

(Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Kgl. Universität Genua.
Direktor: Prof. Dr. *Aldo Fabris*.)¹

Über die Wirkung der Lipoid-Cholesterin-Überernährung auf Fleischfresser.

Von

Dr. **Luciano Cirio**,
Assistent des Institutes.

(Eingegangen am 21. Mai 1928.)

Der Einfluß der Tierart auf die Aufnahmefähigkeit für Lipoid-Cholesterin-Nahrung und deren Fähigkeit, Veränderungen hervorzurufen, wie sie beim Kaninchen beobachtet worden sind, schien mir immer von hervorragender Wichtigkeit für das Verständnis des ursächlich entstehungsgeschichtlichen Vorgangs, ja mir scheint, daß sich im allgemein biologischen Interesse die Frage erhebt, ob diese Behandlung, die für bestimmte Tiere (Pflanzenfresser) schädlich ist, auch für Tiere mit anderem Stoffwechsel (Fleischfresser) schädlich werden kann.

Die Gefäß-, insbesondere die Aortenveränderungen scheinen auf dem ganzen Gebiet gewissermaßen den Mittelpunkt der Forschungen zu bilden, vielleicht weil sie den Beobachtern am meisten auffallen oder weil sie die bemerkenswertesten Beziehungen zur menschlichen Pathologie erkennen lassen. Daher sollte ihre Untersuchung immer als ein zusammenhängendes Ganzes betrieben werden, so daß die Beziehungen zum Gesamtorganismus deutlich hervortreten.

Vernünftigerweise kann man annehmen, daß die Veränderungen, die sich bei derartigen Versuchsbedingungen so großartig beim Kaninchen zeigen, in Beziehung mit dem Lipoidstoffwechsel (im weitesten Sinne) bei diesem Tier und beim Pflanzenfresser im allgemeinen stehen, der sich von dem der Fleischfresser unterscheidet (*Hueck* usw.). Diese Beziehung hielten manche Forscher, wie z. B. *Weltmann*, für identisch mit einer (physiologischen) Insuffizienz der Leberfunktion in bezug auf die Cholesterinausscheidung.

Dieser Gesichtspunkt taucht mehrmals im Schrifttum auf (*Wacker* und *Hueck*, *Landau*, *Rotschild*, *Aschoff*, *Schönheimer*, *Versé* usw.).

Die Untersuchungen, die an verschiedenen Tierarten und mit verschiedenen Mitteln ausgeführt worden sind, mit der Absicht, Gefäß-

¹ Aus dem Italienischen übersetzt.

veränderungen hervorzurufen (*Lubarsch, Saltykow, Loeb, Adler* usw.), so wichtig sie für das Gesamtproblem auch sind, verbreiten kein Licht über diese letztere Frage, soweit sie sich auf verschiedene Gesichtspunkte erstrecken.

Betrachtet man die Versuche mit Lipoid-Cholesterin-Überernährung, die außer beim Kaninchen noch bei einer Reihe anderer Tiere durchgeführt worden sind, so bemerkt man sofort bei den Tieren, die sich durch die gewohnte Ernährung vom Kaninchen unterscheiden, eine mehr oder weniger scharf hervortretende Verschiedenheit der Ergebnisse (Forschungen von *Chalatow, Anitschkow, Kawamura* am Meerschweinchen, von *Anitschkow* und *Chalatow* an der weißen Ratte, von *Löwenthal, Leffkowitz* und *Rosenberg* an der weißen Maus usw.).

Die Untersuchungen an *Fleischfressern*, die die vorliegende Frage angehen, erstrecken sich auf die alimentären Veränderungen des Lipoid-Cholesteringehaltes des Blutes und der Eingeweide.

Grigaut und *P. Huilier* sollen eine Erhöhung des Cholesterinspiegels im Serum von mit Cholesterin ernährten Hunden haben zeigen können.

Weltmann und *Biach* sollen an mit Cholesterin ernährten Hunden und Katzen wesentliche Veränderungen des Cholesterinspiegels im Blut nicht haben nachweisen können, auch konnten sie doppeltbrechende Stoffe in der Leber derartiger Tiere nicht finden.

Wacker und *Hueck*¹ erhielten durch Cholesterinernährung bei Hunden und Katzen eine Anreicherung an Cholesterin im Blut und in den Organen ohne damit zusammenhängende Gefäßveränderungen. Neuerdings betont *Hueck*, wie schwierig es ist, bei Fleischfressern (Hunden, Katzen) mittels reichlicher Lipoid-Cholesterinernährung eine Vermehrung des Lipoid-Cholesteringehaltes des Blutes und der Eingeweide zu erzielen.

*Adler*¹ berichtet von 1914 an zwei Hunden mittels Cholesterindarreichung ausgeführten Versuchen mit anscheinend positiven Ergebnissen, soweit es sich um die Erzeugung von Aortenveränderungen vom atherosklerotischen Typ handelt. Diese Ergebnisse halten aber einer strengeren Kritik, wie sie *Anitschkow* und *Adler* selbst in einer späteren Arbeit (1917) walten läßt, nicht stand. In dieser Arbeit berichtet er aber über neue Versuche an 4 Hunden unter verschiedenen Gesichtspunkten. Er führte eine Lösung von „Cholesterol“ in Samenöl während der etwa neunmonatigen Versuchsdauer bei 2 Tieren in die Blutadern ein und erzeugte gleichzeitig eine Verengung der Bauchaorta. Die Ergebnisse sind aber unsicher und in ihrer vollen Bedeutung schwer zu verwerten.

Anitschkow sagt über Katzenversuche, die er aber anscheinend wenig gründlich durchgeführt hat, nur, sie seien in bezug auf Aortenveränderungen ergebnislos ausgefallen; nichts ist berichtet über etwaige Befunde von Fett-Lipoidverfettung (jedenfalls soweit ich gelesen habe). Atherosklerotische Aortenveränderungen fehlten ebenfalls bei einem Hund, bei dem derselbe Untersucher eine dauerhafte Hypercholesterinämie und einen Zustand von anisotroper Verfettung der Organe durch fortgesetzte Darreichung von Cholesterin in ölgiger Lösung (Sonnenblumenöl) erreicht hatte, bei dem er ferner durch Unterbindung eine starke Verengung des Choledochus erzeugt hatte, und Galle aus der Fistel eines anderen Hundes zugeführt, ferner Eierstock und Milz entfernt hatte.

Kawamura berichtet über seine Versuchsergebnisse an Hunden, die folgendermaßen behandelt wurden: einer 104 Tage lang mit Cholesterin in der Nahrung,

einer 172 Tage lang mit Eidotter, zwei mit nur einmaliger reichlicher Eidotterfütterung und Tötung am nächsten Tage, zwei mit Eidotter und Einspritzung einer kleinen Menge Phosphor in ölgiger Lösung unter die Haut (wie lange, läßt sich nicht ersehen), einer mit Phosphor und darauf mit reichlich Eidotter (dieser starb nach 4 Tagen); die Ergebnisse sind in bezug auf Aortenveränderungen in allen Fällen negativ, in bezug auf Cholesterinverfettung die beiden ersten unsicher, die übrigen bis zu einem gewissen Grade positiv. Andererseits schließt dieser Forscher, daß an Katzen, Hunden, Mäusen, Ratten und Affen eine sichere alimentäre Cholesterinverfettung sich nicht nachweisen läßt.

Dies sind die wichtigsten Schrifttumangaben, die in jeder Weise genügen, um den gegenwärtigen Stand der Frage zu übersehen.

Zusammenfassend läßt sich über die Untersuchungen an Fleischfressern folgendes sagen: hingewiesen ist auf die Möglichkeit, mittels der genannten Behandlung eine Vermehrung des Cholesteringehalts des Blutes (Hypercholesterinämie) hervorzurufen; die Möglichkeit, auf dieselbe Weise Anhäufungen von Lipoid- und Cholesterinstoffen in den Geweben zu erzielen, bleibt offen; noch kein endgültiges Urteil liegt darüber vor, ob die Behandlung wirklich ungeeignet ist, um entsprechende Gefäßveränderungen wie beim Kaninchen hervorzurufen.

Eine Frage scheint mir ihrem Wesen nach nicht genügend aufgeklärt, nämlich daß die verschiedenen und untereinander nicht übereinstimmenden Untersuchungsergebnisse und die verschiedene Art, wie die verschiedenen Tiergruppen auf die gleiche Schädlichkeit antworten, auf einen grundlegenden oder nur auf einen Gradunterschied zurückzuführen ist.

Übrigens könnte die Hinzuziehung von unterstützenden Hilfsmomenten die Deutung der Ergebnisse beeinflussen und von der richtigen Beurteilung des einzelnen Faktors ablenken, also nur wenig zur Klärung des Gesamtproblems beitragen.

Im ersten kann die Mitteilung der Ergebnisse einiger meiner Untersuchungen, die ich unabhängig von den Arbeiten der andern Forscher im Jahre 1922 mir ausgedacht und ausgeführt habe, beachtenswert sein; sie tragen zur Vermehrung unserer Kenntnisse und zur Aufklärung einiger Punkte bei, außerdem vermehren sie die noch sehr beschränkte Reihe unserer Beobachtungen. Dies scheint mir von einiger Wichtigkeit zu sein, erstens im allgemeinen wegen des Wertes, der ja immer auch den negativen Ergebnissen zukommt, zweitens in diesem besonderen Falle für die Erforschung von Erscheinungen, bei deren Einschätzung und Deutung man nie vergessen darf, daß es sich einerseits um spontane Erscheinungen — entsprechende, gleichwertige oder nur scheinbare — und andererseits um das Hineinspielen von Einflüssen wie Rasse, Individualität, Alter usw. handeln kann. Für die Wichtigkeit dieser Einflüsse sprechen einige Beobachtungen am Kaninchen, wie z. B. immerhin mögliche Unterschiede zwischen Tier und Tier und ein mindestens verdächtiger Unterschied zwischen Kaninchen und Meerschweinchen usw.

Der Zweck meiner Arbeit war also der, zur Lösung folgender Frage beizutragen: ist es möglich, durch Lipoid-Cholesterin-Überernährung bei Fleischfressern die bei Pflanzenfressern hervorgerufenen entsprechenden Veränderungen zu bewirken.

Als Versuchstier habe ich die *Katze* benutzt.

5 Tiere wurden einer *spezifischen Behandlung* unterworfen: 3 Katzen wurden so gut wie ausschließlich mit äußerst *lipoid-cholesterinreichem* Material ernährt, zwei vorwiegend mit *lipoid-cholesterinreichen* Stoffen, zu denen noch *reines* oder *in Öl gelöstes Cholesterin* hinzugefügt wurde. Als lipoid-cholesterinreiche Stoffe wurden Hühnereidotter und Gehirn von jungen Schafen und jungen Ziegen verfüttert. Dieser Ernährung unterwarfen sich die Tiere ohne Schwierigkeit; sie legten sogar eine große Gier nach der Gehirnsubstanz an den Tag (es wurde nur ganz frisches Material verwendet). Wie ich bei jedem einzelnen Versuch erwähnen werde, wurde diese Ernährung je nach dem Fall hin und wieder aufgebessert oder ergänzt durch Zugabe einiger Mäuse oder einiger Stücke Meerschweinchenfleisch oder anderer Zugaben. Ich benutzte Cholesterin *Merck* und „Cholesterinum puriss. cryst.“ von der Firma C. H. Boehringer Sohn, Nieder-Ingelheim a./Rh. Die Gleichheit der Präparate wurde jedesmal nachgeprüft, während ihre biologische Wirksamkeit aus den Vergleichsversuchen hervorgeht. Ich habe immer reines Olivenöl benutzt, weil dieses von den Tieren am besten genommen wurde.

Außer den Hauptversuchen habe ich *Vergleichsversuche* angestellt. Einige davon waren darauf gerichtet, Tatsachen zu liefern, wodurch sie eine Grundlage für die Beurteilung der Ergebnisse abgeben könnten, andere, um mir für die Wirksamkeit der angewandten Methode Gewähr zu leisten, und zwar durch Vergleich mit sicher empfindlichen Tieren. In der ersten Versuchsreihe untersuchte ich eine bestimmte Anzahl *unbehandelter Katzen* von verschiedenem Alter, verschiedenem Geschlecht und verschiedenem Ernährungszustand. Die Ausdrücke „besondere Behandlung“, „Behandlung“, „unbehandeltes Tier“ werden zuweilen aus Gründen der Kürze gebraucht werden, um die der spezifischen Lipoid-Cholesterin-Überernährung unterworfenen Tiere zu bezeichnen. Ernährungszustand: einige (6) wurden aus ihrer gewohnten Lebensweise herausgenommen; andere (4) wurden vorher einige Zeit im Käfig gehalten bei verschiedener, aber nicht spezifischer Ernährung; einige Kätzchen waren ganz jung oder sogar neugeboren; eine Katze wurde einige Zeit bei lipoidreicher Nahrung (Darreichung von Eidotter und Gehirnschubstanz) gehalten, darauf einer äußerst knappen, von fast 8 Tage langer Fastenzeit unterbrochenen Ernährung unterworfen, so daß sie hochgradig abmagerte; 2 Katzen wurden längere Zeit hindurch Olivenöl zugeführt.

In der *zweiten Gruppe* der Versuche behandelte ich: a) 3 Kaninchen, denen Eidotter mit der Sonde in den Magen eingeführt wurde, b) 5 Kaninchen mit Eidotter, das ohne Sonde zugeführt wurde, um die etwaige Bedeutung des Sondendurchgangs festzustellen, c) 5 Kaninchen, die nur ganz kurze Zeit Eidotter bekamen, um eine Vorstellung von den Anfängen der Organveränderungen durch Lipoid-Cholesterin-Überernährung zu erhalten, d) 1 Kaninchen, das lange Zeit hindurch Eidotter bekam, bei dem dann die Behandlung abgebrochen und die Nahrung eingeschränkt wurde, in der Absicht, die Dauerhaftigkeit und Art der Rückbildung der durch die Lipoid-Cholesterinkörper bereits hervorgerufenen Verfettungszustände zu studieren, 1 Kaninchen mit Cholesterin in ölgiger Lösung zwecks biologischer Prüfung des Cholesterins und der Darreichungsform; f) 1 Kaninchen mit reinem Cholesterin, um dessen Brauchbarkeit als solchem festzustellen; g) 1 Kaninchen mit reinem Olivenöl, um die etwaige Wirkung des Olivenöls zu erkennen. Immer habe ich zu Vergleichszwecken auch einige andere Kaninchen, die in unserm Institut für andere Versuche gehalten wurden, einer Behandlung mit Eidotter, Hirnsubstanz oder Cholesterin unterworfen.

Die Nahrungsmittel, die für sämtliche Vergleichsversuche benutzt wurden, stimmten in Güte, Herkunft, beim Öl auch im Reinheitsgrad, mit denen des Hauptversuchs überein.

Die *Sektionen* der Tiere wurden immer sofort nach dem Tode ausgeführt.

Mikroskopische Untersuchungen wurden ausgeführt an frischem, dem soeben getöteten Tier entnommenen Material, außerdem an etwa 24 Stunden gehärteten Organen, die verschieden lange in 10proz. Formalin (*Schering*) aufbewahrt waren oder auch an in Formol Müller, Maximow, Helly und anderen Härtungsmitteln gehärtetem Material. — Ich verwendete je nach dem Fall Abstriche, mit Kohlensäure hergestellte Gefrierschnitte, Paraffinschnitte, einige Präparate wurden mit Fett-Lipoidlösungsmitteln behandelt. Die Präparate wurden je nach dem Fall gefärbt mit Sudan III, mit Nilblau, mit den Methoden zur Darstellung des reinen Cholesterins (*Golodetz* usw.), des Lipoids im engeren Sinne, der Fettsäuren nach der Methode von *Ciaccio*, mit Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Bielschowsky und anderen Färbemitteln. Ferner wurden die bekannten Methoden zum Nachweis der doppelbrechenden Lipide angewendet.

Für die Darstellung und Prüfung der Ergebnisse, auch für die einzelnen Gebilde aus den fraglichen Materialien halte ich es für vorteilhaft, bevor ich synthetische Definitionen bringe, sie nach ihren rein objektiven Merkmalen zu benennen.

Ich bemerke, daß die benutzten Kaninchen alle aus derselben Zucht, sozusagen aus derselben Familie stammten, daß ferner alle im jugendlichen Alter standen. Die Ergebnisse der Versuche sind ausreichend, um folgendes sicherzustellen: die Zweckmäßigkeit der angewandten Methode im allgemeinen, die biologische Wirksamkeit des benutzten Cholesterins und die Zweckmäßigkeit seiner Darreichungsmethode. In demselben Sinne sprechen andere in unserem Laboratorium mit andern Zielen vor-

genommene Versuche, bei denen Cholesterin derselben Herkunft, auch in Olivenöl gelöst, zur Verwendung kamen. — Grundlegende Unterschiede zwischen den Kaninchen der Gruppe a) und denen der Gruppe b) scheinen mir nicht zu bestehen; keinesfalls fand ich eine Stütze für die Hypothese einiger Untersucher (z. B. *Knack*) über die Bedeutung der Einführung der Schlundsonde für die mittels Beeinflussung des Blutdrucks hervorgerufenen Gefäßveränderungen; jedenfalls würde ein Vorbehalt in diesem Sinne bei den vorliegenden Untersuchungen übertrieben sein. Diese und andere Versuche in derselben Art, die in beträchtlicher Anzahl in unserem Laboratorium ausgeführt worden sind (*Dallera, Rossi, Revello*) sprechen für die große Beständigkeit und den Wert der positiven Ergebnisse. Mindestens der Wert, wohl aber auch die Konstanz können durch sehr spärliche anderweitige Beobachtungen (z. B. *van Leersum* usw.) nicht in Zweifel gezogen werden. Wenn es nun richtig scheinen mag, der Form der Darreichung der Cholesterine große Wichtigkeit beizulegen, wie dies einige Forscher (*Anitschkow* usw.) tun, so kann man doch deswegen nicht unbedingt sagen, daß die Einführung des reinen Cholesterins unzureichend wäre.

Ich sah in gewissen Fällen Vorteil von ganz kurz dauernder Sudanbehandlung, so kann die Doppelbrechung wenigstens teilweise und in bestimmten Fällen nicht aufgehoben werden. In solchen Fällen hat man den Vorteil, daß man an demselben Schnitt und an derselben Formation analytische Methoden anwenden kann, wenn man sich nur auf die besten beschränkt.

Die Ergebnisse des Versuchs f) (mit den ansehnlichen Befunden von Lipoid-Cholesterinverfettung der Organe, die regelmäßig der Cholesterinölbehandlung zuzuschreiben sind) bezeugen auch hinsichtlich der Menge, Absorption und Wirksamkeit der Substanz. In diesem Falle könnte man sogar im Gegenteil an ganz oder teilweise spontane Vorgänge denken. Aber das gleichzeitige Auftreten der übrigen Befunde, der Typ der Gefäßveränderung selbst, der spontan nicht beobachtet wird (*Wacker und Hueck*) würde derartige Einwendungen wenig begründet erscheinen lassen. Auch könnten nach meiner Erfahrung spontane Gefäßveränderungen bei den von mir beobachteten Kaninchenrassen nur äußerst selten vorkommen. Unter etwa 50 von mir beobachteten Kaninchen, die verschieden alt und in der üblichen Weise gehalten waren, zeigte ein einziges an der Grenze des Aortenbogens ein Fleckchen, das aber ganz anders aussah als die charakteristischen Veränderungen nach Lipoid-Cholesterin-Ernährung. Andere Untersucher (wie *Wacker und Hueck, Versé*) wiesen an mit reinem Cholesterin ernährten Kaninchen sowohl die Resorption (Cholesterinämie) als auch die charakteristischen Organveränderungen nach; einige Forscher benutzten aus Gallensteinen gewonnenes Cholesterin (siehe *Knack*). Natürlich habe ich durch-

aus nicht die Absicht, die Bedeutung zu leugnen, die der Art der allgemeinen oder spezifischen Ernährung des Tieres zukommt (z. B. Versuche von *Knack*, *Weltmann* und *Biach*), und abweichend (*Schmidtman*) oder anderen Momenten, wie Rasse (*Weltmann* und *Biach*), Individuum (siehe auch *Versé* usw.) zukommt; an diese Einflüsse muß man immer denken bei der Deutung gewisser Schwankungen einiger Versuchsergebnisse.

Zu diesem Zweck habe ich augenblicklich andere Kaninchen- und Meerschweinchenversuche laufen. Vielleicht ist es ganz anziehend, die allgemeine Frage auch von folgendem Gesichtspunkt aus, der dem später eingenommenen sozusagen entgegengesetzt ist, zu betrachten: Nämlich bei Tieren mit verschiedener Empfindlichkeit den negativen Einfluß von Hindernissen zu erforschen (z. B. durch Anwendung von schwerer resorbierbarem Material usw.). — Aus den Ergebnissen der Versuchsreihen c) und e) gehen, wenn man die unter diesen Gruppen geordneten Tiere in ihrer Gesamtheit betrachtet, Tatsachen hervor, die im wesentlichen mit denen der anderen Forscher übereinstimmen (z. B. *Zinserling*); leicht und vorzeitig treten in den Geweben Stoffe auf, die oft den Charakter des Lipoids im weitesten Sinne und häufig genug die spezifischen Kennzeichen des Cholesterins aufweisen. Der Vorgang hat fortschreitenden Charakter; bestimmte Bestandteile werden der Reihenfolge und Menge nach bevorzugt; bemerkenswerte individuelle Verschiedenheiten treten auch in dem ganzen Verhalten der Erscheinung zutage. — Aus den Versuchsreihen d) und e) ergibt sich, wenn man die individuellen Unterschiede und die Unterschiede der Behandlung in Betracht zieht, mindestens die Dauerhaftigkeit der Lipoid-Cholesterin-Ablagerungen beim Kaninchen.

Katzen.

Bei der Bewertung und Beurteilung der makroskopischen und mikroskopischen Verhältnisse der verschiedenen Organe bin ich in der Weise vorgegangen, daß ich die unter entsprechenden Bedingungen am Kaninchen erforschten Erscheinungen den an Vergleichskatzen beobachteten gegenübergestellt habe. Als solche habe ich Tiere benutzt, die in Alter, Geschlecht und Gewicht entsprechend und untereinander verschieden waren, und habe versucht, mittels der an den untersuchten Exemplaren erhobenen Befunde typische histologische Bilder herauszufinden.

Mit Eidotter und Hirnsubstanz ernährte Katzen.

Katze 1. Weibchen. Zu Beginn des Versuches etwa 18 Monate alt. Versuchsdauer 180 Tage. Abgesehen von einigen unwesentlichen Änderungen und Verbesserungen der Ernährung¹ bestand die spezifische Nahrung in durchschnittlich

¹ Mit dem Ausdruck „Ernährung“ und den darauf bezüglichen Angaben meine ich die dem Tier tatsächlich einverleibten Stoffe.

3 Eidottern und, nach einigen Tagen, 125 g Hirnsubstanz täglich; demnach erhielt sie insgesamt 540 Eidotter und 22500 g Hirnsubstanz. — Das Allgemeinbefinden war immer ausgezeichnet, Darmtätigkeit regelmäßig. Gewichtszahlen: im 1. Versuchsmonat 2315 g; 2. Monat 2280 g; 3. Monat 2650 g; 4. Monat 2745 g; 5. Monat 3010 g; 6. Monat 3053 g; am Schluß des Versuches 3260 g. Sie wurde 20 Stunden nach der letzten allgemeinen und spezifischen Fütterung getötet. Sektionsbefund: Außerordentlich viel Fett in den üblichen Lagern; sehr stark entwickeltes Unterhautfettgewebe, besonders am Bauch und in der Nierengegend; keinerlei pathologische Veränderung der Eingeweide. Auf den ersten Blick bieten diese nicht den großartigen makroskopischen Anblick dar wie die Kaninchenorgane, an denen durch Lipoid-Cholesterinernährung Veränderungen hervorgerufen sind.

Gefäßsystem: Endokard, Aorta, Pulmonalarterie und ihre Äste, kleine Gefäße und Capillaren (nach Untersuchung an verschiedenen Organen) makroskopisch normal. Die an zahlreichen Stellen ausgeführten mikroskopischen Untersuchungen lassen weder anisotrope Substanzen erkennen, noch mit Sudan- oder Nilblau färbare Stoffe, noch ganz allgemein irgend etwas, was mit den üblichen Lipoidfärbemethoden hervortritt, noch sonst irgend eine bemerkenswerte Veränderung an den Formbestandteilen der Gefäßwand (Aufblähung, Zusammenhangstrennung oder Wuchervorgänge).

Leber: Gewicht 105 g. Sie erinnert auf den ersten Blick fast an die Leber von überhaupt fetten Tieren.

Anisotrope Substanz in nicht geringer Menge vorhanden. Darin herrscht im allgemeinen derjenige Bestandteil vor, der sich durch Hitzeeinwirkung verändern läßt (s. technische Vorbemerkung). Dem Augenschein nach ist sie in Nadeln oder Rhomben, die teils haufenweise, teils einzeln liegen, angeordnet, teils auch in Tropfen mit schwarzem Achsenkreuz; diese letzteren sind bei starker Vergrößerung ganz deutlich als Sphärökrystalle im Sinne von *Chalatow* zu erkennen. Sitz: Sie fehlt fast völlig im Pfortadergebiet, sitzt dagegen hauptsächlich im Läppchen, wo sie sich diffus verbreitet. *Sudan-Präparate:* Erhebliche Mengen innig miteinander gemischter orangegelber und roter Substanz; die letztere überwiegt an der Peripherie des Läppchens und ist im Pfortadergebiet allein und nicht beständig anzutreffen. *Nilblaufärbung:* Rosa oder mehr oder weniger lebhaft rot gefärbte Substanz reichlicher in den Randteilen der Läppchen, aber zuweilen im Gebiet der Pfortader. In verschiedener Stärke bläulich oder rötlichviolett gefärbte Substanz findet sich reichlicher in den zentralen Gebieten.

Reaktionen auf *reines Cholesterin* haben insgesamt negative Ergebnisse. Nach den Methoden von *Smith-Dietrich* und *Ciaccio* reagieren positiv nur einige wenige im Läppchen verteilte Elemente, die vielleicht nach der Peripherie zu etwas zahlreicher sind; sie sind im ganzen aber sehr viel spärlicher als die kuglige, mit Sudan färbare Substanz, auch viel spärlicher als die Gesamtmenge der anisotropen sudanophilen Substanz und deren bei mäßiger Erwärmung veränderlicher Anteil. — Folgende Beziehungen bestehen zwischen den beschriebenen Gebilden und den Einzelbestandteilen des Lebergewebes: Die anisotropen sudanophilen scheinen wenigstens zum Teil ganz deutlich in Leberzellen zu liegen, und zwar einzeln oder zu mehreren, ganz klein oder mehr oder weniger groß. Sie finden sich im allgemeinen zu mehreren, spärlich und sprunghaft verteilt in Kupfferschen Sternzellen und in den Epithelien der Gallengänge und fehlen ganz in den Wandzellen der kleinen Gefäße. Die mit Sudan rot und Nilblau rötlich gefärbten Gebilde sitzen im allgemeinen in den Leberzellen, weniger häufig in den Kupfferschen Sternzellen. Die nach *Smith-Dietrich* und *Ciaccio* färbbaren Gebilde scheinen im allgemeinen in den Leberzellen zu sitzen, sehr selten in den Kupfferschen Sternzellen und in den Gallen-

gangsepithelien. In anderen ad hoc hergestellten Präparaten ist der gesamte Aufbau des Parenchyms einfach der des Leberläppchens ohne besondere Veränderungen, wie Untergang von Gewebsteilen, besonders auffallende Vermehrung des Bindegewebes, besondere Verhältnisse der Gitterfasern.

Nebennieren. Gesamtgewicht beider Drüsen: 0,430 g. Makroskopisch nichts Bemerkenswertes. Nur erscheint die Rinde verhältnismäßig groß (was mikroskopisch bestätigt wird). Mikroskopische Untersuchungen werden besonders auf diese gerichtet. *Anisotrope Substanz* ist im ganzen reichlich vorhanden. Unter dem Polarisationsmikroskop sieht man, daß ein peripherer Rand, der ungefähr der Glomeruluszone entspricht, nur an wenigen Punkten etwas doppelbrechende Substanz aufweist. Eine Gegend, die etwa den äußeren zwei Dritteln der Faserschicht entspricht, enthält reichliche Mengen von anisotroper Substanz, und zwar liegt deren Hauptmenge etwa in der Mitte dieser Zone. Im inneren Drittel der Faserschicht und im Reticulum nimmt die anisotrope Substanz ab und erhält sich nur noch in ganz kleinen Mengen nach der Marksubstanz zu. Die anisotrope Substanz verändert sich größtenteils beim Erhitzen. Sie erscheint in Form von zuweilen sehr kleinen Nadeln oder Tropfen mit schwarzem Achsenkreuz. Es kommen Gebilde vor, die nur am Rande doppelbrechend sind und solche, die mit verschiedenen Bildern von *Chalatow* zu vergleichen sind. Oft erkennt man eine intracelluläre Lagerung. *Sudanophile Substanz* kommt reichlich vor, am stärksten in einer Schicht, die ungefähr der Mitte der Rindenschicht entspricht. Bei starker Vergrößerung sieht man Gebilde von verschiedener Größe. Entsprechend der Glomerulusschicht findet man mitten zwischen Zellen, die gar keine sudanophile Substanz enthalten, einige Elemente mit wenig oder zahlreichen sudanophilen Gebilden, entsprechend den äußeren beiden Dritteln der Faserschicht scheinen dagegen zahlreiche Zellen von sudanophilen Gebilden durchsetzt zu sein. Mehr nach innen werden diese seltener. Aus der Gesamtheit aller Präparate ergibt sich folgendes: in einer äußeren Schicht, ungefähr der Glomeruluszone, befindet sich die sudanophile anisotrope Substanz in bemerkenswerter Menge, aber nicht so reichlich wie die kuglige sudanophile Substanz; in einer zweiten Schicht, die etwa dem äußeren und mittleren Teil der Faserschicht entspricht, findet sich noch weniger, doch erfolgt die Abnahme langsamer, in den übrigen Gebieten nimmt sie erheblich ab. Bei *Nilblaufärbung*: violette und rötliche Gebilde in der Glomerulusschicht spärlich, reichlich dagegen zusammen mit blauen Gebilden in den äußeren Teilen der Faserschicht, weiter nach innen wieder spärlicher; nach dem Reticulum zu werden sie wieder reichlicher, wo die gröberen Gebilde weniger selten sind. Nach *Smith-Dietrich*: Granula und gröbere Gebilde, im ganzen oder nur am Rande blauschwarz gefärbt, finden sich ganz vereinzelt in der Glomerulusschicht, dagegen sehr reichlich in den äußeren Teilen der Faserschicht. In Präparaten nach *Ciaccio* findet man die mit Sudan gefärbte Substanz in Form von Körnchen oder ringförmigen Gebilden im ganzen in viel geringerer Menge als in den Gefrierschnitten der in Formalin gehärteten und gar nicht weiter behandelten Stücke. In Paraffinschnitten wurde nichts Besonderes gefunden.

Milz. Gewicht 6,020 g. Makroskopisch nichts Besonderes. — Eine gewisse Menge *anisotroper Substanz* vorhanden. In mäßig erwärmten Präparaten findet sie sich unzweifelhaft seltener; bei allmählicher Abkühlung erscheint sie wieder in der ursprünglichen Menge. Sie erscheint entweder diffus oder in Form von Nadeln oder Tröpfchen mit schwarzem Achsenkreuz. An *Sudanpräparaten* sieht man eine diffuse Färbung und wohl erkennbare einzelne Gebilde von Orange bis roter Farbe. Bei *Nilblaufärbung* sieht man Gebilde, die bläulich, rötlich, rosa oder violett in verschiedenen Tönen gefärbt sind. Einige feine Einzelheiten scheinen Kunstprodukte der Methoden von *Smith-Dietrich* und *Ciaccio* zu sein. Reaktionen auf

reines Cholesterin fielen ganz negativ aus. Eine genaue Lagebestimmung der anisotropen Substanz scheint im allgemeinen nicht leicht. Sie scheint in den Knötchen zu fehlen, dagegen vorwiegend zwischen denselben und zuweilen im Gefäßinnern vorzukommen. Sie läßt sich in den Elementen, zwischen denen sie manchmal eingebettet scheint, nicht mit völliger Sicherheit erkennen; immerhin läßt sich für einige Gebilde sagen, daß sie ihren Sitz sicher zwischen den Reticulumzellen haben.

Einige größere Elemente mit manchmal exzentrisch gelegenen und verschieden geformten Kernen zeigen bei Sudanfärbung orange oder ziegelrot gefärbte Tröpfchen; bei Smith-Dietrich-Färbung solche (dieselben?) von blauschwarzer Färbung (auch nach energischer Differenzierung: entfärbte Plättchen) ohne Doppelbrechung. In Gebilden, die den eben beschriebenen zu entsprechen scheinen, befinden sich Granula, die sich in Ciaccopräparaten mit Sudan färben und in Gefrierschnitten mit Hämatoxylin-Eosinfärbung in roter Farbe hervortreten (ähnlich der starken Färbung der Blutplättchen).

Knochenmark: Im allgemeinen *anisotrope Substanz* in beträchtlicher Menge vorhanden. Sie scheint wenigstens zum Teil sich bei Erwärmung zu verändern. Sie erscheint diffus und schwer bestimmbar oder auch in einzeln oder gehäuft liegenden Gebilden in Form von Nadeln oder Tropfen mit teilweise deutlichem Achsenkreuz. Ihre Lage ist im allgemeinen nicht genau bestimmbar, scheint aber zuweilen den Reticulumfasern zu entsprechen. Bei *Sudan-* und *Nilblaufärbung* zeigen sich orange und rot bzw. blau, rötlich und violett gefärbte Gebilde. Bei *Smith-Dietrich-Färbung* erscheinen einige blaubräunliche Gebilde. Reaktionen auf *reines Cholesterin* fallen negativ aus.

Nieren. Gesamtgewicht beider Nieren 25 g. Makroskopisch nichts Bemerkenswertes. *Anisotrope Substanz:* Bei gekreuzten Nicols tritt hier und da nach der Rinde zu eine helle Substanz hervor, wahrscheinlich entsprechend den Nierenepithelien; sie ist entweder diffus oder in ganz kleinen Gebilden angeordnet, die dann Tropfenform haben und ein schwarzes Achsenkreuz zeigen; wahrscheinlich sind sie teilweise durch Wärme veränderlich. *Sudanophile Substanz* von orangegelber bis roter Farbe (letztere überwiegt bei weitem), findet sich in beträchtlicher Menge; ihre Verteilung entspricht hauptsächlich der weiter unten gegebenen Beschreibung des mittleren Typs der Vergleichskatzen. Bei *Nilblaufärbung* findet sich mehr oder weniger deutlich rot, rötlichviolett oder bläulich gefärbte Substanz. Die Ergebnisse nach *Smith-Dietrich* und *Ciaccio* sind unbestimmt. Reaktionen auf *reines Cholesterin* und *Fettsäuren:* Im allgemeinen kann man die Ergebnisse negativ nennen. Die Windungen der Glomeruli scheinen frei von Veränderungen und enthalten keine anisotropen oder sudanophilen Stoffe. Sonst keine bemerkenswerten histologische Eigentümlichkeiten.

Katze 2. Weibchen. Alter bei Beginn des Versuchs etwa 2 Jahre. Versuchsdauer 383 Tage. Spezifische Ernährung: In den allerersten Tagen täglich 90 g Gehirn; nach 4 oder 5 Tagen kamen täglich 3—4 Eidotter hinzu; später, vom 3. Monat an, ungefähr 140 g Hirnsubstanz und 1—3 Eidotter täglich; demgemäß insgesamt etwa 812 Eidotter und 40740 g Gehirnssubstanz. Allgemeinbefinden immer ausgezeichnet, zunehmende Fettmast. Darmtätigkeit regelmäßig. Im 5. Monat bringt sie 5 Junge zur Welt, die beseitigt werden. In den letzten Tagen zeigt sich schlechte Stimmung und mangelhafte Eblust. Sie scheint kein Fieber zu haben. Getötet 20 Stunden nach der letzten allgemeinen und spezifischen Fütterung. Gewicht: 1. Versuchsmonat 3820 g, 3. Monat 2980 g (nach der Entbindung), 4. Monat 3135 g, 5. Monat 3220 g, 6. Monat 3320 g, 7. Monat 3370 g, 8. Monat 3350 g, 9. Monat 3440 g, 10. Monat 3540 g, 11. Monat 3570 g, 12. Monat 3500 g, 13. Monat 3450 g, am Schluß des Versuchs 3445 g.

Sektionsbefund: Reichliche Mengen von Fett in den gewöhnlichen Lagern, aber entschieden weniger als im vorhergehenden Falle; keinerlei krankhafte Veränderungen der Eingeweide. Auch bei diesem Tier vermißt man bei allen Organen den Anblick, den man beim Kaninchen mit Lipidcholesterinernährung erhält. Die Veränderungen wurden in jeder Hinsicht wie im vorhergehenden Fall studiert.

Gefäßsystem: Befunde wie im Fall 1¹.

Leber: Gewicht 98 g. Makroskopisches Aussehen ungefähr wie im Fall 1. Anisotrope Substanz sehr deutlich vorhanden. Ungefähr dieselben Befunde wie im vorigen Fall, nur ist ihre Menge im ganzen etwas geringer.

Nebennieren: Gesamtgewicht beider Drüsen 0,595 g. Makroskopisch nichts Besonderes. Gesamtmenge der anisotropen Substanz scheinbar etwas geringer als bei Katze 1. In der Glomerulosa äußerst spärlich, erreicht dann ihre größte Menge etwa im obersten Teil der Faserschicht, wird dann in den darunterliegenden Teilen plötzlich wieder ganz spärlich und zeigt wenig, aber recht gleichartige kleine Formen. Morphologie, mikrophysikalische und mikrochemische Eigenschaften usw. ungefähr wie im Falle 1. Nur weniger sudanophile anisotrope Stoffe, besonders die der kugligen Form. Auch die Paraffinschnitte stimmen histologisch im wesentlichen dem Fall 1 überein.

Milz: Gewicht 4,9 g. Makroskopisch nichts Besonderes. Lipidsubstanzen im weitesten Sinne erinnern in ihrem Befund im wesentlichen an Fall 1. Menge geringer. Sehr selten die im vorhergehenden Falle erwähnten sudanophilen Granula.

Knochenmark: Befunde im wesentlichen wie im Falle 1. Nur die anisotrope Substanz im ganzen etwas weniger reichlich.

Nieren: Gesamtgewicht beider 29,2 g. Makroskopisch nichts Besonderes. Abgesehen von einigen ganz vereinzelt Gebilden fehlt die anisotrope Substanz völlig. Rotgefärbte sudanophile Substanz reichlich vorhanden. Morphologie, Eigenschaften und Lokalisation entsprechend der Beschreibung des mittleren Typs der Vergleichskatzen und dem Fall 1.

Katze 3. Einige Jahre altes Männchen. Versuchsdauer: 273 Tage. Spezifische Ernährung: Durchschnittlich täglich 2 Eidotter und 130 g Gehirnschubstanz; im ganzen ungefähr 546 Eidotter und 35490 g Gehirnschubstanz. Allgemeinzustand meist gut. Anfangs scheint das Tier die ihm verabreichte Nahrung nicht gern zu nehmen und magert etwas ab; nachher gewöhnt es sich gut daran. Darmtätigkeit leidlich regelmäßig. In den letzten Tagen scheint das Tier leidend. Es nimmt kaum Nahrung zu sich und fiebert anscheinend. Nach einer kurzen Besserung scheint es mißgestimmt, frißt nicht mehr, wird kurzatmig; Tod. Gewichte: 1. Versuchsmonat: 4450 g, 2. Monat: 4400 g, 3. Monat: 4350 g, 5. Monat: 4200 g, 6. Monat: 4280 g, 7. Monat: 4100 g, 8. Monat: 4050 g, 9. Monat: 4100 g, 10. Monat: 4040 g (Totgewicht). Sektionsbefund: Fett in den gewöhnlichen Lagern eher spärlich, besonders im Vergleich mit den anderen Fällen. Ausgedehnte Lungenentzündung (vgl. den histologischen Befund). Sonst keine krankhafte Veränderung. Keine besondere makroskopische Veränderung der Organe.

Gefäßsystem: Wie in den vorhergehenden Fällen.

Leber: Makroskopisch nichts Besonderes. Anisotrope Substanz in mäßiger, aber im Vergleich zu den vorhergehenden Fällen in geringerer Menge vorhanden; Eigenschaften wie oben, nur ist sie etwas mehr nach der Peripherie des Läppchens zu verteilt. Mit Sudan usw. erhält man ungefähr dieselben Ergebnisse wie oben;

¹ Für den vorliegenden Fall 2 wie überhaupt für alle folgenden, gilt für die Art der Untersuchungen und die histologischen Befunde in der Hauptsache das, was ich über die Katze 1 gesagt habe. Berichtete habe ich nur noch über etwaige Abweichungen nach Grad und Art und einige Einzelheiten, soweit dies für die Bewertung des Gesamtergebnisses von Bedeutung ist.

nur ist die Menge der kugligen Fett-Lipoidsubstanz geringer und die relative Menge der gesamten Lipoidsubstanz im weitesten Sinne ist ebenfalls geringer.

Nebennieren: Gesamtgewicht beider Drüsen 0,630 g. Makroskopisch nichts Besonderes. *Anisotrope Substanz:* Im allgemeinen reichlicher als bei den Versuchstieren, aber weniger reichlich als an den anderen behandelten Katzen und viel weniger als bei den Versuchstieren 1, 2 und 5. Fehlt fast ganz in der Glomerulosa, ist aber in deren tieferen Teilen verhältnismäßig reichlich. Unregelmäßig verteilt ist sie in der äußeren Hälfte der Fascicularis und erstreckt sich in geringerer Menge bis zur Markscheid. Morphologie, Eigenschaften usw. wie im Fall 1. *Sudanophile Substanz* ist in der ganzen Rindenschicht verstreut. In den äußeren Teilen der Fascicularis reichlicher vertreten, außerdem, wenn auch nicht ganz so reichlich, in der Glomerulosa und in den Randteilen des Marks. Alles in allem spärlicher vorhanden als in den anderen Fällen. Anisotrope Substanz in viel geringerer Menge vorhanden als die sudanophile. Dieser Unterschied ist viel größer als in den anderen Fällen (besonders 1, 4 und 5). *Nilblau, Ciaccio* usw.: Befund im wesentlichen wie im Fall 1.

Milz: Makroskopisch nichts Besonderes. *Sudanophile Substanz* sehr spärlich. *Anisotrope Substanz* fehlt. Histologisch keine besonderen Erscheinungen.

Knochenmark: *Anisotrope Substanzen* spärlich; einige sprunghaft verteilte Gebilde, manchmal auch in kleinen Gruppen beisammenliegend. Bei *Sudanfärbung* sieht man ziemlich zahlreiche orangefarb gefärbte Gebilde. Nach *Smith-Dietrich* keinerlei blauschwarz gefärbte Gebilde.

Nieren: Makroskopisch nichts Besonderes. *Anisotrope Substanz* so gut wie fehlend. *Sudanophile Substanz* entschieden weniger als in den übrigen Fällen, verteilt ist sie im großen ganzen wie dort.

Mit Hirnsubstanz und Cholesterin ernährte Katzen.

Katze 4. Weibchen. Zu Beginn des Versuchs etwa 6 Monate alt. Versuchsdauer: 394 Tage. Spezifische Ernährung: Immer Hirnsubstanz, durchschnittlich 100 g täglich, vom 153. Tage ab wurden täglich 1,25 g reines Cholesterin, mit der Hirnsubstanz selbst gemischt, dazugefüttert. Somit wurden im ganzen etwa 301,25 g reines Cholesterin und 39400 g Hirnsubstanz gegeben. Immer sehr gutes Allgemeinbefinden, zunehmende Fettmast. Darmtätigkeit regelmäßig. Gewichte: 1. Versuchsmonat 1570 g, 2. Monat 1585 g, 3. Monat 1770 g, 4. Monat 1700 g, 5. Monat 1800 g, 6. Monat 1900 g, 7. Monat 2090 g, 8. Monat 2100 g, 9. Monat 2050 g, 10. Monat 2270 g, 11. Monat 2400 g, 12. Monat 2565 g, 13. Monat 2700 g, am Ende des Versuches 2800 g. Getötet 22 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme. Sektionsbefund: Große Mengen von Fett in den gewöhnlichen Lagern, keine krankhafte Veränderung der Eingeweide.

Gefäßsystem: Befund wie in den anderen Fällen.

Leber: Gewicht 107,60 g. Erinnert im Aussehen ein wenig an die der Katze 1. *Anisotrope Substanz* in wirklich bemerkenswerter Menge vorhanden, beim Erhitzen sich zum großen Teil verändernd. Fehlt im allgemeinen im Pfortadergebiet. Sie ist im Bereich des Lappchens auf größere Gebiete verteilt als in den vorhergehenden Fällen, sie dringt sogar bis dicht an die Zentralvene vor. Ihre Lage ist teilweise intercellulär, wahrscheinlich in den Gallenkanälchen, zum großen Teil auch in den Leberzellen. In den Kupfferschen Sternzellen spärlich oder fehlt ganz. *Sudanpräparate:* Außer den gelben und orangefarbenen Gebilden, die der anisotropen Substanz zu entspreche scheinen, finden sich andere mehr oder weniger rote, verhältnismäßig große, die der anisotropen Substanz entsprechen; diese sind teilweise mit jenen gemischt, regellos in den Leberzellen verteilt, und bevorzugen im all-

gemeinen die Lappehenränder. Nilblaufärbung, Smith-Dietrich usw. und Paraffinschnitte wie Fall 1.

Nebennieren: Gesamtgewicht beider 0,460 g. Makroskopisch nichts Besonderes, nur scheint die Rinde besonders dick. *Anisotrope Substanz* sehr reichlich, mehr als im Fall 1, und zwar entweder durch Ausdehnung über die sonst ergriffene Gegend hinaus oder durch dichtere Anordnung. Im allgemeinen stimmen Verteilung und insbesondere morphologische und sonstige Eigenschaften mit dem Fall 1 überein. *Sudanophile Substanz* im allgemeinen sehr reichlich vorhanden; die Hauptprüfung entspricht der Fascicularis. Verteilung, Morphologie usw. wie im Fall 1. Bei synthetischer Schätzung übertrifft die kuglige sudanophile Substanz die anisotrope sudanophile; dieser Unterschied ist indessen entschieden geringer als bei den anderen Fällen. Untersuchungen mit *Nilblau* wie bei Fall 1. Nur scheinen einige Gebilde deutlich die Reaktion des reinen Cholesterins zu geben.

Milz: Gewicht 5490 g. Makroskopisch nichts Besonderes. Anisotrope Substanz sehr spärlich, im ganzen ungefähr an Menge dem Fall 1 entsprechend; unsicher bleibt bei ihrem spärlichen Vorkommen die Veränderlichkeit beim Erwärmen. Es kommen einzeln oder in Haufen liegende Nadeln vor, auch vielleicht Tropfen mit schwarzem Achsenkreuz (man muß sagen vielleicht, weil die Untersuchung der so spärlich vorkommenden Substanz äußerst schwierig ist). Spärlich ist auch die kuglige sudanophile Substanz. Sitz, Eigenschaften, Ergebnisse der anderen Untersuchungen wie in Fall 1. Gebilde mit sudanophilen Granulis wie im Fall 1 kommen sehr selten vor.

Knochenmark: *Anisotrope Substanz* in reichlicher Menge, vielleicht mehr als im Fall 1. Alles übrige so wie dort.

Nieren: Gesamtgewicht beider 28,4 g. Makroskopisch nichts Besonderes. Unter dem *Polarisationsmikroskop* findet sich eine feine, glänzende Tüpfelung, die nicht an irgendwelche Stellen besonders gebunden ist. Ein Teil der Tüpfel scheint dem Inhalt der Harnkanälchen zu entsprechen, ein anderer aber scheint aus einer Substanz vom Typ des Lipoids im weitesten Sinne zu bestehen und enge Beziehungen zu den Nierenzellen zu haben. Dieser Stoff scheint in der Marksubstanz zu fehlen oder äußerst selten zu sein, dagegen nach der Rindenschicht zu sich zu vermehren. Wahrscheinlich ist er teilweise in der Hitze veränderlich. Man kann höchstens vielleicht bei einigen Gebilden die Tropfenform mit Achsenkreuz erkennen. Jedoch ist die *anisotrope Substanz* in ihrer Gesamtheit weniger stark vertreten als die *sudanophile*. Sitz, ihre Eigenschaften usw. und die übrigen Untersuchungsergebnisse wie in Fall 1 und beim mittleren Typ der Vergleichskatzen (s. weiter unten).

Katze 5. Männchen. Alter bei Versuchsbeginn ungefähr 45 Tage. Versuchsdauer 346 Tage. Die spezifische Ernährung läßt sich unter Vernachlässigung einiger zur Erleichterung des Überganges notwendiger Abweichungen schematisch folgendermaßen zusammenfassen: Täglich reines Cholesterin in Öl, von 0,30 g in der ersten Zeit bis auf 1 g steigend; Gehirnschubstanz von 40 g in der ersten Zeit auf 150 g steigend, manchmal 1—2 Eidotter in etwas Milch; im ganzen reines Cholesterin in Öl 211 g, Hirnschubstanz 35000 g, 200 Eidotter. Die Menge des ganzen für das Cholesterin gebrauchten Öles entsprach einer etwas größeren Menge als dem Minimum, in dem bei der jeweiligen Umgebungstemperatur das Cholesterin sich gerade gelöst hielt. Das in Öl gelöste Cholesterin wurde mit der Hirnschubstanz und auch mit dem Meerschweinchenfleisch gemischt. — Allgemeinzustand immer sehr gut. Verdauung immer regelmäßig. Vom 3. Monat an bemerkenswertes Wachstum und Fettmast. Gewichte: 3. Versuchsmonat 1400 g, 4. Monat 1557 g, 5. Monat 1774 g, 6. Monat 2297 g, 7. Monat 2535 g, 8. Monat 2810 g, 9. Monat 2865 g, 10. Monat 2900 g, 11. Monat 2950 g, am Schluß des Versuches 2970 g.

24 Stunden nach der letzten Fütterung getötet. Sektionsbefund: Äußerst reichliche Fettanhäufung in den gewöhnlichen Lagern, keine pathologischen Veränderungen der Organe.

Gefäßsystem: Wie in den anderen Fällen.

Leber: Gewicht 111,70 g. Sehr deutliche Läppchenbildung. Makroskopisch scheint das Parenchym eine große Menge von Fettsubstanzen zu enthalten. — *Anisotrope Substanz* in ziemlich beträchtlicher Menge vorhanden, vielleicht mehr als im vorigen Fall. Aussehen, Lage und Eigenschaften ungefähr dem vorigen Fall entsprechend, vielleicht etwas geringer (sowohl Ausdehnung wie Häufigkeit) nach dem Zentrum des Läppchens zu. Untersuchungen mit *Sudan*, *Nilblau* usw. wie im vorigen Fall; nur findet sich hier reichlicher kuglige *sudanophile Substanz* und mehr *Ciaccio-positives Material*.

Nebennieren: Gesamtgewicht beider 0,430 g. Makroskopisch nichts Besonderes, nur scheint die Rinde besonders dick. — Sehr reichlich *anisotrope Substanz*. Man sieht sie in der ganzen Rinde, besonders reichlich aber in einer Zone, die sich mit gezähnten Rändern bis zur inneren und äußeren Grenze der Fascicularis erstreckt, am stärksten im mittleren Drittel dieser Zone. Morphologie und Eigenschaften wie im vorigen Fall.

Milz: Gewicht 7,500 g. Makroskopisch nichts Besonderes. Befunde in der Hauptsache wie beim vorigen Fall und beim Fall 1.

Knochenmark: Im wesentlichen wie im vorigen Fall.

Nieren: Gesamtgewicht 35 g. Makroskopisch und mikroskopisch im wesentlichen derselbe Befund wie im vorigen Fall.

Mit reinem Olivenöl ernährte Katzen.

Katze 6. Männchen. Alter zu Versuchsbeginn einige Monate. Versuchsdauer etwa 6 Monate. Spezifische Ernährung: Mit Fleisch und Milch gemischtes Olivenöl. Fleisch wurde bis zur Sättigung gegeben. Anfangs stieß diese Ernährung auf einige Schwierigkeiten. Später gewöhnt das Tier sich gut daran und verzehrt ungefähr ebensoviel Öl täglich wie das mit Cholesterin in Öl ernährte Tier (s. Katze 5). Gewicht bei Beginn des Versuches 1650 g, zum Schluß 3000 g.

Katze 7. Männchen. Zu Beginn des Versuches wenige Monate alt. Behandlungsdauer über 1 Jahr. Spezifische Ernährung: Nach meinen Notizen wie im vorigen Fall Nr. 6, nur waren die täglich zugeführten Ölmengen etwas größer. Gewicht bei Beginn des Versuches 730 g, am Schluß 4000 g.

Bei beiden Tieren Allgemeinbefinden immer ausgezeichnet bei fortschreitender Mästung. Verdauung regelmäßig. 24 Stunden nach der letzten Fütterung getötet. Sektionsbefunde: Bei beiden große Mengen Fett in den üblichen Lagern. Keine pathologischen Organveränderungen.

Gefäßsystem: Makroskopisch und mikroskopisch nichts Besonderes.

Leber: Gewicht bei Katze 6 115 g, bei Katze 7 92 g. Sieht aus wie die Leber sehr fetter Tiere.

Nebennieren: Gesamtgewicht bei Katze 6 0,310 g, bei Katze 7 0,410 g. Ohne erwähnenswerte makroskopische Besonderheiten, auch auf der Schnittfläche.

Milz: Gewicht bei Katze 6 7,900 g, bei Katze 7 10,900 g. Ohne makroskopische Besonderheiten.

Nieren: Gesamtgewicht bei Katze 6 30,600 g, bei Katze 7 23,400 g. Ohne makroskopische Besonderheiten.

Die Ergebnisse der *histologischen Untersuchungen* werden, soweit sie Beachtung verdienen, in der Zusammenfassung berichtet werden.

*Zusammenfassung der Befunde an den verschiedenen behandelten Katzen
und Vergleich mit den Befunden an den Kontrolltieren.*

Körpergewicht. Bei allen Tieren, die der spezifischen Behandlung unterworfen wurden — abgesehen nur von Fall 3, der besonders betrachtet werden muß —, stieg das Gewicht dauernd erheblich an, sowohl bei den noch wachsenden Tieren als auch bei den schon vollentwickelten. Ich verfüge nicht über genug Material, um sagen zu können, ob sich die einer Lipoid-Cholesterin-Überernährung unterworfenen Katzen in dieser Beziehung anders verhalten als die einer allgemeinen Überernährung ausgesetzt. In der Tat scheint auch bei den Katzen 6 und 7, die einer allgemeinen Überernährung und fettreicher (Olivenöl) Nahrung unterworfen waren, die Gewichtszunahme und Fettmast erheblich. Immerhin scheint mir doch, daß bei den mit Lipoid-Cholesterin-Überernährung behandelten Katzen (die Ausnahmestellung der Katze 3 muß durch besondere Verhältnisse erklärt werden) die Gewichtszunahme am allerstärksten auffällt und die Fettanhäufungen den Eindruck allerstärkster Entwicklung machen. Dies stimmt mit den Versuchsergebnissen von Wacker und Hueck¹ überein, die für einen günstigen Einfluß der Cholesterinzufuhr auf das Körpergewicht junger Tiere (Hunde und Katzen) sprechen. Eine vergleichende Untersuchung über diesen Punkt bei den verschiedenen Tierarten würde für die Frage im allgemeinen vielleicht reizvoll sein.

Gefäßsystem. In der Aorta der mit Lipoid-Cholesterin-Überernährung behandelten Katzen ergeben sich keine wesentlichen Veränderungen. Man vermißt das Vorkommen von Lipoidsubstanzen im weitesten Sinne — durch Infiltration, Imbibition oder Imprägnation — im Vergleich zu den ersten Gefäßveränderungen, die sonst bei den behandelten Tieren (Kaninchen und Meerschweinchen) auftreten (*Anitschkow Versé* usw.) und die den Befunden der menschlichen Pathologie entsprechen würden (*Torhorst, Ribbert, Lubarsch, Saltykow, Anitschkow, Versé*); man findet sie weder zwischen den Zellen im allgemeinen noch unter den Deckzellen, zwischen diesen und den darunterliegenden Schichten im besonderen. An den verschiedenen Stellen der Gefäßwand findet man weder Zellen vom lymphoiden oder leukocytenartigen Typ noch die beim Kaninchen und Meerschweinchen als „Polyblasten“, „lymphoide Wanderzellen“, „Cholesterinester-Phagocyten“, „anisotrope Amöbocyten“, „Pseudoxanthomzellen“ (*Anitschkow, Chalatoŭ, Kawamura, Jores*) bezeichneten Gebilde. Im histologischen Bau der Gefäßwand lassen sich keine Veränderungen oder Einzelheiten erkennen, die die Wirkung einer vorgeschrittenen oder für die Morphologie unschätzbaren Ansammlungen von abnormen Stoffen beweisen würden. Auch liegt das Endothel bei Versuchs- und Vergleichstieren ohne Abhebungen oder Zusammenhangstrennungen der Unterlage

glatt an und scheint regelmäßig gebildet. Die unter der Endothelauskleidung liegenden Schichten scheinen nach Art, Menge und Beziehung ihrer Formbestandteile zueinander ohne wesentliche Abweichungen von der Norm (wie an mehreren Exemplaren beobachtet wurde).

Dasselbe läßt sich *mutatis mutandis* von den übrigen untersuchten Teilen des Gefäßsystems sagen.

Zwischen den Blutgefäßen von Katzen und Kaninchen gelang es nicht, sichere Unterschiede in der Bildung der Schichten der Wand und deren Beziehungen zueinander herauszufinden, jedenfalls keine Unterschiede, mit denen man die verschiedenen Versuchsergebnisse dieser beiden Tierarten bei gleicher Behandlung mit Lipoid-Cholesterin-Ernährung in Zusammenhang bringen könnte. Dies würde übereinstimmen mit den Versuchsergebnissen von *Strauch* und *Uyama* (*Jores*).

Damit will ich selbstverständlich nicht allgemein behaupten, daß bei verschiedenen Tieren Abweichungen in den Einzelheiten der Struktur nicht morphologischen Verschiedenheiten im Gesamtbild der etwaigen Veränderungen entsprechen können, z. B. an Kaninchen und Meer-schweinchen — (*Anitschkow*).

Leber. Wie aus den verschiedenen Versuchen hervorgeht, kann man nicht sagen, daß dieses Organ an den behandelten Katzen erhebliche Volumen- und Gewichtsunterschiede im Vergleich zu den nicht behandelten Katzen aufwies, um so mehr als man auch auf Grund der Kontrollversuche nicht unterscheiden kann, wieviel auf Rechnung individueller Verschiedenheiten kommt, die mir recht erheblich scheinen. Bei 10 unbehandelten Katzen mit einem Gewicht zwischen 2400 und 3500 g bewegte sich das Gewicht der Leber zwischen einem Mindest- von 95 und einem Höchstgewicht von 115 g.

Schon bei einigen *unbehandelten Katzen* findet sich die *sudanophile Substanz* ziemlich reichlich und nach entsprechender Behandlung gelblich, orange gelb oder rötlich, auch rot; in gewisser Menge scheint *anisotrope Substanz* vorhanden zu sein. Diese scheint wenigstens zu einem geringen Teil hitzeempfindlich zu sein; jedenfalls lassen sich nach Erwärmung einige tropfenförmige Gebilde mit schwarzem Achsenkreuz erkennen. Häufiger sind die Gebilde in Form von einzeln oder gehäuft liegenden Nadeln. Sudanophile und anisotrope Substanz, für sich oder in ihren gegenseitigen Beziehungen betrachtet, scheinen spärlich im Bereich des Läppchens und etwas reichlicher in der Peripherie aufzutreten. Man kann sie, auch rein, in den Leberzellen feststellen; sie fehlen gewöhnlich in den Kupferschen Sternzellen und fehlen ganz oder fast ganz in den interlobären Räumen. Sudanophile Substanz habe ich in einigen Fällen sehr spärlich oder ganz fehlend gefunden, besonders bei der Katze (s. Kontrolle!), die längere Zeit teilweise oder ganz gefastet hatte.

Bei *Nilblaufärbung* fanden sich rötlich gefärbte Gebilde, auch mit einer Neigung zu Violettfärbung, oder in verschiedenen Abstufungen bläulich gefärbte. Alle *Smith-Dietrich-* oder *Ciaccio-positive* Substanz scheint zu fehlen oder äußerst spärlich vorzukommen.

Bei der *behandelten Katze* (mittlerer Typ meiner Versuchstiere) ist die Menge der sudanophilen Substanz unzweifelhaft größer, und zwar die absolute und relative Menge; relativ im bezug auf die kuglige sudanophile (Fett-Lipoid-)Substanz und Lipoidsubstanz im weitesten Sinne; größer ist auch die absolute und relative Menge (relativ im bezug auf die kuglige sudanophile und auch in bezug auf die kuglige Lipoidsubstanz) derjenigen Stoffe, die nach dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse zu den Cholesterinestern gehören. Ferner lohnt es sich, festzustellen, wie die *anisotrope Substanz* verteilt ist. Sie fällt, abgesehen von ihrer größeren Menge, dadurch auf, daß sie in einer Raumeinheit (z. B. in einem mikroskopischen Gesichtsfeld) feiner verteilt ist und im ganzen Bereich des Parenchyms einfacher erscheint; dadurch fehlt die Sprunghaftigkeit der Verteilung, die an den Vergleichstieren auffällt. Und noch weniger sprunghaft tritt sie auf in den Gebieten des Läppchens, wo die allmähliche Zunahme und der höchste Grad der anisotropen Verfettung nach den peripheren Teilen zu entsteht.

Bei den mit *reinem Olivenöl* behandelten Katzen 6 und 7 finden sich die Lipoidstoffe, und zwar besonders die Cholesterinestern, in geringerer Menge als bei den behandelten Katzen; dagegen ist die isotrope sudanophile Substanz in erheblicher Menge vorhanden.

Nach der Untersuchung sämtlicher behandelter Katzen und der verschiedenen Vergleichstiere hat man im allgemeinen den Eindruck, daß sich auch im Lebergewebe der Katze nach spezifischer Ernährung eine Anhäufung (im weiteren Sinne des Wortes) derselben Stoffe wie beim Kaninchen erzielen läßt, natürlich abgesehen von der Verschiedenheit der Mengenverhältnisse. Gewiß kann bei der Katze die Beurteilung nicht so leicht sein, auch kann man der Tatsache nicht ohne weiteres dieselbe Bedeutung zuschreiben wie beim Kaninchen, wo grundlegende Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Tieren bestehen, und wo sich die Entwicklung der „anisotropen Verfettung“ vielleicht in einigen Einzelheiten verschieden verhält, so z. B. dadurch, daß im Anfang (*Hueck, Zinserling* usw., meine Vergleichsversuche) und in der Folge gewisse Zellen, wie die Kupffersche Sternzellen, bevorzugt werden. Ich erinnere an dieser Stelle an die Ergebnisse der Untersuchungen von *Chalatow* an weißen Ratten, von *M. Leffkowitz* und *Rosenberg* an weißen Mäusen, von *Kawamura* am Menschen, bei denen vielleicht aus entsprechenden Überlegungen wichtige Schlüsse hervorgehen könnten. Andererseits könnte die reichliche Gegenwart von Lipoidstoffen im weitesten Sinne in der Leber der Katze, wo man sie auch ohne vorherige

spezische Behandlung findet, auch der Ausdruck einer elementaren Funktion sein, die in diesen speziellen Falle besonders stark hervortritt.

Bei den von mir behandelten Katzen fehlen Zeichen der Wucherung von Gallengangsepithelien (vgl. die Befunde von *Chalatow* und *Kawamura* beim Kaninchen); man beobachtet nicht mit Sicherheit Gebilde, die den von *Chalatow* und von *Phomenko* am Kaninchen unter dem Namen „anisotrope Amöbocyten“ beschrieben worden sind; es fehlen Zeichen des Untergangs von Leberzellen (vgl. die Kaninchenbefunde von *Chalatow*) und deutliche Zeichen von Reizung und Entzündung von seiten des Stromas. Diese Umstände könnten für die Bewertung und Deutung der Erscheinungen bei verschiedenen Tieren von Wichtigkeit sein.

Nebennieren. Bei behandelten Katzen zeigt die ganze Drüse im Vergleich mit den unbehandelten Katzen keine wesentlichen Gewichts- und Größenunterschiede, wenn mir auch andererseits auf Grund meiner Beobachtungen scheint, daß man die individuellen Unterschiede nicht vernachlässigen darf. Bei 10 unbehandelten Katzen mit einem Körpergewicht von 2400—3500 g schwankte das Gesamtgewicht beider Drüsen zwischen 0,3 und 0,6 g. Von diesen 10 Tieren erreichte das Höchstgewicht der Nebennieren eine Katze mit 2415 g Körpergewicht. Man kann indessen gewiß nicht sagen, daß bei den von mir behandelten Katzen der Rindenteil sehr stark entwickelt wäre, wenn er auch im allgemeinen bei diesen Fällen, in einigen sogar besonders deutlich, vermehrt erscheint. Man kann hier erkennen, wie verschieden die entsprechende Behandlung auf Kaninchen wirkt, welche starke Gewichts- und Volumenzunahme bei diesen im allgemeinen eintritt (*Wacker* und *Hueck*, *Krylow*, *Kawamura*, meine eigenen Vergleichsversuche an Kaninchen), welche mikroskopische Veränderungen und welche ansehnliche Entwicklung der Rinde. Über das Vorkommen von *Fett-Lipoidstoffen* bei unbehandelten Katzen beobachtet man folgendes, wenn man die Möglichkeit erheblicher individueller Unterschiede sich immer vor Augen hält, wie dies einige Untersucher bei anderen Tieren getan haben (wie *Krylow* und *Kawamura* beim Kaninchen und *Giglioli* beim Hund), wenn man ferner die mit dem Alter der Tiere zusammenhängenden Verschiedenheiten berücksichtigt, die bei der Katze selbst gefunden worden sind (*Hueck*): sudanophile Substanz und mit Nilblau rötlich, violett oder bläulich gefärbte Stoffe finden sich in der ganzen Rinde verstreut; geformte anisotrope Substanz herdförmig angeordnet an verschiedenen Stellen; eine Verdichtung beider, aber besonders der anisotropen, findet sich nach den peripheren Teilen zu, gewöhnlich in einem Streifen, der den äußeren Teilen der Fasciolata entspricht. Über die Menge dieser Stoffe und ihr Verhalten zu den qualitativen Untersuchungsmethoden (verschiedene Löslichkeit, Färbbarkeit usw.) erhält man histologische Bilder,

die durchaus nicht denen der behandelten Katzen entsprechen. Bei dieser ist die Gesamtmenge der sudanophilen Substanz entschieden größer. Besonders ist die Menge der Stoffe absolut und relativ größer, die sich wie Lipoid im allgemeinen verhalten (relativ im bezug auf die kuglige sudanophile Substanz); größer ist die absolute und relative Menge der Stoffe mit Eigenschaften, die gewöhnlich den Cholesterinestern zugeschrieben werden (relativ im bezug auf die Gesamtmenge der Lipoide). Dieser Umstand tritt vielleicht bei den mit Cholesterin in Öl behandelten Katzen besonders stark hervor. Diese Mengenzunahme besteht auch im Vergleich mit den Nebennieren sehr fetter Tiere und solchen Nebennieren, die im Verhältnis zum Gesamtkörpergewicht besonders stark entwickelt sind (z. B. bei den Nebennieren im Gewicht von 0,6 g bei der 2415 g wiegenden Katze).

Betrachtet man die Anhäufung der genannten Materialien topographisch, so kann man sagen, daß sie abhängt von der Ausdehnung der von ihnen eingenommenen Gewebsteile, oder auch von ihrer Menge an den einzelnen Stellen und Teilen, die manchmal von ihnen besiedelt sind; all dies spielt sich mit Vorliebe in einer der Faserschicht entsprechenden Zone ab. Bei den mit reinem Olivenöl behandelten Katzen ist die sudanophile Substanz verhältnismäßig reichlich vorhanden, ohne wesentliche Unterschiede gegenüber den Vergleichskatzen, die ebenfalls damit versehen waren, und von den mit Lipoid-Cholesterin-Überernährung behandelten Katzen; die anisotrope Substanz im allgemeinen und Cholesterinester entspricht zwar am Mengen der bei den Vergleichstieren, die damit gut versehen sind, ist aber spärlicher als bei den Katzen mit Lipoid-Cholesterin-Überernährung.

Nichtsdestoweniger scheint bei der Katze die spezifische Ernährung den Gehalt der Nebennierenrinde an Lipoiden im weitesten Sinne steigern zu können (wie dies auch andere Beobachter gefunden zu haben scheinen, nämlich Hueck bei der Katze, Anitschkow mit großer Menge von „anisotropen Lipoiden“ beim Hunde, wenn auch unter etwas anders gearteten Verhältnissen). Dennoch würden, auch abgesehen von den Mengenunterschieden, einige Umstände, wie z. B. die Unterschiede der Größenzunahme bei makroskopischer Untersuchung, die Topographie der Fett-Lipoid-Cholesterinsubstanzen und vielleicht auch das Verhalten des Bindegewebes und der Gitterfasern an eine nicht vollkommene Gleichartigkeit der Eigenschaften und der Bedeutung des Vorganges bei diesem Tier mit dem beim Kaninchen denken lassen. Nur hier beobachtete ich, wie die verschiedenen Berichte über verschiedene Tiere für die Frage der Beziehungen zwischen Lipoid-Cholesterinsubstanzen in der Nebenniere und Fett-Lipoid-Cholesterinverteilung im allgemeinen von Bedeutung sein können (*Aschoffsche Schule*, *Chauffard* und seine Schüler, *Rondoni*, *Ciaccio*, *Achard*).

Milz. Auch dieses Organ zeigt in seiner Masse erhebliche individuelle Unterschiede. Bei den 10 unbehandelten Katzen (s. Leber und Nebenniere) schwankte das Milzgewicht zwischen 6 und 10 g.

Fett- und Lipoidstoffe. Bei *unbehandelten Katzen* (jedenfalls bei vielen Exemplaren) fehlt die *anisotrope Substanz*, die *sudanophile Substanz* fehlt oder ist sehr spärlich vorhanden. Bei einzelnen fetten Tieren, die ohne weitere Vorbereitung getötet wurden, ohne also im Käfig gehalten zu sein, fand ich auch sicher im Innern der Zellen sudanophile Gebilde. Fettsubstanzen in der Milz junger Katzen wurden auch von anderen Forschern gefunden (*Kischensky, Konstaminowitsch*). Ich bemerkte auch einige Gebilde, die denjenigen ähnlich sind, die ich als mit sudanophilen Granulis beladen an behandelten Katzen beschrieben habe.

Nach der Behandlung: Der Befund ist durchaus nicht beständig, auch nicht immer eindeutig; scheinbar sind sudanophile Stoffe in größerer Menge als bei unbehandelten Katzen vorhanden, desgleichen isotrope Stoffe mit den Eigenschaften der Cholesterinester. Diese Stoffe sehen verschieden aus, ihre Verteilung ist schwer zu beschreiben oder mit Zellen, wahrscheinlich den Reticulumzellen, in Zusammenhang zu bringen.

Mit reinem Olivenöl gefütterte Katzen unterscheiden sich in den verschiedenen Befunden nicht von den unbehandelten.

Was die sudanophilen gekörnten Gebilde bei behandelten Katzen (s. Katze 1) und auch zuweilen bei unbehandelten Katzen betrifft, so könnte man sie, wenn man den Stand unserer Kenntnisse über sudanophile Leukocyten (*Cesaris-Demel, Ciaccio*) und speziell die Befunde an Katzen (*Schwarz, Sehr*) berücksichtigt, unter die Leukocyten einreihen. In diesem Falle müßten die Granulationen sich im wesentlichen eosinophil verhalten (s. die Befunde), von sudanophiler Substanz begleitet oder umgeben sein (s. *Schwarz*: Befunde am Knochenmark der Katze usw.; *Sehr*). Die Gegenwart oder verschiedene Häufigkeit von sudanophilen Zellen könnte für diesen Gesichtspunkt der Untersuchungen von Bedeutung sein.

Wenn auch ein deutlicher Unterschied zwischen dem Verhalten anderer Tiere besteht, wie z. B. des Kaninchens (*Anitschkow*) und des Meerschweinchens (*Kawamura*), so läßt sich doch erkennen, daß infolge spezifischer Behandlung mit Lipoid-Cholesterinüberernährung auch in der Milz der Katze eine Anhäufung von Fett- und Lipoidstoffen (aber unter Vorbehalt) mit den spezifischen Eigenschaften der Cholesterinester stattfindet.

Die hier nachgewiesenen Tatsachen können eine wichtige allgemeine Bedeutung haben, da die Milz, entsprechend den Beobachtungen von *Leffkowitz* und *Rosenberg* an Mäusen, uns mutatis mutandis einen Fingerzeig über die Zunahme der Fett- und Lipoidstoffe im Blut geben kann;

sie können ferner von örtlicher Bedeutung für einige Fragen bezüglich der Milzlipide sein.

Knochenmark. Im Knochenmark der *unbehandelten Katzen* oder der mit reinem Olivenöl behandelten Katzen 6 und 7 fand ich geringe oder reichliche Mengen von *sudanophiler* Substanz, glänzend rot, orange-gelb, gelblich in immer wechselnden Tönen gefärbt, und *anisotropé* Substanz in Form von Nadeln von glänzend weißer oder gelblicher Farbe, einzeln oder in Haufen angeordnet, manchmal auch in tropfenförmigen Gebilden, die teilweise gegen Erwärmung empfindlich sind. Bei *Nilblaufärbung* sieht man eine erhebliche Menge rötlich und bläulich gefärbte Substanz. Reaktionen auf *reines Cholesterin* fallen negativ aus. *Smith-Dietrich* und *Ciaccio*: unerwartetes Ergebnis. Es scheint, daß nichts sich mit *Fettsäurereagentien* färben läßt.

Im Knochenmark der *behandelten Katzen*, insgesamt betrachtet, ist die Menge der erwähnten Stoffe beträchtlich. Man hat sowohl im allgemeinen wie auch in den einzelnen Teilen den Eindruck, daß hier im Vergleich mit den unbehandelten Katzen der kuglige Anteil größer ist, und daß an einigen Gebilden die Eigenschaften, die nach dem gegenwärtigen Stande unserer Kenntnisse den Cholesterinestern zukommen, deutlich erkennbar sind (entsprechend den Abbildungen des Kaninchenknochenmarks bei *Anitschkow*). Es dürfte schwierig sein, etwaige Unterschiede der Lagerung festzustellen, da diese in jedem Falle alles andere als leicht bestimmbar ist (auch an Schnittpräparaten):

Morphologisch und der Bedeutung nach übereinstimmend sind vielleicht, wenn auch unter etwas anderen Bedingungen, die von *Anitschkow* und *Kawamura* an einigen Hunden erhobenen Ergebnisse.

Gewiß erfordert hier beim Knochenmark mehr als an anderen Geweben die Erhebung und Deutung der Befunde äußerste Sorgfalt. Auch können wir uns hier nicht von der Entwicklungslinie der gleichen Erscheinung beim Kaninchen leiten lassen, wo zwischen behandelten und unbehandelten Tieren grundlegende Unterschiede bestehen (siehe *Anitschkow*).

Nieren. Bei *behandelten Katzen* kein makroskopisches Anzeichen, das auf eine Verschiedenheit gegenüber den entsprechenden Organen unbehandelter Tiere schließen ließe. Hier erinnere ich zum Vergleich an die Beobachtungen am Kaninchen (s. *Chalatow*). Für die Bewertung der angeführten Befunde bemerke ich, daß sich bei den 10 obenerwähnten unbehandelten Katzen das Gesamtgewicht beider Nieren zwischen 23 und 39 g bewegte.

Bekannt ist in der Katzenniere unter physiologischen Bedingungen die Gegenwart von Fettstoffen (*Cohnheim*, *Prym*, *Fischer* und bei *Ciaccio*), die, wie man annimmt, Glycerinester sind (*Kawamura*). Ich habe in den Nieren *unbehandelter Katzen* *sudanophile Substanz* in verschiede-

ner Menge gefunden, manchmal in recht erheblicher, auch bei nicht sehr fetten Tieren, die längere Zeit im Käfig gehalten waren. Ihre Verteilungsart ist verschieden bei den verschiedenen Versuchstieren, aber auch verschieden bei ein und demselben Tier, in großen Zügen folgendermaßen: gewöhnlich befindet sie sich in erheblicher Menge im Rindengebiet; in den Pyramiden, besonders nach den Spitzen zu, wird sie immer spärlicher bis zum völligen Fehlen. Bei genauerer Beobachtung: sie kommt reichlich, aber nicht gleichförmig und in Gebilden von verschiedener Größe in den Epithelien der Tubuli contorti und der Henleschen Schleifen vor; sie fehlt in den meisten Fällen oder ist nur äußerst schwach vertreten im Epithel der Glomeruluskapseln; sie kommt spärlich und nur in ganz kleinen Gebilden vor oder fehlt ganz in den Epithelien der Sammelröhren. *Anisotrope Substanz* kann als fehlend bezeichnet werden. In mit *Nilblau* gefärbten Schnitten finden sich rot und rötlich gefärbte Gebilde wenigstens zum größten Teil — mehr oder weniger deutlich — entsprechend der sudanophilen Substanz verteilt.

Bei den mit reinem Olivenöl behandelten Katzen bleibt das histologische Bild das gleiche; nur ist die Menge der sudanophilen Substanz immer erheblich und entspricht der Menge, die man bei den daran reichen Tieren findet.

Behandelte Katzen: In bezug auf die *sudanophile Substanz* sind die Befunde (an Menge und Verteilung) ungefähr dieselben wie bei den unbehandelten Tieren. *Anisotropes Material* erscheint in der Reihe der behandelten Tiere unterbrochen, im allgemeinen äußerst spärlich, und, abgesehen von dieser Spärlichkeit, unsicher, verdient also nicht die Beimesung einer besonderen Bedeutung. So kann man sagen, daß in den Nieren der mit Lipoid-Cholesterinüberernährung behandelten Katzen neben Fettstoffen vom Charakter der Glycerinester man zuweilen auch, wahrscheinlich in Beziehung zu den Nierenepithelien, wenn auch in sehr begrenzter Menge, Stoffe mit dem Charakter der Lipide im weitesten Sinne finden kann. Diese Befunde können neben denen, die, unter etwas anderen Versuchsbedingungen, *Kawamura* an Hunden erhoben hat, von Wert sein, und im Vergleich zu denjenigen, die man unter entsprechenden Versuchsbedingungen beim Kaninchen erhält, wo man eine Beteiligung der Nierenepithelien gefunden hat (*Anitschkow*, angeführt bei *Kawamura*, *Tsumoda* und *Umehara*) und der Vorgang der anisotropen Verfettung sich mehr als Xanthomatosis im Sinne von *Chalatow* (*Bailey*, *Chalatow*, *Kawamura Kon*) darstellt.

Kritik der Versuche und Betrachtungen.

Aus dem Gesichtspunkt der *Lebensbedingungen der Tiere* heraus kann man gegen die beschriebenen Versuche wohl nichts Ernstliches einwenden. Die Versuchstiere zeigten entweder unter dem Einfluß

einer an Lipoiden und Cholesterin besonders reichen Nahrung oder unter dem Einfluß einer sehr reichlichen Nahrung überhaupt immer einen glänzenden Ernährungszustand mit deutlicher Neigung zum Fettansatz. Eine Ausnahme macht nur die Katze 3, die sich nur langsam an die spezifische Ernährung gewöhnte und zum Schluß eine akute Lungenentzündung bekam. Was allerdings diesen Fall betrifft, so könnte einerseits die Beziehung des Körpergewichts des Tiers, bei dem der Zustand anisotroper Verfettung hervorgerufen ist (s. einige Kaninchenversuche von *Chalatow* und einige Meerschweinchenversuche von *Anitschkow*), und die reichliche Zufuhr von Lipoiden bei den betreffenden Tieren mit der histologischen Bestätigung ihres Einflusses auf die Lipoidablagerung in einigen Geweben, und andererseits der etwaige Einfluß gewisser abnormer Lebensbedingungen, wie knapper Ernährung und infektiöser Erkrankungen, das Interesse an diesem letzteren Versuch wachhalten und sogar steigern.

Beim Versuch an Katze 2 ist die eingetretene Trächtigkeit zu bemerken (s. *Chalatow*¹ beim Kaninchen usw.), obgleich in meinem Falle die etwaige Bedeutung dieses Umstandes wahrscheinlich begrenzt ist, weil er bei der ganzen langen Versuchsreihe nur einmal vorkommt.

Was die Dauer meiner Versuche betrifft, so ist der kürzeste erheblich länger als die langen Kaninchenversuche, die durchaus geeignet sind, hochgradige Veränderungen hervorzurufen, und die übrigen sind sehr viel länger als die allerlängsten Zeiträume, in denen Kaninchen und Meerschweinchen beobachtet worden sind, und unterscheiden sich nur wenig von dem von *Anitschkow* an einem Hunde 14 Monate durchgeführten Versuch.

Menge des zugeführten Cholesterins (auch abgesehen von den Lipoidstoffen im allgemeinen) ist, natürlich auf das Körpergewicht berechnet, größer als die gewöhnlich bei Kaninchen und Meerschweinchen zugeführte, auch als die häufig zugeführten großen Gaben, soweit ich wenig-

¹ Die Menge des Cholesterins, das bei Ernährung mit Eidotter und Gehirnschubstanz zugeführt wird, kennen wir auf Grund von Untersuchungsergebnissen über dieses Problem (*Bottazzi, Aschoff-Windaus, Chalatow, Saltykow, Verse, Rondoni, Achard, Kawamura*). Ich glaube aber, daß man mehr als die analytischen Untersuchungen oder wenigstens neben diesen für die Bewertung der für die einzelnen Materialien spezifischen Wirkung den biologischen Vergleich heranzuziehen hat. Ich habe gezeigt, wieviel das Tier tatsächlich verarbeitet hat, und habe damit viele Fehlerquellen vermieden. Auch abgesehen von den Untersuchungen der übrigen Forscher würde aus den zahlreichen in unserem Institut ausgeführten Versuchen (*Dallera, Rossi, Revello*, meine eigenen) hervorgehen, daß man beim Kaninchen durch Fütterung eines Eidotters täglich deutliche Erscheinungen erzielt, und zwar im allgemeinen dieselben wie (ich spreche jetzt über den Grad) nach täglicher Darreichung von 0,25 g reinem Cholesterin (auch unter günstigsten Bedingungen, wie sie durch Lösung in Öl hergestellt sind), und daß durch Darreichung von 0,5 g Hirnschubstanz täglich die Erscheinungen noch stärker werden.

stens habe feststellen können (Versuche von *Chalatow*, *Anitschkow* usw. und meine eigenen). Und zwar sind Tages- und Gesamtmenge erheblich größer (sie übertrifft sie sehr erheblich durch tägliche und gesamte Steigerung), wenn man das in Substanz zugeführte Cholesterin plus dem durch cholesterinreiches Material zugeführten betrachtet (Katzen 4 und 5), und wenn man außerdem das Gesamtcholesterin hinzurechnet, das in verschiedenen Nahrungsmitteln (Eidotter und Hirnsubstanz) enthalten ist; sie übertrifft ferner, und zwar übertrifft in sehr erheblich die gewöhnlich gebrauchten Mengen, wenn man reines Cholesterin und cholesterinreiche Substanzen getrennt berechnet (wobei man aber meiner Ansicht nach eine gewisse Ungenauigkeit nicht ausschließen kann), ferner auch cholesterinreiche, aber untereinander heterogene Stoffe voneinander trennt. Sie würde endlich, insgesamt betrachtet, auch im Vergleich zu der von *Anitschkow* bei einem Hunde angewandten¹ sehr erheblich sein.

Auf Einwendungen wegen der *Form der Zuführung des Cholesterins* antworte ich zum größten Teil das, was ich gelegentlich der Vergleichsversuche gesagt habe. In diesem Punkt kann nicht bestritten werden, daß die mit dem Cholesterin gleichzeitig gefütterte Nervensubstanz, ab-

¹ Dazu habe ich mich schon in der vorhergehenden Fußnote geäußert. Ich halte mich nun an die weiter unten gemachten Angaben, erstens wegen der Gesamtmenge der zugeführten spezifischen Substanz, zweitens wegen ihres Cholesteringehalts, also 0,25 g Cholesterin auf ein Eidotter und 1,50 g auf 100 g Hirnsubstanz, ungeachtet etwaiger Abweichungen des Cholesteringehalts der Gehirne verschiedener Tiere voneinander (s. *Chalatow*¹-*Neumeister*); danach kann die Menge des im Laufe der Versuche zugeführten Cholesterins, berechnet auf das mittlere Körpergewicht jedes einzelnen Tieres und auf die Gewichtseinheit bezogen, folgendermaßen angegeben werden:

Katze 1.	Auf 1 kg Körpergewicht: Cholesterin: 39 g in Form von Eidotter,
	„ <u>122</u> „ in Form von Hirnsubstanz,
	Cholesterin: 161 g insgesamt.
Katze 2.	Auf 1 kg Körpergewicht: Cholesterin: 47 g als Eidotter,
	„ <u>213</u> „ als Hirnsubstanz,
	Cholesterin: 260 g insgesamt.
Katze 3.	Auf 1 kg Körpergewicht: Cholesterin: 25 g als Eidotter,
	„ <u>126</u> „ als Hirnsubstanz.
	Cholesterin: 150 g insgesamt.
Katze 4.	Auf 1 kg Körpergewicht: Cholesterin: 283 g als Hirnsubstanz,
	„ <u>145</u> „ als reines Cholesterin,
	Cholesterin: 428 g insgesamt.
Katze 5.	Auf 1 kg Körpergewicht: Cholesterin: 16 g als Eidotter,
	„ <u>218</u> „ als Hirnsubstanz,
	„ <u>87</u> „ als reines Cholesterin in
	Olivenöl,
	Cholesterin: 321 g insgesamt.

gesehen von ihrem reichen Cholesteringehalt, noch mittels ihrer anderen Bestandteile mittelbaren Einfluß auf die Cholesterinverfettung haben kann, so daß sie also die Cholesterinwirkung unterstützt, vielleicht entsprechend den Beobachtungen von *Versé* über die Bedeutung des Zusammenwirkens von Cholesterin mit Fettsubstanzen (diese im weitesten Sinne des Wortes) und von *Kawamura*. Die Wirkungslosigkeit des Olivenöls allein in Hinsicht auf die vorliegende Frage (der Cholesterinverfettung) geht aus den Ergebnissen der Vergleichsversuche hervor.

Eine Lücke in meinen Versuchen könnte im Fehlen einer Bestimmung des Grades der *Cholesterinämie* erblickt werden. Tatsächlich ist in anderen Untersuchungen (z. B. von *Wacker* und *Hueck*) in großen Zügen die Möglichkeit nachgewiesen, bei der Katze durch Zufuhr von Cholesterin per os den Cholesteringehalt des Blutes zu vermehren. Aber streng genommen müßte für jedes einzelne Tier die Aufnahme und die ausreichende Aufsaugung des Stoffes nachgewiesen werden. Andererseits sind für das Endergebnis dieser Untersuchung wichtiger als Beweise für die Absorbierbarkeit des Cholesterins seitens des Versuchstiers Beweise für die Kontinuität der Tatsache selbst, die so in ihrer Gesamtheit die Kurve der Cholesterinämiewerte ergeben würde. Diese Werte stehen auch im Zusammenhang mit dem Ausscheidungsvermögen. Über deren Stärke finden wir bei verschiedenen Forschern (wie *Weltmann*, *Hueck*) hauptsächlich Verschiedenheiten bei verschiedenen Tierarten. Bei dieser Gelegenheit bemerke ich, daß es durchaus lohnen würde, systematisch vergleichende Untersuchungen anzustellen über verschiedene Tiere, z. B. Pflanzenfresser und Fleischfresser, um die Grenze der Cholesterinämie zu bestimmen, und zwar nach oben die höchste erträgliche und nach unten die niedrigste, die nötig ist für das Ausbleiben bzw. zum Erzielen bestimmter Organveränderungen.

Aber für diese Bestimmung würden zahlreiche Blutuntersuchungen unerläßlich sein. So lange die Versuchstiere am Leben waren und es wichtig war, daß sie die Nahrung gut nahmen und sich im guten Ernährungszustand befanden, hielt ich es für richtig, die unvermeidliche Störung nicht unnötig zu steigern. Hauptsächlich aus diesem Grunde habe ich es vorgezogen, mich auch für die diesbezüglichen Werte auf die anatomischen Befunde zu beschränken. Gewiß kann bei einem Tier wie der Katze, bei der die ad hoc hergestellten Versuchsbedingungen notwendigerweise nicht sehr verschieden von den gewöhnlichen Lebensbedingungen sein können und bei der sich ein sicherer Vergleichswert nicht so leicht feststellen läßt, die Bewertung nicht so einfach sein wie beim Kaninchen, bei dem, wie ich bereits bemerkte, infolge der Behandlung und der sich daraus ergebenden grundlegenden Änderung der Ernährung und der Lebensweise (man vergleiche die Gedankengänge von

Lubarsch) sich im allgemeinen große und wesentliche organische Veränderungen einstellen. Man kann allerdings auch bei der Katze unter entsprechenden Bedingungen, abgesehen von manchmal ganz erheblichen Abweichungen hinsichtlich der Menge, scheinbar zuweilen andere, wenn auch nicht sehr in die Augen springende Verschiedenheiten erkennen in bezug auf Sitz, Art und Verhalten zu den Fett-Lipoid-Substanzen. Übrigens könnten an diesem Punkt Schwierigkeiten der Beurteilung entstehen und Kritik an den Untersuchungen einsetzen, die entweder in Klassifizierungsschwierigkeiten der Substanz selbst (infolge morphologischer oder färberischer Unsicherheiten usw.) oder in ihrer leichten Veränderlichkeit ihren Grund haben (s. über morphologische Veränderlichkeit Untersuchungen und Abbildungen von *Aschoff*¹, *Munk*, *Kutschera-Aichbergen*, *Versé* usw.; über färberische Veränderlichkeit s. Untersuchungen und Abbildungen von *Boeninghaus*, *Gamna*, *Rossi* usw. für Nilblau, von *Versé* für Sudan). Aber wie ich bereits sagte, war ich immer bestrebt, mich auf die einfache objektive Festlegung der Eigenschaften der betreffenden Gebilde zu beschränken, und habe mich über endgültige Deutung der Art gar nicht geäußert; so behalten meine Befunde ihren Wert auch gegenüber etwaigen späteren Abänderungen der Technik oder gegenüber anderen Deutungsmöglichkeiten. So habe ich z. B. mit dem Ausdruck „mit Eigenschaften, die man im allgemeinen . . . zuschreibt“ und ähnlichen nur die objektive Tatsache der entsprechenden Formgebilde gemeint, ohne sie deswegen in eine Reihe zu ordnen mit denjenigen, mit denen sie gleiche oder nur ähnliche Eigenschaften aufweisen. Übrigens sind bei dieser Art von Untersuchungen, wie auch *Versé* sagt, die Ergebnisse überhaupt nur bei einem und demselben Untersucher miteinander zu vergleichen.

Bei allgemeiner Betrachtung sämtlicher Ergebnisse kann man sagen, daß man an den von mir untersuchten Katzen, wenigstens an einigen Organen, eine erhebliche Menge von Lipoiden im allgemeinen und von Cholesterinstoffen im besonderen nachweisen kann — Lipoid-Cholesterin-Verfettung —, scheinbar entsprechend den Befunden von *Wacker* und *Hueck*. Für die allgemeine Bedeutung dieser Tatsache spricht der Zustand der Leber, der allerdings auch ein Ausdruck vermehrter Ausscheidungsarbeit sein kann (im Sinne von *Weltmann* usw.), noch stärker aber spricht dafür die wenn auch eng begrenzte Gegenwart der betreffenden Stoffe in Gebieten, die sonst davon frei sind, und ihr reichliches Vorkommen in der Nebennierenrinde (s. diesbezüglich *Wacker* und *Hueck*); die Frage nach ihrer örtlichen und allgemeinen Bedeutung (s. *Pende*) soll hierbei nicht untersucht werden.

Was die Ergebnisse dieser meiner Versuche betrifft, so kann bei der Strenge, mit der sie durchgeführt wurden, bei den Lebensbedingungen der Versuchstiere usw. wahrscheinlich nicht eingewendet werden, daß

besondere Umstände in bemerkenswertem Maße hindernd oder unterstützend eingewirkt hätten.

Auch abgesehen von den Mengenunterschieden scheint die Entwicklung der Erscheinung bei Kaninchen und Katzen nicht genau parallel zu gehen; sie weichen voneinander ab in der Art des Auftretens (erstes Erscheinen, Aufeinanderfolge, Stärke) in verschiedenen Organen und verschiedenen Zellen, in der Art der Veränderungen, die den Anfangsstadien angehören (entsprechend den Untersuchungen von *Zinserling* und meinen oben erwähnten Beobachtungen), und vielleicht auch in der Art des Bestehenbleibens und Verschwindens nach dem Aussetzen der spezifischen Behandlung (in Anbetracht der Berichte von *Chalatow Kawamura* und meiner eigenen). Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal ist vielleicht das Fehlen von Degenerations- und Reaktionserscheinungen an den Eingeweiden der behandelten Katzen, wie sie beim Kaninchen beschrieben worden sind (z. B. von *Wacker* und *Hueck*¹, *Chalatow*, *Anitschkow*).

Was für Erkenntnisse über die Entstehung der Lipoid-Cholesterinverfettung gewinnen wir nun aus den bei verschiedenen Tieren, Pflanzenfressern und Fleischfressern, hervorgerufenen Erscheinungen?

Logischerweise hängt der Lipoid-Cholesteringehalt des Blutes von der Tätigkeit der Regulationsvorrichtungen des Lipoid-Cholesterinstoffwechsels überhaupt ab, unter denen die Leber eine wichtige Rolle spielt (*Chovostek*, *Hueck*, *Weltmann* usw.), wie auch klinische Beobachtungen ergeben (*Chauffard*, *Pribram*, *Aschoff*¹), und auch bei verschiedenen Tieren ergeben sich gewisse Unterschiede (übereinstimmend mit den Abbildungen von *Weltmann*, *Landau* und *Rotschild* usw.). Aber auch bei der Katze könnte man durch Ernährung entweder eine Erhöhung des Lipoidgehalts (im weitesten Sinne) des Blutes (wie z. B. die Untersuchungen von *Wacker* und *Hueck* ergeben), oder eine Anreicherung der Lipide im weitesten Sinne in den Organen hervorrufen (Untersuchungen von *Wacker* und *Hueck*, meine eigenen oben erwähnten Befunde). Die zweite Aufgabe würde die sein, die ausreichende Grenze (Grad und notwendige Mindestdauer) des vermehrten Lipoid-Cholesteringehalts des Blutes zu bestimmen, die erreicht werden müßte, damit dieser einen deutlichen Einfluß auf die Eingeweide gewinnt. Andererseits hat auch beim Kaninchen die Ernährungs-Hypercholesterinämie einen ziemlich vorübergehenden Charakter (s. *Wacker* und *Hueck*). Natürlich muß man in allen diesen Punkten den individuellen Verschiedenheiten Rechnung tragen.

Um aber die abweichenden Befunde an verschiedenen Tieren völlig zu verstehen, muß man auch an die Mitwirkung anderer verschiedenartiger Einflüsse denken, vor allem an ein verschiedenes Verhalten ihrer Gewebsteile.

Dies stimmt wenigstens zum großen Teil mit den neusten Mitteilungen *Kawamuras* überein.

Zu einer bei Pflanzenfressern physiologischen Insuffizienz der Leber (im Sinne von *Weltmann* usw.) oder, weiter gefaßt, der gesamten Regulationsvorrichtungen des Lipoid-Cholesterinstoffwechsels im allgemeinen tritt allerdings eine Prädisposition der Gewebsbestandteile hinzu. Prädisposition ist hier im weitesten Sinne des Wortes zu verstehen, nämlich als fehlende oder ungenügend ausgebildete Fähigkeit, gewisse Stoffe zu ertragen oder auszuschcheiden.

Soviel zur Charakterisierung der Erscheinungen bei der Katze und den Fleischfressern im allgemeinen. Bei diesen Tieren kann jenseits einer gewissen Grenze (jedenfalls was die Entwicklung der Erscheinungen betrifft) ein Zustand der Lipoid-Cholesterinverfettung eintreten, der in gewisser Hinsicht und innerhalb gewisser Grenzen die Übertreibung desjenigen darstellt, was man bei den entsprechenden nicht besonders behandelten Tieren beobachten kann. Es scheint nicht leicht, in Zellen, im Organ oder im gesamten System die Grenze zu bestimmen, jenseits welcher die Erscheinung pathologische Bedeutung erhalten könnte. In diesem letzteren Falle würde eine Veränderung des Stoffwechsels einen wichtigen Weg zeigen, auf welchem die für die Entwicklung des Lipoid-Cholesterinverfettungsvorgangs günstigen Einflüsse einwirken könnten, ohne dadurch irgend etwas zu ändern, was für ihre Einwirkung auf das Lipoid-Cholesteringleichgewicht von Bedeutung ist (vgl. die Ergebnisse von *Chalatow*, die deutlicher, leichter und an verschiedenen Tieren zu gewinnen sind usw., die allgemeinen Gedanken von *Kawamura* usw., und mutatis mutandis die Erfahrungen und Theorien über Fett und Lipide in der menschlichen Pathologie, z. B. *Fabris* über die Leber und von *Rossi* über die Lunge).

Auf Grund des verschiedenen Verhaltens der Erscheinung bei verschiedenen Tieren — Pflanzen- und Fleischfressern — könnten einige Einwände gerechtfertigt erscheinen, die in bezug auf die Bedeutung der Überladung des Blutes an Lipoiden und Cholesterin für die Entstehung von Veränderungen vom atherosklerotischen Typ bei Tieren und insbesondere beim Menschen gemacht werden. Die auf diesen Punkt gerichteten Forschungen und die dazu geäußerten Meinungen (*Lubarsch*, *Aschoff*, *Hueck*, *Anitschkow*, *Jores*, *Guccionie* usw.) könnten die ursächliche Bedeutung der Lipoid-Cholesterinstoffe im Blut für die Entwicklung des genannten pathologischen Vorgangs besser bestimmen, indem sie die gegenseitigen Beziehungen zu anderen, günstigen oder unabänderlichen, mitwirkenden Umständen aufklären.

Das negative Ergebnis der Untersuchungen (s. oben) der Frage des Fehlens aller Gefäßveränderungen (der Aorta und der sonst untersuchten Gefäße) bei gewissen Tieren (in diesem Falle bei der Katze) nach Lipoid-

Cholesterinüberernährung läßt vermuten, daß eine besondere Eigentümlichkeit der Gefäßwand mit im Spiele ist. Das würde im Einklang stehen mit den obenerwähnten Untersuchungen von *Strauch* und *Uyama* (s. oben unter „Gefäße“), auch mit denen von *Okuneff*, welche zeigen, daß sich in der Aortenwand der Katze Stoffe lokalisieren lassen, (und zwar bemerkenswerterweise da, wo auch die Lipoidstoffe bekanntermaßen zu finden sind), wie z. B. das Trypanblau; das Verhalten einiger Zellen gegen dieses steht in besonderer Beziehung zu dem Verhalten derselben Teile gegen die Lipoidstoffe im weitesten Sinne (s. *Kawamura*).

Diese einander ergänzenden Beobachtungen unterstützen so mittelbar die Deutung des Gesamtvorganges und verhelfen uns zur Bewertung der krankmachenden Einflüsse in mechanischer und biochemischer Hinsicht.

Natürlich will ich nicht bestreiten, daß der bei meinen Katzen festgestellte Zustand der Lipoid-Cholesterin-Vermehrung im Blut im Verhältnis zur Tierart nach Stärke und Dauer nicht genügt, um die genannten Gefäßveränderungen hervorzurufen. Was diese Gefäße betrifft, so darf man übrigens im Einzelfalle nicht vergessen, was für unmittelbare Beziehungen zwischen der Wand und dem Blutstrom bestehen und daß höchstwahrscheinlich die Wand selbst für Lipoid-Cholesterin-Stoffe durchgängig ist (nach den Abbildungen von *Aschoff*, *Thorhorst Ribbert*, *Anitschkow*, *Versé*).

Zusammenfassung.

Bei der Katze und wahrscheinlich auch bei den ihr im Stoffwechsel zunächst stehenden Tieren besteht die Möglichkeit, infolge von Lipoid-Cholesterin-Überernährung in den Geweben erhebliche Mengen von Lipoid-Cholesterin-Stoffen nachzuweisen (Lipoid-Cholesterin-Verfettung). Unter diesen herrschen die anisotropen Substanzen vor (anisotrope Verfettung), die zum großen Teil Eigenschaften aufweisen, die nach dem gegenwärtigen Stande unserer Kenntnisse den Cholesterinestern eigentümlich sind (Cholesterinesternverfettung).

Die Hauptfundstellen dieser Stoffe sind scheinbar die Leber und die Nebennierenrinde.

Gleichartige Befunde — abgesehen von der Menge — können scheinbar auch, wenigstens zum Teil und an gewissen Orten (wie in der Nebennierenrinde und vielleicht auch in der Leber und anderswo) auch bei ähnlichen nicht besonders behandelten Tieren vorkommen (wenigstens bei einzelnen).

Die Gegenwart der besprochenen Stoffe in Organen wie der Milz, die unter gewöhnlichen Bedingungen davon frei sind, ist zwar im allgemeinen von unerheblicher Bedeutung, gibt aber einen höchst wichtigen Fingerzeig für den Lipoid-Cholesteringehalt des Blutes und des Gesamtorganismus.

Bei den so „beeinflußten Katzen“ (dieser Ausdruck drängt sich mir auf), bei denen die für Lipoid-Cholesterin-Verfettung charakteristischen Befunde erheblich sind, lassen sich Gefäßveränderungen, weder an der Aorta noch sonstwo, nachweisen.

Es fehlen auch, im allgemeinen wenigstens, sichere Zeichen von Gewebsdegeneration und -reaktion.

Das verschiedene Verhalten der verschiedenen Tierarten, wie Fleischfresser und Pflanzenfresser, z. B. Katze und Kaninchen, könnte seinen Grund außer in dem verschieden hohen Lipoid-Cholesterin-Gehalt des Blutes, der eine Teilerscheinung des gesamten Lipoid-Cholesterin-Stoffwechsels ist, auch in Eigenschaften der verschiedenartigen Gewebe haben.

Natürlich läßt sich von vornherein nicht ausschließen, daß bei stärkerer Behandlung oder gar an anderen Versuchstieren das Bild der Lipoid-Cholesterin-Verfettung nach Stärke und Ausdehnung noch viel kräftiger hervortreten könnte.

Literaturverzeichnis.

- Achard, Ch.*, Troubl. d. Echang. nutrit. Paris: Masson 1926. — *Adler, J.*, 1. Stud. in exp. Atheroscler. J. of exper. Med. **20** (1914). — 2. Furth. Stud. in exp. Atheroscler. J. of exper. Med. **26** (1917). — *Anitschkow, N.*, 1. Über d. Veränd. d. Aort. b. d. exp. Cholesterinesterverf. Zbl. Pathol. **24**, 618 (1913). — 2. Über d. Veränd. d. Kanaort. v. exp. Cholsteat. Beitr. path. Anat. **56** (1913). — 3. Die path. Veränd. in. Org. b. exp. Cholesterinesterverf. Dtsch. med. Wschr. **1913**, 741. — 4. Über Ather. Aort. Kan. u. u. d. Entsteh. Beitr. path. Anat. **59** (1914). — 5. Über exp. erz. Ablag. anisot. Lipoidsub. Milz u. Knochenmark. Beitr. path. Anat. **57** (1914). — 6. D. Gen. Atheroskl. a. Grund d. intrav. Farb. d. Gef. Münch. med. Wschr. **1921**, 1538. — 7. Über exp. Ath. Aor. b. Meersch. Beitr. path. Anat. **70** (1922). — 8. Z. Ätiol. d. Atheroskl. Virchows Arch. **249** (1924). — 9. Ein. Ergeb. exp. Atherosklerosefor. Verh. dtsch. path. Ges. **20**, 149 (1925). — *Aschoff, L.*, 1. Z. Morph. lipid. Sub. Beitr. path. Anat. **47** (1910). — 2. Über Atheroskl. Vorträge über Path. Jena: Fischer 1925. — *Bailey, M. D.*, Atheroma a. oth. les. prod. in. rabb. by. Cholest. Feed. J. of exper. Med. **23** (1916). — *Boeminghaus, H.*, Über Wert d. Nilblaumethode usw. Beitr. path. Anat. **67** (1920). — *Bottazzi, F.*, Chimica fisiologica Soc.: Ed. Lib. Milano. — *Cesaris-Demel, A.*, Sul. struttura morf. alter. morf. crom. leucoc. Pathologica (Genova) **1909**, 1—5. — *Chalatow, S. S.*, 1. Über das Verhalten der Leber gegen verschiedene Arten von Speisefett. Virchows Arch. **207** (1912). — 2. Über Veränd. der Kan.-Leber bei animal. Nahr. Zbl. Path. **23**, 93 (1912). — 3. Über das Verh. Leberpar. gegen verschiedene Nahr. Zbl. Path. **23**, 806 (1912). — 4. Überflüss. Kryst. in tier. Organis. usw. Frankf. Z. Path. **13** (1913). — 5. Über exp. Choles.-Lebereirr. usw. Beitr. path. Anat. **57** (1914). — 6. Über die anisotr. Verf. weißer Ratten. Zbl. Path. **25**, 197 (1914). — 7. Die anisotr. Verfettung. Jena: Fischer 1922. — *Chauffard, zit. nach Anitschkow.* — *Chvostek, zit. nach Weltmann u. Biach:* Z. exper. Path. u. Ther. **14** (1913). — *Ciaccio, C.*, 1. Sui lipoidi dei leucociti. Fol. clin. chim. et microsc. (Bologna) **2**, Fasc. 5 (1910). — Arch. exper. Zellforschg **5**, H. 2. — 3. Les lipides intracellulaires. Biologie méd. **1912**, 8—9. — *Conheim, zit. nach Prym:* Frankf.

Z. Path. **5** (1910). — *Dallera, N.*, Ricerche sperimentali sulle alterazioni arteriose e parenchimali d. origine alimentare. Istituto Anat. patol. R. Univ. Anat. pat. d. Foa Un Tip. Ed. Torino. — *Fischer, W.*, Hist. Untersuch. über den Fettgehalt der Nieren usw. Beitr. path. Anat. **49** (1910). — *Gamna, C.*, Arch. Sci. med. **37**, Nr 18 (1913). — *Giglioli, G.*, Grassi e lip. d. Corteccia sur. nel. digiuno. Arch. Sci. med. **45**. — *Grigaut et L'Huillier*, zit. nach Weltmann u. Biach: Z. exper. Path. u. Ther. **14** (1913). — *Guccione, F.*, Gli effetti d. asportazione capsule sur: conig. sui vasi e princ.sist. organ. Policlinico (sez. med.) 1926. — *Hueck, W.*, 1. Über exp. erz. Veränd. i. Lip. d. Nebennieren usw. Verh. dtsh. path. Ges. **15** (1912). — 2. Anatomisches zur Frage nach Wesen und Ursache der Arteriosklerose. Münch. med. Wschr. **67**, Nr 19, 20 (1920). — 3. Ref. über den Cholesterinstoffwechsel. Verh. dtsh. path. Ges. **20** (1925). — *Jores, L.*, Arter. im Handb. d. spez. path. Anat. u. Histol. v. *Henke* u. *Lubarsch* **2** (1924). — *Kawamura, R.*, 1. Die Cholesterinesterverf. Jena: Fischer 1911. — 2. Die Cholesterinesterverf. d. Kupf. Sterzel. usw. Virchows Arch. **207** (1912). — 3. Neue Beitr. z. Morph. u. Physiol. d. Cholesterinester. Jena: Fischer 1927. — *Kischensky*, zit. nach *C. Krause*, Hist. Unters. d. Fett. i. d. Hundemilz. Beitr. path. Anat. **71** (1923), u. nach *Kusunoki* (s. unten). — *Knack, A. V.*, Über Cholesterinsklerose. Virchows Arch. **220** (1915). — *Kon*, zit. nach *Kawamura* (l. c. 3.). — *Konstantinowitsch*, zit. nach *Kusunoki*, Lip. i. Milz u. i. Leichenbl. Beitr. path. Anat. **59** (1914). — *Krylow, D. D.*, Exp. Studien über Nebennieren. Beitr. path. Anat. **58** (1914). — *Kutschera-Aichbergen, H.*, Beitr. z. Morph. d. Lip. Virchows Arch. **256** (1925). — *Landau, M.*, Die Bez. d. Nebennieren z. Cholesterinstoffw. Verh. dtsh. path. Ges. **17** (1914). — *Landau, M.*, u. *J. W. McNee*, Zur Phys. des Cholesterinstoffw. Beitr. path. Anat. **58** (1914). — *Leersum, E. C. van*, Zur Frage exp. Atheroskl. Virchows Arch. **217** (1914). — *Leffkowitz, M.*, u. *D. Rosenberg*, Lipoidfütt. u. Organbef. b. Omniv. Frankf. Z. Path. **34** (1926). — *Loeb, O.*, Über exp. Arter.veränd. Dtsch. med. Wschr. **1913**, Nr. 38. — *Löwenthal, K.*, 1. Cholesterinfütt. bei der Maus. Verh. dtsh. path. Ges. **20** (1925). — 2. Die exp. Atheroskl. bei Omniv. Frankf. Z. Path. **34** (1926). — *Lubarsch, O.*, 1. Zur Pathog. d. Atheroskl. d. Arterien. Münch. med. Wschr. **1910**, Nr 30. — 3. Über d. Atheroskl. Zbl. Path. **23**, 897 (1912). — 4. Zit. nach *Anitschkow* (l. c. 8). — *Munk, F.*, Über lipoide Deg. Virchows Arch. **194** (1908). — *Okuneff*, zit. nach *Anitschkow* (l. c. 9). — *Pende, N.*, Endocrinologia. F. Vallardi, Milano. — *Phomenko*, zit. nach *Chalatow* (l. c. 7). — *Pribram*, zit. nach *Anitschkow* (3). — *Prym, P.*, D. Dok. d. Fet. i. Syst. Harnka. usw. Frankf. Z. Path. **5** (1910). — *Revello, M.*, Ateroscl. colesster. e. avvelen. da nicotina. Arch. di Biol. **3**, Fasc. 1, 2, 3 (1926). — *Ribbert, H.*, 1. Über d. Gen. d. Atheroskl. Veränd. d. Int. Verh. dtsh. path. Ges. **8** (1905); zit. nach *Anitschkow* (7, 8). — 2. Zit. nach *Versé*, Dtsch. med. Wschr. **1925**, Nr 2. — *Rondoni, P.*, Elementi di Biochimica Un. Tip. Ed. Torino 1925. — *Rossi, G.*, Sulla presenza di sost. grasse e lipoidi nel polmone in condizioni patologiche. Istit. di Anatopatol. R. Univ. di Genova 1923 Tip. Soc. Gen. — *Rotschild*, zit. nach *Landau* (l. c.). — *Saltykow, S.*, 1. Die exp. erz. Arterienveränd. usw. Zbl. Path. **19**, 321 (1908). — 2. Über exp. Atheroskl. Verh. dtsh. path. Ges. **12** (1908). — 3. Zur Kenntn. d. alim. Krankh. d. Versuchstiere. Virchows Arch. **213** (1913). — 4. Zit. nach *Anitschkow* (l. c. 7, 8). — *Schmidmann, M.*, Exp. Stud. z. Pathog. d. Atheroskl. Virchows Arch. **237** (1922). — *Schmorl, G.*, Die path.-hist. Untersuchungsmeth. 9. Aufl. Leipzig: Vogel 1920. — *Schönheimer, R.*, Über d. exp. Cholesterinkrankh. d. Kan. d. allg. u. örtl. Eosinoph. Erg. Path. **17**, 275 (1914). — *Sehrt, E.*, Hist. u. Chem. d. Lip. d. weißen Blutzellen usw. Leipzig: Thieme 1927. — *Thorhorst*, zit. nach *Anitschkow* (l. c. 7, 8). — *Tsumoda, M.*, zit. nach *Kawamura* (l. c. 3.). — *Versé, M.*, 1. Über d. Blut- u. Augenveränd. b. exp. Cholest. Münch. med. Wschr. **1916**, Nr 30. — 2. Über d. exp.

Lip.-Cholest. Beitr. path. Anat. **63** (1917). — 3. Über einige Organveränd. b. d. exp. Lipocoles. Verh. dtsch. path. Ges. **19** (1923). — 4. Zur Frage d. exp. Atheroskl. Zbl. Path. **34** (1924). — 5. Über d. Augenveränd. b. d. exp. Lipocholest. d. Kan. Virchows Arch. **250** (1924). — 6. Zur Frage d. exp. Atheroskl. Dtsch. med. Wschr. **1925**, Nr 2. — 7. Ref. über d. Cholesterinstoffwechsel. Verh. dtsch. path. Ges. **20** (1925). — Wacker, L., u. W. Hueck, 1. Chem. u. morph. Untersuchungen über d. Bedeutung d. Cholest. im Organ IV usw. Arch. f. exper. Path. **74** (1913). — 2. Über exp. Atheroskl. u. Cholest. Münch. med. Wschr. **1913**, Nr 38. — Weltmann, O., u. P. Biach, Zur Frage d. exp. Cholesteat. Z. exper. Path. u. Ther. **14** (1913). — Weltmann, zit. nach Wacker u. Hueck (l. c. 1), u. nach Versé (l. c. 1, 2). — Zinserling, W., Über d. Anfangst. d. exp. Cholest.-Verf. Beitr. path. Anat. **71** (1923).
