

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg. — Direktor: Prof.
Dr. Versé.)

Beitrag zur Kenntnis der experimentellen Hypercholesterinämie des Kaninchens¹).

Von

Dr. med. **Wilhelm Rohrschneider**,
Assistent an der Universitätsaugenklinik Berlin.

Mit 6 Kurven und 2 Tabellen.

(Eingegangen am 8. Dezember 1924.)

Die im folgenden zusammengestellten Befunde über die durch Verfütterung von Cholesterin-Ölgemisch bei Kaninchen erzeugte Hypercholesterinämie entstammen Versuchsreihen, deren Zweck ursprünglich nicht die Untersuchung des Blutcholesterins bei derartigen Experimenten war. Sie geben daher auf manche, während des Versuches aufgetretene Frage keine genügende Antwort. Da aber bisher fortlaufende Cholesterinbestimmungen im Blutserum von Kaninchen, bei denen die alimentäre Hypercholesterinämie über längere Zeiträume beobachtet wurde, nicht veröffentlicht sind, so schien mir ein Teil meiner Ergebnisse schon deswegen einer kurzen Mitteilung wert. Der andere Teil beleuchtet die Eigenheiten gerade des Kaninchens als Versuchstier für die experimentelle Hypercholesterinämie, das ja trotz seines vom Menschen abweichen- den Verhaltens oft zu Versuchszwecken benutzt wird.

Die Tiere wurden alle unter ungefähr gleichen Bedingungen gehalten und bekamen die übliche Nahrung, bestehend aus Grünfutter, bzw. Heu im Winter, Runkelrüben, ab und zu Kleie und ein wenig Hafer. Daneben wurden sie täglich, mit Ausnahme der Sonntage, mit Cholesterin und Öl gefüttert. Das Cholesterin stellte ich mir aus Gallensteinen durch Extraktion mit Äther selbst her. Als Öl wurde Leinöl (heiß gepreßt, daher von bräunlicher Farbe), Rüböl und die als „Salatöl“ käufliche Mischung verschiedener heller Ölsorten verwandt. Selbstverständlich wurde jedes Tier vom Anfang bis zum Ende des Versuchs nur immer mit ein und demselben Öl gefüttert. Die Fütterung selbst geschah so, daß kurz vorher eine abgewogene Menge Cholesterin in einer abgemessenen Menge Öl durch Erwärmen gelöst wurde und diese Lösung mit der Schlundsonde (Katheter) in den Magen gespritzt wurde. Da die Applika-

¹) Ausgeführt mit Unterstützung der *Rockefeller-Stiftung* für Deutschland, der ich auch an dieser Stelle meinen Dank ausspreche.

tion der Schlundsonde für die Versuchstiere jedesmal einen starken Eingriff bedeutete, was an ihrer Erregung kenntlich war, und da außerdem das dabei notwendige Aufsperren des Maules sehr häufig zu Verletzungen der Mundschleimhaut und von dort ausgehenden Infektionen führte, so ging ich bald dazu über, die Kaninchen ohne Schlundsonde zu füttern. Die warme Cholesterin-Öllösung wurde in eine Spritze mit Hartgummi-ansatz (Klystierspritze) aufgesogen und die Lösung darin unter der Wasserleitung zum Erkalten gebracht. Dadurch fiel das Cholesterin aus der Lösung aus und in der Spritze befand sich eine je nach der Konzentration mehr oder weniger dickbreiige Mischung von Cholesterin und Öl, die das Tier ohne weiteres schluckte, wenn man sie in kleinen Portionen in die Mundhöhle spritzte und jedesmal wartete, bis die vorher verabfolgte Portion verschluckt war. Die Tiere gewöhnten sich in ganz kurzer Zeit an diese Fütterung und ertrugen sie ohne jedes Zeichen der Erregung. Trotz der leicht einzusehenden Vorzüge dieser Fütterungsmethode gegenüber der Schlundsondenfütterung könnte man einwenden, daß es für die Resorption des Cholesterins nicht gleichgültig ist, ob man eine Lösung oder eine Mischung von Cholesterin und Öl verfüttert. Ich konnte mich aber überzeugen, daß im Reagensglas aus einer durch Erwärmen hergestellten 10 proz. Lösung von Cholesterin in Öl, wie ich sie bei den meisten meiner Versuche verfütterte, bereits bei 65—70° C Cholesterinkristalle ausfallen. Im Verdauungsschlauch der gefütterten Kaninchen wäre also wahrscheinlich aus der eingespritzten Lösung eine Mischung geworden.

Für die Cholesterinbestimmung wurde das Blut 24 Stunden nach der letzten Fütterung durch Anschneiden der Ohrvene entnommen, nachdem vorher durch leichtes Einreiben des Ohres mit Xylol eine lokale Hyperämie erzeugt war. Das Blut wurde zentrifugiert und im Serum das Gesamtcholesterin nach der Methode von *Autenrieth* und *Funk* bestimmt, die allerdings weniger absolute Werte als Vergleichszahlen liefert.

An einer Serie von 5 fast reinrassigen Kaninchen desselben Wurfs hatte ich Gelegenheit, das Verhalten des Blutcholesterins während einer Fütterungsperiode von 230 bzw. 210 Tagen zu beobachten. Die Einzeldosis betrug 0,4 g Cholesterin in 5 ccm Rüböl. Da das eine der Tiere (Nr. 12), wie aus der nachstehenden Tabelle hervorgeht, anfangs immer bezüglich seines Serumcholesterins hinter den übrigen zurückblieb, so wurde bei diesem Tiere und gleichzeitig bei 2 anderen als Kontrolle (Nr. 10 und 11) die Einzeldosis vom 122. Tage ab auf 1,0 g Cholesterin in 5,0 ccm Rüböl erhöht.

In der nachfolgenden Tabelle sind die Resultate der Cholesterinbestimmungen in Gramm-Prozenten zusammen mit den verfütterten Cholesterin- und Ölmengen aufgeführt.

Tabelle I.

Datum	Kaninchen 8 ♂			Kaninchen 9 ♀			Kaninchen 10 ♀			Kaninchen 11 ♂			Kaninchen 12 ♀		
	Ver- suchs- tag	Blut- Chol. %	Verfüttert	Blut- Chol. %	Verfüttert	Blut- Chol. %	Blut- Chol. %	Verfüttert	Blut- Chol. %	Blut- Chol. %	Verfüttert	Blut- Chol. %	Blut- Chol. %	Verfüttert	
22. XI. 1923	16	0,205	3,6	46	0,190	3,6	46	0,161	3,6	46	0,176	3,6	46	0,086	3,6
5. XII. 1923	29	0,478	7,0	101	0,825	10,2	141	1,138	10,2	141	0,902	7,0	101	0,411	7,0
14. XII. 1923	38	0,825	10,2	141	0,770	21,0	276	0,728	21,0	276	1,208	10,2	141	0,185	10,2
18. I. 1924	73	0,884	23,8	311	0,676	30,6	396	0,770	23,8	311	0,812	23,8	311	0,420	23,8
26. I. 1924	81	0,594	30,6	396	0,676	30,6	396	0,676	30,6	396	0,325	30,6	396	0,883	30,6
19. II. 1924	105	0,697	34,6	446	0,922	34,6	446	0,633	34,6	446	1,408	34,6	446	0,416	34,6
1. III. 1924	116	1,027	39,0	501	1,234	39,0	501	1,350	44,2	506	2,244	44,2	506	1,244	44,2
15. III. 1924	130	2,584	41,8	536	1,946	41,8	536	0,772	51,2	541	1,272	51,2	541	1,180	51,2
26. III. 1924	141	1,472	47,8	651	1,954	47,8	651	0,100	72,2	646	0,496	72,2	646	0,841	66,2
12. IV. 1924	158	0,480	51,0	691	1,200	50,2	641	0,300	86,2	716	0,480	81,2	691	0,460	86,2
23. IV. 1924	170	0,420	54,2	751	0,349	55,8	751	0,100	97,2	771	0,526	93,2	751	0,532	97,2
3. V. 1924	180	0,420	59,0	751	0,349	59,0	751	0,100	97,2	771	0,404	104,2	806	0,600	119,2
10. V. 1924	187	0,349	59,0	806	0,500	63,4	806	0,300	86,2	716	0,604	112,2	846	0,240	119,2
17. V. 1924	194	0,349	59,0	806	0,500	63,4	806	0,363	856	856	0,358	119,2	891	0,600	119,2
24. V. 1924	202	0,182	63,4	210	0,182	63,4	210	0,182	63,4	210	0,348	23,8	311	0,856	23,8
2. VI. 1924	210	0,182	63,4	210	0,182	63,4	210	0,182	63,4	210	0,348	23,8	311	0,856	23,8
11. VI. 1924	218	0,182	63,4	218	0,182	63,4	218	0,182	63,4	218	0,348	23,8	311	0,856	23,8
14. VI. 1924	221	0,182	63,4	221	0,182	63,4	221	0,182	63,4	221	0,348	23,8	311	0,856	23,8
23. VI. 1924	230	0,182	63,4	230	0,182	63,4	230	0,182	63,4	230	0,348	23,8	311	0,856	23,8

Es geht aus obiger Tabelle hervor, daß sich die 5 Geschwistertiere durchaus nicht gleichmäßig gegenüber den eingeführten Cholesterinmengen verhielten. Auffällig ist vor allem das ständige Zurückbleiben von Kaninchen 12 hinter den anderen Tieren, das sich auch trotz einer Erhöhung der Einzeldosis auf über das Doppelte noch bemerkbar macht, wenn man z. B. die Cholesterinwerte von Kaninchen 12 mit dem der übrigen Tiere vergleicht. Dabei übertraf das Körpergewicht von Kaninchen 12 das der anderen Tiere mit Ausnahme von Kaninchen 10. Trotz dieser Verschiedenheiten in der absoluten Cholesterinzahl des Blutserums, die zweifellos konstitutionell bedingt ist (die 5 Tiere standen, wie schon erwähnt, unter vollkommen gleichen Lebensbedingungen), macht sich doch bei allen in gleicher Weise eine auffallende Neigung zum Ansteigen bzw. Abfallen des Blutcholesterins innerhalb bestimmter Versuchsperioden bemerkbar, wie das am anschaulichsten aus den beigefügten Kurven ersichtlich ist (Abb. 1—5). In den ersten 20—30 Tagen steigt der Cholesterinwert gleichmäßig an und erreicht nach einer geringen Senkung etwa am 130. Tage ganz übermäßige Werte, welche bei einigen Tieren bis zum 50fachen des Normalen steigen, wenn man den Cholesteringehalt im Blutserum des normalen Kaninchen mit 0,053% (*Wacker und Hueck*) annimmt. Bei Kaninchen 9 und 12 hält sich der Cholesterinwert 10 Tage lang auf seiner Höhe, bei den anderen fällt er nach Erreichen des Höhepunkts sofort innerhalb 40 Tagen ganz beträchtlich ab und bleibt trotz gleichbleibender Zufuhr des Cholesterin-Ölgemisches bis zum Ende des Versuchs verhältnismäßig niedrig. Diese periodischen Schwankungen im Cholesteringehalt des Blutserums sind trotz verschiedener Stärke bei den einzelnen Tieren doch so übereinstimmend, daß sich aus ihnen die in Abb. 6 abgebildete Kurve der Durchschnittswerte aller 5 Tiere konstruieren läßt, welche die Ähnlichkeit der Abb. 1—5 sinnfällig hervorhebt.

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe zusammenfassend, läßt sich folgendes feststellen:

1. Steigerung des Blutcholesterins auf das 25- bis 50fache der Norm ist bei langdauernden Fütterungen mit Cholesterin-Ölgemisch ein regelmäßig eintretendes Ereignis, das ich auch bei andern, hier nicht näher anzuführenden Versuchen, beobachtet habe:

Kaninchen 3 ♀ am 61. Tage 2,268% Chol. verfüttert: 30,8 Chol. 308 „Salatöl“
 Kaninchen 4 ♂ am 60. Tage 1,360% Chol. verfüttert: 25,8 Chol. 258 Rüböl
 Kaninchen 5 ? am 38. Tage 1,828% Chol. verfüttert: 17,0 Chol. 170 Rüböl
 Kaninchen 6 ♀ am 45. Tage 2,564% Chol. verfüttert: 20,4 Chol. 204 „Salatöl“

Auch *Versé* fand bei seinem Kaninchen 5, das in 178 Tagen 76,2 g Cholesterin und 1620 ecm Leinöl bekommen hatte, im Blutserum einen Cholesterinwert von 1,010%: *Wacker und Hueck*, welche reines Cholesterin ohne Öl verfütterten, halten den „ganz exzessiven Wert“ von

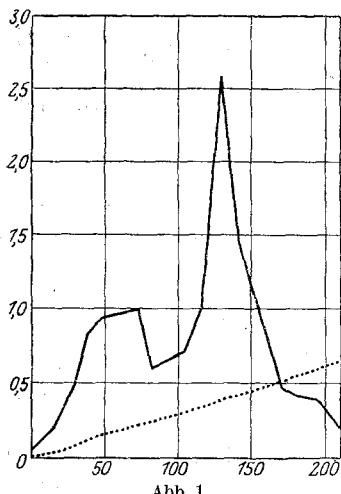


Abb. 1.

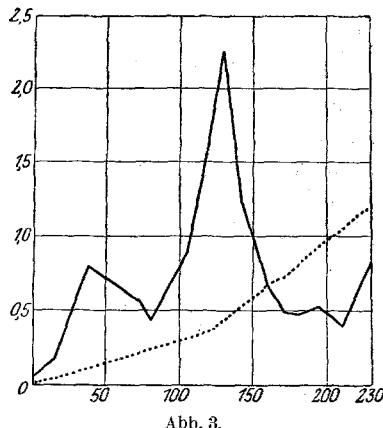


Abb. 3.

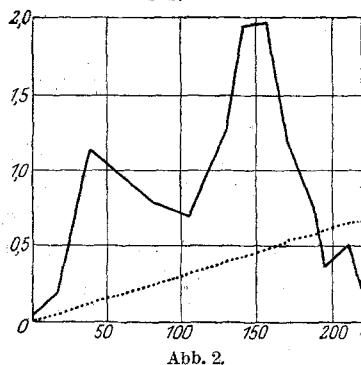


Abb. 2.

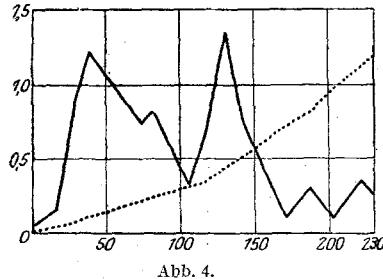


Abb. 4.

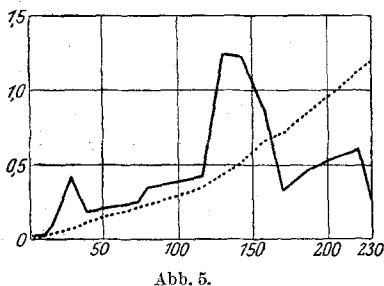


Abb. 5.

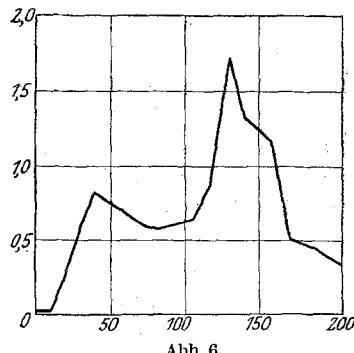


Abb. 6.

Erklärung zu vorstehenden Kurven.

Serumcholesterin in Gramm-Prozenten bei Kaninchen 8 (Abb. 1), Kaninchen 9 (Abb. 2), Kaninchen 10 (Abb. 3), Kaninchen 11 (Abb. 4), Kaninchen 12 (Abb. 5). Die Abszisse gibt die Fütterungsdauer in Tagen, die Ordinate den jeweiligen Cholesteringehalt des Blutserums in Prozenten an. Die ausgezogenen Kurven bedeuten die Cholesterinwerte, die gestrichelten Linien stellen die verfütterten Cholesterinmengen dar, und zwar so, daß auf der Ordinate 0,5 gleichbedeutend sind mit 50 g verfüttertem Cholesterin, 1,0 mit 100 g usw. In Abb. 6 ist die Kurve der errechneten Durchschnitts-Cholesterinwerte von Kaninchen 8—12 abgebildet.

1,205% bei einem Tiere, das in 133 Tagen ca. 166 g Cholesterin zu sich genommen hatte, für einen Zufallsbefund.

Die beiden soeben angeführten Cholesterinbestimmungen von *Versé* und von *Wacker* und *Hueck*, die übrigens beide nach der gravimetrischen Methode von *Windaus* ausgeführt wurden, sind nicht ohne weiteres mit den Höchstwerten aus meiner Versuchsreihe zu vergleichen. Denn es handelt sich bei den Cholesterinwerten, die *Versé* und *Wacker* und *Hueck* fanden, um die Ergebnisse einer Einzeluntersuchung an einem Versuchstage, von dem man gar nicht voraussagen konnte, ob gerade da die Hypercholesterinämie ihren Höhepunkt erreicht hatte. Vielleicht wären die Zahlen von *Versé* und *Wacker* und *Hueck* noch höher gewesen, wenn sie ihre Untersuchungen zu einem anderen Zeitpunkte vorgenommen hätten.

2. Die Menge des Blutcholesterins steht nicht in unmittelbarer Abhängigkeit von der Menge des Nahrungscholesterins. Bei gleichmäßiger Zufuhr von Cholesterin steigt die Cholesterinkurve nicht gleichförmig an; außerdem zeigen die einzelnen Tiere an gleichen Tagen verschiedene Werte. Auch eine beträchtliche Erhöhung der Einzeldosis treibt den Cholesteringehalt nicht wesentlich in die Höhe.

3. Bei allen Tieren läßt die Cholesterinkurve, nachdem sie einen Gipfel erreicht hat, auf dem sie mehr oder weniger lange verweilt, in der zweiten Hälfte der Versuchsdauer ein deutliches Absinken erkennen, obgleich täglich dieselbe — bei 3 Tieren sogar die doppelte — Menge Cholesterin zugeführt wurde wie im Anfange des Versuchs. Der Organismus verhält sich also in den ersten 130 Tagen des Versuchs gegenüber dem verfütterten Cholesterin anders als in der zweiten Hälfte desselben. Es muß hier bemerkt werden, daß die lipämische Dauertrübung des Blutserums, die *Versé* nach Fütterung mit Cholesterin und Öl beschrieben hat, auch bei meinen Versuchstieren jedesmal beobachtet wurde. Beim Zurückgehen des Cholesteringehalts im Blutserum ließ auch die Lipämie nach. Chemische Untersuchungen über den sonstigen Fettgehalt des Blutserums konnten nicht ausgeführt werden.

Die Tiere müssen, eine ungehinderte Resorption vorausgesetzt, gegen Ende des Versuches die Fähigkeit erlangt haben, ihr Blut auf schnellerem Wege als am Anfang vom Cholesterin zu befreien. Ein Abbau des Cholesterins zu Gallensäure, falls ein solcher überhaupt stattfindet, kommt bei dem enormen Angebot nicht in Frage¹⁾. Es bleiben also nur zwei Möglichkeiten, entweder verschwindet das Cholesterin aus dem Blut in die andern Organe oder es wird durch ein Excretionsorgan ausgeschieden.

¹⁾ *Leupold*, der bei kurz dauernden Versuchen eine viel niedrigere Einzeldosis verfütterte als ich, konnte den Cholesteringehalt des Blutserums durch Beigabe von Lecithin herabdrücken und erklärt dieses Absinken durch eine Bindung des Cholesterins an die Phosphatide des Bluts. Meine von der *Leupolds* abweichende Versuchsanordnung schließt einen derartigen Vorgang aus.

Als Ausscheidungsorgan käme in erster Linie die Leber in Betracht, und wir müßten annehmen, daß die Leber im Verlaufe des Versuchs sich auf größere Cholesterinausscheidung einstellt. Diese Vermutung ist naheliegend, da ja beim Menschen die Leber als Excretionsorgan für Cholesterin betrachtet wird. Beim Kaninchen konnten *Weltmann* und *Biach* nach 14—24 tägiger Fütterung von täglich 1,0 g Cholesterin in Olivenöl keine Vermehrung des Cholesterins in der Galle feststellen. Es ist also notwendig, eine im Laufe *länger dauernder* Fütterungsversuche auftretende Leistungsänderung der Leber anzunehmen. Es läßt sich vermuten, daß durch die histologische Untersuchung der Leber bei meinen Versuchstieren, die von *Reineck* in Angriff genommen ist, über diesen Punkt einige Aufklärung geschafft wird.

Zur Prüfung der Fähigkeit, per os zugeführtes Cholesterin auszuscheiden, habe ich mich der Versuchsanordnung von *Ssokoloff* bedient, der beim *normalen* Kaninchen das Verhalten des Blutcholesterins bei oraler Zuführung von Cholesterin in Sonnenblumenöl untersucht hat. Er fand, daß das Kaninchen sich vom Fleischfresser (Hund) und vom Menschen dadurch unterscheidet, daß schon Verfütterung geringer Mengen von Cholesterin (3 mal 0,25 g) eine deutliche Hypercholesterinämie erzeugt, während Hunde und Menschen dabei nicht in demselben Maße eine Erhöhung des Blutcholesterins erkennen lassen, also offenbar fähig sind, das zugeführte Cholesterin aus dem Blute herauszuschaffen. In Anlehnung an die Versuche *Ssokoloffs* habe ich bei meinen Tieren gegen Ende des Versuchs die Ausscheidungsfähigkeit untersucht und habe dabei bemerkenswerte Ergebnisse bekommen. Nachdem die Tiere (Kaninchen 10, 11 und 12) 230 Tage lang gefüttert waren, betrug am 231. Tage der Cholesteringehalt des Blutserums bei

Kaninchen 10	0,258%
Kaninchen 11	0,856%
Kaninchen 12	0,240%

Darauf wurde die Fütterung 5 Tage lang unterbrochen und am 235. Tage erhielt ich folgende Cholesterinwerte:

Kaninchen 10	0,100%
Kaninchen 11	0,583%
Kaninchen 12	0,100%

Nunmehr gab ich jedem der Tiere 3 mal 1,0 Cholesterin in 5,0 Rüböl und untersuchte am 4. Tage das Blutserum:

Kaninchen 10	0,102%
Kaninchen 11	0,530%
Kaninchen 12	0,122%

Die Zuführung von 3 g Cholesterin an 3 aufeinanderfolgenden Tagen hatte also bei den durch eine $7\frac{1}{2}$ monatige Versuchsdauer an cholesterinreiche Nahrung gewöhnten Tieren den Erfolg, daß bei 2 der Chole-

steringehalt im Blutserum um ein geringes anstieg, bei dem 3. (Kaninchen 11) sogar weiter abfiel (wie schon anfangs erwähnt, hatte bei allen Tieren die Cholesterinzahl gegen Ende des Versuchs die Neigung zum Abnehmen). Ein vollkommen anderes Verhalten zeigen normale, nicht vorbehandelte Tiere nach den Untersuchungen von *Ssokoloff*. Hier steigt der Cholesteringehalt des Blutserums nach 3 maliger Verfütterung von 0,5 g Cholesterin in Öl — also bei der Hälfte der Dosis, die ich gab, — am 4. Tage auf das Doppelte bis Dreifache des Anfangswertes.

Aus diesen meinen Versuchen geht aufs deutlichste hervor, wie sehr sich die Kaninchen in der langen Zeit an die abnorme Nahrung gewöhnt hatten¹⁾. Ein ähnlicher Versuch bei einem schon vorher benutzten Kaninchen (10) 13 Tage nach Aufhören der ersten Fütterungsperiode gelang nicht in demselben Sinne. Es erhöhte sich nämlich das Serumcholesterin durch 3 malige Fütterung von 0,5 Cholesterin und 5,0 Rüböl von 0,05% auf 0,176%. Hier zeigte also das Kaninchen schon wieder das ursprüngliche Verhalten.

Sollte sich auf Grund speziell hierauf gerichteter künftiger Untersuchungen die soeben auseinandergesetzte Ansicht, daß das Absinken der Cholesterinkurve in der letzten Hälfte des Versuchs bei meinen

¹⁾ Ich bin mir bewußt, mit „Gewöhnung an cholesterinreiche Nahrung“ etwas sehr Unbestimmtes auszudrücken. Es läßt sich aber nicht bestimmt fassen, solange wir über die *Regelung* des Cholesterinstoffwechsels im tierischen Organismus nicht besser unterrichtet sind als augenblicklich. So können wir z. B. nur als auffällige Tatsache buchen, daß im Gegensatz zur menschlichen Schwangerschaftshypercholesterinämie das normale Kaninchen gegen Ende der Schwangerschaft eine deutliche Abnahme des Blutcholesterins zeigt (*Rothschild*). Hierzu kann ich aus meinen Versuchen einen Beitrag liefern, der diese Vorgänge kräftig beleuchtet. Kaninchen 24 hatte am 32. Versuchstage nach Verfütterung von 15,0 Cholesterin und 150 ccm Rüböl 0,737% Cholesterin im Blutserum. Am nächsten Tage wurde das Tier belegt und die Fütterung von täglich 0,6 Cholesterin und 6,0 Rüböl nahm während der Schwangerschaft ihren Fortgang, so daß am Tage des Wurfs (63. Versuchstag) im ganzen 29,4 Cholesterin und 294 ccm Rüböl verfüttert waren. In den letzten 4 Tagen der Schwangerschaft wurde täglich eine Cholesterinbestimmung im Blutserum gemacht. Es zeigte sich, daß das Blutcholesterin am Ende der Schwangerschaft auf fast normale Werte gesunken war, denn alle 4 Bestimmungen ergaben weniger als 0,100% Serumcholesterin. Einen Tag nach dem Wurf war die Cholesterinzahl wieder auf 0,322% gestiegen. Diese Steigerung von < 0,100% auf 0,322% war innerhalb 48 Stunden erfolgt, ohne daß inzwischen Cholesterin verfüttert war. In den darauffolgenden 30 Tagen stieg das Blutcholesterin bei konstanter Fütterung allmählich auf 0,574%. Die durch die Schwangerschaft bedingte Umstellung des Stoffwechsels hatte es also in diesem Falle verursacht, daß trotz Zuführung von 15 g Cholesterin innerhalb der 30-tägigen Trächtigkeit das Blutcholesterin von 0,737% auf weniger als 0,100% absank, während in den ersten 30 Tagen des Versuchs die Verfütterung von 15 g Cholesterin in Rüböl ein Ansteigen vom normalen Werte auf 0,737% bewirkt hatte. In den auf die Schwangerschaft folgenden 30 Tagen stieg durch Zuführung von 16,2 g Cholesterin in Rüböl der Cholesterinwert von < 0,100% wiederum auf 0,574%.

Tieren auf eine bessere Ausscheidung des Cholesterins zurückzuführen ist, nicht halten lassen, dann könnte man noch eine andere Erklärungsmöglichkeit heranziehen. Es wäre dann anzunehmen, daß die Ablagerung des Cholesterins in den Organen, die ja bekanntlich schon frühzeitig einsetzt, gegen Ende meiner Versuche leichter vonstatten ginge als am Anfang. Man müßte sich das so vorstellen, daß die Abgabe des Cholesterins aus dem Blute an die cholesterinophilen Gewebe (*Versé*) bei sehr langer (etwa $\frac{1}{2}$ jähriger) Fütterungsdauer beschleunigt ist. Die Ursache hierfür könnte einmal in den Geweben selbst liegen (Mobilisierung von Makrophagen), oder sie könnte in einer Änderung im Chemismus des Blutes gegeben sein, wobei auf bisher noch nicht geklärte Weise das Blut sich leichter seines Cholesterinüberschusses in die cholesterinophilen Gewebe entledigen könnte. Die Ablagerung des Cholesterins in den Organen läßt sich an einer Stelle während des Lebens sehr gut beobachten, nämlich an der Hornhaut des Auges. Bekanntlich bildet sich am Hornhautrande des Kaninchens als Folge länger dauernder Cholesterinfettzufuhr und in Abhängigkeit von der Hypercholesterinämie der von *Versé* zuerst beschriebene Arcus lipoides, eine makroskopisch gut sichtbare, auf Lipoidinfiltration beruhende streifenförmige Trübung. Dieser Arcus lipoides war, wie es die Regel ist, bei den meisten meiner Versuchstiere nach etwa 3 wöchiger Fütterung in die Erscheinung getreten und hatte während der ersten Hälfte des Versuchs unverändert fortbestanden. Erst um die Zeit, als die Cholesterinkurve ihren Höhepunkt erreicht hatte, veränderte sich der Arcus lipoides, indem er sich an einer Stelle verbreiterte und gegen das Zentrum der Hornhaut hin verschob. Dieser Vorgang wiederholte sich bei den Tieren in der 2. Versuchshälfte von Zeit zu Zeit an verschiedenen Stellen des Hornhautrandes, so daß sich allmählich ein breiter Arcus lipoides ausbildete. Hier konnte man am lebenden Tier verfolgen, wie immer mehr Fett und Cholesterin sich in der Hornhaut ablagerte, während der Cholesteringehalt des Blutsersums zurückging. Ähnliche Vorgänge werden sich wahrscheinlich auch an den inneren Organen abgespielt haben.

Während der ganzen Versuchsdauer gleichbleibende Aufsaugung der täglich zugeführten Cholesterinmenge vorausgesetzt, ergeben sich also für die beobachtete Tatsache, daß bei 5 Kaninchen des gleichen Wurfs während einer etwa 7 Monate dauernden gleichbleibenden Cholesterinöl-fütterung gegen Ende des Versuchs der Cholesteringehalt des Blutsersums absinkt, theoretisch 2 Erklärungsmöglichkeiten. Auf der einen Seite macht es die Beobachtung der Fettinfiltration vor allem an der Hornhaut des Auges wahrscheinlich, daß die cholesterinophilen Gewebe des Organismus bei längerer Dauer des Versuchs das Cholesterin leichter in sich aufnehmen. Auf der andern Seite liegt es nahe, entsprechend der Cholesterin ausscheidenden Funktion der Leber beim Menschen

auch für das Kaninchen durch länger dauernde Zufuhr von Cholesterin eine Einstellung auf diese Art der Ausscheidung anzunehmen. Die Entscheidung hierüber sollte die Beobachtung des Serumcholesterins bei meinen Versuchstieren nach Aussetzen der Fütterung bringen. Es war nämlich zu erwarten, daß der Cholesteringehalt des Blutserums nach Aussetzen der Fütterung in kürzester Zeit zur Norm zurückkehrt, falls die Tiere es gelernt hätten, das zugeführte Cholesterin mit Hilfe der Leber auszuscheiden. Dagegen hätte sich die Senkung des Cholesterinspiegels längere Zeit verzögert, falls das verfütterte Cholesterin in den Geweben abgelagert worden wäre. In diesem Falle müßte nämlich noch längere Zeit hindurch bei fehlender Cholesterinzufuhr das von den Geweben wieder an das Blutserum zurückgegebene Cholesterin nachweisbar sein, da ja der Prozeß der Cholesterinfettinfiltration reversibel ist, wie *Versé* hervorhebt. Meine in diesem Sinne angestellten Versuche führten leider zu keinem eindeutigen Ergebnis, da bei einigen der Geschwistertiere der Cholesteringehalt des Blutserums in wenigen Tagen zur Norm absank, während andere dazu mehrere Wochen brauchten. Ich lasse hier die Zahlen dieser Untersuchungsreihe folgen.

Tabelle II. Cholesterinwerte im Blutserum nach Aussetzen der Fütterung.
Die als normal zu bezeichnenden Werte sind durch schrägen Druck hervorgehoben.

Zahl d. Tage nach Aus- setzen der Fütterung	Kaninchen Nr.				
	8 0,182% am 210. Versuchstag	9 0,500% am 210. Versuchstag	10 0,102% am 241. Versuchstag	11 0,530% am 241. Versuchstag	12 0,122% am 241. Versuchstag
	Fütterung ausgesetzt				
8	< 0,100%	0,214%			
12			0,050%	0,347%	0,166%
20	< 0,100%	0,200%		0,108%	0,058%
24			0,069%		
31	0,045%	0,128%			
40		0,196%			
59		< 0,100%			

Es läßt sich also nach meinen Versuchen nicht entscheiden, ob das Absinken der Cholesterinkurve in der 2. Hälfte meiner Versuche zu erklären ist durch eine infolge Gewöhnung an die abnorme Nahrung erworbene Fähigkeit zur besseren Ausscheidung des Cholesterins — dafür sprechen die soeben angeführten Versuche bei Kaninchen 10, 11 und 12 — oder durch eine Aufspeicherung des im Übermaß zugeführten Cholesterins in den cholesterinspeichernden Geweben — dafür sprechen die von *Versé* u. a. beobachtete Gewichtszunahme gefütterter Tiere und die verzögerte Rückkehr des Cholesterinwertes zur Norm nach Aufhören der Cholesterinzufuhr bei meinen Kaninchen 9 und 11.

Trotzdem meine Versuchsergebnisse die Entscheidung über manche Fragen offen lassen, weil die Versuchsanordnung ursprünglich nicht auf diese Fragestellung eingestellt war, halte ich es doch für berechtigt, meine Untersuchungen, die aus äußeren Gründen abgebrochen werden mußten, zu veröffentlichen. Im Marburger pathologischen Institut sind weitere Untersuchungen im Gange, welche die hier angedeuteten Verhältnisse klären sollen.

Literaturverzeichnis.

Leupold, Die Bedeutung des Cholesterin-Phosphatidstoffwechsels für die Geschlechtsbestimmung. Jena 1924. — *Ssokoloff*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **245**, 203. 1923. — *Wacker* und *Hueck*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **74**. 1913. — *Weltmann* und *Biach*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **14**. 1913. — *Versé*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **63**, 789. 1916. — *Versé*, Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 30, S. 1074. — *Versé*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **250**, 252. 1924. — *Versé* und *Rohrschneider*, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 34, S. 1528.
