

(Aus dem Pathologischen Institut des Krankenhauses Moabit [Direktor:
Geh. Rat C. Benda].)

Über die experimentelle Cholesterinkrankheit der Kaninchen.

Von

Rudolf Schönheimer.

(Eingegangen am 2. Oktober 1923.)

Inhaltsübersicht.

1. Einleitung (S. 1).
2. Hypercholesterinämie (S. 2).
3. Hypertonie (S. 6).
4. Allgemeines Verhalten der Tiere (S. 6).
5. Gefäßapparat (S. 7).
 - a) Aorta und größere Gefäße (S. 7).
 - b) Herz (S. 10).
6. Nebenniere (S. 12).
7. Leber und Gallenwege (S. 14).
8. Milz, Lymphdrüsen, Knochenmark (S. 17).
9. Auge (S. 19).
10. Haut und Unterhaut (S. 20).
11. Ovarien und Hoden (S. 21).
12. Niere (S. 22).
13. Der Einfluß der Cholesterinfütterung auf Placenta und Foetus (S. 28).
14. Cholesterinfütterungsversuche an anderen Tierarten (S. 31).
15. Allgemeinbetrachtung (S. 35).
16. Versuchstabelle (S. 39).
17. Zusammenfassung (S. 38).
18. Literatur (S. 40).

Vor einer Reihe von Jahren gelang es zum ersten Male, im Tierexperiment echte Atherosklerose zu erzeugen. Zahlreiche frühere Versuche, die von dem Gedanken ausgingen, daß in der Blutdruck erhöhung allein das ätiologische Moment der Atherosklerose zu suchen sei, konnten das Problem nicht lösen. Eine große Menge von Untersuchungen lehrte, daß durch ein- oder mehrmalige kurzdauernde Blutdruckerhöhungen zwar eine charakteristische Gefäßveränderung zu erzeugen sei, die aber in ihrem histologischen Bau der beim Menschen so häufig gefundenen Atheromatose keineswegs identisch ist. Da dieselbe am Kaninchen am häufigsten durch Injektionen mit Adrenalin (*Josué*) hervorgerufen wurde, so nannte man sie zur Charakteristik kurz „Veränderungen vom Adrenalin-Typus“.

Die andere Theorie, die die Entstehung der Atheromatose auf die Wirkung toxischer Substanzen zurückführte, brachte das Experiment zu histologischen Bildern, die die gestellten Ansprüche befriedigten. Es zeigte sich im Laufe der Untersuchungen, wie unten näher auseinandergesetzt wird, daß das Cholesterin im Zusammenhang mit Neutralfetten allein imstande ist, diesen Prozeß hervorzurufen. Die Wirkung dieses Stoffes wurde erst im Laufe längerer Untersuchungen gefunden, da man ursprünglich (*Lubarsch, Steinbiß*) angenommen hatte, daß das in den zugeführten Substanzen vorhandene artfremde Eiweiß die Ursache der Veränderungen sei.

Auf die chemischen und physiologischen Besonderheiten des Cholesterins soll hier nur so weit eingegangen werden, als diese in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Thema stehen. Zum Verständnis der histologischen und mikrochemischen Erscheinungen sei auf die beiden größeren Werke von *Kawamura* und *Chalatow* hingewiesen.

Bei näherer Untersuchung der Cholesterinfütterungen zeigte es sich, daß sich am Kaninchen nicht allein der Gefäßapparat verändert, sondern auch eine Reihe anderer Organe in den Prozeß einbezogen werden, derart, daß bei länger dauernden Versuchen sich ein Zustand entwickelt, der in der experimentellen Tierpathologie eine Erscheinung sui generis darstellt. Er wird hier als „experimentelle Cholesterinkrankheit“ der Kaninchen bezeichnet.

Es soll in dieser Arbeit das bisher veröffentlichte Material über Cholesterinfütterungen, vermehrt um eigene Beobachtungen, zusammengetragen und versucht werden, aus pathologischer Anatomie und Physiologie das Krankheitsbild der Tiere zu zeichnen. Das Ganze mag als Vorstudie gelten, einen Vergleich zu analogen, spontanen Erkrankungen beim Menschen zu ziehen. Soweit es der Rahmen der Arbeit zuläßt, sollen am Schlusse kurz das Gemeinsame und das Verschiedene zusammengestellt werden.

2. Hypercholesterinämie.

Die bisher erhobenen Befunde von echter experimenteller Atherosklerose am Kaninchen sind sämtlich auf Hypercholesterinämie¹⁾ zurückzuführen. Die meisten Untersucher erhöhten den Cholesteringehalt des Blutes, indem sie diesen Stoff in größerer Menge mit der Nahrung zührten. Nur eine kleine Zahl von Autoren brachte ihn in besonderer Form entweder direkt in das Blut (*Klotz*) oder sie spritzten ihn in die Bauchhöhle (*Dewey*).

¹⁾ Die von *Saltykow* mitgeteilten Befunde über Atherosklerose nach Injektionen von Bakterienkulturen müssen von der Besprechung ausgeschaltet werden, da nach späteren Mitteilungen des Verfassers die Tiere zur Zeit der Experimentscholesterinreiche Nahrungsmittel erhalten haben.

Im Laufe der Jahre haben sich eine große Anzahl von Methoden zur Hervorrufung der alimentären Hypercholesterinämie herausgebildet. Beim Kaninchen, das in seinem Cholesterinstoffwechsel, wie weiter unten auseinandergesetzt wird, von einer großen Reihe anderer Tiere sehr verschieden ist, genügt schon eine länger dauernde Zuführung cholesterinericher tierischer Nahrung, um eine Erhöhung im Blute zu bewirken.

Die ursprüngliche Ansicht, daß das artfremde Eiweiß für die Entstehung der Gefäßveränderungen beim Kaninchen verantwortlich zu machen sei, entstammte der Tatsache, daß die ersten Untersucher *Lubarsch* und *Steinbiß* diese Erscheinung mit Leberfütterung hervorriefen. Bald zeigte sich, daß eine Reihe anderer tierischer Organe, die auch einen hohen Cholesteringehalt besitzen, wie Gehirn (*Stuckey*) und Eigelb (*Weselkin*) ebenfalls dazu imstande waren. In späterer Zeit wurden dann diejenigen Organe, deren Cholesteringehalt gering ist, wie Muskulatur (*Schmidtmann*), als unwirksam für die Methode ausgeschlossen.

Die eleganteste Methode, die zugleich sämtliche anderen Substanzen ausschließt, ist die Zuführung reinen Cholesterins (*Anitschkow*, *Wacker* u. *Hueck*), das aus weiter unten beschriebenen Gründen in Neutralfett gelöst wird. Diese Art der Zuführung wurde in letzter Zeit am häufigsten benutzt.

Während beim Menschen die einmalige Zuführung großer Mengen von Fetten eine milchige Trübung des Serums hervorruft, ist beim Kaninchen eine derartige optisch sichtbare Verdauungslipämie nicht zu beobachten. Auch bei Cholesterinölzufuhr bleibt dieselbe aus (*Versé*), trotzdem der Gehalt des Serums an Cholesterin schon nach einmaliger Eingabe steigt (*Weltmann* und *Biach*).

Selbst nach mehrmaliger Zufuhr von Cholesterin — in Fetten gelöst — trübt sich das Serum gar nicht. Erst nach etwa einmonatiger Fütterung konnte *Versé* ein leichtes Opalescieren im Blutserum bemerken. Das Eintreten der Trübungszeiten scheint aber nicht nur abhängig zu sein von der jedesmal zugeführten Menge, sondern auch von der Beschaffenheit und Art des beigegebenen Fettes. Bei meinen Untersuchungen zeigte es sich, daß bei den Tieren, die Ol. arachidis als Lösungsmittel erhielten, die Trübung später einsetzte, als bei denen, die mit Ol. lini gefüttert wurden.

Schon die optisch nicht sichtbare Lipämie ist beim Kaninchen imstande, Ablagerungen von anisotropen Fetten in vielen Organen hervorzurufen. Diese Ablagerungen nach kurzen Versuchszeiten sind besonders von *Zinserling* untersucht worden.

Sobald die Serumtrübung aber eingesetzt hat, nimmt sie bei fortlaufender Fütterung ständig zu und erreicht nach längerer Zeit Grade, in denen das Serum den Eindruck von Sahne macht.

Versé konnte nachweisen, daß zum Zustandekommen einer Lipämie beim Kaninchen nicht allein der Anstieg des Neutralfettes im Blute genügt, sondern daß hierfür das Vorhandensein einer *Cholästerinämie* nötig ist, die allein aber keine Serumtrübung hervorzurufen braucht.

Klemperer und *Umber* haben schon früher bei diabetischen Lipämien gezeigt, daß außer Neutralfett und Cholesterin auch das Lecithin vermehrt ist. Wie innig der Zusammenhang dieser drei Teile der Fettfraktion im Blute ist, zeigten in systematischen Untersuchungen *Wacker* und *Hueck*. Nach *Reichert* soll man sogar durch Zufuhr von Triglyceriden allein einen Anstieg des Cholesterins im Blute bewirken.

Bei der Betrachtung des Cholesterinstoffwechsels ist es daher notwendig, auch das Verhalten der ganzen Fettfraktion im Auge zu behalten, da in ihr scheinbar starke Bindungen vorhanden sind.

Will man experimentell eine stärkere Cholesterinämie erzeugen, so ist es daher auch nötig, die gesamte Fettfraktion im Blute zugleich ansteigen zu lassen. Aus diesen Ergebnissen ist es erklärlich, daß diejenigen Untersucher, die mit reinem Cholesterin ohne Neutralfettbeimengungen fütterten (*Wacker* und *Hueck*, *Knack*) nur sehr geringe Ablagerungen dieser Substanzen in den Organen finden konnten, im Gegensatz zu denen, die Cholesterin in Öl oder stark cholesterin- und neutralfett-haltigen Nahrungsmitteln (Gehirn, Leberpulver, Eidotter) fütterten.

Die für die Veränderungen in den Organen und für die gesamten pathologischen Umstellungen im Organismus verantwortliche Substanz scheint aber unter dieser experimentellen Anordnung allein das Cholesterin zu sein, während die übrigen vermehrten Lipoidbestandteile mehr die Funktion der Begleitstoffe ausfüllen (*Versé*).

Die Verdauung des Cholesterins geht nach unseren heutigen Kenntnissen nicht ohne Beteiligung anderer Substanzen vor sich. *Stepp* sowie *Rosenthal* und *Holtzer* fanden bei systematischen Cholesterinuntersuchungen im Blute bei mechanischem Ikterus, daß in den gewöhnlichen Fällen dieses stark vermehrt ist, daß aber bei vollständigem Verschluß des Ductus choledochus das Cholesterin im Blute unter den Normalwert sinkt. *Stepp* schließt daraus, daß zur Resorption des Cholesterins die Anwesenheit der gallensauren Salze im Darme notwendig ist, eine Erscheinung, die durch die Untersuchungen von *Wieland* und *Sorge* wahrscheinlich gemacht wurden. Nach ihnen ist im Beisein von Gallensäuren, vor allem der Desoxycholsäure, Cholesterin in Wasser löslich.

Eine Möglichkeit zur Erklärung der Lipämie beim Kaninchen wäre die, daß durch den großen Gehalt an Cholesterin die Blutlipase in irgendeiner Weise gebunden oder zerstört wäre, und daher die zum Stoffwechsel notwendige Spaltung des Neutralfettes im Blute aufgehalten oder gehindert würde.

Versuche, die von *Sakai* und in neuester Zeit von *Edelmann* an Tieren mit Aderlaßlipämie vorgenommen wurden, ergaben, daß tatsächlich vom lipämischen Blute das Butyrin langsamer abgebaut wurde als von nicht lipämischem. *Edelmann* bezieht diese Tatsache auf die Bindung der Lipase an das bei dieser Lipämie im Blute im Überschuß vorhandene Cholesterin, und bisher noch nicht ausführlich mitgeteilte Untersuchungen *in vitro* sollen dies bestätigen. Von beiden Untersuchern wird aber übereinstimmend mitgeteilt, daß diese Verzögerung des Fettabbaues nur gering sei und allein für das Phänomen der Aderlaßlipämie nicht verantwortlich gemacht werden könne.

Es schien nun von Interesse auch an Tieren, die eine alimentäre Lipämie aufweisen, die Blutlipase zu untersuchen.

Ich benutzte ebenfalls die Methode von *Rona* und *Michaelis* und bestimmte zu verschiedenen Zeiten stalagmometrisch die Schnelligkeit des Butyrinabbaues. Hierbei muß besonders im Auge behalten werden, daß schon normalerweise sehr starke individuelle Schwankungen im Lipasegehalte des Kaninchenserums vorhanden sind, genauere Untersuchungen zeigten aber, daß bei demselben Individuum der Lipasegehalt jedenfalls sehr lange Zeit, wenn nicht überhaupt ständig, konstant bleibt.

Die Untersuchungen ergaben nun, daß im Laufe der Fütterung die Geschwindigkeit des Butyrinabbaues zwar merklich abnahm, und zwar schon zu Zeiten, wo das Serum noch nicht lipäisch getrübt war. Der Eintritt der sichtbaren Lipämie schien dabei nicht von besonderer Bedeutung zu sein. Die Abnahme des Butyrinabbaues hielt sich aber nur in sehr engen Grenzen, und selbst bei Kaninchen Nr. 7, dessen Serum einen fast sahnenaartigen Charakter hatte, ließ sich noch eine Lipasewirkung feststellen, wie sie auch bei normalen Kaninchen noch vorkommt. Auf welche Bedingungen die Erscheinung des verzögerten Butyrinabbaues beruht, ob auf einer Bindung oder Zerstörung des Fermentes, kann hier nicht beantwortet werden¹⁾, es läßt sich aber mit Sicherheit sagen, daß diese mäßige Verzögerung des Fettabbaues für die starken Fütterungslipämien nicht allein verantwortlich gemacht werden kann.

Da aber sowohl bei Fütterungs- als auch bei Aderlaßlipämien dasselbe Phänomen eintritt, bei ersterer aber von verschiedenen Autoren (*Versé* u. a.) Anämien festgestellt sind, so läßt sich noch nicht sagen, ob diese Erscheinung auch auf den erhöhten Cholesteringehalt oder ebenfalls auf einer Verdünnung des Blutes beruht.

¹⁾ Bei der quantitativen Untersuchung lipämischer Seren auf ihren Lipasegehalt muß man bedenken, daß bei der Methode die Wirkung zweier fetthaltiger Medien aufeinander geprüft wird, und nach neueren Experimenten von *E. Joel* (mündl. Mitteilung) ist hierbei im Auge zu behalten, daß schon bei der Mischung Erscheinungen auftreten können, die das Resultat stören.

3. Hypertonie.

Im Verlaufe der Fütterung tritt eine physiologische Umstellung an den Tieren ein, die sie besonders einer Krankheit ausgesetzt erscheinen läßt.

Schon im Jahre 1912 zeigten *Fahr* und *Leersum*, der eine bei Eigelb-, der andere bei Leberfütterung, daß die Kaninchen eine Erhöhung des Blutdruckes aufweisen. *Schmidtmann* verfolgte den Blutdruck bei gefütterten Tieren längere Zeit hindurch und fand, daß derselbe ständig zunehme und bis zu 50% über den Anfangswert hinausgehe, bei ausgesetzter Fütterung aber schnell sinke. Auch bei einigen meiner Tiere untersuchte ich den Blutdruck mit der Methode von *Eveyk* und *Schmidtmann* und stellte eine beträchtliche Erhöhung fest (höchster Wert von 80 auf 112 mm steigend). Da blutdrucksteigernde Nierenveränderungen ausgeschlossen werden konnten, so liegt hier ein Prozeß vor, den man beim Menschen als essentielle Hypertonie bezeichnen würde. Wie weit man im Tierexperiment diese Drucksteigerungen für die weiter unten beschriebenen Gefäßveränderungen verantwortlich machen kann, bedarf noch der Klärung. Jedenfalls kann hier das mechanische Moment nicht allein die wirksame Ursache sein, da auch das Cholesterin ganz offenbar an den lokalen Prozessen beteiligt ist und gerade in seiner Anwesenheit in der Intima einer der markantesten Unterschiede zu den Gefäßveränderungen nach alleiniger Blutdruckerhöhung (Adrenalinsklerose) liegt.

4. Das allgemeine Verhalten mit Cholesterinöl gefütterter Tiere.

Da der unten näher zu schildernde Prozeß nicht allein vom pathologisch-anatomischen Gesichtspunkte betrachtet, sondern auch die klinische Seite berücksichtigt werden sollte, so wurde das Verhalten meiner Tiere genau beobachtet.

Da mir als Kontrolltiere zum Teil solche zur Verfügung standen, die mit mehreren Versuchstieren aus demselben Wurfe stammten, so hatte ich ein geeignetes Material, auch die allgemeinen Lebensfunktionen zu berücksichtigen, besonders da in den Käfigen Versuchs- und Kontrolltiere zusammengehalten wurden und alle außer den Cholesterinfütterungen dieselbe Nahrung erhielten.

Die Tiere vertrugen die Fütterung mit einer Ausnahme gut. Sie fraßen bis in die letzte Zeit hinein reichlich, und bei Sektionen (mit Ausnahme von Nr. 2) war der Magen immer stark gefüllt. In den ersten Fütterungstagen nahmen sie an Gewicht etwas zu, während sich in späterer Zeit die Gewichtskurven genau so verhielten wie die der Kontrolltiere.

In den ersten 3—4 Monaten war überhaupt keine Verschiedenheit im Verhalten von normalen Tieren zu erkennen. Nach 100—120 Tagen

machten die Tiere einen stumpferen Eindruck. Beim Herausnehmen aus dem Käfig machten sie weniger oder überhaupt keine Abwehrbewegungen und ließen die meisten Manipulationen (Blutentnahme, Blutdruckmessung u. a.) ruhig über sich ergehen.

Von Interesse war das sexuelle Verhalten. Verschiedentlich wurden gefütterte Männchen und Weibchen zusammengesetzt. In der ersten Zeit machten sie ebenso wie das gesunde Tier sofort Anstalten, den Belegungsakt zu vollführen. In späterer Zeit (genau beobachtet an Nr. 5 und 6) verhielten sie sich merklich stumpfer, jagten zwar das Weibchen eine kurze Zeit vor sich hin, ließen aber sehr bald davon ab. Schon hier soll darauf hingewiesen werden, daß der generative Anteil des Hodens immer völlig intakt war.

Von den Weibchen, die längere Zeit hindurch gefüttert waren, stand mir zur näheren Beobachtung nur Nr. 7 zur Verfügung. Das Tier blieb regelmäßig, wenn ein Männchen hereingelassen wurde, ruhig an seinem Platz sitzen. Es ließ sich ohne Abwehrbewegungen belegen.

In den vorgerückten Fällen unterschieden sich die Tiere schon rein äußerlich von den Kontrolltieren durch das struppige Fell und ihre Teilnahmslosigkeit und zeigten eine gewisse Ähnlichkeit mit alten Tieren. Keines der Weibchen konnte ein lebendes Junge zur Welt bringen.

Das äußerliche Verhalten der Tiere, das zwar bei einem so kleinen Material, wie es mir zur Verfügung stand, leicht zu Täuschungen Anlaß geben kann, gibt aber mit Sicherheit zu erkennen, daß die gefütterten Tiere anders reagieren wie das gesunde. Ihre nicht gestörte Freßlust läßt sie zugleich in einem Bilde erscheinen, das sich scharf von akut kranken Tieren unterscheidet.

5. Gefäßapparat.

a) Aorta und größere Gefäße.

Im Mittelpunkte der anatomischen Veränderungen bei der experimentellen Cholesterinkrankheit stehen die Erkrankungen der größeren Gefäße, die hier ziemlich weitgehende Analogien zu der menschlichen Arteriosklerose aufweisen. Mit keiner anderen Versuchsanordnung als der experimentellen Erhöhung des Blutcholesterins glückte es bisher, der menschlichen Artheromatose gleichartige Intima-veränderungen an der Kaninchenaorta hervorzurufen. Loeb glaubte, daß schon die Veränderung vom Adrenalinotypus (Nekrosen und Verkalkungen der Media, die sowohl durch Adrenalininjektionen als auch durch andere schnell vorübergehende Blutdruckerhöhungen hervorgerufen werden können) mit der menschlichen Atherosklerose identisch seien und erklärt die Verschiedenheit damit, daß die Kaninchenaorta mehr ein Gefäß vom muskulären Typus wäre, die menschliche Aorta dagegen mehr vom elastischen Typus sei, und daß auch beim Menschen bei stärkerer Atherosklerose der Aorta in den Gefäßen von muskulärem Typus häufig Media-Nekrosen und Verkalkungen gefunden werden.

Diese Anschauung konnte durch die ersten Ergebnisse der experimentellen Hypercholesterinämie widerlegt werden, indem hier Veränderungen an der Aorta

gefunden wurden, die der menschlichen Atherosklerose jedenfalls bei weitem näher kommen. Die Zahl der Autoren, die derartige Erscheinungen beschrieben, ist groß.

Steinbiß, der die Tiere mit verschiedenen tierischen Organen fütterte, konnte derartige Veränderungen erzeugen, wenn er dem Leberpulver noch gewisse Mengen von pflanzlicher Kost beigab. Allein auf Leberpulver angewiesen gingen die Tiere zu schnell — wahrscheinlich an Avitaminosen — zugrunde.

Starokadomski und *Szbolew* sowie *Ignatowski* bestätigten die Befunde und fanden dieselben Veränderungen auch an den größeren peripheren Gefäßen, letzterer weist als erster auf die Vergrößerung der Nebenniere hin.

Stuckey konnte, indem er weiter verschiedene tierische Organe auf ihre Fähigkeit untersuchte, Aortenveränderungen beim Kaninchen zu erzeugen, das Eigelb als das Wirksamste herausfinden.

Weselkin, der daraufhin die im Eigelb vorhandenen Substanzen näher untersuchte, zeigte, daß dem Leeithin nicht die Eigenschaft zukommt, diese Prozesse hervorzurufen.

Es ist das Verdienst *Anitschkows* und *Wacker* und *Huecks*, unabhängig voneinander und fast gleichzeitig das Cholesterin als wirksame Substanz herausgefunden zu haben.

Diese Analyse warf insofern ein neues Licht auf den Prozeß, als die in der atheromatösen Aorta vorhandenen doppelbrechenden Fette schon vorher von *Aschoff* und *Kawamura* mit den Cholesterinestern identifiziert wurden.

Die genauesten Untersuchungen über die Histologie dieser Arten stammen von *Anitschkow*, *Saltykow* und *Wacker* und *Hueck*.

Bei Fütterungen, die sich länger als über einen Monat erstrecken, lassen sich schon makroskopisch an der Bauchaorta längliche, ganz feine Streifen und Stippchen von intensiv gelber Farbe erkennen, die meist der Längsachse des Gefäßes parallel stehen, aber auch an den Abgängen der größeren Gefäße, vor allem am Arcus, lassen sich solche kleinen Verfettungen oft nachweisen. Der Anfangsteil der Aorta wird aber ebenso wie beim Menschen von dem Prozeß nicht befallen. Die mikroskopische Untersuchung lehrt, daß es sich um Ablagerungen anisotroper und isotroper Fette handelt, die nach *Anitschkow* unter dem Endothel nach *Saltykow* zum Teil auch in den Endothelzellen liegen. Nach *Anitschkow* lagern sich die Fette in der zwischen den Intimazellen liegenden Kittsubstanz ab, von wo aus dann bindegewebähnliche Zellen diese Massen aufnehmen und sich stark mit ihnen anfüllen. Dieser Prozeß beschränkt sich aber nicht allein auf die Intima, sondern greift auch auf die angrenzende Schicht der Media über. Die nach innen zu gelegenen elastischen Lamellen rücken auseinander und splittern sich zur Intima hin auf. Zugleich bilden sich neue Schichten von Elastica, zwischen denen sich, wie auch in der inneren Schicht, selber Mengen von isotropen und vor allem anisotropen Fetten lagern. Bei stärkeren Veränderungen nimmt dann die Intima erheblich an Dicke zu und kann die Ausdehnung der Media erreichen oder sogar den größten Teil der Wanddicke ausmachen. Bei den höheren Graden erscheinen in diesen Herden teils kleine Zellen vom Aussehen der Blutlymphocyten, teils größere, unregelmäßig gestaltete mit wabigem Protoplasma und reichlichem Einschluß von feinkörnigem anisotropen Fett, sogenannte Histiocyten oder Makrophagen, Zellen, die *Anitschkow* bei solchen Tieren auch in anderen Organen fand und als eingewanderte Zellen betrachtet und ihnen wegen ihrer Eigenschaft, die Cholesterinester aufzunehmen und abzutransportieren, den Namen Cholesterinestermakrophagen gibt. *Wacker* und *Hueck* nehmen an, daß sie Abkömmlinge der Gefäßendothelien sind.

Häufig findet man in diesen Herden amorphe Schollen oder feinere Nadeln, die sich mit Hämatoxylin intensiv blau färben und aus fettsaurem Kalk bestehen.

Saltykow weist besonders darauf hin, daß sich in diesen Herden auch proliferative Prozesse geltend machen, indem vor allem an der inneren Intimafläche sich stärkere Wucherungen von Bindegewebe bilden. Natürlicherweise treten diese in der Aortenintima des Kaninchens, die normalerweise nur eine sehr geringe Bindegewebsschicht unter dem Endothel hat, stark zurück.

Bei lange fortgesetzten Versuchen können sich nach diesen Autoren folgende Zustände ergeben: Durch Zelluntergang werden größere Mengen von Fetten frei, die bei der geringen Bindegewebsbildung fast gar nicht abgekapselt werden und in das Gefäßlumen durchbrechen und somit ein ateromatöses Geschwür erzeugen.

Andererseits dringt der Prozeß weiter in die Media vor, indem immer größere Mengen von elastischen Fasern aufgesplittet werden und ihre Funktionen nicht mehr erfüllen können. Die Gefäßwand gibt dann dem Blutdrucke nach, indem sich aneurysmaartige Ausbuchtungen bilden.

Bei einem meiner Tiere (Nr. 6), das ganz plötzlich starb, war die ganze Brust-aorta in ein fast starres Rohr verwandelt, das sehr weit war und den Eindruck eines spindlichen Aneurysmas machte. Es hatte sich an den Unregelmäßigkeiten der Wand ein Thrombus festgesetzt. Hier war ein Teil der Erscheinungen auch auf primäre Mediaveränderungen in Form von Verkalkungen zurückzuführen, die sich in geringerer Stärke auch bei anderen Tieren, so bei Nr. 7 fanden. Diese gehören aber wahrscheinlich nicht zum Bilde der Fütterungsatherosklerose, sondern sind wohl mehr auf das Konto der Schlundsondenfütterung zu schieben, die durch die häufigen, kurz andauernden Blutdruckerhöhungen dieselben Erscheinungen wie fortgesetzte Adrenalininjektionen bewirken können. *Anitschkow* hatte durch Kombinationen von Cholesterinfütterung und Adrenalininjektionen ganz ähnliche Bilder an den Aorten hervorgerufen.

Die Aorta ist aber nicht das einzige Gefäß, das von der Erkrankung befallen wird. Schon die ersten Untersucher wiesen daraufhin, daß auch die mittleren Gefäße, Carotis, Subclavia usw. von demselben Prozeß befallen werden.

Bailey beschrieb als erster auch stärkere Veränderungen am Stamme der Lungenarterie, die sich bis in die kleineren Äste innerhalb des Organes fortsetzen.

Ich fand bei allen Tieren, die über 100 Tage gefüttert wurden, ähnliche und zum Teil noch viel stärkere Veränderungen. Der Stamm der Lungenarterien zeigte z. B. bei Kaninchen Nr. 7 auf der Intima Veränderungen, die zwar etwas geringer waren als die in diesem Falle besonders ausgeprägten Auflagerungen in der Aorta, aber im Wesen mit ihnen identisch waren. In den in der Lunge selbst befindlichen kleineren Ästen zeigten sich auf Querschnitten Verdickungen, die meist von einer Seite der Intima ausgingen, stark in das Lumen hineinwucherten und dieses zum Teil fast völlig verschlossen. An einigen größeren Gefäßquerschnitten machten diese Wülste fast den Eindruck von breitbasig aufsitzenden polypösen Erscheinungen, die sich in ihrer Ausdehnung gerade noch an die Weite des Lumens halten, indem die Schranken ihres Wachstums in der gegenüberliegenden Gefäßintima gegeben sind. Hierdurch wird nur ein ganz schmaler, von Endothel umkleideter Spalt gebildet, der, wenn die Wucherung nur von einer Seite ausgeht, sichelförmig, wenn sie von zwei gegenüberliegenden Seiten ausgeht, streifenförmig wird. In diesen Bildungen, in denen vielfach auch feinscholliger Kalk abgelagert ist, sind auch sämtliche in der Aortenatheromatose vorhandenen Zell-

elemente zu finden. Dagegen tritt im Gesamteindruck die Verfettung hinter den proliferativen Veränderungen zurück. Das Bindegewebe wuchert zum Teil von der inneren Gefäßwand aus pilzartig in das Gebilde hinein. Die Lamina elastica interna ist an diesen Partien entweder völlig aufgesplittet oder liegt in einzelnen fast parallelen Formationen innerhalb der gewucherten Neubildung. Das Bild der „Grenzlamelle“ ist dabei verschwunden. In den angrenzenden Partien kann die elastische Schicht noch gut erhalten sein, trotzdem befinden sich noch zwischen den Muskelfasern der Media auch an diesen Partien Mengen von feinkörnigem Fett.

Trotz dieser außerordentlichen Gefäßverengerungen oder zum Teil Verlegungen sind am Lungenparenchym nirgends Prozesse, die auf eine Ernährungsstörung schließen lassen, zu erkennen, eine Erscheinung, die wohl mit der guten Kollateralversorgung des Lungengewebes zu erklären ist.

Ein ganz anderes Bild wiesen die Coronargefäße des Herzens auf. Die auf Querschnitten zirkulär verdickte Innenschicht hatte zum Teil zwar auch einen stärkeren Durchmesser als die übrige Gefäßwand und ließ nur ein sehr enges Lumen frei, dagegen ist hier, wenn überhaupt, so nur eine sehr geringe Zellvermehrung zu erkennen. Die großen Mengen von doppeltbrechenden und isotropen Fetten liegen nur zum geringsten Teil in Zellen selbst, der größte Teil liegt frei. Hier ist zirkulär die ganze innere Grenzlamelle aufgesplittet und zerstört. Auch liegen in der Media selbst größere Mengen von feintropfigem Fett teils in spindligen Zellen, teils zwischen den Muskelfasern.

Über die Veränderung der kleinen Milzarterien und der Capillarendothelien soll bei der Besprechung der einzelnen Organe berichtet werden.

b) Herz.

Auch die Herzkappen werden in diese Veränderungen mit hineinbezogen. Sowohl an der Mitralis als auch an den Aortenklappen werden atheromatöse Plaques beobachtet (*Anitschkow*). Sie liegen topographisch genau wie beim Menschen. An der Mitralis auf der Kammerseite der Klappe, an den Aortenklappen sind sie dem Sinus Valsalvae zugekehrt. *Anitschkow* unterscheidet hier zwei Grundtypen. Erstens die reinen Infiltrationen mit Bindegewebs-Makrophagen der unmittelbar unter dem Endothel liegenden Abschnitte, zweitens die Ablagerung größerer Mengen von Fetten, die das Endothel hervorbucketn, z. T. in der Kittsubstanz liegen und bei längeren Versuchen wegen ihrer Massenhaftigkeit nicht mehr bestimmten Zellgruppen zugeteilt werden können. Auch werden als Zeichen reaktiver Erscheinungen andere Zellanhäufungen gefunden.

Als Zeichen der von *Fahr*, *Leersum* und *Schmidtmann* beschriebenen Hypertonie hat letztere eine Hypertrophie des Herzens gefunden. Diese scheint sich nach meinen Präparaten nur in mäßigen Grenzen zu halten. Bei Tieren, die nur kurze Zeit gefüttert wurden (Nr. 1, 2, 3, 4) konnte ich überhaupt keine Veränderung in Größe und Gewicht feststellen, bei Nr. 5, 6, 7 waren der rechte Ventrikel und die

beiden Vorhöfe fast gar nicht, der linke Ventrikel dagegen etwas stärker verdickt. Nr. 5, das die unten beschriebenen schweren Herzmuskelveränderungen aufwies, hatte außer einer mäßigen Hypertrophie eine beträchtliche Dilatation des linken Ventrikels und eine schwächere des rechten.

Bei allen Kaninchen, die über 100 Tage mit Cholesterinöl gefüttert wurden, hatte die Herzmuskulatur auffällige Veränderungen. Bei Nr. 7 war schon makroskopisch, vor allem an der Papillarmuskulatur, weniger an der Ventrikelwand, eine feine gelbe Streifung und Netzbildung zu erkennen. Die mikroskopische Untersuchung lehrte, daß die feinen Streifen auf einer Verfettung der Herzmuskulatur beruhen. Fleck- und streifenförmige Bezirke unterliegen diesem Prozesse, und es ist deutlich eine parallele Anordnung meist senkrecht zur Richtung der Muskelfasern zu erkennen. In diesen liegt ein feingranulierte, sich mit Nilblausulfat blau färbendes Fett, das nach Extraktion eine große Menge teils kleiner, teils größerer Vakuolen hinterläßt, die das Sichtbarwerden der Querstreifung an diesen Bezirken stört. Dieser Verfettungstypus hat eine außerordentliche Ähnlichkeit zur sog. „Tigerung“ der Herzmuskulatur beim Menschen.

Der zweite Verfettungstypus, dessen markantester Vertreter Nr. 6 ist, zeigt eine diffuse Fetteinlagerung in alle Muskelfasern des Herzens. Schon makroskopisch fiel die grauweißliche Färbung und Trübung der Muskulatur auf. Mikroskopisch bot sich ein ähnliches Bild dar wie im ersten Typus, nur war hier kaum eine Muskelfaser zu sehen, die vom Verfettungsprozeß ausgeschlossen war. Auch hier handelt es sich um feingranulierte Einlagerungen und leichte Vakuolenbildung, nur ist hier an den einzelnen Muskelbündeln der Prozeß geringer als bei den vom ersten Typus. In keinem der beiden Typen lassen sich Veränderungen an den Kernen oder gar Nekrosen nachweisen.

Das in den Herzmuskelfasern liegende Fett zeigte nirgends Doppelbrechung, noch die für die Cholesterinester charakteristischen Färbungen. Es handelt sich wohl in der Hauptsache um Neutralfette, deren Ablagerung nicht direkt mit der Cholesterinfütterung im Zusammenhang stehen kann, sondern wohl erst sekundär die Folge der durch den Fütterungsprozeß hervorgerufenen Schädigungen ist. Eine reine Infiltration vom Blute aus scheint aber wegen des Mangels an Cholesterinestern ausgeschlossen.

Letzteres hervorzuheben scheint von besonderer Bedeutung, da von *Wegelin* und später von *Hotzen* nach einfacher Fettfütterung Fetteinlagerungen in der Herzmuskulatur gefunden wurden, die das Herz in der ganzen Ausdehnung befielen und von ersterem als alimentäre Herzverfettung angesehen wurden. Beide Autoren haben Fettdosen gegeben, nach denen erfahrungsgemäß die Tiere oft Durchfälle bekommen, und *Hotzen* teilt sogar mit, daß ein großer Teil seiner Kaninchen an diesen eingegangen sei. Bei derartig akut kranken Tieren darf eine

Verfettung nicht ohne weiteres als Speicherung betrachtet werden, sondern kann ebenso in Parallel gesetzt werden zu den beim Menschen auftretenden pathologischen Veränderungen. Die Tatsache, daß bei Kaninchen, die mit Cholesterinöl gefüttert wurden, nur eine Neutralfetteinlagerung in der Herzmuskelatur auftritt, deutet darauf hin, daß es sich nicht um eine einfache alimentäre Speicherung handelt.

6. Nebenniere.

Im normalen Organismus, verschieden unter den einzelnen Tierarten, ist die Nebennierenrinde dasjenige Organ, das prozentual die größte Menge sowohl an freiem als auch gebundenem Cholesterin enthält, und welch letzteres sich hier durch seine doppelbrechenden Eigenschaften kenntlich macht. Mit als erster versuchte *Grigaut* dieser bisher ganz dunklen Erscheinung dadurch eine Erklärung zu geben, daß er behauptete, die Funktion der Nebennierenrinde bestehe darin, synthetisch Cholesterin aufzubauen, um es an das Blut abzugeben. Nach Exstirpation beider Nebennieren ließ sich aber nachweisen (*Wacker* und *Hueck*, *Rothschild*), daß der Cholesterinspiegel im Blut erheblich ansteige, wodurch diese Lehre ad absurdum geführt werden konnte. Auf Grund sehr eingehender Untersuchungen kam *Landau* zu dem Schluß, daß der Gehalt der Nebennierenrinde an Cholesterin nur der Gradmesser des Blutcholesterins sei, indem dieser das Cholesterin aus dem Blut aufnehme resp. von ihm infiltriert werde. Irgendwelche Schlüsse auf die Funktion der Nebennierenrinde läßt sich demnach aus ihrem Lipoidgehalt nicht ziehen.

Von besonderem Interesse für den Mechanismus der Nebennierenrinde waren die histologischen Untersuchungen bei der experimentellen Hypercholesterinämie. Es konnte hier im Experiment gezeigt werden, wie bei steigendem Lipoidgehalt im Blute auch der Gehalt in den Nebennieren ansteigt, ja, es konnte von *Ponomarew* sogar gezeigt werden, daß gerade das mit der Verdauung zugeführte Fett in der Nebenniere abgelagert würde.

Die genauesten histologischen Untersuchungen der Nebennieren von Kaninchen, die mit Cholesterin gefüttert waren, stammen von *Krylow*, *Sternberg* und *Wacker* und *Hueck*. Ersterer fand bei seinen Untersuchungen, daß die Nebennierenrinde schon nach sehr kurzer Zeit, wenn die anderen Organe erst sehr geringe oder überhaupt gar keine Ablagerungen von anisotropen Fetten aufweisen, mit diesen schon stark angereichert und vergrößert ist. Zuerst nimmt die Zona fasciculata die Cholesterinester auf, hier beginnen die isotropen Fetttropfen sich in anisotrope umzuwandeln, ein Vorgang, wie ihn *Chalatow* für die Bildung anisotroper Tropfen überhaupt als typisch ansieht. Nachdem die Fasciculata und Reticularis sich reichlich mit Fetten angereichert haben, nimmt auch die Glomerulosa, die beim Kaninchen normalerweise fast gar keine anisotropen Tropfen besitzt, solche auf. Am stärksten aber ist immer der Gehalt der Fasciculata. Die Zellen der mittleren Schicht dieser Zone enthalten bald außerordentlich große Tropfen, so daß deren Protoplasma noch stärker vakuolär erscheint. Dieser Vorgang geht so lange fort, bis der Kern unter den Zeichen der Pyknose und Karyorrhexis zugrunde geht und die Fetttropfen frei werden. In den späteren Stadien der Fütterung läßt sich dann die Nebennierenrinde deutlich in zwei Schichten einteilen, in eine äußere intakte, die außer der starken Lipoidanreicherung in Glomerulose und äußerer Fasciculata noch die normale Struktur erkennen läßt, und eine innere Schicht, bestehend aus innerer Fasciculata und der ganzen Reticularis, die durch Kernzerfall und Einwanderung von Amöbocyten verschiedener Art charakterisiert und in der häufig eine Bildung von fettsaurem Kalk zu sehen ist. Gleich-

zeitig treten Veränderungen am Gefäß- und Stützapparat derart auf, daß die zwischen den Zellsträngen liegenden Endothelien sich ebenfalls reichlich mit Fetten anfüllen. Die Gitterfasern nehmen stark zu, behalten aber ihre Anordnung bei.

Aus diesen Bildern zieht *Krylow* den Schluß, daß es sich im ganzen um eine Hyperfunktion des Organs handeln müsse und daß die äußere Schicht, von der die Glomerulosa normalerweise nur die Funktionen der Keimschicht hat, vikariierend für die im Zerfall begriffenen inneren Schichten eingreift.

Sternberg untersuchte die Nebennieren von Cholesterin-Tieren, indem er die Schwangerschafts-Nebenniere als Vergleich heranzog. Seine Untersuchungen decken sich in den histologischen Bildern bis auf unwesentliche Abweichungen mit denen *Krylows*. Er weist darauf hin, daß man mit langsamer Fütterung und geringer Einzeldosis Bilder hervorrufen kann, die denen der Schwangerschafts-Nebennieren sehr ähnlich sind. Damit erklärt er auch die abweichenden Befunde von *Wacker* und *Hueck*, die mit reiner Cholesterinfütterung ohne Ölzusatz Bilder hervorriefen, die für eine reine Hyperplasie dieses Organes sprachen. Bei der Überschüttung der Nebenniere aber — so erklärt *Sternberg* seine eigenen Befunde — hat diese keine Zeit, sich den neuen Verhältnissen anzupassen und wird „funktionell quasi ausgeschaltet“.

Aus den histologischen Befunden ist es sehr schwierig, sichere Schlüsse auf eine stärkere oder schwächere Funktion der Nebennierenrinde zu ziehen, bevor wir nicht einen gewissen Anhalt haben, welcher Art überhaupt diese Funktion im Normalzustand ist.

Ist man geneigt, aus einem größeren Volumen intakter Zellen auch auf eine stärkere Funktion zu schließen, so müßte man sich der Ansicht zuneigen, daß sich bei der Fütterung die Rinde in einem Zustand stärkerer Funktion befindet. Bei einem Teil der von mir untersuchten Tiere, die mit geringen Anfangsdosen behandelt waren und bei denen ich erst später zu einer intensiveren Fütterung überging, traten die degenerativen Erscheinungen in der inneren Schicht völlig zurück; die Rinde hat sich hier vielleicht den neuen Anforderungen besser anpassen können. Durch Volumenmessungen der Nebenniere und Vergleiche mit normalen konnte festgestellt werden, daß das nicht degenerativ veränderte Gewebe das 8—10fache der normalen Rinde betrug. Bedenkt man ferner, daß, auch wenn die degenerative Innenschicht breiter ist, immer noch bei stärker vergrößerten Nebennieren ein äußerer Streifen übrig ist, dessen Volumen ein Vielfaches der ganzen normalen Nebenniere ausmacht, so scheint der Behauptung einer funktionellen Ausschaltung der Nebennierenrinde durch Cholesterinfütterung der Boden entzogen.

Wieweit die Hypertrophie der Nebennierenrinde für die Hypertonie verantwortlich zu machen ist, muß vorläufig dahingestellt bleiben. Es ist bemerkenswert, daß auch bei der menschlichen Atherosklerose (*Wiesel* u. a.) die Nebennierenrinde immer vergrößert ist. Nach der Hypothese von *Poll* wird in der Nebennierenrinde die Muttersubstanz des vom Marke sezernierten Adrenalins gebildet, das sog. Preadrenalin.

Will man der vergrößerten Nebennierenrinde auch eine erhöhte Funktion zusprechen, so könnte man, wenn man die Nebenniere als ein einheitlich funktionierendes Organ auffaßt (*Loewenthal*), daran denken, daß bei diesem Zustande auch das Mark eine vermehrte Menge Adrenalin in das Blut abgibt. *Fahr* hat das Blut von gefütterten Tieren auf seinen Adrenalingehalt untersucht (wobei zu bemerken ist, daß die biologischen Adrenalinuntersuchungen in ihrer heutigen Methodik noch nicht einwandfrei sind) und *Schmidtmann* den Adrenalingehalt der Nebennieren, aber beide konnten keine positiven Ergebnisse mitteilen.

7. Leber und Gallenwege.

Nach der allgemeinen Auffassung steht die Leber im Mittelpunkte des Cholesterinstoffwechsels. Das aus dem Darm in das Blut übergeleitete Lipoid muß die Leber passieren, um mit der Galle ausgeschieden werden zu können. Auf die Verschiedenartigkeit der Leberfunktionen der verschiedenen Tierklassen führen, wie weiter unten mitgeteilt wird, verschiedene Autoren das ungleiche Verhalten der Tierklassen auf enterale Cholesterinzufuhr zurück. Die Erscheinung der Cholesterinretention im Blute der Kaninchen wird mit der Unfähigkeit, größere Mengen dieser Substanz ausscheiden zu können, erklärt.

Bei der Besprechung der Leberbefunde muß man nach *Chalatow* zwei Typen unterscheiden. Die Leber ist das einzige Organ, auf das das zugeführte Lösungsmittel des Cholesterins einen Einfluß hat, und an dem verschiedene Fettsorten zwei völlig verschiedene Bilder hervorrufen können. Die Endstadien dieser Erkrankungen sind sich zwar sehr ähnlich, auch wenn die Anfänge durchaus verschieden sind.

Bei der Fütterung von Cholesterin in *Sonnenblumenöl* beginnt der Prozeß mit starker Fettinfiltration der Epithelien der Gallengänge. *Zinserling* fand schon nach ganz kurz dauernder Fütterung diese Epithelien mit isotropen und anisotropen Fetten dicht angefüllt. Nach einiger Zeit finden sich auch in den peripheren Abschnitten der Leberläppchen reichlichere Mengen dieser Stoffe, die weiterhin immer mehr zum Mittelpunkt hinrücken. Aber nur in den seltensten Fällen läßt sich eine gleichmäßige Verteilung dieser Substanzen über das ganze Läppchen feststellen. Meist bleibt der mittlere Abschnitt ganz frei oder, wie das auch öfters beobachtet wird, findet sich um die Zentralvene ein schmaler Ring von Leberzellen, die mit anisotropen Fetten angefüllt sind. Dann aber bleibt zwischen peripherischem und zentralem Anteil immer eine Zone von Leberzellen übrig, in der eine geringe oder gar keine Einlagerung vorhanden ist.

Als charakteristisch für die Cholesterin-Sonnenblumenöl-Fütterung anzusehen ist eine außerordentlich starke Wucherung der Gallengänge in der periportalen Zone. Schon in den allerfrühesten Stadien sollen

Anzeichen von Epithel- und Bindegewebswucherungen zu finden sein. Infolge davon grenzen sich die einzelnen Läppchen stark voneinander ab. In späteren Stadien geben diese Lebern sogar Bilder, die an die atrophische Lebercirrhose erinnern, aber dadurch unterschieden sind, daß sich die Bindegewebsstränge an die periportale Zone halten und nicht in das Läppchen selbst hineinwuchern. Ferner sind diese Lebern immer beträchtlich größer und in ihrem Gewichte vermehrt.

Cirrhosen konnten auch bei sehr lange gefütterten Tieren nicht ständig, sondern nur ganz vereinzelt gefunden werden. Ich fand eine beginnende Bindegewebswucherung bei Nr. 3, das nur kurze Zeit gefüttert wurde, und zwar mit Oleum arachidis, und das bei der Fütterung aber keine Infiltration der Gallengangsepithelien hervorruft. In Anbetracht der Häufigkeit der spontanen Lebercirrhose der Laboratoriumskaninchen (*Ophüls*) muß man sich immer dieser Erkrankung erinnern, und es scheint nicht ganz ausgeschlossen, daß ein Teil der von den Autoren beschriebenen Leberveränderungen solche spontanen Erkrankungen waren, die durch die Fütterungen noch weiter umgebildet wurden.

Anders entwickelt sich nach *Chalatow* der Verlauf bei der Fütterung mit *Eidotter*, bei welcher Versuchsanordnung im Verhältnis zur Cholesterinölzufuhr nur geringe Mengen von Neutralfett zugeführt werden. Sind bei der Cholesterinölfütterung die Hauptveränderungen in der Randschicht, so setzen sie hier hauptsächlich zentral ein. Es werden die um die Zentralvenen liegenden Partien früh mit anisotropen Tropfen infiltriert, ohne daß sich eine vorangehende Einlagerung von isotropen Tropfen nachweisen läßt. Infolgedessen spielen sich die Wucherungsvorgänge des Bindegewebes auch hauptsächlich im Zentrum ab, von wo aus teils stärkere, teils schwächere Stränge zum Schaden der Leberzellen sich ausbreiten. Hier treten die Reparationsvorgänge durch Wucherungen der Gallengänge und Neubildung von Leberzellen gänzlich zurück. Die Zentralvene wird teils durch Bindegewezug, teils durch untergehendes Gewebe verschoben und die Läppchenbildung fast völlig zerstört.

Als Erklärung für die Verschiedenartigkeit der histologischen Bilder, abhängig von dem Lösungsmittel des Cholesterins, dienen die besonderen Untersuchungen von *Chalatow*, der von allen Fetten allein bei Sonnenblumenöl eine Infiltration der Gallengangsepithelien fand.

An Lebern, die mit Cholesterin gespeichert waren, wurde die Wirkung der anisotropen Krystalle auf die lebende Zelle von *Chalatow* genau studiert und der Schluß aus sehr eingehenden Untersuchungen gezogen, daß die ursprünglich als isotrope Tropfen angelegten und durch Sättigung mit Cholesterinestern in anisotrope Sphärokristalle umgewandelten Tropfen stark reizend auf die Zellen wirken. Diese Reizbarkeit aber ist erst erreicht, wenn die Sättigung eine gewisse Grenze

erreicht hat und der Tropfen nicht nur eine anisotrope Hülle besitzt, sondern das ganze rundliche Gebilde unter dem Polarisator aufleuchtet.

Alle die oben beschriebenen Wucherungsvorgänge wurden auf diese physikalische Reizung bezogen und den Sphärokristallen eine den Fremdkörpern ähnelnde Wirkung zugeschrieben.

An den Leberzellen ist die Infiltration mit derartigen Substanzen von besonderen Folgen begleitet. Die in den Zellen ursprünglich kleineren Tropfen, die später zu großen zusammenfließen, bringen im Gegensatz selbst zu den allergrößten isotropen Tropfen, die diese Fähigkeit nicht besitzen, die Leberzelle zum Zerfall, und hierdurch werden die Einlagerungen frei. Vor dieser Zerstörung hat die anisotrope Verfettung der peripheren Abschnitte ihren Höhepunkt erreicht. In späteren Stadien findet man eine große Menge von Zellen, die zwar den normalen Leberzellen sehr ähnlich sehen, bei näherer Betrachtung aber Unterschiede im Kern- und Protoplasmabau verraten, und nur sehr selten und dann geringe Einlagerungen von anisotropen Fetten besitzen. Es sollen dies Zellen sein, die von den wuchernden Gallengängen als Ersatz gebildet werden, aber die Funktion der normalen Leberzelle nicht vollständig ausfüllen. Das Zentrum des Läppchens enthält dann größere Mengen von „Kümchenmassen“ und freien anisotropen Krystallen und isotropen Fetten, wie auch die allerverschiedensten phagocytierenden Elemente. Endlich macht das Leberläppchen histologisch einen ungeordneten, xanthomatösen Eindruck.

Neben dieser starken Infiltration des Leberparenchyms mit anisotropen Fetten setzt bei allen Versuchsanordnungen schon sehr früh auch eine anisotrope Verfettung der Kupferschen Sternzellen ein, eine Erscheinung, die Rothschild auch bei der Cholesterinämie nach Nebennieren-Exstirpationen fand und aus der er den Schluß zieht, daß gerade diese Zellen ein wesentliches Organ für den intermediären Cholesterinstoffwechsel darstellen.

Als Beitrag für die Verschiedenartigkeit der Leberveränderungen, abhängig von dem als Lösungsmittel für das Cholesterin benutzte Öl, mögen kurz meine Befunde angeführt werden. Ich konnte bei keinem der Tiere, weder bei den mit Ol. arachidis noch bei den mit Ol. lini gefütterten Tieren auch nur die geringste Fetteinlagerung in den Gallengangsepithelien finden. Dagegen befand sich in den Leberzellen sowohl peripherisch, bei anderen auch zentral, große Mengen von isotropen und anisotropen Fetten, und auch die Kupferschen Sternzellen waren mit derartigen Substanzen stark angefüllt. Trotzdem die Gallengangsepithelien sich an dem Prozeß weder mit Einlagerungen noch mit Wucherungen beteiligten, ließen sich bei sehr lange gefütterten Tieren (vor allem bei Nr. 7) die von Chalatow näher beschriebenen neugebildeten Leberzellen mit dem schlecht farbbaren Kern und den geringen Fetteinlagerungen erkennen.

Von Interesse sind auch die Ausheilungsvorgänge an solchen Lebern nach Aufhören der Cholesterinfütterung. *Phomenko* nahm derartige Untersuchungen vor und gibt an, daß die cirrhotischen Erscheinungen in der Leber nach 2- bis 3 monatiger Fütterung noch 1 bis 1½ Monate fortschreiten sollen. Das isotrope Fett schwindet schnell, das anisotrope langsamer, endlich nach 6 Monaten erfährt das gewucherte Bindegewebe eine Rückbildung. Trotzdem hat die Leber aber ihre Struktur verändert. Die Lobuli sind ungleich groß, die Zentralvene ist nach der Peripherie verschoben, der radiale Charakter des Läppchens verloren. Die Leberzellen, größtenteils neugebildet, ähneln morphologisch den normalen, unterscheiden sich aber von ihnen durch den matt färbbaren Kern und das sehr feinfaserige Protoplasma.

Bei der vielfach vertretenen Auffassung, daß der hohe Cholesteringehalt im menschlichen Blute ätiologisch für die Entstehung der Gallensteine von Bedeutung sei, waren die Ergebnisse derjenigen Autoren von Interesse, die bei ihren Versuchstieren Konkremente in der Gallenblase fanden.

Chatalow konnte bei seinen Kaninchen einige Male in der Gallenblase feste Substanzen, und zwar feinkörnige, sandartige Gebilde nachweisen, die sich mikroskopisch teils aus Cholesterinplättchen, teils aus garbenähnlichen, teils aus flüssigen Sphärokristallen zusammensetzten und die er als ausgefallenes Cholesterin erklärt, das im Überfluß sezerniert ist.

Die einzigen Versuche, deren Ergebnis die Erzeugung von echten Gallensteinen ist, stammen von *Dewey*, die nach einer allerdings ganz anderen Versuchsanordnung, indem sie eine kolloidale Cholesterinlösung intravenös oder intraperitoneal injizierte, Konkremente in den Gallenblasen mehrerer Tiere fand, die einen Durchmesser bis zu 3 mm besaßen, Cholesterin, Kalk und Pigment in konzentrischer Schichtung aufwiesen und im Zentrum keine Bakterien enthielten. Überhaupt waren in der Gallenblase weder histologisch noch bakteriologisch irgendwelche Anzeichen einer Entzündung vorhanden.

8. Milz, Lymphdrüsen, Knochenmark.

Die Ablagerungen der Cholesterinester in den unten beschriebenen Organen sind ein wesentlicher Beitrag zur Kenntnis des reticuloendothelialen Stoffwechselapparates, dessen Fähigkeit, artfremde Stoffe zu speichern, besonders mit der Methode der intravitalen Färbung gekennzeichnet wurde. Eine ganz ähnliche Erscheinung bieten die Versuche mit Cholesterinfütterung, da hier besonders die Elemente, die vital Farbstoffe aufnehmen, auch massenhaft Einlagerungen anisotroper Krystalle erkennen lassen.

Die Hauptlokalisierungen derartiger Ablagerungen in der Milz fand *Anitschkow* in der Pulpa. Es lassen sich deutlich zwei Bezirke erkennen. Innerhalb der Sinus

finden sich bei fortgeschrittenen Fällen große, frei im Räume schwimmende Zellen mit reichlich feinkörnigem, anisotropem Fett und teilweise exzentrischem Kern. Ein großer Teil von ihnen ist miteinander verschmolzen und bildet so Riesenzellen, ein Bild, das an die Gauchersche Splenomegalie¹⁾ erinnert! Aber auch in den die Sinus auskleidenden Zellen werden derartige Einlagerungen in großer Menge gefunden, infolgedessen diese Zellen stark aufgequollen sind und nach Extraktion des Fettes ein schaumiges Protoplasma aufweisen. Ein Teil der frei schwimmenden Zellen enthält größere Fetttropfen, manchmal auch Blutpigmente und meist schon vorgesetztere Degenerationserscheinungen am Kern. Von ihnen lassen sich alle Übergänge zu den Endothelien selber finden, woraus *Anitschkow* den Schluß zieht, daß es sich um losgelöste Endothelien handelt.

Die zwischen den Sinus liegende Schicht, die aus Reticulumzellen besteht, zeigt ähnliche Bilder wie die Zellen innerhalb der Sinus; sie sind reichlich mit anisotropem Fett beladen und zeigen, wenn auch nicht so häufig wie in den Sinus, Zellverschmelzungen und daher riesenzellähnliche Bildungen. *Anitschkow* glaubt, daß dieser Schicht die Fette auch von den Endothelzellen zugeführt werden.

Chalatow wendet sich gegen diese Auffassung. Bei seinen Befunden war überhaupt keine Fettablagerung in den Endothelzellen zu finden, sondern nur in den Reticulum- und den in den Sinus frei schwimmenden Zellen. Daher lassen sich nach ihm die letzteren auch nicht von den Endothelzellen ableiten, sondern stammen von den Reticulumzellen, die in ihrer Eigenschaft als histiogene Amöbozyten in die Sinus hineingewandert sind.

Ich konnte bei allen längere Zeit gefütterten Tieren mit Sicherheit anisotrope Fetttropfen in länglichen, die Sinus auskleidenden Endothelzellen beobachten, in denen außerdem noch reichlich braunes Pigment, das z. T. die Eisenreaktion gab, sich nachweisen ließ. Das Auftreten des Hämosiderins ist mit der oben beschriebenen Anämie in Zusammenhang zu bringen.

Im übrigen zeigen derartige Milzen eine myeloische Umwandlung, indem einzelne unreife Leukocyten mit basophilen Granulationen gefunden werden.

In den übrigen Milzabschnitten sind die Veränderungen von untergeordneter Bedeutung. Die in den Trabekeln und innerhalb der Follikel laufenden kleinen Gefäßchen zeigen in der Innenwand sehr früh schon eine reichliche Einlagerung einer anisotropen Substanz, die sich nicht in Krystallform ablagert, sondern ringförmig homogen aufleuchtet und sich mit Fettfarbstoffen färbt.

Die Follikel nehmen an dem Infiltrationsprozeß nicht teil, nur ab und zu findet man fetthaltige Reticulumzellen in ihnen. Die Trabekel scheinen sich zu verdicken, sowohl durch Einwanderung von Amöbozyten als auch durch eine Vermehrung der Bindegewebeelemente. Dadurch erhält die Milz eine festere und zähre Beschaffenheit. Bei der letzteren, bisher noch ungeklärten Erscheinung muß man daran denken, daß sich durch die Hypertonie leicht vasculäre Störungen einstellen können, in deren Verlauf sich eine Stauungsmilz entwickelt.

¹⁾ Auch wenn die Einlagerungen bei letzterer nicht aus Lipoiden bestehen.

Die beschriebenen Veränderungen an der Milz setzen weder früh ein noch sind sie regelmäßig vorhanden. Es lässt sich manchmal an sehr lange gefütterten Tieren nur sehr wenig Lipoidinfiltration in der Milz nachweisen (*Chalatow*), einer Erscheinung, die mir auch bei meinem Tiermaterial auffiel.

Früher, stärker und ständiger dagegen (*Anitschkow*) sind die Fett-einlagerungen am Knochenmark. *Zinserling* fand eine geringe Menge sogar schon wenige Stunden nach einer einmaligen Cholesterinöl-fütterung.

Das Fett wird im Verlaufe der Fütterungsversuche von den periendothelialen Reticulumzellen aufgenommen, die bei diesem Vorgange anschwellen und Bilder geben, die denen in der Milz ganz analog sind. Die Entscheidung, ob hier auch die Endothelzellen sich an diesem Prozeß beteiligen, konnte nicht gefällt werden.

Anitschkow untersuchte die Lymphknoten der Radix mesenterii und fand ebenfalls derartige aufgetriebene Zellen mit Fett- und Pigmentablagerungen. Auch hier beobachtete er myelide Elemente.

9. Auge.

Als ein Anzeichen und Gradmesser der oben beschriebenen Blutveränderungen an den mit Cholesterinöl gefütterten Tieren schildert *Versé* eine Veränderung an der Cornea, die dem Arcus senilis oder Gerontoxon des Menschen sehr ähnlich ist. Zu einer Zeit, wenn mit bloßem Auge am Serum noch keine Trübung bemerkbar ist, lässt sich schon mikroskopisch eine Ablagerung von anisotropen Fetten zwischen den Cornealamellen nachweisen, meistens am oberen äußeren Cornearande etwas von der Scleraleidfalzung entfernt. Im Laufe der Fütterung wird diese stärker und ist etwa nach einem Monat, wenn auch das Serum sich zu trüben anfängt, makroskopisch sichtbar. Die Ablagerungen befinden sich dann aber nicht mehr allein zwischen den Lamellen, sondern werden auch von den Hornhautkörperchen selbst aufgenommen.

Auch an anderen Teilen des Augapfels werden Ablagerungen von Sphärokristallen gefunden. Am frühesten im Pigmentepithel der Retina und in den Ciliarfortsätzen der Iris. In der Iris selbst quellen und verfetten die Stromazellen, und es bilden sich hier Veränderungen, die an die weiter unten beschriebenen Haut-xanthome erinnern. Hier bleiben aber die Pigmentzellen von diesem Vorgange unberührt. Von der Chorioidea werden die zur Sclera hin gelegenen Schichten und in der Sclera selbst die um die perforierenden Gefäße liegenden Teile infiltriert. Auch die Flüssigkeiten sind „lipoidös“ verändert.

Nach meinen Beobachtungen ist der Arcus lipoides der Kaninchen keine ganz konstante Erscheinung. Ich beobachtete ihn bei allen Weibchen, auch bei Nr. 1, das noch nicht ganz einen Monat gefüttert wurde. Bei den Männchen war das Auftreten dieser Erscheinung viel inkonstanter, und mit bloßem Auge war es bloß bei Nr. 6 mit Sicherheit erkennbar. Die Veränderungen am inneren Auge dagegen waren bei Weibchen und Männchen gleichartig und gleich stark. Worauf diese Verschiedenheiten zwischen den Geschlechtern beruhen, ist nicht anzugeben.

Bei den Kaninchen mit einem Arcus war es sehr auffallend, daß dieser an beiden Augen in seiner Stärke sehr verschieden war. Während sich z. B. bei Nr. 7 am linken Auge von oben her die Trübung fast bis über die Pupille heruntersenkte und der untere Abschnitt ebenfalls über 3 mm stark war, waren die Trübungen am rechten Auge ganz bedeutend geringer.

Der Arcus der Kaninchen umgibt nicht als ein gleichmäßiger Ring das ganze Auge. Von den vier Seiten rücken die Trübungen sickelartig nach dem Innern zu, und bei schweren Fällen sieht es aus, als ob mehrere Trübungswellen sich vordrängen, indem Kreise stärkerer mit Kreisen schwächerer Trübung sich abwechseln. Bei Kaninchen Nr. 7 konnten 5 solcher Kreise am oberen Quadranten des linken Auges beobachtet werden.

Eine sehr interessante Erscheinung ließ sich bei Kan. 7 feststellen. Nach etwa 2 monatiger Fütterungsdauer mußte wegen äußerer Umstände die Fütterung 12 Tage unterbrochen werden. Am Ende dieser Zeit hatte sich auf beiden Augen der Arcus, der schon sehr deutlich sichtbar war, so stark zurückgebildet, daß er nunmehr nur bei sehr genauer Untersuchung noch kenntlich war. Es scheint demnach, daß der Arcus wenigstens in seinen Anfangsstadien noch weitgehend der Rückbildung fähig ist. Ob dies allerdings auch nach längerer Fütterungszeit noch zu beobachten ist, ist fraglich, da dann schon die Struktur der betreffenden Cornea-Teile verändert ist¹⁾.

10. Haut und Unterhaut.

Nach meinen Beobachtungen verloren die Tiere nach längerer Fütterungszeit ihr Fell. Der Defekt setzte meist nach 3—4 Monaten am Schwanz ein, und bald machte die ganze Gegend der hinteren Extremitäten einen struppigen Eindruck. Im Laufe mehrerer Monate setzte sich dieser Vorgang auch auf die anderen Stellen fort, so daß das ganze Tier bei längerer Fütterungsdauer äußerlich sehr kläglich aussah. Kaninchen Nr. 7 hatte am Ende der Fütterungsperiode mehrere völlig kahle Stellen, während an den übrigen Partien nur ganz dünne Flaumhaare vorhanden waren.

Auf die mikroskopischen Veränderungen des Unterhautzellgewebes bei diesen Tieren weist *Anitschkow* hin. Bei Reizungen irgendwelcher Art (infektiöse und aseptische Entzündungen, Narben nach Operationen usw.) bilden sich Anhäufungen von lipoidhaltigen Zellen, die den Eindruck von Xanthelasmen machen. Schon kurze Zeit nach dem Einsetzen des Reizes wird eine große Zahl von Zellen mit vakuolisiertem Protoplasma gefunden, die reichliche Mengen von anisotropem Fett gespeichert haben, eine Zellart, die mit den oben erwähnten Pseudo-xanthomzellen identisch ist. Die Größe und Menge dieser Zellen soll

¹⁾ S. Anm. S. 40.

abhängig sein von der Stärke des Reizes und der Dauer der Fütterung. Ist die Fütterungsdauer schon sehr lange, die Infiltrationen der anderen Organe schon sehr fortgeschritten, so treten diffus im ganzen Bindegewebe derartige vereinzelte Xanthomzellen auf, eine Erscheinung, die sich nicht nur auf die Subcutis beschränkt, sondern auch auf das Interstitium der verschiedensten Organe erstreckt. Ich fand bei lange gefütterten Tieren knötchenförmige Anhäufungen solcher Makrophagen an Stellen, die jedenfalls nur sehr geringer Reizung ausgesetzt waren, wie z. B. die Mamillen schwangerer und nicht schwangerer Weibchen. An den Ohren, die durch häufigeres Blutentnehmen geringen Reizungen ausgesetzt waren, zeigten diese Erscheinungen ein reichlicheres Auftreten.

11. Ovarien und Hoden.

Über Veränderungen der interstitiellen Drüse der Ovarien bei Cholesterinfütterung besitze ich kein genügend einwandfreies Material. Der größte Teil meiner gefütterten Weibchen wurde geschwängert und damit auf eine Untersuchung der Ovarien von vornherein verzichtet.

Weltmann und *Biaach* beschrieben die Ovarien ihrer gefütterten Kaninchen. Sie fanden massenhaft anisotrope Fette in der interstitiellen Drüse, die Zellen waren außerordentlich groß und sahen denen des Corpus luteum sehr ähnlich. Strukturveränderungen wie in der Nebenniere konnten nicht gefunden werden.

Das Verhalten der Hoden bei experimenteller Cholesterinämie wurde bisher nicht untersucht. Mein Untersuchungsmaterial beschränkt sich auf vier Männchen, von denen eines (Nr. 2) einige Tage vor dem Tode einen krankhaften Eindruck machte. Dazu kommen drei Hoden von Meerschweinchen, welche aber, da bei der Sektion schwere Infektionen festgestellt wurden, nur mit Vorsicht bewertet werden können.

Ich fand bei keinem der von mir untersuchten Hoden irgendwelche Veränderungen am generativen Anteil. Bei allen Männchen war rege Spermiogenese zu beobachten. Von Interesse war die Frage, ob sich stärkere Speicherungen von Cholesterinestern im interstitiellen Anteil nachweisen lassen. Bei allen Tieren, mit Ausnahme von Nr. 6, ließen sich aber nicht die geringsten Abweichungen vom normalen Fettgehalt der *Leydigischen* Zellen beobachten.

Bei Kaninchen Nr. 6 schien die Zahl der doppeltbrechenden Fette etwas vermehrt zu sein, dabei waren die *Leydigischen* Zellen kaum reichlicher, an Umfang aber scheinbar etwas größer. Da es sich unter 7 Tieren um eine einzelne Beobachtung handelt, so ist es mir nicht möglich, weitgehende Schlüsse daraus zu ziehen.

Trotzdem in vielen anderen Organen sehr reichliche Lipoideinlagerungen zu finden waren, scheinen sich die Hoden an diesem Prozeß nur in sehr geringem Maße zu beteiligen. Diese Tatsache stimmt mit den Beobachtungen *Loewenthal's* überein, der nach Nebennierenexstirpation trotz des ansteigenden Cholesteringehaltes im Blute eine Abnahme des Cholesterins im Hoden fand und der daraus folgerte, daß

die *Leydig'schen Zwischenzellen* nicht zum reticulo-endothelialen Stoffwechselapparat gehören, da sie kein Speicherungsvermögen für Cholesterinester aufweisen.

12. Niere.

Bei einer derartigen Allgemeinerkrankung der Tiere, wie sie bisher gezeichnet werden konnte, wurde auf das Verhalten und die pathologischen Veränderungen der Niere immer besonderer Wert in der Untersuchung gelegt. Es war naheliegend, als man auf die Hypertonie aufmerksam wurde, an eine vasculäre Schrumpfniere zu denken, allein *Schmidtmann*, die sich mit der Blutdruckerhöhung der Tiere besonders beschäftigte, konnte ebensowenig wie frühere Untersucher Nierenveränderungen feststellen, mit denen die Entstehung der Blutdruckerhöhung hinreichend erklärt werden könnte. Wie in den anderen Organen zeigte auch hier das Interstitium eine mäßige Anreicherung mit Fetten in einer Weise, wie sie überhaupt im ganzen Bindegewebe des Organismus gefunden wurde. Sowohl der Gefäßapparat als auch die Epithelien der Niere zeigten keinerlei Einlagerungen oder sonstige Veränderungen. Eine Untersuchung des Rest-N im Blute ergab keine Abweichung von der Norm.

Bei einer Kombination von Cholesterinfütterung mit Uranvergiftung traten nach den Angaben von *Genek* im Urin anisotrope Fette auf. Es wurde angenommen, daß die Uranvergiftung imstande sei, die Niere für das im Überschuß im Blute vorhandene Cholesterin durchlässig zu machen.

Als einziger beschrieb *Bailey* Veränderungen an Nieren im Verlaufe von Cholesterinöl-fütterungen: an der Grenze zwischen Rinde und Mark waren radiär gestellte, weiße Streifen, die mikroskopisch sich als anisotropes Fett erwiesen, und zu jedem Streifen gehörig eine kleine Einziehung der Rinde, derart, daß die Oberfläche den Eindruck einer narbigen Schrumpfniere machte. Das Fett lag hauptsächlich in den Endothelien der Lymph- und Blutcapillaren, die Arterien selbst aber waren bis auf einen Fall von allen Einlagerungen frei. Er glaubt, daß diese Befunde nicht in das Bild der Cholesterinkrankheit der Kaninchen hineingehören, sondern daß noch eine hinzukommende Schädigung diesen Prozeß hervorgerufen habe.

Ich untersuchte bei meinen Tieren längere Zeit hindurch den Urin auf Eiweiß, Zucker und Sediment. Während bei den beiden Kaninchen Nr. 3 und 4, die mit einer Lösung von Cholesterin in ganz reinem Ol. arachidis gefüttert wurden, sich gar keine Befunde erheben ließen, die an eine Nierenschädigung denken ließen — eine Annahme, die durch die spätere Sektion bestätigt wurde —, ließen sich bei den mit Ol. lini gefütterten Tieren (mit Ausnahme von Nr. 1) nach längerer Versuchsdauer im Harnsediment Sphärokristalle nachweisen, die teils isoliert, teils an Zellen gebunden zu sein schienen. Da im Kaninchenurin bei Pflanzenkost meist reichlich kohlensaurer Kalk ausgeschieden wird, dessen optisches Verhalten den Lipoiden sehr ähnlich sein kann, so wurde zur Untersuchung der frische, fast immer alkalische Urin angesäuert. Es wurde eine Methode ausgearbeitet, das fetthaltige Sediment einzubetten, zu schneiden und zu färben¹⁾. Es ließ sich dabei in diesen

¹⁾ Technik: Das von einer größeren Menge Urin (etwa 100 g) hergestellte Sediment wird etwa 5 mal mit einer 20 proz. Kochsalzlösung ausgewaschen. Als Fixations-

Schnitten erkennen, daß ein geringer Teil der Tropfen an Zellen und Zellkonglomerate gebunden war, deren Kern nur schlecht färbbar war und erst nach Extraktion des Fettes überhaupt sichtbar wurde. Diese Fetttropfen färbten sich z. T. mit Nilblausulfat schmutzig rosa und gaben Doppelbrechung z. T. waren sie intensiv blau, z. T. rot. Die blauen und roten Tropfen leuchteten unter dem Polarisator nicht auf.

Die Eiweißausscheidung war sehr wechselnd. In unregelmäßigen Zeitabständen ließen sich bei allen Tieren, bei denen auch Lipoide gefunden wurden, leichte Mengen von Albumen nachweisen. Bei Beginn der Lipoidurie aber war der Urin von Eiweiß noch frei. Auf eine Funktionsprüfung der Niere auf Kochsalz, Stickstoff und Wasser verzichtete ich, da mir kein genügendes Material zur Nachprüfung am normalen Tier zur Verfügung stand. Die Blutuntersuchungen auf Rest-N und Kochsalz, die Herr Prof. Jacoby in dankenswerter Weise an Nr. 6 und 7 ausführte, ergaben für das Kaninchen normale Werte.

Die Ausscheidung von Lipoiden, z. T. gebunden an Zellelemente, auch ohne die für den Menschen typischen Zylinder, ließ auf eine anatomische Schädigung der Nieren schließen. Mit Ausnahme von Kaninchen Nr. 1—4, die nur kurze Zeit gefüttert wurden, ergab sich mit verschiedenen Abstufungen folgendes Bild bei der Sektion:

Die Nieren von Nr. 5 und 7 haben ihre normale Größe und Form. Durch die leicht ablösbare Kapsel hindurch lassen sich vielfache kleine, unregelmäßig begrenzte Einziehungen der Oberfläche wahrnehmen.

mittel wird auf das Sediment eine 10proz. Formalinlösung gegossen, das Sediment aufgerührt und die Lösung $1\frac{1}{2}$ Stunden in Wirkung gehalten. Danach wird zentrifugiert, das Formalin abgegossen und mit Wasser mehrere Male ausgewaschen. Zum Schluß wird das Wasser abgegossen, die im Sediment sich befindliche Flüssigkeit noch zum Teil mit einem Fließpapierstreifen abgezogen, aber noch so viel Feuchtigkeit gelassen, daß das Sediment nicht völlig zusammenbäckt. In das Sedimentglas werden darauf kleine Gelatinestückchen zugeführt, deren Herstellung folgendermaßen ist: 5 g Gelatine werden mit 5 ccm 1 proz. Carbolsäurelösung bei 37° einige Stunden in Quellung und Lösung gebracht. Nach dem Abkühlen wird die fast feste Masse in Würfel von 2 mm Seitenlänge geschnitten. Man setzt schätzungsweise so viel Gelatinestückchen zu dem nicht ganz trockenen Sediment, als das Volumen des Sedimentes selbst beträgt. Die Stückchen werden mit dem Sediment gut vermengt und das Zentrifugengläschen 3 Stunden im Thermostaten bei 37° gehalten. Nach der Abkühlung läßt sich unter Zusatz von Formalinlösung der kleine Gelatinepfropf aus dem Zentrifugengläschen gut mit der Nadel auslösen. Der Pfropf wird darauf in kleine Scheiben geschnitten (um eine langdauernde Fixierung zu vermeiden) und 3 Stunden in Formalin fixiert. Die dünnen Scheiben werden auf dem Gefriermikrotom geschnitten und die Präparate nach den bekannten Methoden der Gelatinefärbung bearbeitet. Diese auch an pathologischen menschlichen Harnsedimenten angewandte Methode erhielt alle Arten von Zylindern gut und konservierte auch die doppelbrechenden Fette, die nach kurzer Erwärmung in typischer Struktur aufleuchteten. Ich behalte mir vor, über die näheren Resultate dieser Art der Dauerkonserverung von Harnsedimenten demnächst näher zu berichten.

Die Größe dieser Einziehungen schwankt an derselben Niere von Stecknadelkopf- bis Streichholzkopfgröße; die Einziehungen selbst haben eine sehr vielgestaltige, teils rundliche, teils in kleine Ausläufer sich ausbreitende Form. Auf dem Durchschnitt sind an der Mark-Rinden-grenze eine große Anzahl fächerartig gestellter, weißgelblicher Streifen von 3—4 mm Länge und verschiedener Breite teils in das Mark, teils in die Rinde hineinragend, letzteres ist aber nur in den unmittelbar dem Marke anliegenden Teilen befallen. Trotzdem die äußere Zone der Rinde frei ist, läßt sich schon makroskopisch sehen, daß zu jeder Einziehung in der Rinde ein weißer Streifen an der Rinden-Markgrenze gehört. Die Rinde scheint nicht verschmälert, auch am übrigen Mark lassen sich mit bloßem Auge keine Veränderungen nachweisen.

Die mikroskopische Untersuchung zeigt folgendes Bild:

Beim Polarisieren leuchten die weißen Streifen an der Rinden-Markgrenze intensiv auf. Die mittlere Vergrößerung löst diese leuchtenden Herde in unzählige Sphärokristalle aller Art auf; teils bestehen sie aus Tropfen, von denen nur die Hülle doppeltbrechend ist, teils haben sie auch doppeltbrechende Zentra, die überwiegende Zahl aber leuchtet im ganzen auf. Im Innern einiger Streifen liegt eine Reihe langer, nadelförmiger Krystalle, an einigen Stellen bilden sie sogar den Hauptanteil aller aufleuchtenden Substanzen. Außerhalb dieser Herde ist fast im ganzen Nierenstroma zerstreut eine große Zahl von Sphärokristallen zu erblicken, eine Erscheinung, die auch an den Nieren von denjenigen Tieren gefunden wurde, die außerdem keinerlei Veränderungen aufzuweisen hatten.

Die unter dem Polarisator aufleuchtenden Herde, die bei der Sudanfärbung eine derartige Fettanhäufung erkennen lassen, daß feinere Strukturverhältnisse nicht zu ersehen sind, lassen nach Extraktion der Fette ein Bild entstehen, das an xanthomartige Bildungen außerordentlich erinnert: dicht aneinandergedrängt liegen hier große Zellen mit rundem, bläschenförmigem Kern, der dem der Epithelien der geraden Kanälchen ähnelt und großem, sehr vakuolisiertem Protoplasma. Diese Herde lassen sich von der Umgebung scharf abgrenzen. Zwischen den beschriebenen Pseudoxanthomzellen ziehen vereinzelt feine blutführende Capillaren mit wohl erhaltenen, nicht verfetteten Endothelien. In diesen Herden liegen teilweise Reste von stark verfetteten, komprimierten Tubulusepithelien, deren Fett zum Teil Doppelbrechung gibt.

Zu den inneren Nierenpartien hin sind diese Herde besonders scharf abgegrenzt. Zur Rinde hin setzen sich diese Partien teilweise deutlich in ein feines Bindegewebe fort, eine Schicht, die zur Oberfläche hin breiter wird, mit Rundzellen stark infiltriert ist und die Oberfläche selbst einzieht. Innerhalb dieser Narben ist der Kapselraum der Glomeruli erweitert, die Glomeruli selbst komprimiert. Weder in der Kapsel noch in den Endothelzellen läßt sich mit Sicherheit Fett nachweisen. Die wenigen Tubuli innerhalb der Narbe sind entweder zusammengedrückt, das Lumen dann kaum sichtbar, oder sie sind stark erweitert und das Epithel abgeflacht. Nur die Schaltstücke sind wohlerhalten.

Außerhalb der Narben zeigen die Glomeruli nirgends Veränderungen.

Das Epithel der Harnkanälchen zeigt außerhalb der Xanthomherde nur in bestimmten Lokalisationen Schädigungen. Äußerste Rinde und innerstes Mark haben überall gut erhaltenes Epithel, nur an den dem Mark zugekehrten Rindenabschnitten finden sich in den Kanälchen mit relativ flachem Epithel und großem, gut erhaltenem, die ganze Zellhöhe ausfüllendem Kern reichliche, zum Teil größere,

meist aber feine Tropfen, die keine Doppelbrechung geben, sich mit Sudan rot und mit Nilblausulfat lila färben. In vielen dieser Tubuli und ebenso in einer großen Reihe derjenigen im Marke sind hyaline Zylinder sichtbar.

An den Gefäßen lassen sich nirgends stärkere Veränderungen erkennen. Auch an Serienschnitten, die durch derartige Narbengebiete gelegt wurden, ließen sich nicht die geringsten Anzeichen einer Atheromatose oder sonstiger Prozesse, die das Lumen etwa verengern könnten, sehen. Nur an einzelnen mittleren Arterien bei Nr. 7 war eine herdförmige Verfettung zwischen den Muskelfasern der Media.

Das Stroma war, wie oben schon beschrieben, mäßig mit doppelbrechenden Lipoiden infiltriert. Außerdem fanden sich hier vereinzelt herdförmige Anhäufungen von Rundzellen mit hauptsächlichster Lokalisation in der inneren Rindenschicht.

Zwei Tiere boten ein anderes Bild wie die vorher beschriebenen.

Bei Nr. 6 zeigte die Nierenoberfläche keine Einziehungen, dagegen vereinzelte kleine weißgelbe Pünktchen von Stecknadelkopfgröße. Wenn man einen Schnitt durch eine solche Stelle senkrecht zur Oberfläche legte, so zeigte es sich, daß diese Stellen an der Oberfläche das Ende eines weißlichgelben Streifens darstellte, der schmäler und nicht so leuchtend hell war wie in den oben beschriebenen Nieren und der sich aber ebenfalls bis in das Mark hinein fortsetzte. Auch hier ließ sich im übrigen an der Struktur keine Veränderung ersehen.

Auch mikroskopisch ist das Bild ein anderes. Die weißen Streifen bestehen aus einem feinfaserigen Bindegewebe, das mit Rundzellen reichlich infiltriert ist und das sich von der Oberfläche bis weit in das Mark hinein erstreckt. An der Markrindengrenze ist dieser Streifen etwas breiter, und hier enthalten einzelne längliche Zellelemente mäßige Mengen von doppelbrechendem und nicht doppelbrechendem Fett. In der Rinde sind die Glomeruli innerhalb der Narbe ebenso wie bei Nr. 5 und 7 komprimiert, liegen aber in einem sehr erweiterten Kapselraum. Die Tubuli sind mit Ausnahme einiger Schaltstücke innerhalb der ganzen Narbe stark zusammengedrückt, das Protoplasma zum Teil stark geschwollen, der Kern oft nicht sichtbar. Auch in diesem Falle ist an den Gefäßen keinerlei Veränderung zu sehen. In den intakten Tubuli des Markes liegen viel hyaline Zylinder.

Kaninchen Nr. 2, das noch sehr jung war und die Fütterung schlecht vertragen hatte, bot in der Niere ein Bild, das als Übergang zwischen den beiden geschilderten Typen zu betrachten ist. Hier waren makroskopisch wenige, aber sehr deutliche Einziehungen der Rinde vorhanden, von denen aus sich ebenfalls ein feiner Bindegewebstreifen bis in das Mark fortsetzte. Dieses Bindegewebe hatte an der Markrindengrenze häufige Einlagerungen von doppelbrechendem und nicht doppelbrechendem Fett. Auch hier war die Verfettung der Übergangsabschnitte etwas reichlicher als bei Nr. 6.

Die Erklärung dieser Nierenbefunde ist mit großen Schwierigkeiten verbunden. Jedenfalls haben die bei den Tieren gefundenen Nierenveränderungen keine histologischen Analogien zu Befunden beim Menschen. Es schien mir daher von Nutzen, mich in der experimentellen und spontanen Nierenpathologie der Kaninchen umzusehen, um eine Erklärung dieser sonderbaren Narbenbildungen zu finden.

Über die spontanen Nierenerkrankungen fand ich in der Literatur nur die Angaben von *Ophüls*, der bei seinem Laboratoriumsmaterial außerordentlich häufig (20%) eine sog. spontane Kaninchennephritis fand¹⁾. Leider sind bei seinen Mitteilungen keine genauen histologischen Details angeführt. Nach seiner Beschreibung haben diese Nieren an der Oberfläche kleine Einziehungen, von denen sich ein feines, mit Rundzellen infiltriertes Bindegewebe bis in die Papille hinein erstreckt. Häufig sah er Degenerationen der Tubulusepithelien, aber niemals Glomerulus- oder Gefäßveränderungen.

Teils aus eigenem Besitz, teils durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. *M. Jacoby* bin ich in der Lage gewesen, selbst 3 derartige Fälle von „spontaner Kaninchennephritis“ zu untersuchen. Das erste Tier, ein voll ausgewachsenes Männchen, hatte auf der Nierenoberfläche Einziehungen, die den Nieren mit Cholesterinöl gefütterter Tiere völlig identisch waren. Von diesen Einziehungen zogen Bindegewebstreifen bis in das Markgewebe. Diese hatten an der Markrindengrenze ihre stärkste Breite und bestanden hier aus einem sehr kernarmen Gewebe, in dem nur noch Spuren untergegangener Epithelien aufzufinden waren. In der Rinde bestand dagegen die Narbe aus einem sehr feinen Bindegewebe mit massenhafter Rundzelleninfiltration. Die Glomeruli waren komprimiert und lagen in einem sehr erweiterten Kapselraum. Die Hauptstücke sind hier völlig zusammengefallen oder sehr erweitert und mit einem abgeflachten Epithel ausgekleidet. Die Schaltstücke sind wohlerhalten und stellen in diesem Narbenbezirk fast den einzigen intakten Bestandteil des tubulären Nierengewebes dar. In der Rinde sind außerdem an den Glomeruli keine Veränderungen zu sehen, die Tubuli sind bis auf die Schleifen intakt, deren Epithel z. T. stark gequollen und abgeschilfert, z. T. sehr trübe ist. In der Niere sind keinerlei Verfettungen nachzuweisen.

Die beiden anderen Nieren von 2 ganz jungen, spontan gestorbenen Tieren zeigten ähnliche aber weniger ausgesprochene Veränderungen. Hier waren weniger und kleinere Narben, aber das an der Markrindengrenze befindliche Bindegewebe war kernreicher und mit Rundzellen infiltriert. Die Epithelien der Schleifen waren gequollen und trübe, und in der Narbe selbst waren die Glomeruli in einem weiten Kapselraum komprimiert. Die Hauptstücke sind in der Rindenarbe erweitert, das Epithel abgeflacht, nur die Schaltstücke haben ihre normale Struktur erhalten. Auch an diesen Nieren können außerhalb der Narben keine Gefäß- oder Glomerulusschädigungen festgestellt werden.

Diese zum Verständnis der bei Cholesterinfütterung gefundenen

¹⁾ Auch *M. Schmidtmann* (dies. Arch. 237, S. 19) erwähnt, daß bei Kaninchen „nicht ganz selten“ Glomerulusveränderungen von selbst vorkommen, wie sie in einigen ihrer Fütterungsversuche fand.

Nieren kurz angeführten Befunde von „spontaner Kaninchennephritis“ ergeben vielleicht die Möglichkeit, sich ein Bild über das Zustandekommen ersterer zu machen.

Nach den Mitteilungen der Literatur und nach meinen eigenen Befunden (ich hatte innerhalb des letzten Jahres Gelegenheit, ein größeres Material von Kaninchennieren zu untersuchen) kommen vasculäre Nierenveränderungen oder solche durch primäre Glomerulusveränderungen nicht vor. Die von *Ophüls* und mir angeführten spontanen Nierenveränderungen haben anscheinend überhaupt keine Analogie zu menschlichen Nierenerkrankungen. Besonders auffallend aber ist deren Ähnlichkeit im histologischen Bilde, abgesehen von den Xanthomherden mit den durch Cholesterinölfütterung hervorgerufenen Prozessen. Die hauptsächliche Beteiligung der Rindenmarkgrenze, die Erweiterung der Kapselräume mit Schrumpfung der Glomeruli, das Kollabieren oder die Erweiterung der Hauptstücke und das Intaktbleiben der Schaltstücke innerhalb der Narben sprechen dafür, daß hier ein ähnlicher Prozeß vorliegt.

Ein fast gleiches Bild wie bei der „spontanen Nephritis“ beschreibt *Suzuki* bei der sog. Uranschrumpfniere, allein mit dem Unterschied, daß hier die Veränderungen an den Übergangsepithelien ungleich schwerer sind und zu Verkalkungen neigen. Nach seiner Beschreibung handelt es sich bei dieser Vergiftung um eine primäre Schädigung der Übergangsstücke, die durch irgendwelche Prozesse (Zylinderbildung?) den Weg für die aus den oberen Nierenpartien sezernierte Flüssigkeit verlegt. Dadurch bilden sich lokale hydronephrotische Schrumpfungsherde.

Auf einen ähnlichen oder gar denselben Prozeß lassen sich die Veränderungen der von mir untersuchten Nieren zurückführen. Auch hier handelt es sich anscheinend um eine primäre Schädigung der distalen Abschnitte der Hauptstücke, die durch ihre Unwegsamkeit einen sekundären Schrumpfungsprozeß hervorgerufen haben. Als wahrscheinlich kann angenommen werden, daß die Ursache in schädlichen Beimengungen zum Öl sowohl bei *Bailey* als auch bei meinem Ol. lini zu suchen sei, die speziell schädigend auf die Hauptstücke analog der chronischen Uranvergiftung gewirkt haben¹⁾. Nicht erklärt ist bisher die an der Markrindengrenze befindliche Xanthomatose. Schon wegen ihres außerordentlichen Cholesteringehaltes muß man sie mit der Cholesterinzufuhr direkt in Zusammenhang bringen. Mir scheint, daß dieselbe einen sekundären Prozeß darstellt, indem hier das neugebildete Bindegewebe xanthomatös entartet ist, ebenso wie *Anitschkow* durch beliebige Reize an der Unterhaut von Kaninchen, die mit Cholesterin gefüttert wurden, derartige Bildungen hervorgerufen hatte. Weshalb

¹⁾ Ob die sog. „spontane Kaninchennephritis“ der Laboratoriumstiere ebenfalls auf einer Intoxikation beruht, kann hier nicht erörtert werden.

die Xanthomatose in den Rindennarben so ungleich geringer ist als an der Markrindengrenze, mag daher kommen, daß gerade die Hauptstücke in den tiefen Rindenschichten zuerst und am schwersten befallen sind.

13. Der Einfluß der Cholesterinfütterung auf Placenta und Foetus.

Im Laufe der Fütterungen wurde ein Teil der Kaninchen und Meerschweinchen geschwängert (Kaninchen Nr. 7, Meerschweinchen Nr. 3). Kaninchen Nr. 1 wurde nur während der 30 tägigen Tragezeit gefüttert. Ich stellte mir die Frage, ob der hohe Blutcholesteringehalt der Mutter einen Einfluß auf die Bildung des Foetus habe, und ob überhaupt eine überschüssige Menge von Cholesterin die Placenta passieren kann¹⁾. Nach Angaben von *Hermann* und *Neumann* ist der Cholesterinspiegel im Blute menschlicher Neugeborener erheblich unter dem physiologisch erhöhten der Mutter.

Es zeigte sich, daß trächtige Tiere ganz bedeutend stärker dem Prozeß der anisotropen Verfettung unterliegen, und daß auch das Blut viel früher anfängt, lipämisch zu werden als das nicht tragender Tiere. Man kann annehmen, daß das gravide Individuum noch weniger imstande ist, das mit der Nahrung zugeführte Cholesterin auszuscheiden, da ja bekanntlich schon unter normalen Bedingungen der Cholesteringehalt des Blutes in der Schwangerschaft vermehrt ist.

Das lehrreichste Beispiel dieser Tiere stellte Kaninchen Nr. 7 dar, dessen Blutserum eine sahnenaartige Beschaffenheit hatte und dessen Gesamtblut eine schokoladenähnliche Farbe angenommen hatte. Die Organe hatten sich in einer Weise mit Cholesterinestern beladen, wie es bei keinem anderen Tiere beobachtet werden konnte; die Milzpulpa leuchtete unter dem Polarisator fast in ihrer Gesamtheit auf, die Aortenintima war in einer Art verdickt, wie sie auch von anderen Beobachtern nur unter besonderen Umständen untersucht werden konnte²⁾.

Nach 182 Tagen war das Tier belegt und vorsichtig weitergefüttert worden. 14 Tage später machte das Tier einen kranken Eindruck und fraß nur wenig. Nach 28 Tagen warf es einen toten Foetus von 17 g und 3 Placenten, zu denen die Fötten nicht mehr gefunden werden konnten, und die das Muttertier wahrscheinlich gefressen hatte.

Die histologische Untersuchung des Foetus zeigte nur in der Nebenniere geringe Anhäufung von Sphärokristallen, wie sie auch bei normalen,

¹⁾ Die Durchlässigkeit der Placenta für verschiedene Gifte, besonders bei der Eklampsie, wurde von *Raubitschek* studiert. Über das Verhalten der Placenta gegenüber zugeführten Fetten konnte ich nur die Mitteilungen von *Gage* finden, wonach Fett, das mit Sudan III gefärbt war, die Placenta nicht passiert.

²⁾ Kaninchen Nr. 6, das zwar 23 Tage kürzer im Versuch war, aber eine erheblich größere Menge Cholesterin erhielt, hatte ganz bedeutend geringere Einlagerungen in den Organen.

etwa gleichaltrigen Föten gefunden werden. In keinem der übrigen Organe waren doppeltbrechende Fette zu finden, sondern nur die reichlichen Mengen von Neutralfetten in Leber usw., die im Vergleich zu normalen Föten nicht vermehrt waren. Serienlängsschnitte, die durch die Aorta gelegt wurden, gaben keinen Anhaltspunkt für irgendwelche Veränderungen. Derselbe negative Befund wurde an den Jungen von Meerschweinchen Nr. 3 und Kaninchen Nr. 1 erhoben, bei ersterem, das lebend geboren war, waren besonders starke Anhäufungen von Neutralfett in den verschiedensten Organen, wie sie von *Ziegler* bei jungen Meerschweinchen gefunden wurden, wenn sie auch nur einmal an der Mutter gesaugt hatten. Aber auch hier waren nirgends Ablagerungen von anisotropen Fetten mit Ausnahme in der Nebenniere nachzuweisen. Auch das Blutserum zeigte keine Trübung. Auf eine chemische Untersuchung wurde verzichtet, da mir kein größeres Vergleichsmaterial zur Verfügung stand.

Besonderes Interesse bot die Untersuchung der Placenta. Leider ist das mir zur Verfügung stehende Material sehr klein, da die Placenta von Nr. 1 schon in Utero etwas maceriert war und sich für feinere Strukturuntersuchungen nicht mehr eignete. Von Meerschweinchen Nr. 3 war nur ein kleiner Rest der Placenta auffindbar, den übrigen Teil hatte das Tier aufgefressen. Zur feineren Untersuchung standen mir nur die gut erhaltenen Placenten von Nr. 7 zur Verfügung. Da aber die feinere Struktur hier von geringerem Interesse ist, mehr dagegen die physiologischen Schlüsse von Wert sind, so genügen die bei allen 3 Placenten übereinstimmenden Befunde, um sich ein Bild von dem Vorgange zu machen, den die Cholesterinfütterung an der sich entwickelnden Frucht hervorruft.

Da die Kaninchenplacenta in ihrem Bau von der menschlichen sehr verschieden ist, und trotz genauer Untersuchungen (*Duval, Minot, Maximow* usw.) die Funktion und die feinere Struktur der einzelnen Elemente immer noch nicht ganz geklärt ist, so soll das rein Histologische nur so weit berücksichtigt werden, wie es unbedingt zum Verständnis der Versuchsergebnisse nötig ist.

Es handelte sich bei allen 3 Placenten um völlig oder fast völlig ausgebildete Organe. Die beiden vollständig erhaltenen Kaninchenplacenten hatten normale Größe und eine sehr weiche, fast butterartige Konsistenz. Beide waren, da sie schon abgestoßen waren, fast völlig blutleer. Besonders auffallend war ihre weißgelbe Farbe, die denselben Farbenton hatte wie der der Nebennieren gefütterter Tiere, d. h. der Farbe des Fettgewebes sehr ähnelte. So ließ schon makroskopisch die Betrachtung auf einen hohen Fettgehalt schließen.

Bei der frischen Untersuchung zeigte es sich, daß fast der ganze fötale Anteil mit Cholesterinestern dicht angefüllt war, indem die

Zottenschicht unter dem Polarisator intensiv aufleuchtete. Auch die tieferen Schichten waren infiltriert, aber nicht in gleichem Maße wie die Zotten, die beim Zerzupfen ein Bild zeigten, das an die Lipoidzylinder bei Lipoidurie erinnerte.

Zum Verständnis der Befunde sei kurz der normale histologische Bau des fötalen Anteils der Kaninchenplacenta geschildert:

Er besteht in der Hauptsache aus den Zotten, in deren bindegewebigem Stroma innerhalb von Capillaren das fötale Blut kreist. Dieses Stroma ist bedeckt von zwei Zellschichten. Die innere „celluläre“ Schicht ist nur in den ersten Stadien der Placentarentwicklung gut sichtbar und verschwindet bei weiterer Ausbildung des Organs fast vollständig (*Maximow*), so daß sie von mehreren Autoren überhaupt übersehen wurde. Diese Schicht, die in den von mir zur Untersuchung herangezogenen Stadien nur an einzelnen Stellen sichtbar war, ist überzogen vom sog. „ektodermalen Plasmodium“, einem syncytialen, mäßig kernreichen, plasmatischen Gebilde, in dem sich normalerweise am Ende der Schwangerschaft sehr feine Fetttröpfchen erkennen lassen, die nicht doppeltbrechend sind und sich mit Niblausulfat intensiv blau färben. Dieselben sind nur mit Öl-Immersion sichtbar. Zwischen den Zotten, umgeben vom ektodermalen Plasmodium, fließt das mütterliche Blut, das also überall von dem innerhalb der Zotten fließenden fötalen Blut getrennt ist. Nach den histologischen Befunden muß also am Ende der Schwangerschaft das ektodermale Plasmodium dasjenige System sein, das den Stoffwechsel austausch zwischen Mutter und Foetus regelt.

Die Placenta von Nr. 7 zeigte im ektodermalen Plasmodium die auffallendsten Veränderungen. Diese Schicht war 4—5 mal so dick wie die einer gleichalten normalen Placenta. Dieselbe ist außerordentlich vakuolisiert, der Kern häufig pyknotisch, die einzelnen Vakuolen sind von allerverschiedenster Größe und in ihnen werden massenhaft Sphärokristalle beherbergt. Der Anteil nicht doppeltbrechender Fettropfen ist gering. Durch diese starke Infiltration mit doppeltbrechenden Substanzen ist es möglich, sich unter dem Polarisator ein Übersichtsbild über den Zottenanteil der Placenta zu verschaffen. Dabei zeigt sich, daß die zum Foetus zu gelegenen Anteile der Zotten ganz besonders befallen sind. Durch die starke Verdickung des ektodermalen Plasmoids rücken die den mütterlichen Blutraum begrenzenden Wände so dicht aneinander, daß es nur noch an einzelnen Stellen möglich ist, Reste des Blutraumes zu finden. Nach den Präparaten zu urteilen muß man annehmen, daß die Verdickung der Wandung zu einer stärkeren Verengung des Lumens geführt hat. Vielleicht führt gerade dieser Vorgang zum Absterben der Frucht.

Die äußere und mittlere Schicht, die sich an ausgestoßenen Placenten nur schlecht untersuchen läßt und deshalb hier nicht in den Einzelheiten näher geschildert werden kann, hatte nur eine sehr viel geringere Infiltration mit doppeltbrechenden Fetten aufzuweisen.

Bei Meerschweinchen Nr. 3, von dem nur ein kleines Stückchen untersucht werden konnte, war eine ähnliche, aber sehr viel geringere

Cholerinesterinfiltration zu erkennen, bei Kaninchen Nr. 1, dessen Placenta autolytisch verändert war und deshalb keine Kernfärbung mehr annahm, war im mikroskopischen Bild eine Anordnung von anisotropen Fetten nachzuweisen, aus der noch deutlich die Struktur der Zotten hervorging.

14. Cholesterinfütterungsversuche an anderen Tierarten.

Nach den ersten erfolgreichen Untersuchungen über die Kaninchenatherosklerose gingen verschiedene Autoren an die Aufgabe, denselben Krankheitsprozeß auch an anderen Tierarten hervorzurufen.

Es war zu erwarten, daß am Meerschweinchen, das in Anatomie und Lebensgewohnheit dem Kaninchen sehr nahesteht, sich derselbe oder ein ähnlicher Prozeß hervorrufen lasse. *Anitschkow* fütterte eine Reihe dieser Tiere in derselben Art wie seine Kaninchen und beschrieb an der Aortenintima Fetteinlagerungen und eine leichte Wucherung, die aber geringfügiger war als die der Kaninchen, eine Erscheinung, die er mit der schon normal-anatomisch gering ausgebildeten subendothelialen Intimaschicht der Meerschweinchen erklärt. Auch in Leber und Milz fanden sich massenhaft Ansammlungen isotropen und anisotropen Fettes in einem Typus, der dem der Kaninchen analog war.

Ich fütterte 6 Meerschweinchen bis zu 108 Tagen in derselben Art wie Kaninchen, indem ich ihnen täglich 1,5 g 5 proz. Cholesterinlösung in Ol. lini durch die Schlundsonde gab. Die Meerschweinchen hielten diese Fütterungsart leider schlecht aus, indem bei den meisten durch die häufige Sondierung der Oesophagus sich mit Geschwüren belegte, die bei späterer Fütterung perforiert wurden, weshalb viele Tiere an einer Phlegmone des Mediastinums oder einer eitrigfibrinösen Pleuritis zugrunde gingen. Trotzdem kann ich die Befunde *Anitschkows* bestätigen; auch ich fand vor allem bei den länger gefütterten Tieren massenhaft Anreicherungen doppeltbrechender Fette. Leider sind die Veränderungen von Tieren, die an akuten Infektionen sterben, zu genauen Untersuchungen nicht zu verwenden, da der Cholesteringehalt des Blutes in solchen Fällen außerordentlich sinkt (*Leupold* und *Bogendörfer*).

Völlig ergebnislos verliefen Untersuchungen von Autoren, die sich mit der Cholesterinkrankheit anderer Tiere beschäftigten.

Chalatow fütterte Ratten $4\frac{1}{2}$ Monate lang mit einer Cholesterinlösung in Öl, ohne Ablagerungen von anisotropen Fetten hervorrufen zu können. Es ist dies eine Versuchsanordnung, unter der ein Kaninchen schon hochgradige Veränderungen erworben hätte. Im Gegensatz zum Kaninchen ist die gesunde Ratte scheinbar imstande, selbst größere Mengen zugeführten Cholesterins schnell auszuscheiden und sich somit vor den Schädigungen dieser Substanz zu bewahren. Nur bei einem Tiere, das an gastro-intestinalen Störungen eingegangen war, fanden sich reichliche Mengen von Sphärokristallen in Leber und Milz. Ähnliche Ergebnisse hatte derselbe Autor, wenn er zu der Cholesterinlösung Substanzen gab wie Chloroform, Phosphor und verschiedene Säuren, die schon ohne Fettzufuhr per os zu einer

Neutralverfettung der Organe führen. Hierbei ließen sich nicht nur in der Leber und Milz, sondern oft auch in den Tubuli contorti der Niere Einlagerungen von Fetten nachweisen. Die Ratte reagiert in gesundem Zustande auf Zufuhr von Cholesterin nicht mit Ablagerungen anisotroper Fette, sondern nur in krankem oder giftigem Zustand.

Ganz ähnlich scheinen die Verhältnisse bei Katzen und Hunden zu liegen. *Anitschkow* konnte selbst mit außerordentlich großen Dosen keine Veränderungen bei ersteren erzeugen.

Die von *Adler* angeführten Versuche bei Hunden scheinen entgegen seiner Meinung die Widerstandsfähigkeit dieser Tiere gegen Cholesterinzufuhr zu beweisen. Er führte den Hunden das Cholesterin über 7 bis 8 Monate hindurch zu. Die in der ersten Arbeit beschriebenen Auflockerungen in der Media, in denen keine Spur einer Verfettung zu sehen war, wurden ursprünglich als der menschlichen Atherosklerose identisch angesehen, eine Ansicht, die in der zweiten Arbeit widerrufen wurde. Hier wurden die Aorten von Hunden geschildert, die außerdem schwere, ulceröse Darmerkrankungen hatten. Auch hier handelte es sich nur um Veränderungen der Aortenmedia, in denen Auflockerungen der elastischen Fasern und Neigung zu Verkalkung den Prozeß charakterisieren, eine Erscheinung, die, ohne eine sehr hochgradige Veränderung darzustellen, der Kaninchensklerose vom Adrenalinotypus viel näher kommt als die Cholesterinatheromatose.

Derartige Mediaerkrankungen scheinen auch bei jüngeren Tieren sehr häufig zu sein. Ich sah dieselben bei den beiden einzigen bisher näher von mir untersuchten gesunden jungen Hunden. Bedenkt man ferner, daß nach den Untersuchungen von *C. Strauch* auch eine der menschlichen Atheromatose fast identische Erkrankung bei älteren Hunden nicht sehr selten gefunden wird, so muß man die *Adlerschen* Versuche als ergebnislos betrachten¹⁾.

Trotzdem bisher Cholesterinfütterungsversuche nur an den üblichen Laboratoriumstieren vorgenommen wurden, ist das Ergebnis doch charakteristisch und eindeutig genug, um die Grenze zwischen den auf Cholesterinzufuhr reagierenden und nicht reagierenden Tieren zwischen Herbivoren und Omnivoren zu legen.

Auf die Verschiedenheiten dieser beiden Tierklassen in der Verdauung und im Stoffwechsel des Cholesterins wird schon seit längerer Zeit hingewiesen. *Weltmann* und *Biach*, *Landau* und *McNee* sowie *Rothschild* erklären das verschiedenartige Verhalten der Herbivoren und Omnivoren damit, daß erstere in der Leber ein Filter besitzen, das auf größere Mengen von Cholesterin nicht eingerichtet ist und dieses im Blute zurückhält. *Weltmann* und *Biach* verglichen das Verhalten

¹⁾ Nach mündlicher Mitteilung von *K. Loewenthal* ließ sich in seinen Versuchen auch nach längerer Fütterung bei Mäusen keine Infiltration der Organe mit anisotropem Fett hervorrufen.

des Blutcholesterins nach der Fütterung bei verschiedenen Tieren und fanden bei Kaninchen und Meerschweinchen ein beständiges Ansteigen im Blute nach jedem Fütterungstage und ein Beibehalten von hohen Cholesteringraden im Blute selbst längere Zeit nach Aussetzen der Fütterung. Bei Hund und Katze dagegen konnte selbst eine längere Fütterung mit großen Dosen keine Änderung im Cholesterinspiegel hervorrufen. Nur unmittelbar nach der Fütterung fanden sie einen geringen Anstieg, der schnell wieder verschwand und den sie auf die Verdauungstätigkeit zurückführen.

Die schon im ersten Kapitel beschriebenen engen Bindungen innerhalb der Gesamtfettfraktion im Blute lassen es aussichtsreich erscheinen, auch ein etwa verschiedenes Verhalten derselben bei den einzelnen Tierklassen zu beobachten. Eine verschiedene Reaktion gegenüber dem zugeführten Cholesterin könnte überhaupt im Zusammenhang stehen mit einem verschiedenen Verhalten gegenüber zugeführten Neutralfetten. Es sei hier auf die Verschiedenheiten der akuten, sich unmittelbar an die Fettmahlzeiten anschließenden, optisch sichtbaren Verdauungslipämie bei verschiedenen Tieren hingewiesen.

Weisser und *Braeuming* untersuchten dieselbe beim Menschen, der bei unserer Betrachtung der Gattung der Omnivoren zugezählt werden muß, und fanden, daß schon kurz nach der Eingabe selbst geringerer Fettmengen eine deutliche Trübung des Serums eintritt, die durch Fette hervorgerufen war. Bei Zufuhr größerer Fettmengen war dieselbe so stark, daß sich durch das Abrahmen des Fettes eine quantitative Bestimmung der Verdauungslipämie herausbilden ließ.

Bemerkenswert schien mir ihre Angabe, daß sich bei Katzen ebenfalls eine sehr starke Verdauungslipämie erzeugen lasse, während sie beim Kaninchen selbst mit noch höheren Fettdosen nicht hervorzurufen war.

Ich stellte analoge Versuche bei Ratten, Hunden und Meerschweinchen an, eben bei den Tieren, mit denen bisher Versuche mit Cholesterinfütterung angestellt wurden. Ich benutzte dieselbe Versuchsanordnung wie *Weisser* und *Braeuming*, indem ich den Tieren Sahne und Butter gab.

Zwei Ratten hatten nach Eingabe von 2 g Butter, die in 3 g Sahne in der Wärme verrührt war, eine sehr deutliche Serumtrübung. Mit der Ölimmersion ließen sich hier Tröpfchen in Molekularbewegung erkennen, dieselbe Erscheinung, die von verschiedenen Autoren am menschlich-lipämischen Blute studiert worden ist, und die als Hämoconien bezeichnet wurden.

Dieselbe Erscheinung beobachtete ich bei 2 Hunden. Sie hatten 5 Stunden nach Eingabe von 125 g Sahne und 50 g Butter ein Serum, das stark milchig getrübt war, und in dem sich ebenfalls Hämoconien

nachweisen ließen. Am folgenden Tage war sowohl bei Ratten als auch bei Hunden das Serum klar.

Anders waren die Resultate bei 2 Meerschweinchen, die nach einer Mahlzeit von 5 g Butter und 5 g Sahne nicht die geringste Serumtrübung aufwiesen, sich also ebenso wie Kaninchen verhielten.

Wenn auch nach *Bang* der Grad der optischen Lipämie keineswegs ein Gradmesser eines stärkeren oder schwächeren Anstieges der Fette im Blute zu sein braucht, so scheint dieser Gegensatz unter den einzelnen Tierarten doch von Bedeutung zu sein.

Es läßt sich aus dem Geschilderten die Konsequenz ziehen, daß die Omnivoren im Gegensatz zu den Herbivoren eine Verdauungslipämie haben, die unmittelbar nach Eingabe des Fettes entsteht, um bald wieder zu verschwinden. Es lassen sich, um die Verschiedenheiten der Omnivoren und Herbivoren in bezug auf Cholesterin- und Fettstoffwechsel zu demonstrieren, folgende Tatsachen feststellen:

1. Herbivoren halten das mit der Nahrung zugeführte Cholesterin im Blute zurück.

Omnivoren scheiden das mit der Nahrung zugeführte Cholesterin wahrscheinlich durch die Leber schnell wieder aus.

2. Daher entstehen bei Herbivoren durch Cholesterinfütterungen Ablagerungen in verschiedensten Organen mit folgender verschiedenartigster Organschädigung.

Omnivoren lagern nach Fütterungen keine anisotropen Fette ab, es sei denn, daß ihr Ausscheidungsvermögen durch andere experimentelle oder spontane Erkrankungen gestört ist.

3. Herbivoren haben keine Verdauungslipämie.

Omnivoren haben eine Verdauungslipämie.

Ohne bisher imstande zu sein, die Ergebnisse von Nr. 3 mit den beiden ersten Ergebnissen in Beziehung zu setzen, schien es mir wesentlich, in diesem Zusammenhang die Verschiedenheiten der Typen der Verdauungslipämie zu untersuchen. Da das Kaninchen nach Eingabe von Cholesterin ebenfalls einen Anstieg dieses Stoffes im Blute aufweist, sogar stärker als der Hund und da nach den früher mitgeteilten Ergebnissen die Beziehungen zwischen Cholesterin und den anderen Teilen der Fettfraktion im Blute sehr enge sind, so muß man den Schluß ziehen, daß bei den Herbivoren nach Cholesterinaufnahme eine optisch nicht sichtbare Lipämie entsteht, die erst nach längerer Dauer und Zufuhr sehr großer Mengen dem Auge sichtbar wird.

Während man bisher annimmt, daß allein im Verhalten der Leber ein wesentlicher Unterschied in bezug auf den Cholesterinstoffwechsel der Herbivoren und Omnivoren liegt (*Chalatow, Wacker und Hueck, Rothschild, Landau und Mc. Nee*), scheinen die Verschiedenheiten der Verdauungslipämie auch darauf hinzudeuten, daß schon im Blute

selbst grundlegende Verschiedenheiten zwischen diesen Tierklassen bestehen, die durch die engen Beziehungen zwischen Cholesterin und den anderen Fettbestandteilen des Serums ihre besondere Bedeutung erhalten.

Diese Verschiedenheiten zwischen Herbivoren und Omnivoren werden besonders wichtig, wenn man aus den oben beschriebenen experimentellen Arbeiten Schlüsse auf die Entstehungsbedingungen der menschlichen Atherosklerose ziehen will. Wenn wir den Menschen in das Schema hineinbringen wollen, das in bezug auf den Cholesterinstoffwechsel für die Laboratoriumstiere aufgestellt ist, so müssen wir ihn nach den bisherigen Untersuchungen den Omnivoren zuzählen als einen tierischen Organismus, der zugeführtes Cholesterin schnell ausscheidet, bei dem Cholesterinzufuhr mit der Nahrung unter normalen Bedingungen keine Ablagerung anisotroper Fette hervorruft (sonst müßte dies ja ebenso wie bei Hund, Katze und Ratte, die mit dem Fleisch usw. ständig eine sehr cholesterinreiche Nahrung zu sich nehmen, der physiologische Zustand sein), und der eine Verdauungslipämie aufweist. Nur unter Berücksichtigung dieser Tatsachen wird man imstande sein, Rückschlüsse vom Experiment auf den Menschen zu ziehen.

15.

Bei ungenauer Betrachtung mag das im Vorhergehenden gezeichnete Bild der Cholesterinkrankheit der Kaninchen viel Ähnlichkeit mit der vitalen Färbung besitzen und etwa nur eine vitale Speicherung mit anisotropen Fetten darstellen. Aber schon der Name „experimentelle Cholesterinkrankheit“ soll darauf hindeuten, daß sich hier ein Bild entwickelt, das in seiner Gesamtheit einen experimentell erzeugten pathologischen Prozeß darstellt.

Bei der Cholesterinfütterung führen wir dem Organismus anders wie bei der vitalen Färbung einen Stoff zu, der schon unter normalen Bedingungen im Blut in einer fast konstanten Menge vorhanden ist, nur in sehr geringen Graden sich ändert und nur unter krankhaften Zuständen stark vermehrt oder vermindert ist, und dem eine lebenswichtige Bedeutung zuzukommen scheint (*Landau, Leupold und Bogen-dörfer*). Von einem großen Teil solcher normalerweise im Blut vor kommender Stoffe wissen wir, daß ihre Vermehrung oder Verminderung einen entscheidenden Einfluß auf das Befinden des Organismus hat. Das Kaninchen und mit ihm alle Herbivoren bieten, wie dargelegt wurde, ein geeignetes Versuchsmaterial, sich über die Bedeutung der Erhöhung der Lipoide im Blut ein Bild zu machen.

Wenn man die Gesamtveränderung des Kaninchens betrachtet, so sieht man ohne Schwierigkeit einen Zustand, der in vielem eine Ähnlichkeit zur menschlichen Pathologie besitzt.

Als Wesentlichstes soll hier die Erhöhung des Blutdruckes angeführt werden.

Aber auch bei der Untersuchung der einzelnen Organe fallen Ähnlichkeiten mit der menschlichen Pathologie auf: die allgemeine Atherosklerose der Arterien, der Greisenbogen der Cornea, die Hyperplasie der Nebennierenrinde und die Verfettung der Herzmuskulatur leiten uns zu der am Menschen zu beobachtenden Alterserkrankung hin, die, wie schon mehrere Untersucher gezeigt haben, häufig mit einer Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blute vor sich geht.

Es scheint fast, als ob die menschlichen Organe auf den vermehrten Lipoideinhalt des Blutes ähnlich reagieren wie das Kaninchen.

Daß die Atherosklerose beim Menschen sehr häufig mit Hypercholesterinämie verbunden ist, wurde schon vor längerer Zeit festgestellt.

Wie abhängig der Gehalt der Nebennierenrinde vom Blutcholesterin ist, wurde von *Landau* besonders scharf formuliert, und eine fast täglich zu machende Erfahrung des Pathologen ist es, daß bei durch Infektionen nicht komplizierten, schweren Fällen von Atherosklerose der Lipoidgehalt der Nebennieren besonders reichlich ist.

In dieses Bild paßt auch der Arcus cornea hinein. Schon *P. Marie* und *G. Laroche* bezogen ihn bei alten Leuten auf den hohen Cholesterin gehalt im Blute und nach *Joel* ist sogar der Arcus in den seltenen Fällen bei Jugendlichen immer mit Hypercholesterinämie vergesellschaftet.

Diesen drei, bei schwerer Atherosklerose auch bei Menschen häufig zu beobachtenden Erscheinungen stehen diejenigen Organveränderungen des Kaninchens gegenüber, die beim Menschen entweder nur sehr selten oder überhaupt nicht beobachtet werden.

Zwar ist eine Lipoideinlagerung in der menschlichen Milz sehr häufig (50%) und steigt bei vermehrtem Lipoidgehalt des Blutes an (*Kusunoki*). Trotzdem gehören Infiltrationen, wie sie beim Kaninchen beobachtet wurden, beim Menschen zu den größten Seltenheiten und sind dann mit den anderen Erscheinungen nicht immer gepaart.

Vollkommen verschieden vom Kaninchen reagiert beim Menschen die Leber, bei der die anisotrope Verfettung der *Kuppferschen Sternzelle* außerordentlich selten ist (*Kawamura*), fast ebenso selten wie die anisotrope Verfettung des Leberparenchyms und die jedenfalls keine eindeutigen Beziehungen zum Cholesteringehalt des Blutes haben.

Schon dieses wenige Material könnte genügen, um darzulegen, daß wir nicht imstande sind, von den Experimenten am Kaninchen direkte Schlüsse auf die Entstehungsbedingungen der genannten Erscheinungen am Menschen zu ziehen.

Die im vorhergehenden Kapitel angeführten Tatsachen beweisen schon, daß das Tierexperiment und die menschliche Pathologie sich an Organismen abspielen, die in bezug auf den Fettstoffwechsel sehr verschieden sind.

Es scheint, daß beim Kaninchen die Hypercholesterinämie allein imstande ist, die charakteristischen Gefäßveränderungen zu erzeugen. Beim Menschen dagegen sind oft länger dauernde Zustände hoch-

gradigster Erhöhung des Blutcholesterins nachzuweisen, ohne daß nennbare Veränderungen am Gefäßapparat gefunden werden. Derartige häufige Erkrankungen sind: Hypercholesterinämie bei mechanischem Ikterus (*Stepp, Rosenthal und Holzer*), Diabetes mellitus (*Klemperer und Umber*), Gravidität (*Hermann und Neumann*), konstitutionelle Disposition (*Skutezki*), Arcus juvenilis (*Joel*).

Es kann daher das Blutcholesterin beim Menschen nicht allein für derartige Gefäßveränderungen verantwortlich gemacht werden, sondern es müssen außer derselben noch Verhältnisse vorliegen, die die lokalen Ablagerungen des Cholesterins begünstigen.

Ein sehr lehrreicher Fall von anisotroper Verfettung infolge hochgradiger, diabetischer Lipämie ist der von *Lubarsch* mitgeteilte. Es handelt sich um eine generalisierte Xanthomatose, deren Lokalisationen ähnlich der experimentellen der Kaninchen ist, aber doch etwas verschieden war, und bei dem keine entsprechende Atheromatose festgestellt wurde. Auch der von *Benda* mitgeteilte Fall von Atheromatose der Lungenvenen bei einer Frau, bei der klinisch eine hochgradige Lipämie mit besonderem Anstieg des Cholesterins im Blute vorhanden war, und die bei genauer Untersuchung auch eine starke Xanthomatose des Nierenstromas, aber keine der Leber und der Lymphknoten aufwies, zeigt, daß die Beziehungen zwischen Blutcholesterin und anisotropen Ablagerungen beim Menschen zwar ähnliche, aber doch nicht dieselben sind, wie beim Kaninchen.

Erst wenn es dem Experimente gelingen wird, eine Atheromatose bei Omnivoren zu erzeugen, werden vielleicht die Bedingungen erlauben, direkte Schlüsse auf die Entstehung dieses Prozesses beim Menschen zu ziehen.

Nachtrag. Nach Fertigstellung dieser Arbeit erschien in Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 242 eine Arbeit von *M. Chuma*, „Über die Organveränderungen nach Lanolinfütterung beim Kaninchen“. Es wurden Veränderungen beschrieben, die denen bei Cholesterinfütterung nahezu identisch sind, was mit dem hohen Gehalt des Lanolins mit Cholesterin erklärt wird. Von Besonderheiten wird in dieser Arbeit beschrieben:

1. Nierenveränderungen, die denen von *Bailey* und mir mitgeteilten sehr ähnlich sind.
2. Die sonderbare Erscheinung einer Einlagerung von Knorpelgewebe in die atheromatös veränderte Aortenintima.
3. Lipoideinlagerungen in Synovia, Gelenkbeutel und Knorpelgewebe.

In dieser Arbeit wurde ich darauf aufmerksam gemacht, daß auch in Japan sich eine Reihe von Autoren mit der Cholesterinfütterung beschäftigt hat, deren Arbeiten mir aber, da sie in japanischen Zeitschriften erschienen sind, nicht zugänglich waren. Der Vollständigkeit halber seien dieselben hier noch angeführt:

Kon, Nisshin Igaku 4, Nr. 9.

Kon, Verh. d. jap. Pathol. Ges. 5.

Murata, Nisshin Igaku 7, Nr. 8.

Tsunoda und *Umehara*, Verh. d. jap. Pathol. Ges. 6 u. 7.

Nakanoin, Tokio Igakuzasshi 30, Nr. 23.

Mashima, Kyoto Igakuzasshi 17, Nr. 8.

1. Das Cholesterin wurde aus Gallensteinen durch Extraktion mit Äther gewonnen. Es hatte einen Schmelzpunkt von 148°.
2. Als Öle wurden benutzt: Ol. arachidis purum (*Kahlbaum*), Ol. lini (*Riedel*), II. Pressung? Dasselbe war leicht trübe.
3. Alle Tiere wurden mit der Schlundsonde gefüttert. Sie erhielten außerdem die gewöhnliche Kost, bestehend aus Grünfutter, Brot, Heu und ab und zu Hafer.

17. Zusammenfassung.

1. Es werden die bisherigen Versuche über Cholesterineinverleibung an Tiere zusammengestellt.
2. Es werden an einem Versuchsmaterial von 7 Kaninchen und 6 Meerschweinchen die Organveränderungen und die physiologischen Umstellungen untersucht.

An Besonderheiten wurde geschrieben:

- a) Die mit Cholesterin gefütterten Tiere bekommen ein struppiges Fell und zeigen ein sehr stumpfes Verhalten.
- b) Das Fettspaltungsvermögen des Serums der Tiere nimmt im Laufe der Fütterung etwas ab, aber nicht so stark, daß damit die hochgradige Lipämie erklärt werden kann.
- c) Eine sehr hochgradige Atheromatose der Lungenarterien.
- d) Eine sehr hochgradige Atheromatose der Coronararterien.
- e) Eine Verfettung der Herzmuskelatur, die in zwei Typen auftritt:
 - I. als Tigerung;
 - II. als diffuse Verfettung der ganzen Herzmuskelatur.

Da in keinem der verfetteten Herzen eine histologisch nachweisbare Ablagerung von Cholesterinestern gefunden wurde, so wird angenommen, daß es sich nicht um einen Infiltrationsprozeß, wie in den anderen Organen, sondern um eine degenerative Erscheinung handelt, die erst sekundär in Beziehung zu der Krankheit zu setzen ist und die für die Frage der sog. „alimentären Herzmuskelverfettung“ bedeutungsvoll erscheint.

f) Der Arcus cornea ließ sich trotz sehr langer Fütterung in stärkerer Ausdehnung nur an Weibchen hervorrufen; Männchen scheinen sehr resistent zu sein. Der Arcus scheint der Rückbildung fähig zu sein¹⁾.

¹⁾ Anmerkung nach der Korrektur: Bei der Niederschrift ist die Angabe von *Versé* (Verh. d. Deutsch. Path. Ges. 19, 1923) übersehen worden, der schon früher mitgeteilt hat, daß der Arcus beim Kaninchen nach längerer Zeit völlig zurückgebildet wird.

| Tierart Nr. | Geschlecht, Alter u. durchschnittl. Gewicht in g | Dauer d. Versuchs-Tage | Lösungsmittel | Einzeldosis | Gesamtmenge Öl g | Ges.-Menge Cholesterin g | Bemerkungen |
|----------------|--|------------------------|---------------|-------------------------------------|------------------|---|--|
| Kaninchen 1 | Weibchen 2790—2920 | 28 | Ol. lini | 10 g 5 proz. Lös. von Chol. in Öl | 280 | 14 | Wurde am 1. Tage der Fütterung bestätigt. Wurde am Tage der Geburt eines toten Jungen getötet. Hat in den letzten Tagen Durchfall und fast $\frac{2}{3}$ des Gewichtes verloren. Wird getötet. |
| Kaninchen 2 | Männchen 3½ Mon. 2040—1100 | 31 | Ol. lini | Desgl. | 310 | 15,5 | Starb während der Fütterung. Schlundsonde versehentlich in Trachea geraten. |
| Kaninchen 3 | Weibchen 3½ Mon. 1400—1720 | 56 | Ol. arachidis | Desgl. | 220 | 11 | — |
| Kaninchen 4 | Männchen etwa 5 Mon. 1980—2540 | 161 | Ol. arachidis | Desgl. | 158 | 38,5 | — |
| Kaninchen 5 | Männchen etwa 5 Mon. 1760—2300 | 179 | Ol. lini | Desgl. | 179 | 50 | — |
| Kaninchen 6 | Männchen 4 Mon. 1630—2350 | 189 | Ol. lini | Desgl. | 1650 | 82,5 | — |
| Kaninchen 7 | Weibchen 3 Mon. 1770—2300 | 212 | Ol. lini | Desgl. | 1200 | 60 | Wird 30 Tage vor dem Töten belegt. Hat in den letzten Tagen viel abgenommen. Stirbt an Krämpfen, starkes Ödem der Bauchwand. |
| Meerschw. 1 | Weibchen 400—520 | 25 | Ol. lini | 1,5 g 5 proz. Lös. von Chol. in Öl. | 37,5 | 1,9 | — |
| Meerschw. 2 | Weibchen 33 | Ol. lini | Desgl. | 42 | 2,1 | Wirft 2 Junge, von denen 1 fast völlig aufgefressen ist. Es wird nur ein kleines Stückchen einer Placenta gefunden. | |
| Meerschw. 3 | Weibchen 41 | Ol. lini | Desgl. | 44,5 | 2,5 | Wird am Tage des Wurfes getötet. Oesophagus-Perforation, eitrige Pleuritis und Perikarditis. | |
| Meerschw. 4 | Männchen 68 | Ol. lini | Desgl. | 83,5 | 4,2 | Oesophagus-Perforation mit folgender eitriger Pleuritis. | |
| Meerschw. 5 | Männchen 75 | Ol. lini | Desgl. | 84 | 4,2 | Oesophagus-Perforation, eitrige Pleuritis. | |
| Meerschw. 7 | Männchen 108 | Ol. lini | Desgl. | 142,5 | 7,1 | Oesophagus-Perforation, eitrige Pleuritis. | |

g) Die interstitielle Drüse der Hoden speichert keine größeren Mengen von Cholesterinestern.

h) Es ließ sich durch langdauernde Fütterung von Cholesterin, das in Öl. lini gelöst war, eine Nierenveränderung hervorrufen, die Ähnlichkeit mit einer narbigen Schrumpfniere besitzt. Der Gefäßapparat der Niere ist nicht verändert, dagegen befinden sich an der Mark-Rinden-Grenze Anhäufungen von xanthomähnlichen Bildungen. Es besteht eine Ähnlichkeit zur sog. „spontanen Kaninchennephritis“ und zur chronischen Uranvergiftung der Kaninchen.

i) Die Placenten schwangerer Tiere, die mit Cholesterinöl gefüttert werden, speichern im ektodermalen Plasmodium große Mengen von doppelbrechenden Fetten auf, so daß der Foetus vor einer überschüssigen Menge von Cholesterin bewahrt bleibt. Letzterer stirbt nach längerer Versuchsdauer wahrscheinlich durch eine Kompression der mütterlichen Bluträume ab.

k) Es wurde die optisch sichtbare Verdauungslipämie an verschiedenen Tierarten untersucht, und es stellte sich heraus, daß diejenigen Tiere, die dem Prozeß der anisotropen Verfettung im Verlaufe der Fütterung unterliegen (Kaninchen, Meerschweinchen), keine optisch sichtbare Verdauungslipämie aufweisen, während diejenigen Tierarten, die diesem Prozeß nicht unterliegen (Katze, Hund, Ratte), eine deutlich sichtbare Verdauungslipämie zeigen.

Literaturverzeichnis.

- 1) Adler, J., Studies in experimental atherosclerosis. *Journ. of exp. med.* **20**.
- 2) Adler, J., Further studies in experimental atherosclerosis. *Journ. of exp. med.* **26**.
- 3) Anitschkow, N., Über die Veränderungen der Kaninchenaorta bei experimenteller Cholesterinsteatose. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* **56**. 1913.
- 4) Anitschkow, N., Über experimentell erzeugte Ablagerungen von anisotropen Lipoidsubstanzen in der Milz und im Knochenmark. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* **57**.
- 5) Anitschkow, N., Über experimentell erzeugte Ablagerungen von Cholesterinestern und Anhäufungen von Xanthomzellen im subcutanen Bindegewebe des Kaninchens. *Münch. med. Wochenschr.* 1913, Nr. 46.
- 6) Anitschkow, N., Über experimentelle Atherosklerose der Herzklappen. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **220**. 1915.
- 7) Anitschkow, N., Über die Atherosklerose der Aorta bei Kaninchen und deren Entstehungsbedingungen. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* **59**. 1914.
- 8) Anitschkow, N., Die Bedeutung des erhöhten Cholesteringehaltes für die Entstehung der Atherosklerose. *Dtsch. med. Wochenschrift* 1914.
- 9) Anitschkow, N., Über die experimentelle Atherosklerose der Aorta beim Meerschweinchen. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* **70**. 1922.
- 10) Aschoff, L., Morphologie der lipoiden Substanzen. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* **47**. 1910.
- 11) Bang, J., Über Lipämie 2. *Biochem. Zeitschr.* **91**. 1918.
- 12) Bailey, C. H., Atheroma and other lesions produced in rabbits by cholesterol-feeding. *Journ. exp. med.* **23**.
- 13) Bailey, C. H., Observation on cholesterol-fed guinea pigs. *Proc. of soc. for exp. biol. and med.* **13**. 1915.
- 13a) Benda, C., Gefäße, in Aschoff, *Pathol. Anat.* Jena 1923.
- 14) Chalatow, S. S., Über experimentelle Cholesterinlebercirrhose in Verbindung mit eigenen neuen Erhebungen über flüssige Krystalle im Organismus und über den Umbau der Leber. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* **75**. 1913.
- 15) Chalatow, S. S., Über das

Verhalten der Leber gegenüber den verschiedenen Arten von Speisefett. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **207**. 1912. — ¹⁸⁾ Chalatow, S. S., Über flüssige Krystalle im tierischen Organismus, deren Entstehungsbedingungen und Eigenschaften. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **13**. 1913. — ¹⁷⁾ Chalatow, S. S., Die anisotrope Verfettung im Lichte der Pathologie des Stoffwechsels. Jena 1922. — ¹⁸⁾ Dewey, K., Experimental hypercholesterolemia. Arch. of int. med. **17**. 1916. — ¹⁹⁾ Duwal, M., Le placenta des rongeurs Journ. de l'anat. et de phys. norm. et path. **25**. 1889 u. **26**. 1890. — ²⁰⁾ Edelmann, F., Die Ursache und Entstehung der Aderlaßlipämie. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **30**. 1912. — ²¹⁾ Eweyk, C. und M. Schmidtmann, Zur Methodik der Blutdruckmessungen beim Kaninchen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **236**. 1922. — ²²⁾ Fahr, Th., Beiträge zur experimentellen Atherosklerose unter besonderer Berücksichtigung der Frage nach dem Zusammenhang zwischen Nebennierenveränderungen und Atherosklerose. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. **12**. 1922. — ²³⁾ Gage, S. H. und S. Ph., Coloration of the milk in lactating animals and staining of the growing adipose tissue in the suckling young. Anat. Rec. **3**. 1909. — ²⁴⁾ Genck, M., Das Vorkommen und die Bedeutung doppeltbrechender Substanzen im Harn. Dtsch. Arch. d. klin. Med. **25**. 1918. — ²⁵⁾ Grigaut, Le cycle de la cholestérinémie. Paris 1913. — ²⁶⁾ Hermann und Neumann, Über den Lipoidgehalt des Blutes normaler und schwangerer Frauen sowie neugeborener Kinder. Biochem. Zeitschr. **43**. 1912. — ²⁷⁾ Hotzen, A., Über Verfettung der quergestreiften Muskulatur, insbesondere bei Diphtherie. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **60**. 1915. — ²⁸⁾ Ignatowski, zit. nach Anitschkow. — ²⁹⁾ Joel, E., Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **70**. 1923. — ³⁰⁾ Kawamura, R., Die Cholesterinesterverfettung. Jena 1911. — ³¹⁾ Kawamura, R., Die Cholesterinesterverfettung der Kupferschen Sternzellen mit Bemerkungen über deren Verfettung bei Diabetes. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. physiol. **207**. 1912. — ³²⁾ Klempner, G. und Umber, Zur Kenntnis der diabetischen Lipämie. Zeitschr. f. klin. Med. **61**. — ³³⁾ Klotz, O., Vascular changes following intravenous injections of fat and cholesterol. Journ. of med. research **33**. 1915. — ³⁴⁾ Knack, A. V., Über Cholesterinsklerose. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **220**. — ³⁵⁾ Krylow, D., Experimentelle Studien über Nebennierenrinde. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **58**. 1914. — ³⁶⁾ Kusunoki, M., Lipoidsubstanzen in der Milz und im Leichenblut. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **59**. 1914. — ³⁷⁾ Landau, M., Die Nebennierenrinde. Jena 1915. — ³⁸⁾ Landau, M. und Mc Nee, Zur Pathologie des Cholesterinstoffwechsels. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **58**. 1914. — ³⁹⁾ v. Leersum, zit. nach Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. **2**. 1920. — ⁴⁰⁾ Leupold und Bogendörfer, Die Bedeutung des Cholesterins bei Infektionen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **120**. 1916. — ⁴¹⁾ Loeb, O., Über experimentelle Arterienveränderungen. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 18/19. — ⁴²⁾ Loewenthal, K., Beziehungen zwischen Hoden und Cholesterinstoffwechsel. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **61**. 1916. — ⁴³⁾ Loewenthal, K., Die Vereinigung von Interrenalen und Adrenalsystem zur Gesamtnebenniere. Berl. klin. Wochenschr. 1920, S. 807. — ⁴⁴⁾ Lubarsch, O., Generalisierte Xanthomatose bei Diabetes. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 18. — ^{44a)} Lubarsch, O., Über alimentäre Schlagaderverkalkung. Münch. med. Wochenschr. 1910. — ⁴⁵⁾ Maximow, A., Zur Kenntnis des feineren Baues der Kaninchenplacenta. Arch. f. mikr. Anat. **51**. 1898. — ⁴⁶⁾ Minot, Ch. S., Die Placenta des Kaninchens. Biol. Zentralbl. **10**. 1891. — ⁴⁷⁾ Neisser und Braeuming, Über Verdauungslipämie. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **4**. 1907. — ⁴⁸⁾ Ophüls, W., Occurrence of spontaneous lesions in kidneys and livres of rabbits and guinea pigs. Proc. of the soc. for exp. biol. and med. **8**. 1910/11. — ⁴⁹⁾ Phomenko, zit. nach Chalatow, Jena 1922. — ⁵⁰⁾ Pierre Marie und Guy Laroche, Structure et pathogénie de l'arc sénile. Semaine médicale 1911, S. 361. — ⁵¹⁾ Poll,

H., Die Biologie der Nebennierensysteme. Berl. klin. Wochenschr. 1919, S. 648 und 1886. — ⁵²⁾ *Ponomarew*, Über den Ursprung der Fettsubstanzen in der Nebennierenrinde. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **59**. 1914. — ⁵³⁾ *Raubitschek*, Über Beziehungen mütterlicher Erkrankungen zu den Organen der Föten und Neugeborenen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **51**. 1913. — ⁵⁴⁾ *Reichert*, zit. nach *Weltmann* und *Biach*. — ⁵⁵⁾ *Rosenthal* und *Hölzer*, Beiträge zur Lehre von den mechanischen und dynamischen Ikterusformen. Arch. f. klin. Med. **135**. 1921. — ⁵⁶⁾ *Rothschild*, Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **60**. 1915. — ⁵⁷⁾ *Sakai*, Zur Pathogenese der Lipämie. Chem. Zeitschr. **62**. 387. — ⁵⁸⁾ *Saltykow*, S., Zur Kenntnis der alimentären Krankheiten der Versuchstiere. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **213**. 1912. — ⁵⁹⁾ *Saltykow*, S., Über experimentelle Atherosklerose. Verhandl. d. Deutschen Pathol. Gesellschaft **12**. 1912. — ⁶⁰⁾ *Saltykow*, S., Neue experimentelle Forschung in der Frage der alimentären Krankheiten. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1913, S. 29. — ⁶¹⁾ *Saltykow*, S., Experimentelle Atherosklerose. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **57**. 1914. — ⁶²⁾ *Schmidtmann*, M., Experimentelle Studien zur Pathologie der Arteriosklerose. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **237**. 1922. — ⁶³⁾ *Skutezki*, zit. nach *Bauer*, Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Berlin 1920. — ⁶⁴⁾ *Starokadomski* und *Szobolew*, Zur Frage der experimentellen Atherosklerose. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **3**. 1909. — ⁶⁵⁾ *Steinbiß*, W., Über experimentell-alimentäre Atherosklerose. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **212**. 1912. — ⁶⁶⁾ *Stepp*, W., Über das Verhalten des Blutcholesterins beim Ikterus. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **69**. 1921. — ⁶⁷⁾ *Sternberg*, H., Die Nebenniere bei physiologischer (Schwangerschaft) und artifizieller Hypercholesterinämie. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **60**. 1915. — ⁶⁸⁾ *Strauch*, C., Zur Kenntnis der spontanen Arterienveränderungen am Hund. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **61**. 1916. — ⁶⁹⁾ *Stuckey*, N. W., Analyse der Substanzen über die Veränderungen der Kaninchenaorta unter dem Einfluß reichlicher tierischer Nahrung. Zentralbl. f. Pathol. 1911, S. 379. — — ⁷⁰⁾ *Stuckey*, N. W., Über die Veränderungen der Kaninchenaorta bei Fütterung mit verschiedenen Fettarten. Zentralbl. f. Pathol. **23**. 1912. — ⁷¹⁾ *Suzuki*, T., Zur Morphologie der Nierensekretion. Jena 1912. — ⁷²⁾ *Versé*, M., Über die Blut- und Augenveränderungen bei experimenteller Cholesterinämie. Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 30. — ⁷³⁾ *Versé*, M., Über die experimentelle Lipo-Cholesterinämie. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **63**. 1917. — ⁷⁴⁾ *Wacker* und *Hueck*, Über die experimentelle Atherosklerose und Cholesterinämie. Münch. med. Wochenschr. 1913. — ⁷⁵⁾ *Wacker* und *Hueck*, Chemische und morphologische Untersuchungen über die Bedeutung des Cholesterins im Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **11**. 1913 und **74**. 1914. — ⁷⁶⁾ *Wacker* und *Hueck*, Über die Beziehungen des Cholesterins zum intermediären Fettstoffwechsel. Biochem. Zeitschr. **100**. 1919. — ⁷⁷⁾ *Weltmann* und *Biach*, Zur Frage der experimentellen Cholesterinsteatose. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **14**. 1913. — ⁷⁸⁾ *Wegelin*, C., Über alimentäre Herzmuskelverfettung. Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 2125. — ⁷⁹⁾ *Weselkin*, Über die Ablagerung von fettartigen Substanzen in den Organen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **212**. 1913. — ⁸⁰⁾ *Wieland* und *Sorge*, Untersuchungen über die Gallensäuren. 2. Zeitschr. f. physiol. Chem. **97**. 1916. — ⁸¹⁾ *Wiesel*, Zur Pathologie des chromaffinen Systems. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **176**. 1904. — ⁸²⁾ *Ziegler*, K., Über parenterale Resorption- und Transport von Neutralfett. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **24**. 1921. — ⁸³⁾ *Zinserling*, W., Über die Anfangsstadien der experimentellen Cholesterinverfettung. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **71**. 1923.