungen als eine Form der arteriosklerotischen Schrumpfniere auf. Die gleichen Nierenbefunde machte *Tsunoda* bei der Fütterung von Kaninchen mit Rindfleisch und Leberpulver. Auch er nimmt an, daß es sich hier um eine arteriosklerotische Schrumpfniere handelt.

Bei den von mir angestellten Versuchen zeigten alle Tiere bei der makroskopischen Untersuchung an der Grenze zwischen Rinden- und Marksubstanz grauweiße Streifen, die ich später im mikroskopischen Teil eingehender beschreiben werde. Diese grauweißen Streifen sind nicht bei allen Fällen gleich stark ausgebildet, sondern ganz verschieden; es zeigt sich dabei eine Abhängigkeit von der Fütterungszeit der Tiere. Bei längerer Fütterungszeit sind sie besonders deutlich zu beobachten. In den Fällen 18, 19, 22, 24, 25 flossen sie sogar zusammen und bildeten eine bandartige Schicht auf der Schnittfläche der Niere, dabei zeigte auch die Marksubstanz einen grauweißlichen Ton. Bei kurzer Fütterungszeit sind diese Streifen nur vereinzelt und zerstreut zu sehen. Auch in meinen Fällen konnte ich eine Einziehung der Nierenoberfläche ebenso wie auch eine Granulierung beobachten, wie sie die Fälle 9, 13, 14, 15, 18, 19, 22, 24, 25 aufweisen. Bei genauer Betrachtung dieser vertieften Stellen sieht man, daß sie eine rundliche unregelmäßige Form besitzen. Ihre Größe schwankt zwischen Miliar- bis Linsenkerngröße, sie sind dunkel gefärbt. Die Zahl der Einbuchtungen bei jeder Niere ist verschieden, man kann zwei, drei und mehrere finden, wie es die Fälle 22 und 25 zeigen. Eine teilweise granuliert Nierenoberfläche weisen auch die Fälle 18, 19, 20, 21, 22, 24, 25 auf. Diese Veränderungen an der Oberfläche sind durch Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes verursacht, dabei war in allen diesen Fällen* die Capsula fibrosa leicht abziehbar.

Bei der *mikroskopischen* Untersuchung der Niere kann man, mit Ausnahme von einigen Fällen, eine parenchymatöse Entzündung feststellen. Die entzündlichen Erscheinungen äußern sich in trüber Schwellung der gewundenen Harn-

kanälchen, in fettiger Degeneration der Epithelien und Zylinderbildung. Auch in den Epithelien der Glomeruli ist eine Fettablagerung nachzuweisen. Fettige Degeneration der gewundenen Harnkanälchen ist bei den Fällen 6, 8, 9, 10, 13, 14, 18, 19, 22, 23 zu beobachten, meist an der Oberfläche oder in den tieferen Schichten der Rinde gelegen, sind die Herde inselförmig ausgebreitet. Das Fett ist dabei einfach- oder doppeltbrechend. Das Fett, das sich in den Epithelien der Glomeruli auffindet, ist einfachbrechend. Außerdem ist in vielen Fällen eine Vermehrung des Interstitiums zu beobachten, die sich makroskopisch in einer Granulierung der Oberfläche äußert. In den Epithelien der *Henleschen* Schleifen findet man leicht in vielen Fällen eine reichliche Fettablagerung, wobei die Epithelzellen derselben stark aufgetrieben und vergrößert sind. Ablagerungen von doppeltbrechendem Fett im Interstitium und den *Henleschen* Schleifen der Niere sind meiner Meinung und auch nach Äußerungen anderer Untersucher dadurch bedingt, daß schon normalerweise physiologisch eine Fettaufspeicherung in ihnen stattfindet.

Außer in den *Henleschen* Schleifen und gewundenen Harnkanälchen findet eine Ablagerung von doppeltbrechendem Fett in den Epithelien der geraden Harnkanälchen und Sammelröhrchen statt; dabei ist hier das Fett immer mit neutralem gemischt aufzufinden. Auch das Interstitium enthält doppeltbrechendes Fett; Pseudoxanthomzellen fanden sich hier und da nur in den *Henleschen* Schleifen.

Ich habe die Schrumpfhierde, die sich an der Oberfläche der Niere und manchmal auch in

den tieferen Schichten finden, auf ihren Zusammenhang mit der arteriosklerotischen Schrumpfnierde untersucht. Bei der Untersuchung dieser Schrumpfhierde zeigte das Interstitium eine Zunahme des Bindegewebes und dadurch bedingte starke Atrophie der gewundenen Harnkanälchen in diesem Bezirk, was mit fettiger Degeneration und Ablösung der Epithelien einhergeht. Die Glomeruli sind dagegen in diesen Schrumpfungsherden meist von normaler Größe, nur manchmal etwas verkleinert und polymorph. Sklerotische Veränderungen sind, wie Abb. 5 zeigt, nicht zu beobachten. Diese durch mikroskopische Untersuchung festgestellten Befunde sprechen nicht dafür, daß es sich hier um eine arteriosklerotische Schrumpfnierde handelt. Erstens findet sich keine Fettablagerung in den kleinen Arterien der Niere, obwohl sonst in ihr reichliche Fettablagerung zu beobachten ist, und sich auch gleichzeitig eine Fettablagerung in den kleinen Arterien der

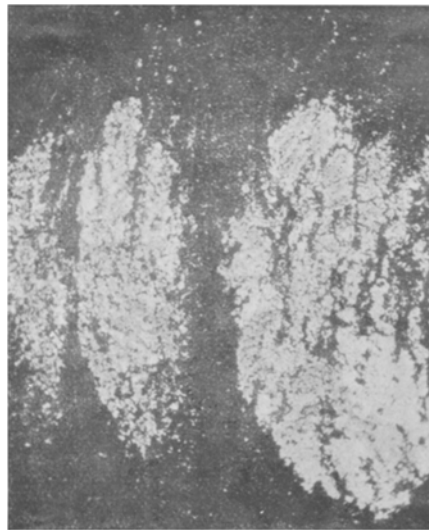


Abb. 4. Ablagerung von doppeltbrechendem Fett im Interstitium und den *Henleschen* Schleifen der Niere. Leitz, Ok. 2, Obj. 8.

Lunge und Milz nachweisen läßt. Durch das Intaktsein der Blutgefäße dieser Schrumpfherde fällt die Annahme weg, daß diese Herde auf mangelhafte Blutzufuhr zurückzuführen sind, da in diesem Versorgungsgebiet auch keine Verdickung der Intima zu beobachten ist.

Zweitens spricht gegen eine arteriosklerotische Schrumpfnierne das Aussehen der Glomeruli; diese sind bei der menschlichen atherosklerotischen Schrumpfnierne sklerotisch verändert, während beim Kaninchen diese Fälle keine besonderen Veränderungen zeigen. Die an dieser Stelle vereinzelt beobachteten verkleinerten und polymorph aussehenden Glomeruli sind meines Erachtens durch den Druck des gewucherten Interstitiums zu erklären. Die Blutmenge in den Capillaren der eben beschriebenen Glomeruli und in den normalen, die sich in den Schrumpfnie-

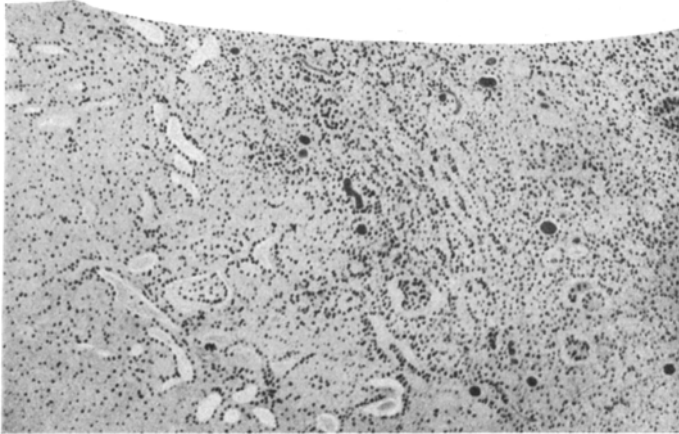


Abb. 5. Schrumpfherde der Niere. Hämatoxylin-Eosinfärbung. Leitz, Okular 2, Objektiv 3.

ren vorfinden, ist nicht vermindert, daher ist, meiner Meinung nach, eine veränderte Blutzirkulation hier nicht anzunehmen. Und die atrophischen Veränderungen der gewundenen Harnkanälchen und die Zunahme des Interstitiums sind unabhängig von den Vorgängen in den Glomeruli entstanden; denn eine mangelhafte Blutzufuhr kommt hier nicht in Frage, welche eine Atrophie der Kanälchen verursachen kann. Ich nehme daher an, daß die Schrumpfherde entzündlicher Natur sind; denn in vielen Fällen lassen sich alterative Prozesse am Parenchym und interstitielle Entzündungsvorgänge nachweisen. Die entzündlichen Vorgänge in den Harnkanälchen kommen zum Ausdruck durch Fettablagerung, und dazu tritt sekundär als reaktive Erscheinung Vermehrung des Interstitiums, oder umgekehrt durch Fettablagerung im Interstitium findet eine Vermehrung des Bindegewebes statt, und erst sekundär treten die Veränderungen in den gewundenen Harnkanälchen ein. Nach meiner Meinung ist die erste Erklärung wahrscheinlicher als die

letztere, denn bei den Untersuchungen der Niere konnte ich schon von Anfang an degenerative Veränderungen, wie Ablösung der Epithelien, sowie Degeneration und Atrophie feststellen.

Die Ursache dieser parenchymatösen Entzündung bei längerer Fütterung mit Lanolin soll dieselbe sein wie bei Fütterung mit Eidotter. Diese Stoffe sollen eine gewisse Reizwirkung auf das Parenchym ausüben. Vielleicht kommt auch die Ablagerung von neutralem und doppeltbrechendem Fett in Betracht, das man oft in den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen findet. So haben schon *Kon*, *Nakanoin* und *Chalatow* Fettablagerungen in den gewundenen Harnkanälchen bei parenchymatösen Entzündungen der Niere festgestellt.

Die Granulation der Nierenoberfläche ist auf eine Vermehrung des Interstitiums zurückzuführen. Die Ursache dieser Wucherung ist in einer Lipoidablagerung in den betreffenden Stellen oder durch reizwirkende Substanzen, die sich im Lanolin finden, zu suchen.

Was die vergleichenden Untersuchungen über die Veränderung der Niere bei den kastrierten und den nichtkastrierten Tieren betrifft, so zeigen die Fälle 18, 19, 22 und 24, die kastriert waren, eine reichere Ablagerung von doppeltbrechendem Fett in den *Henleschen* Schleifen. Von den 9 Fällen, die oberflächliche Schrumpferde aufweisen, sind nur zwei nicht kastriert, und von 7 Fällen, deren Oberfläche granuliert ist, ist nur ein Fall nicht kastriert. Daraus kann man schließen, daß bei den kastrierten Tieren die oben beschriebenen Nierenveränderungen sich stärker ausbilden als bei den nichtkastrierten, wahrscheinlich durch Störung des Lipoidstoffwechsels, der durch die Kastration hervorgerufen worden ist.

c) Veränderungen der Leber.

Die Ablagerung von doppeltbrechendem Fett in der Leber des Menschen ist eine recht seltene Erscheinung. So berichtet *Kawamura* über einige Fälle, bei denen er doppeltbrechende Fettablagerungen in den *Kupfferschen* Sternzellen der Leber Krebskranker gefunden hat. Auch *Nakanoin* berichtet von 4 Fällen, wo er vereinzelt in den *Kupfferschen* Sternzellen doppeltbrechendes Fett beobachtet hat. Dagegen finden sich bis jetzt in der Literatur noch keine Beobachtungen über Ablagerung von doppeltbrechendem Fett in Leberparenchymzellen. Ich nehme daher an, daß bei Hypercholesterinämie keine Fettablagerung in den Parenchymzellen der menschlichen Leber statt hat, eine Aufspeicherung findet sich nur in den *Kupfferschen* Sternzellen.

Bei der Fütterung des Kaninchens mit animalischer Nahrung dagegen finden lipoid Ablagerungen in der Leber statt, wie diese experimentell schon von *Ignatowsky*, *Stukkey*, *Starokadomsky* und *Chalatow* festgestellt und beschrieben worden sind. Bei der Fütterung mit animalischer

Nahrung wie Hühnereiweiß, Kuhmilch und Fleischsaft konnte *Chalatow* keine bedeutenden Veränderungen an der Leber feststellen, dagegen fand er eine Ablagerung von doppeltbrechendem Fett bei der Fütterung der Tiere mit Hühnereigelb, Lebertran und Ochsengehirn. Dabei berichtet er über eine häufig wiederkehrende Erscheinung, daß in der ersten Zeit nach Beginn der Fütterung in der Leber eine mehr oder minder große Quantität von Fett sich anhäuft, bei weiterer Fütterung mit denselben Substanzen nimmt die Fettmenge nicht nur nicht zu, sondern sie verringert sich und kann sogar gänzlich verschwinden.

Bei der Fütterung der Tiere mit Cholesterin, gelöst in Sonnenblumenöl, zeigt sich eine Fettablagerung zuerst in dem peripheren Teil der Lobuli; dabei findet eine Vermehrung des interstitiellen Gewebes statt; dagegen findet bei Fütterung mit Hühnereigelb eine Ablagerung von Cholesterinestern in der zentralen Zone der Lobuli statt und dabei eine deutliche Vermehrung der Gitterfasern. Diese Befunde sind von mehreren Autoren beobachtet und bestätigt worden. Im allgemeinen kann man daraus schließen, daß das doppeltbrechende Fett sich im zentralen Teil der Acini ablagert.

Bei den von mir angestellten Versuchen zeigte die Leber *makroskopisch* folgende Veränderungen. Das Volumen der Leber nahm etwas zu, besonders an der vorderen Fläche, wo Rippenabdrücke zu sehen sind, wie die Fälle 7, 8, 12, 13, 21, 23, 24, 25, 26, 27 und 28 zeigen. Die Farbe der Schnittfläche war im allgemeinen graugelb, anämisch, manche Fälle wie 7, 11, 12, 14, 24 zeigten eine Stauung und dunklere Farbe. Die acinösen Zeichnungen sind sehr deutlich zu sehen, Granulierungen sind an der Vorderfläche bei den Fällen 4, 12, 22, 24, 27, 28, an der Hinterfläche bei den Fällen 3, 5, 7 zu beobachten. Starke Veränderungen, wie bei der Lebercirrhose, zeigten sich nicht.

Bei der *mikroskopischen* Untersuchung ergab sich, daß doppeltbrechende Fettablagerungen immer an der zentralen Zone der Acini sich fanden, im Gegensatz zu den Befunden von *Chalatow*. Dabei sind sie abgelagert in den Leberzellen, den *Kupfferschen* Sternzellen, die sich vergrößert haben, und in den Epithelien der Gallencapillaren. Ich nehme an, daß die Fettablagerung in Epithelien der Gallencapillaren aus der Galle selbst stammt, wie es auch *Anitschkow* und *Chalatow* annehmen.

Bei den Fällen 13, 18, 19, 21, 23, 24, deren Fütterungszeit mehr als 300 Tage dauerte, fand ich sehr wenig doppeltbrechendes Fett, nur die *Kupfferschen* Sternzellen zeigten eine stärkere Fettaufspeicherung, sind geschwollen und vergrößert. Meiner Meinung nach ist diese Erscheinung, die auch schon *Chalatow* beschrieben hat, dadurch zu erklären, daß die Leber der Hypercholesterinämie sich angepaßt hat und eine größere Ausscheidungsfähigkeit für dieselbe besitzt. Außerdem finden sich in der *Glissonschen* Scheide neben der Gefäßadventitia viele Histocyten, die Cholesterinester enthalten. Die Fälle 2, 4, 6, 8, 12, 22, 24, 25, 26, 28 zeigen Bindegewebzunahme in den Gitterfasern und kleine Rundzelleninfiltrate. Bei den Fällen 2 und 18 sind stärkere Bindegewebzunahme, unregelmäßig ausgebreitet deutliche Neubildung von Gallencapillaren und mehrere kleine nekrotische Herde festzustellen. Ich vermute, daß die Bindegewebzunahme in diesen beiden Fällen in Beziehung zu den nekrotischen Herden steht. Bei den anderen Fällen, wo das Bindegewebe in der Gegend der Vena portae sich vermehrt hat, soll die

Ursache dieser Wucherung eine andere sein, steht aber meiner Meinung nach in keiner Beziehung zu der Ablagerung von doppeltbrechendem Fett.

In den Fällen 2, 5, 14, 18 fanden sich auch mehrere kleine nekrotische Herde im Leberparenchym, und zwar in oder zwischen den Lobuli unregelmäßig ausgebreitet. Anfangs zeigen sie sich als strukturlose Gebilde, später aber kann man eine Infiltration von polynucleären Leukocyten finden, Neubildung von Gallencapillaren und Bindegewebswucherungen. Solche Herde sind auch schon von *Galnikow*, *Simon* und *Ignatowski* beschrieben worden. Die Entstehungsursache dieser Herde ist schwer zu erklären, da Embolien und Thrombosen der Gefäße, welche anämische Infarkte verursachen können, nicht zu finden sind. Da diese Veränderungen auch unabhängig von Fettablagerungen entstehen können, nehme ich an, daß sie ebenso durch toxische Einwirkungen irgendwelcher Substanzen des Lanolins hervorgerufen werden können.

Außerdem fand ich in 3 Fällen (2, 18, 22) in Lebercapillaren Megakaryocyten, die ebenfalls in ungleichen myeloischen Herden der Milz zu sehen waren. Ich nehme daher an, daß sie auf dem Blutwege aus der Milz in die Leber gelangt sind.

Kurz zusammenfassend fand ich in der Leber doppeltbrechende Fettablagerung im Zentrum der Acini, Zunahme des Interstitiums und hier und da Bildung von nekrotischen Herden, ferner das Vorhandensein von Megakaryocyten in den Lebercapillaren. Außerdem konnte ich den Befund von *Chalatow* bestätigen, daß bei längerer Fütterung der Tiere eine Verminderung des Fettgehalts der Leber stattfindet, die wahrscheinlich verursacht ist durch die Anpassung des Organismus an die gesteigerte Hypercholesterinämie.

d) Veränderungen des Magens und der Zunge.

Bei der experimentellen Cholesteatose haben *Wacker* und *Hueck* über Veränderungen im Magen berichtet. Sie konnten eine Fettablagerung in den Endothelzellen der Gefäße und in den Bindegewebszellen der Magen- und Darmschleimhaut nachweisen. *Kon* berichtet, daß er bei längerer Lanolinfütterung die Bildung von Adenomen im Magen feststellen konnte, dieselbe Erscheinung sah *Umehara* bei der Fütterung der Kaninchen mit Pulver von Menschengehirn. Er nennt diese Gebilde knotige Xanthomatose, hervorgerufen durch Ablagerung doppeltbrechenden Fettes und darauf folgender Epithelwucherung.

Bei meinen Befunden lassen sich makroskopisch knotige Bildungen in der Magenschleimhaut feststellen, wie sie 5 Fälle aufweisen. Bei Fall 18 waren mehrere grauweiße erbsengroße Knoten in der Pylorusgegend an der kleinen Kurvatur zu beobachten. Auch die Fälle 4, 6, 13 zeigen mehrere submiliare grauweiße Knoten mit gleicher Lokalisation. Bei der mikroskopischen Untersuchung dieser Knoten findet man auf der Muscularis mucosae Anhäufungen von Pseudoxanthomzellen, deren Protoplasma doppeltbrechendes Fett enthält. Durch diese Zellinfiltrationen hebt sich die Mucosa, und diese Erhebung stellt makroskopisch den Knoten dar. Das Epithel der Schleimhaut zeigt dagegen keine Veränderungen. Doppeltbrechende Fettablagerungen finden sich außer in

den Pseudoxanthomzellen noch unter der Serosa und im Bindegewebe der Muscularis mucosae und Tunica propria. Bei Fall 25 fand ich an der kleinen Kurvatur neben dem Pylorus einen gut abgrenzbaren Knoten von $1\frac{1}{2}$ cm Höhe und 2 cm Breite. Seine Oberfläche ist zottenartig und von Galle verfärbt. Er verursacht eine leichte Stenose des Pylorus. Die Schnittfläche dieser Geschwulst zeigt eine starke Vermehrung des Bindegewebes der Submucosa, die sich zottenartig ausbreitet und von Epithel bekleidet ist. Die mikroskopische Untersuchung weist eine starke Verdickung und Vermehrung der Schleimhaut und papillöse Wucherungen nach, die die Muscularis mucosae durchbrechen und sich weiter in der Tiefe des Magens ausdehnen. Die wuchernden Epithelzellen besitzen einen stark gefärbten Kern und einen sehr großen Zelleib. Das Bindegewebe unter der Mucosa ist hier stark gewuchert und enthält wenig Bluteapillaren. Das Bindegewebe weist bei der *van Giesonschen* Färbung sehr feine Fasern auf. Bei der Untersuchung im polarisierten Lichte findet man hier doppeltbrechendes Fett abgelagert.

Unter der Schleimhaut sind zahlreiche Pseudoxanthomzellen zu beobachten, auch eine deutliche Bindegewebsvermehrung ist hier wahrzunehmen; in der Tunica propria ist sie dagegen unbedeutend, und doppeltbrechendes Fett ist hier nicht zu finden. Die Bluteapillaren der Schleimhaut und der Muscularis mucosae weisen eine Ablagerung von doppeltbrechendem Fett auf und daher eine stark verdickte Intima. Ich vermute, daß die von mir beobachtete und zuletzt beschriebene Neubildung die gleiche ist, über die schon *Kon* und *Umehara* berichtet haben.

Wir haben es im Magen also mit zwei Arten von Neubildungen zu tun. Die eine kommt in der Tunica vor und ist verursacht durch die Infiltration von Pseudoxanthomzellen und wahrscheinlich durch die Ablagerung von doppeltbrechendem Fett, dabei sind die Epithelzellen der Schleimhaut nicht verändert.

Die andere Wucherungsart zeigt dagegen eine starke Wucherung der Epithelzellen der Mucosa und wenig doppeltbrechendes Fett. Sie durchbrechen die Muscularis mucosae und wachsen in die Tiefe. Ich nehme an, daß die Entstehung dieser adenomatösen Neubildung unabhängig von der Cholesterinablagerung stattgefunden hat; denn bei der ersten Art der Wucherung findet man viel doppeltbrechendes Fett, jedoch keine Epithelwucherung; bei der letzten Art der Neubildung ist unter der Mucosa doppeltbrechendes Fett sehr wenig oder gar nicht zu finden, dagegen starke Wucherung der Schleimhautepithelien. Ich nehme daher an, daß die Entstehung von Magenadenomen bei Lanolinfütterung unabhängig von der Cholesterinablagerung in der Schleimhaut verursacht ist, weshalb über die genaue Ätiologie schwer etwas Näheres zu ermitteln sein wird.

Zunge.

Bei der Untersuchung der Zunge zeigten die Fälle 25, 26, 27, 28 Papillombildungen, die hirsekorngroß waren und sich an dem Zungenrand in der Nähe der Zungenspitze lokalisiert hatten. *Makroskopisch* sind sie den menschlichen Papillomen ähnlich und haben eine zottenartige Oberfläche. *Mikroskopisch* findet sich eine epitheliale Zellschicht, die das zottenartig wuchernde papillomatöse Bindegewebe umgibt. Das wuchernde Bindegewebe ist dabei in langen, schmalen Zügen zellarm angeordnet und zeigt Verästelungen. Die Epithelzellen, die dicht aneinanderliegen, haben einen etwas größeren als normalen Kern, der chromatinreich ist. Die oberen Schichten der Epithelzellen sind verhornt, die basale Schicht zeigt viele Kernteilungsfiguren. Im wuchernden Bindegewebe der Papillome findet sich kein doppeltbrechendes Fett, daher nehme ich an, daß diese Neubildungen unabhängig von der Cholesterinablagerung entstanden sind; die genaue Ursache ist schwer festzustellen.

e) Veränderungen der Nebenniere.

Über die Fettablagerung in der Nebenniere gibt es drei Theorien: die Degenerations-, die Sekretions- und die Infiltrationstheorie. Schon im Jahre 1905 haben *Kaiserling* und *Orgler* doppeltbrechendes Fett in der Nebenniere nachgewiesen. Über dessen Herkunft stellten sie sich auf den Standpunkt der Degenerationstheorie. Für die Sekretionstheorie sind *Bogomoletz* und *Chauffard* eingetreten. Diejenigen Autoren, die Versuche mit Cholesterinfütterung angestellt haben, wie *Kawamura*, *Löhlein*, *Landau*, *Krylow*, *Anitschkow*, *Wacker*, *Hueck* und *Panosmarew* vertreten die Infiltrationstheorie.

Über Fettablagerungen in der Nebenniere bei pathologischen Zuständen berichten mehrere Autoren so *Aschoff*, *Hueck* und *Landau* über eine Zunahme der doppeltbrechenden Fettablagerung während der Schwangerschaft, *Henes* und *Backmeister* über Zunahme des Cholesteringehaltes der Nebenniere bei Greisen, *Dumin*, *Karnicka* und *Herrmann* fanden eine Verminderung von doppeltbrechendem Fett in der Nebennierenrinde bei Phthise. *Kawamura* bei Septicämie, Typhus abdominalis, Paratyphus, bösartigen Geschwülsten; Leukämie und Eklampsie bewirkten dagegen immer eine Verminderung des doppeltbrechenden Fettes in der Nebennierenrinde.

M. Landau nimmt an, daß die Ursachen der Lipoidzunahme in der Nebennierenrinde 1. in einer Störung der Blutzirkulation bestehe, die Stauung von Lipoiden hervorrufe, 2. hervorgerufen wird durch eine Isolierung von Lipoiden beim Zerfall des Gewebes, wie akute gelbe Leberatrophie, Störungen im Zentralnervensystem, Vereiterung des Gewebes und Chloroformtod; 3. steht die Fettzunahme in einer gewissen Beziehung zum Stoffwechsel, so bei reichlicher Lipoid-

nahrung, während der Schwangerschaft, bei Hungerzuständen und Diabetes mellitus. Nach *Landau* soll die Zunahme von Lipoiden in der Nebennierenrinde durch die Zunahme von Cholesterinestern verursacht sein. Nach meiner Meinung hängt die Menge der Fettablagerung in der Nebenniere vom Cholesteringehalt des Blutes ab.

Nach meinen Beobachtungen ist die Fettablagerung und die dadurch bedingte Volumenzunahme in der Nebenniere ferner abhängig von der Dauer der Fütterung der Tiere. Bei Tieren z. B., die über 200 Tage gefüttert wurden, ist die Nebenniere 2 cm lang und 1,4 cm breit, das Gewicht beider Nebennieren beträgt 1,6 g, also ein fast 3 mal größeres Gewicht als eine normale Nebenniere beim Kaninchen. Die gleiche Tatsache ist auch von *Krylow* beobachtet worden. Makroskopisch zeigt die Nebenniere eine stark hypertrophische gelbliche Rinde und eine etwas atrophische Marksubstanz.

Bei der mikroskopischen Untersuchung findet man eine relativ geringere Fettablagerung in der Zona glomerulosa, dagegen eine reichlichere in der Zona fasciculata und reticularis. Bei der Untersuchung im polarisierten Lichte findet man nicht nur eine Ablagerung von doppelbrechendem Fett, sondern auch Gemische mit neutralem Fett. Bei der Hämatoxylin-Eosinfärbung kann man feststellen, daß die Zellen der Zona glomerulosa unverändert sind, dagegen sind die Rundzellen in der Zona fasciculata und reticularis stark aufgebläht, dabei verschmelzen zwei, drei untereinander und bilden große Zellen, die schließlich nekrotisieren.

Außerdem fand ich Bindegewebsvermehrung in der Zona fasciculata und glomerulosa. Ebenso wie *Krylow* konnte ich in vielen Fällen eine Rundzelleninfiltration beobachten.

f) Die Veränderungen der Lunge.

Über das Vorkommen von doppelbrechendem Fett in den Epithelien der Lungenalveolen des Menschen haben *Virchow*, *Guttmann*, *Schmidt*, *Kaiserling* und *Orgler* berichtet.

Kawamura hingegen fand keine Ablagerung doppelbrechender Fette in den Epithelien der Lungenalveolen im gesunden Zustand; nur bei chronischen Entzündungen und Ödemen konnte er solches beobachten; außerdem fand er doppelbrechendes Fett in den Bindegewebszellen, die sich in der Umgebung der Bronchien befinden, in den Capillaren der Lungenalveolarwand und in den Histiocyten, die sich unter der Lungenpleura befinden. Er konnte doppelbrechendes Fett in den Bronchialepithelien bei Rectumcarcinom beobachten.

Bei der experimentellen Cholesteatose konnten *Wacker* und *Hueck* das Vorkommen von doppelbrechendem Fett in den Endothelzellen der Lungencapillaren nachweisen. *Kon* und *Yamada* haben bei Lanolin-

fütterung der Kaninchen in den Epitheloidzellen der dabei entstandenen pneumonischen Herde doppeltbrechendes Fett gefunden.

Auch *Tsunoda* und *Umehara* wollen doppeltbrechendes Fett in den Epithelien der Lungenalveolen beobachtet haben, aber im Gegensatz dazu fand *Nakanoin* bei seinen gleichzeitigen Versuchen mit Vitalfärbung und Cholesterinfütterung keine Farbstoffkörnchen und doppeltbrechenden Fette in den Epithelien der Lungenalveolen und den Endothelzellen der Capillaren; nur bei den histiocytären Leukocyten konnte er eine Farbstoff- und Fettaufspeicherung beobachten, die embolische Zustände in den Capillaren hervorrufen. Diese Histiocyten fanden sich auch in den Lungensepten, und *Nakanoin* nahm an, daß dieselben bei Lungenentzündung aus den Lungensepten und den Capillaren in die Lungenalveolen eindringen.

Nach den eben mitgeteilten Befunden am Menschen und nach den Ergebnissen der experimentellen Cholesteatose haben viele Autoren angenommen, daß die doppeltbrechenden fetthaltigen Zellen von den Lungenalveolen herkommen, aber nach den neueren Untersuchungen von *Murata* bei der käsigen Pneumonie bei Kaninchen und nach den Beobachtungen von *Iwao* und *Mashimo* sollen der größte Teil dieser Zellen von den Histiocyten herrühren.

Bei meinen mikroskopischen Untersuchungen der Lunge fand ich doppeltbrechendes Fett in der Intima der Capillaren der Lungenarterien. Dabei zeigten — besonders nach längerer Fütterungszeit — die Intima eine starke Verdickung und auch die kleinen Capillaren deutliche Veränderungen, die den arteriosklerotischen sehr ähnlich sind; nur die Zunahme von Bindegewebe war hier eine geringere, und es waren keine Kalkablagerungen zu beobachten. Diese Veränderungen waren bei den kleinen Capillaren circumscrip't ausgebreitet, dagegen fanden sich bei den größeren Arterien nur einzelne Wandteile verändert. Bei den Tieren, die mehr als 200 Tage gefüttert wurden, wie Fall 2, 18, 20, 22, 23 konnte ich stark vergrößerte Histiocyten, die doppeltbrechendes Fett enthielten, unter der Pleura beobachten, desgleichen in den Septen der Lungen; dabei verstopften diese Histiocyten wie Emboli die Lungen-capillaren oder fanden sich außerhalb dieser. Ihre genaue Lokalisation ist mit Sicherheit schwer zu bestimmen.

Ich habe oben mitgeteilt, daß die *Kupfferschen* Sternzellen Fett in sich aufspeichern und es in Form von Thromben auf dem Blutwege weiter in die Lungencapillaren befördern. Gegen diese Auffassung spricht jedoch die Tatsache, daß ich in allen 28 Fällen solche thrombenartigen Gebilde nicht nachweisen konnte. Ich vermute daher, daß sich bei der Lunge das Fett in den Histiocyten ablagert, die sich in den Lungensepten vorfinden. Außerdem habe ich bei den Endothelzellen der Capillaren der Lungensepten, die den Histiocyten ähnlich waren, Fettablage-

lung beobachtet, die aber nicht doppeltbrechend ist, dabei waren die Fettkörnchen kleiner als bei den Histiocyten. Bei meinen Fällen 2, 10, 13, 15, 18, 20, 26 hat sich eine Lungenentzündung herausgebildet. Hierbei fand ich bei der Untersuchung der Alveolen Leukocyten, Lymphocyten und Histiocyten, die vielleicht aus den Lungensepta herrühren. Es waren außerdem in den ödematösen Lungenalveolen Riesenzellen zu beobachten. Ein interstitielles Lungenemphysem war bei den Fällen 10, 11, 18, 20, 26, 28. Megakaryocyten waren in den Lungencapillaren ebenfalls zu finden.

g) Veränderungen der blutbildenden Organe.

α) Veränderungen der Milz.

Über Ablagerung von lipoiden Substanzen der Milz beim Menschen haben *Kawamura*, *Poscharsky*, *Imamura* und *Nakanoin* berichtet; sie alle fanden keine Ablagerung von doppeltbrechendem Fett in der Milz. Hierher gehören auch die Fälle von Diabetes mellitus, welche mit Lipämie einhergehen, wie es *Schultze* beschreibt. Die von ihm beobachteten Veränderungen der Milz bestanden hauptsächlich im Ersatz der gewöhnlichen Elemente der Milzpulpa durch besonders große Zellen mit hellem vakuolisiertem Protoplasma. Die Zellen enthielten ungeheure Mengen von Lipoidsubstanzen. Diese eigentümliche Art von Hyperplasie dieses Organs wird als Splenomegalie vom *Gaucherschen* Typus bezeichnet. Nach den Untersuchungen von *Risel* sollen diese Zellen nicht Lipoid, sondern Eiweiß enthalten. Bei der experimentellen Cholesteatose beim Kaninchen kann man reichliche Mengen von doppeltbrechendem Fett in der Milz und im Knochenmark beobachten, wie von *Ignatowsky* und besonders genau von *Anitschkow* festgestellt worden ist. Die Hauptmassen des Fettes befanden sich hierbei in den Zellelementen des Stromas, in den retikulären Zellen wie auch in den Endothelzellen des Sinus. Die doppeltbrechendes Fett aufspeichernden Zellen sind stark vergrößert und ihre Protoplasmafortsätze verkürzt. Die Epithelien lösen sich von der Wand des Sinus ab und wandern aus. Die Milz ist stark vergrößert und entspricht vollkommen dem Bilde der Milzveränderungen bei Lipämie (*Schultze*), sie weist zahlreiche morphologische Merkmale der sog. Splenomegalie vom *Gaucherschen* Typus auf.

Bei meinen Befunden war die Milz bei der makroskopischen Betrachtung stark vergrößert bis über das Drei- und Vierfache der normalen Größe, wie es die Fälle 8, 10, 18, 23 zeigen. Die Kapsel war gespannt, die Schnittfläche gräulich und von derber Konsistenz, dabei waren die Follikel deutlich zu sehen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung konnte ich reichlich doppeltbrechendes Fett in der Intima der Arterien, im reticulo-endothelialen Apparat beobachten, dessen Zellelemente ebenfalls vergrößert sind,

sich von der Wand ablösen und auswandern. Daneben fand ich zerstreute und gruppenweise gelagerte Myelocyten und Megakaryocyten.

Da sich gleichzeitig ebensolche Zellen in der Leber auffanden, nehme ich an, daß diese Zellen auf dem Wege der Blutbahn von der Milz in die Leber einwanderten.

Über die Ursache der Entstehung dieser Zellen in der Milz bei Lanolinfütterung ist schwer zu sagen, ob letztere daran schuld sei; denn solche Zellen finden sich auch bei anämischen Zuständen. Leider konnte ich bei meinen Versuchstieren keine Blutuntersuchungen anstellen. Nach den Resultaten der pathologischen Untersuchung konnte man auf Anämie von nicht starkem Grade schließen.

Über das Blutbild bei Lanolinfütterung liegen widersprechende Angaben vor; so soll nach *Ignatowsky* bei der Fütterung von Kaninchen mit Milch und Eidotter eine Leukocytose und Verminderung der Erythrocyten sowie des Hämoglobingehaltes eintreten, während das Blutbild nach *Kon* unverändert bleibt. Es ist daher schwer zu beurteilen, ob das Blutbild bei Lanolinfütterung eine Veränderung erleidet oder nicht. Außerdem habe ich nekrotische Herde in der Milz, die zerfallene Leukocyten und Gruppen von großen Histiocyten aufweisen, beobachtet. Ich nehme an, daß diese nekrotischen Herde durch Cholesterinablagerungen verursacht sind.

β) Veränderungen des Knochenmarks.

Doppelbrechendes Licht im Knochenmark haben *Anitschkow* und andere Forscher nachgewiesen. Die Ablagerung geschieht meist, ebenso wie bei der Milz, in dem reticulo-endothelialen System und in den Endothelzellen der Capillaren, die ebenfalls Fett in sich aufspeichern und sich vergrößern. *Anitschkow* konnte bei vitaler Färbung mit Trypanblau nachweisen, daß die fettaufspeichernden Zellen der blutbildenden Organe den Histiocyten ähnlich sind. Außerdem konnte er zeigen, daß auch andere Organe solche fettaufspeichernde Zellen enthalten, die den Histiocyten ähnlich sind. Neuerdings hat *Nakanoin* bei vergleichenden Untersuchungen von Vitalfärbung festgestellt, daß die Ablagerung von doppelbrechendem Fett und Farbstoff an den gleichen Stellen stattfindet, z. B. in den Reticuloendothelien der Milz und des Knochenmarks.

Bei meinen Untersuchungen sind die Befunde bei Kaninchen, die nur etwa 150 Tage gefüttert wurden, die gleichen wie bei den eben erwähnten Autoren. Bei den Kaninchen jedoch, die über 300 Tage gefüttert wurden, wie die Fälle 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, zeigt das Knochenmark ein ganz anderes Bild, eine Umwandlung nämlich in faseriges und gallertig atrophisches Mark.

Die gallertige Atrophie des Knochenmarks, besonders der Röhrenknochen bei kachektischen und senilen Zuständen beim Menschen, ist schon längstens bekannt und beschrieben worden, dagegen ist die

Tatsache der Umwandlung von Knochenmark in den faserigen und gallertig-atrophischen Zustand bei experimenteller Lanolinfütterung von Kaninchen noch nirgends in der Literatur zu finden.

Bei den über 200 Tage gefütterten Kaninchen ist das Knochenmark von grauweißer Farbe, bei über 300 Tage gefütterten von gelblicher Farbe.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte sich, daß das Knochenmark in Fettmark sich umgewandelt hatte, myeloisches Gewebe war dabei nicht zu finden. Bei der Färbung mit Sudan III lassen sich gute schön rote Fettkügelchen beobachten, die aber nicht anisotrop sind. Die Reticulo- und Endothelzellen enthalten reichlich doppeltbrechendes Fett, außerdem ist eine Bindegewebswucherung festzustellen, die an der Peripherie des Knochenbalkens beginnt und sich dann weiter nach dem Zentrum hin ausdehnt, oder aber die Wucherung beginnt im Zentrum. Der Ausgangspunkt der Wucherung ist schwer festzustellen. Das proliferierende Bindegewebe enthält Fettkrystalle, viele Pseudoxanthomzellen sind gruppenweise angeordnet. Das Mark erhält bei der faserigen Umwandlung oftmals ein homogen-strukturloses Aussehen, das Zentrum ist meist verschleimt und in Schleimmark umgewandelt. In ein und demselben Präparat kann man gleichzeitig eine fettige, faserige und kolloide Umwandlung beobachten. Dabei wuchert anfangs das Bindegewebe der Gefäßwand und der Knochenbalken, das sich in faseriges Mark umwandelt, und dann erst beginnt vom Zentrum aus eine Umwandlung in schleimig-atrophisches Mark.

Der Entwicklungsgang dieser Umwandlungen bei Lanolinfütterung vollzieht sich meiner Meinung nach folgendermaßen: zuerst findet eine Hypercholesterinämie, dann Cholesterinablagerung in den Reticulumzellen und im Bindegewebe statt, es folgt Wucherung desselben und weiter eine Umwandlung in faseriges und zuletzt in Gallertmark.

h) Veränderungen in den Gelenken.

Bei meinen Untersuchungen mit Lanolinfütterung konnte ich nicht die gleichen Veränderungen in den Gelenken feststellen, wie sie andere Autoren gefunden haben. Bei über 300 Tage gefütterten Kaninchen verlor das Haar den Glanz und fiel meist aus. Die Tiere sind im allgemeinen nicht munter, zeigen keine lebhaften Bewegungen, der Gang ist schleppend, besonders die hinteren Beine zeigen eine verlangsamte und abgeschwächte Beugungsfunktion. Bei solchen Kaninchen wurden Hüft-, Knie- und Fußgelenk untersucht.

α) Die Veränderungen der Synovia.

Die Synovia des Gelenkes war bei meinen Untersuchungen ziemlich stark verdickt, sie weist eine Rundzelleninfiltration von mononucleären, rundlichen oder spindelförmigen Zellen auf. Die Zellgrenzen des Proto-

plasma sind nicht mehr zu sehen, außerdem sind Degenerationerscheinungen zu beobachten. Bei der Färbung dieser Zellen mit *Möbesscher* Lösung kann man im Protoplasma schwarzgefärbte Körnchen finden, bei Färbung mit Sudan III erscheinen dieselben als rotgefärbt. Bei der Untersuchung im polarisierten Licht ist doppeltbrechendes Fett festzustellen. Zwei oder drei Zellen konfluieren miteinander, daneben sind auch Riesenzellen zu finden. Ich fand außerdem in dem Gebiet der Synovia Ablagerungen von Krystallfett in Form von Streifen und Nadeln. Die Veränderungen der Synovia sind im allgemeinen denjenigen der Aorta ähnlich, die durch Lanolinfütterung entstanden sind, auch die Verdickung der Synovia ist durch Infiltration von pseudoxanthomähnlichen Zellen entstanden.

Bei den Fällen 19, 22, 23, 24 sind weißliche, fettähnliche Ablagerungen an der Oberfläche zu sehen, die letztere ist demzufolge nicht glatt, sondern rau und matt. Die Synovia dieser Fälle zeigt außerdem ausgesprochene Pseudoxanthomzellen, die den Riesenzellen ganz ähnlich sind und sich sogar in der Gelenkhöhle abgelagert haben. Über die Herkunft dieser Zellen ist Sicheres schwer zu sagen. Es gibt zwei Möglichkeiten hierfür: sie können 1. von den Histioeyten herkommen, die doppeltbrechendes Fett in sich aufgenommen haben, von innen nach der Oberfläche, sogar in die Gelenkhöhle gewandert sein; 2. können die Zellen von den oberflächlichen Zellen herkommen, die durch Fettaufspeicherung in Pseudoxanthomzellen sich umgewandelt haben und in die Gelenkhöhle eingedrungen sind. Der verlangsamte Gang, besonders die verminderte Beweglichkeit der hinteren Beine und die verminderte Funktion der Gelenke soll durch die oben beschriebene Verdickung der Synovia verursacht worden sein; auch die Gelenkkapsel weist eine Verdickung auf.

β) Die Veränderungen der Gelenkbeutel und der Gelenkknorpel.

Im Gelenkbeutel der Kaninchen, die mehr als 300 Tage gefüttert waren, besonders in dessen fettigem Gewebe, sind viele rundliche protoplasmareiche mononucleäre Pseudoxanthomzellen zu beobachten, mehrere von ihnen konfluieren miteinander und bilden so Riesenzellen. Zuletzt wird das ganze fettige Gewebe in ein Pseudoxanthomgewebe umgewandelt. Bei der *van Giesonschen* Färbung kann man in den Gelenkbeuteln auch das Bindegewebe stark gewuchert beobachten. Besonders deutlich ist dieser Befund in den vorderen Zehengelenken ausgeprägt, die starke Verdickungen und Ablagerung von gelösten Cholesterinkrystallen, Pseudoxanthomzellenansammlung und Bindegewebswucherung aufweisen. Die Gelenkknorpel haben bei kurzer Fütterungszeit eine durchsichtige und homogene Grundsubstanz, die Knorpelzellen sind überall von den tiefen bis zu den oberen Schichten regelmäßig angeordnet. Dagegen findet

man bei den Fällen, die über 300 Tage gefüttert wurden, besonders in den Knorpelzellen eine Fettablagerung. Die Grundsubstanz ist strukturlos, homogen und zerstreut angeordnet. Ich dachte, daß dieser Teil durch Fettablagerung entstanden sei, aber bei genauer Untersuchung dieser Teile fand ich faserige, streifenförmige, netzförmige Substanzen. Hier beobachtet man, unregelmäßig in Gruppen verteilt, kleine mononucleäre kernhaltige Knorpelzellen. Die hyalinen Knorpel haben sich in faserige umgewandelt, und man findet hier neugebildete Knorpelzellen. Man kann außerdem Knorpelinseln in den Knochenbalken des Knochenmarks finden. Schon physiologisch findet eine Fettablagerung in den Knorpelzellen statt, aber bei den von mir untersuchten Fällen war die Fettablagerung bedeutend stärker als normalerweise. Ob die oben beschriebenen Veränderungen durch Lanolinfütterung verursacht sind oder durch die lange Dauer der Fütterungszeit (ca. 2 Jahre), ist mit Sicherheit schwer zu sagen.

i) Veränderungen an den Augen.

α) Veränderungen der Cornea.

Eine der wichtigsten Veränderungen an der Cornea ist der Arcus senilis. *Nakanoin* ist es gelungen, ihn experimentell hervorzurufen.



Abb. 6. Arcus senilis der Cornea des Kaninchens.

Bei meinen gefütterten Kaninchen hat sich zu Ende des zweiten Fütterungsmonats eine bogenförmige, weißlich getrübe Ablagerung zwischen Conjunctiva bulbi und Cornea eingestellt. Die Ablagerung, welche wahrscheinlich am oberen Rande der Cornea beginnt, breitet sich allmählich rings um die Pupille aus; dabei wird die letztere von der Trübung verschont. Um die Pupille entsteht ein Ring, der sich allmählich ausbrei-

tet und auf die Conjunctiva übergeht (Abb. 6), außerdem findet hier eine Kalkablagerung statt. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Cornea weisen die getrübten Stellen, die mit Sudan gefärbt sind, Ablagerungen von roten Fettkörnchen auf, die am äußeren Rande der Cornea beginnen und sich in der Richtung der Pupille weiter ausdehnen; dabei sind die Epithelzellen der Cornea frei von Fett. Das Fett lagert sich zuerst in der *Bowmanschen* Membran ab und breitet sich dann allmählich in den inneren Schichten aus; dabei bleibt die *Membrana Descemetii* frei von Fett. Bei Fettablagerungen stärkeren Grades werden auch die tiefsten Schichten der Cornea nicht verschont, nur der *Schlemmsche* Kanal bleibt fettfrei. Das Fett ist doppeltbrechend

und lagert sich meist in Fibrillen, Hornhautkörperchen und Wanderzellen der Cornea ab.

Bei Hämatoxylin-Eosinfärbung zeigt sich eine Anschwellung der Hornhautkörperchen; mehrere Wanderzellen und wenige polynucleäre Leukocyten und Kalkablagerungen in den Fibrillen der Cornea treten ebenfalls in die Erscheinung.

Die Fettablagerung im Bulbus oculi ist nicht gleichmäßig verteilt, manche Organbestandteile bleiben von ihr verschont. Ich konnte auf Grund der noch folgenden Untersuchungen feststellen, daß sich das Fett am reichlichsten im Ciliarkörper ablagert, von dort absteigend in Iris, Sclera und Chorioidea; dagegen enthalten der die Pupille umgebende Teil der Cornea, Glaskörper, Kammerwasser und Retina kein Fett. Schon *Nakano* berichtet über die gleichen Befunde, die er auch mit Vitalfärbung feststellen konnte. Nach seiner Ansicht werden durch die Fettaufnahme oder Farbstoffaufnahme der Chorioidea und der Ciliarkörper die wichtigsten lichtempfindlichen, funktionstüchtigen Organe vor Fettaufspeicherung geschützt. Der menschliche Arcus senilis ist schon im Jahre 1865 von *His* und später von *Canton*, *Virchow*, *Fuchs*, *Leber* und *Takayasu* untersucht worden. Die Meinungen über das Wesen dieser Krankheit sind geteilt. Einige Forscher nehmen an, daß es sich um eine hyaline Degeneration mit Kalkablagerungen handelt, andere Forscher stellen fettige Degeneration fest. *Kawamura* gelang es neuerdings nachzuweisen, daß das Wesen des Arcus senilis in einer Cholesterinablagerung besteht. Wenn ich meine tierischen Befunde des experimentellen Arcus senilis mit den menschlichen vergleiche, so kann ich feststellen, daß Form, Farbe und Lokalisation denselben gleich sind; man findet auch histologisch hier Cholesterin- und Kalkablagerungen, dagegen konnte ich hyaline Degeneration nicht feststellen. Wenn der experimentell erzeugte Arcus senilis dem menschlichen nicht ganz ähnlich ist, so kann man dies dadurch erklären, daß der menschliche Arcus senilis erst im Greisenalter auftritt, nach einer bedeutend längeren Entwicklungszeit als bei der experimentellen Atherosklerose. Ich nehme daher an, daß der experimentelle und menschliche Arcus senilis klinisch, histologisch und genetisch gleiche Erscheinungen aufweist.

β) Die Veränderungen am Ciliarkörper, Iris, Chorioidea und Sclera.

Bei meinen Untersuchungen ließen sich mikroskopisch mit Leichtigkeit im Ciliarkörper, in der Iris, Sclera und Chorioidea Pseudoxanthomzellen nachweisen, die doppeltbrechendes Fett enthielten. Die Zellelemente zeigten sich zuerst im Ciliarkörper, dann in der Iris und zuletzt in der Sclera. Bei der Untersuchung war die Iris stark hyperämisch, hier und da waren Capillarblutungen zu beobachten. Die Pseudoxanthomzellen der Iris konfluieren miteinander und bilden Riesenzellen. Klinisch läßt

sich die Fettablagerung nur dann beobachten, wenn die Iris weiß oder blau ist; ist sie schwarz oder bräunlich gefärbt, lassen sich Feststellungen nur schwer vornehmen. Bei starker Vermehrung der Pseudoxanthomzellen tritt starke Verdickung der Iris ein, worunter die Lichtreaktion leidet. Fall 19 weist eine reichliche Infiltration von Pseudoxanthomzellen auf, die an der Oberfläche zusammenfließen, und in der Nähe der Muskelfasern zeigt die Iris eine Nekrose. Hier ist krystallinisches Fett abgelagert, und an einigen Stellen findet sich Neubildung von Bindegewebszellen. Auch im Ciliarkörper sind viele Pseudoxanthomzellen vorhanden, desgleichen krystallinische Fettablagerungen im Bindegewebe, wobei dann eine Vermehrung der Bindegewebszellen festzustellen ist.

Auch die Sclera enthält reichlich Pseudoxanthomzellen, die sich anfangs in den Schichten der Oberfläche befinden, später aber in die tiefer liegenden Schichten wandern, wo sie ebenfalls Riesenzellen bilden. Hier lagert sich doppeltbrechendes Fett ab, und das Bindegewebe wuchert, daher die starke Verdickung der Sclera und die Vergrößerung des Bulbus bis auf das Doppelte.

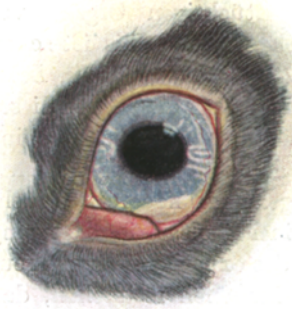


Abb. 7. Ablagerung von Fett in der Iris und Cornea.

Die Chorioidea weist ebenfalls viele Pseudoxanthomzellen auf, zwischen denen sich doppeltbrechendes Fett abgelagert.

Ich habe vergleichende Untersuchungen mit Vitalfärbung angestellt.

Über Vitalfärbung am Auge berichtet *Goldmann*; außerdem haben Vitalfärbung bei Augenentzündung vorgenommen und darüber berichtet: *Kiyono*, *Schnaudigel*, *Rados*, *Suganuma* und *Hoshiyama*; *Rados*, *Schnaudigel* und *Nakano* stellen fest, daß bei intravenöser Injektion von vitaler Färbungsflüssigkeit die Farbstoffkörnchenablagerung in den Histiocyten der Cornea, Sclera und Iris gut zu beobachten ist. Besonders gut sind diese Erscheinungen im Ciliarkörper und in der Chorioidea ausgeprägt, auch hier tritt eine Farbstoffablagerung in den Bindegewebszellen ein. Dagegen ist keine Farbstoffablagerung im zentralen Teil der Cornea, im Kammerwasser und in der Linse vorhanden.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die Lokalisation der Farbstoffkörnchen und die Fettablagerung fast die gleiche ist. Eine Ausnahme macht die Cornea, wo ich eine Fettablagerung, obwohl bei verschiedenen Fällen verschieden ausgebreitet, feststellen konnte. *Suganuma* berichtet, daß bei Injektion von Farbstoff in die vordere Kammer eine Farbstoff-

ablagerung in den Hornhautkörperchen der Cornea stattfindet, dagegen soll es bei intravenöser Injektion dem Farbstoff unmöglich sein, in das Parenchym der Cornea einzudringen.

γ) Glaukom.

Bei meinen Untersuchungen zeigte Fall 19, der fast 200 Tage gefüttert wurde, ein allmähliches Hervortreten beider Augen, die Bulbi vergrößert bis auf das Doppelte, die Cornea etwas trocken; dann stellte sich Keratitis, zuletzt Panophthalmitis und Erblindung ein. Das rechte Auge blieb gesund. Bei der klinischen Untersuchung sind die Bulbi stark hervorgetreten, die Conjunctiva ist hyperämisch, und die pericorneale Injektion ist deutlich zu sehen. Die Cornea ist matt. Die Sclera weist nasalwärts eine Verdickung auf. Die vordere Kammer ist nicht tief. Die Iris ist stark hyperämisch und zeigt Linienflecken. Die Cornea hat eine horizontale Weite von 6 mm, eine vertikale von 7 mm. Pupillenreaktion für Licht ist negativ. Glaskörper und Linse sind nicht verändert. Der Augenhintergrund ist nicht deutlich zu sehen, die Pupille ist etwas blaß und verwaschen, die Capillaren der Netzhaut sind etwas verengert, aber eine glaukomatöse Exkavation ist nicht festzustellen, obwohl der Augendruck 36 mm Hg aufweist.

Bei der mikroskopischen Untersuchung ließen sich in der Sclera viele Pseudoxanthomzellen feststellen, die miteinander zusammenfließen und Riesenzellen bilden; an diesen Stellen ist eine Vermehrung des Bindegewebes und Ablagerung von krystallinischem Fett wahrzunehmen. Durch diese Veränderungen wird die Sclera stark bis auf das Fünffache und mehr verdickt. Das Kammerwasser ist etwas getrübt, die Iris etwas hyperämisch, sie enthält auch viele Gruppen von Pseudoxanthomzellen. Durch diese Infiltration der Iris, besonders an ihrem oberflächlichen Teil, erleidet dieselbe eine starke Verdickung; dabei werden die Kammerwinkel eingedrückt, wodurch der Augendruck erhöht wird. Aber eine glaukomatöse Exkavation am Augenhintergrund konnte ich dabei nicht feststellen. All diese Erscheinungen lassen sich leicht durch die bei der längeren Fütterung entstandene Hypercholesterinämie erklären und als Folge hiervon die Fettablagerung in verschiedenen Bestandteilen des Bulbus und Verdickung desselben, sowie Erhöhung des Augendruckes und endlich die Entstehung des Glaukoms.

k) Veränderungen an der Haut.

Schon *Anitschkow* hat die pathologischen Veränderungen bei experimenteller Cholesteatose mit dem menschlichen Xanthom der Haut verglichen. Über die fettaufspeichernden sogenannten Pseudoxanthomzellen in den Eiterherden bei Entzündungen wie bei der chronischen, eitrigen Salpingitis, eiteriger Aktinomykose und eiteriger Pleuritis haben

ausführlich *Aschoff* und *Windau* berichtet. Diese Zellen besitzen die Fähigkeit, das durch destruktive Prozesse im Organismus frei gewordene Cholesterin aufzunehmen und aufzuspeichern.

Maximow nimmt an, daß diese Zellen eitrige phagocytäre Zellen sind. *Anitschkow* hat experimentell eine Entzündung der Haut bei Kaninchen hervorgerufen und fand dabei viele eingewanderte Zellen. Es zeigte sich, daß diese Zellen bei den Tieren, die vegetabilische Nahrung erhalten hatten, kein doppeltbrechendes Fett enthielten, es sind keine großen Makrophagen (Klasmatozyten *Ranviers*) im subcutanen Bindegewebe zu beobachten. Bei den Tieren aber, die mit Cholesterin gefüttert wurden, konnte man im subcutanen Bindegewebe die Pseudoxanthomzellen gut sehen. *Wacker* und *Hueck* fanden ebenfalls Pseudoxanthomzellen bei Fütterung animalischer Nahrung unter der Haut. Auch *Umehara* konnte bei Fütterung der Tiere mit menschlichem Gehirnpulver die gleichen Befunde feststellen. Bei den von mir über 300 Tage gefütterten Kaninchen waren die Haare nicht glänzend, sie fielen am Nacken, Bauch und an den Extremitäten meist aus; die Haut war an diesen Stellen gerunzelt und die Elastizität herabgesetzt; sie weist miliare bis reiskerngroße Knoten auf. Die Schnittfläche der Haut ist stark gelblich, ihre Stärke beträgt über 2 cm. Mitunter waren an der Bauchwand mehrere kirschkerngroße Knoten zu beobachten. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte sich, daß die Epithelschicht atrophisch ist, das geschichtete Plattenepithel ist hier sehr abgeflacht oder nur einschichtig angeordnet. Eine starke Fettablagerung findet im Stratum papillare und Str. reticulare statt, außerdem finden sich hier noch krystallinisches Fett sowie fettauflagernde Zellen, die in Gruppen angeordnet sind. Unter den fettauflagernden Zellen gibt es viele Riesenzellen, deren Kerne im Zentrum liegen, wie bei den Megakaryocyten des Knochenmarks und bei den Xanthomzellen des Menschen.

Das Bindegewebe hat sich bedeutend vermehrt, besonders zwischen und in der Umgebung der Pseudoxanthomzellen. Auch die Schweiß- und Talgdrüsen sind hier vermindert und atrophisch, ebenso die Haarpapillen.

Bei der *Weigertschen* Elasticafärbung zeigt sich, daß die elastischen Fasern stark an Zahl vermindert sind und sich nur noch im Stratum papillare auffinden, dabei ist ihre Anordnung eine unregelmäßige, sie sind in ihrem Lauf mitunter unterbrochen und weisen Verdickungen auf. Die Zona reticularis enthält nur spurenweise elastische Fasern.

Die oben erwähnten Knoten zeigen die gleichen Befunde wie bei der Haut, nur daß sich hier eine stärkere Ablagerung von krystallinischem Fett, eine noch stärkere Vermehrung von Riesenzellen und Bindegewebe

vorfindet. Vergleicht man diese experimentell erzeugte Xanthomatose mit der menschlichen, so sind die Befunde durch ihre Farbe, Lokalisation und ihren histologischen Bau einander sehr ähnlich.

Was die Entstehung der Pseudoxanthomzellen unter der Haut betrifft, so berichtet *Anitschkow*, daß die Makrophagen in den subcutanen Bindegeweben der Haut bei Hypercholesterinämie das Cholesterin in sich aufspeichern, ebenso wie die Zellen der Milz, des Knochenmarks, der Reticuloendothelien der Milz und des Knochenmarks und die *Kupfferschen* Sternzellen der Leber. Die Makrophagen sollen durch lokale Reize in das Bindegewebe einwandern und bei reichlichem Cholesteringehalt dieses in sich aufnehmen, sich dadurch vergrößern, und die Form der Pseudoxanthomzellen annehmen.

Corten schreibt in seiner Arbeit über die Histogenese der Xanthomzellen beim Menschen, daß die Xanthomzellen cholesterinhaltige Zellen sind. Als Vorbedingung ihrer Bildung muß eine allgemeine oder lokale Hypercholesterinämie vorhanden sein. Die Riesenzellen stammen von den Xanthomzellen, die sich im Bindegewebe auffinden. Um die Abstammung der Pseudoxanthomzellen genauer zu erforschen, habe ich folgende Versuche angestellt: Ich habe bei 4 Kaninchen, die mehr als 300 Tage gefüttert waren, Sodacarmin an verschiedenen Stellen unter die Haut injiziert, dabei habe ich einen Tag um den andern 3 g injiziert, insgesamt 5 Injektionen ausgeführt. 14 Tage nach Ablauf der ersten Injektion habe ich die betreffenden Hautstellen exstirpiert und mikroskopisch untersucht. Im Corium waren viele Pseudoxanthomzellen zu finden und in den tieferen Schichten desselben waren streifenförmige oder gruppenweise angeordnete Histiocyten zu beobachten, deren Protoplasma große und kleine rundliche Carmingranula enthielt. Zwischen diesen Zellen befand sich krystallisiertes Fett. Auch bei Sudan-III-Färbung fanden sich rundliche körnige Granula im Protoplasma der Histiocyten, darunter auch mit Sudan-III gefärbte doppeltbrechende Fettgranula. Bei den Pseudoxanthomzellen fanden sich bei einem Teil im Protoplasma körnige Granula, ein anderer Teil hatte bedeutend weniger Granula, zuletzt wies ein Teil überhaupt keine mehr auf.

Von diesen Befunden ausgehend, nehme ich an, daß ein Teil der Pseudoxanthomzellen von den Histiocyten herstammt, da aber ein Teil der Histiocyten keine Granula enthielt, glaube ich, daß die Pseudoxanthomzellen zum Teil auch von den Fibroblasten herrühren können.

Was die oben beschriebene Hautveränderung betrifft, so folgere ich, daß ihre Genese gleich der Genese der entzündlichen Xanthome des Menschen ist, die durch den lokalen Reiz der langdauernden Hypercholesterinämie entstehen.

4. Zusammenfassung.

1. Bei meinen experimentellen Untersuchungen mit Lanolinfütterung bei Kaninchen haben sich die gleichen Befunde ergeben wie sie *Ignatowsky*, *Anitschkow* und andere Forscher gemacht haben. Obwohl mehrere Forscher außer Kaninchen auch andere Tiere, wie Ratten, Katzen, Meerschweinchen zu ihren Versuchen benutzt haben und verschiedene animalische Nährmittel, wie Ochsengehirn, Kuhmilch, Eidotter, Fleisch, Leber, Lecithin, Menschengehirn usw. verfüttert haben, so zeitigten sie doch dieselben Befunde, da all diese Nährmittel, gleich dem Lanolin, Cholesterin enthalten. Da Lanolin neben mehrwertigen Alkoholen und mehreren Säuren Cholesterin enthält, bewirkt Lanolinfütterung eine Hypercholesterinämie, wie sie *Wacker* und *Hueck* schon bei Cholesterinfütterung gefunden haben.

2. Die Veränderung der Aorta bei Lanolinfütterung entspricht dem Cholesterintypus der Atherosklerose.

Bei kurzer Fütterungszeit finden sich in der Intima nur Pseudoxanthomzellen, bei längerer Fütterungszeit nekrotisieren dieselben und bilden Atheromherde, in denen sich Kalk abgelagert. Gleichzeitig bilden sich Wucherungen des Bindegewebes und eine teilweise Umwandlung derselben zu Knorpelgewebe. Daher ist die experimentelle Atherosklerose nur bei längerer Fütterungszeit der menschlichen makro- und mikroskopisch ähnlich.

3. Die Niere zeigt bei Lanolinfütterung das Bild einer chronischen parenchymatösen Nephritis, dabei lagert sich das doppelbrechende Fett in den Harnkanälchen und Epithelzellen der intakten *Henleschen* Schleife ab.

4. Die Leber ist in der ersten Fütterungszeit etwas vergrößert und weist Rippendruckzeichen auf. Das doppelbrechende Fett lagert sich meist in den Leberzellen, die in der Umgebung der Vena centralis liegen, ab. Bei längerer Fütterungsdauer enthalten nur die *Kupfferschen* Sternzellen doppelbrechendes Fett. Daneben kommt Wucherung der Zona interlobularis und Gallengangsneubildung vor, ohne doch Grade zu erreichen wie bei der atrophischen Lebercirrhose. Megakaryocytenembolie der Lebercapillaren wurde beobachtet, gleichzeitig mit Bildung myeloischer Herde in der Milz.

5. Der Magen weist bei Lanolinfütterung Adenome auf, ähnlich den Versuchen von *Kon. Umehara* konnte auch bei Fütterung der Kaninchen mit Menschengehirn knotige Xanthomatose beobachten. Bei meinen Versuchen über Cholesterinablagerung im Magen waren die Befunde etwas anders als diejenigen von *Umehara*. Die Zunge zeigte mehrere Papillome, doch kann man nicht mit Sicherheit feststellen, ob die oben beschriebenen Adenome und Papillome durch Lanolinfütterung verursacht worden sind.

6. Die Nebennieren sind bis auf das Dreifache vergrößert und zeigen doppeltbrechendes Fett in der Zona reticularis und fascicularis.

7. In der Lunge weist die Intima der Lungenarterien Pseudoxanthomzellen auf, wodurch sie verdickt wird. Unter den Pleurageweben und Lungensepten fanden sich Histocyten, die doppeltbrechendes Fett in sich aufgenommen hatten. Auch bei der Pneumonie sah man sehr viele Histocyten, die in den Lungenalveolen doppeltbrechendes Fett in sich aufspeichern. Wahrscheinlich sind sie aus dem Lungensektor ausgewandert.

8. In der Milz kann man doppeltbrechendes Fett in Endothelzellen der Sinus- und Reticulumzellen gut beobachten, auch myeloisches Gewebe und nekrotische Herde weist die Milz zeitweise auf.

9. Das Knochenmark enthält doppeltbrechendes Fett in den Reticulo-Endothelzellen; dabei wandelt sich das Knochenmark allmählich in Fettmark um, dann erfolgt Bildung von Pseudoxanthomgewebe und Entstehung von Kolloidmark.

10. In den Gelenken finden sich viele Pseudoxanthomzellen, ebenso in der Synovia und dem Gelenkbeutel, daher Verdickung, die sich makroskopisch in einer Verdickung besonders der Zehengelenke äußert. Auch die Bewegungen sind gestört. Die Oberfläche der Gelenkknorpel enthält ebenfalls Pseudoxanthomzellen, die von der Synovia herkommen, wodurch mattes Aussehen hervorgerufen wird. Auch die Knorpelzellen, Knorpelgewebe und die Grundsubstanz weisen Veränderungen auf, doch ist schwer zu bestimmen, ob diese durch die Lanolinfütterung verursacht worden sind.

11. Das Auge weist nach 100tägiger Lanolinfütterung Ablagerungen grauweißer Fettsubstanzen im Grenzgebiet der Cornea und Conjunctiva bulbi auf. Sie breiten sich allmählich ringförmig aus und bieten das Bild des menschlichen Arcus senilis. Auch die Iris enthält Pseudoxanthomzellen, die meist an der Oberfläche miteinander konfluieren und Riesenzellen bilden. Außerdem lagert sich dort krystallinisches Cholesterinester ab. Durch diese Ablagerungen ist die Iris etwas verdickt. Die Fettablagerung in der Cornea ist nicht bei allen Tieren gleichartig. Bei denjenigen, die über 500 Tage gefüttert wurden, enthielt die Cornea überhaupt kein Fett, dagegen enthalten Iris, Sclera und die Ciliarkörper doppeltbrechendes Fett. Durch die starke Verdickung der Iris und durch den Druck derselben auf die vorderen Kammerwinkel entsteht Glaukom. Durch die Ablagerung von doppeltbrechendem Fett, Pseudoxanthomzellen und Vermehrung des Bindegewebes in der Sclera vergrößert sich der Bulbus bedeutend und tritt stark hervor. Auch der Ciliarkörper enthält Pseudoxanthomzellen und wucherndes Bindegewebe.

12. Die Haut zeigt einen gelblichen Ton, sie ist etwas verdickt und weist Knotenbildungen auf, die den menschlichen Xanthoma planum

und tuberosum ähnlich sind. Bei der mikroskopischen Untersuchung findet man in diesen Knoten viele Pseudoxanthom- und Riesenzellen, Neubildung von Bindegewebe und Cholesterinablagerung. Auch Atrophie der Talg- und Schweißdrüsen und Schwund des elastischen Gewebes konnte man beobachten.

13. In der Hälfte der Versuche wurden die Tiere kastriert. Es ergab sich, daß diese Tiere stärkere Veränderungen in allen Organen gegenüber den nicht kastrierten aufwiesen, obwohl die Fütterungszeit bei beiden Tieren die gleiche war.

14. Auf Grund meiner Untersuchungen mit Lanolinfütterung nehme ich an, daß es sich hier um zwei pathologische Prozesse handelt. Erstens findet durch die Hypercholesterinämie im Blute eine Ablagerung von Cholesterinestern in den Zellen und im Interstitium statt. Durch die Ablagerung von Cholesterinestern im Interstitium entsteht als Reaktion gegen diese Ablagerung xanthomöses Gewebe, wie z. B. in der Intima der Aorta, in der Haut, im Auge, in den Gelenken und im Magen. Durch diese Prozesse entsteht die Xanthomatose bei Lanolinfütterung des Kaninchens.

Zweitens, bei den übrigen auftretenden Veränderungen, wie chronischer Nephritis, Magenadenomen, Zungenpapillomen und Veränderungen der myeloischen Gewebe, sowie bei Entstehung von nekrotischen Herden in Milz und Leber, kann man meiner Meinung nach eine direkte Beziehung zu der Cholesterinablagerung nicht nachweisen.

Zum Schluß sei es mir gestattet, Herrn Professor *Sata* für sein stets liebenswürdiges Entgegenkommen und Herrn Professor *Murata* für seine gütige Anleitung und allseitige Unterstützung bei dieser Arbeit verbindlichst zu danken.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Anitschkow*, Münch. med. Wochenschr. Nr. 46. 1913. — ²⁾ *Anitschkow*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **56**. 1913. — ³⁾ *Anitschkow*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **59**. 1914. — ⁴⁾ *Anitschkow*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **24**. 1913. — ⁵⁾ *Aschoff*, Med. Klinik, Beiheft 1914. — ⁶⁾ *Aschoff*, Münch. med. Wochenschr. Nr. 38. 1906. — *Aschoff*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **47**. 1910. — ⁸⁾ *Aschoff*, Lehrbuch der pathologischen Anatomie 1919. — ⁹⁾ *Chalатов*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **207**. 1912. — ¹⁰⁾ *Wacker* und *Hueck*, Münch. med. Wochenschr. **38**. 1913. — ¹¹⁾ *Ignatowski*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **198**. 1909. — ¹²⁾ *Neumann* und *Herrmann*, Wien. klin. Wochenschr. 1911. — ¹³⁾ *Kawamura*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **207**. 1912. — ¹⁴⁾ *Ponamarew*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **59**. 1914. — ¹⁵⁾ *Weltmann*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **56**. 1913. — ¹⁶⁾ *Rothschild*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **60**. 1914. — ¹⁷⁾ *Krylow*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **58**. 1914. — ¹⁸⁾ *Landau*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **58**. 1914. — ¹⁹⁾ *Corten*, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. 1920. — ²⁰⁾ *Kaufmann*, Spezielle pathologische Anatomie 1911. — ²¹⁾ *Mönckeberg*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **167**. 1902. — ²²⁾ *Cohn*,

Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **106**. 1886. — ²³⁾ *Rosenstein*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **162**. 1901. — ²⁴⁾ *Greef, Richard*, Die pathologische Anatomie des Auges in Orths Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. — ²⁵⁾ *Virchow*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **8**. — ²⁶⁾ *Takayasu*, Arch. f. Augenheilk. **43**, 155. — ²⁷⁾ *Ginsberg*, Arch. f. vergl. Ophthalmol. **82**. — ²⁸⁾ *Kon*, Nisshin. Igaku. **4**, Nr. 9. — ²⁹⁾ *Murata*, Nisshin. Igaku. **7**, Nr. 8. — ³⁰⁾ *Nakanoin*, Hokuetsu Igakuzasshi **2**, Jahrg. 32. — ³¹⁾ *Kawamura*, Verhandl. d. jap. pathol. Ges. **7**. — ³²⁾ *Tsunoda* und *Umehara*, dieselbe **7**. — ³³⁾ *Umehara*, dieselbe. — ³⁴⁾ *Kon*, dieselbe **6**. — ³⁵⁾ *Tsunoda* und *Umehara*, dieselbe **6**. — ³⁶⁾ *Kon*, dieselbe **5**. — ³⁷⁾ *Nakanoin*, Tokio Igakuzasshi **30**, Nr. 23. — ³⁸⁾ *Mashima*, Kyoto Igakuzasshi **17**, Nr. 8. — ³⁹⁾ *Kiyono*, Die vitale Carminspeicherung. Jena 1914. — ⁴⁰⁾ *Kon*, Nisshin Igaku **4**, Nr. 9.
