

Aus dem Institut für patholog. Anatomie und patholog. Histologie der Königl. Ungar. „Franz Josef“ Universität in Szegeđ. (Direktor: Dr. E. v. BALOGH, o. ö. Professor.)

---

## Über die Beeinflussung der experimentellen Meerschweinchen-Tuberkulose mit Cholesterin-Fütterung.\*)

Von

Dr. J. v. KUP, Assistent an obigem Institut.

### I.

Zu meinen vor nahezu zwei Jahren begonnenen Versuchen gaben mir — nicht in letzter Linie — Mitteilungen klinischen Gegenstandes Anregung, die sich mit der supponierten entgiftenden Wirkung des Cholesterins beschäftigen. Diese Frage wurde gerade in Verbindung mit der Menschen-Tuberkulose berührt. Das Ausbleiben des von der therapeutischen Anwendung erwarteten Erfolges etc. veranlassten mich, mich mit dem in der Überschrift angeführten Gegenstand zu befassen. Bei unseren Versuchen hatten wir die Absicht, zuerst die Wirkung der Cholesterin-Fütterung allein, nachher kombiniert mit der tuberkulösen Infektion zu untersuchen. In beiden Fällen waren wir genötigt, uns — schon wegen äusserer Schwierigkeiten — auf den rein histologischen Nachweis des Cholesterins zu beschränken. Wir sind uns dessen bewusst, dass wir so von den bedeutenden Vorteilen der biochemischen Analyse absehen mussten, auf der anderen Seite gingen wir aber ihren bekannten Nachteilen aus dem Wege. Mit Hilfe der histologischen Untersuchungen war uns jedenfalls das Studium der feineren topographischen Verhältnisse der visibilen Fette möglich geworden.

Will man Cholesterin bezw. seine Verbindungen histologisch nachweisen, dann verwendet man bekanntlich am sichersten das Polarisationsmikroskop. Obzwar zu diesem Zwecke

---

\*) Mitgeteilt mit Unterstützung der königl. ung. staatlichen Stiftung zur Förderung der Naturwissenschaften.

hiedurch ein einfaches und verlässliches Verfahren zur Verfügung steht, hat es dennoch den Nachteil, dass man im Dunkelfeld weder von den zellulären noch von den feineren histotopographischen Verhältnissen eine Vorstellung gewinnen kann.

*Golodetz* gelang es als erstem, die von *Salkowski* empfohlene chemische Cholesterin-Reaktion auch in Gewebsschnitten anzuwenden. Das Wesen seines Verfahrens besteht darin, dass die Gefrierschnitte in eine 30% -ige Formalinlösung gelegt und nach dem Auswaschen in Wasser auf einen Objektträger gebracht werden; hierauf werden auf die Schnitte ein- zwei Tropfen konzentrierter Essigsäure geträufelt. Das in den Zellen enthaltene reine Cholesterin nimmt hierauf eine tiefbraune Farbe an. Diese Reaktion, die sich sozusagen vor den Augen des Untersuchers abspielt, hat den Nachteil, dass sie nur mit reinem Cholesterin zustandekommt, mit seinen Ester-Verbindungen nicht, und dass sie in  $1\frac{1}{2}$ —50 Minuten vollständig verschwindet. Einige Autoren erwähnen, dass manchmal *reine Ölsäuren* und *Neutralfette* eine ähnliche Reaktion geben, diese färben sich aber bei weitem nicht so tief braun, wie das reine Cholesterin.

*A. Schultz* wandte auf Veranlassung *M. Bürger's* die Liebermann-Burchardsche Reaktion in Gefrierschnitten an. Wie es sich zeigte, ist sie zum Nachweis des Cholesterins in Geweben genügend empfindlich. (Die colorimetrische Methode von *Autenrieth* und *Funk* beruht auch auf dieser Reaktion.) Nach dem Liebermann-Burchardschen Verfahren wird dem in Chloroform gelösten Cholesterin bzw. den Cholesterinestern essigsäures Anhydrid und tropfenweise Schwefelsäure hinzugesetzt. Es entsteht vorübergehend erst eine rote, dann eine blaue und schliesslich eine bleibende grüne Verfärbung. *Schultz* verwendete diese Reaktion in der Weise, dass er zuerst gleiche Mengen essigsäuren Anhydrids und Schwefelsäure miteinander vermengte, dieser Mischung einige Tropfen Chloroform hinzusetzte und die so entstandene ganze Lösung langsam auf den vorher auf den Objektträger gebrachten Gefrierschnitt tropfen liess. Die Teile der Gewebeschnitte, die Cholesterin bzw. Cholesterinester enthielten, zeigten der Reihe nach alle Farbenschattierungen der Liebermann-Burchardschen Reaktion. Als Fehler dieses Verfahrens erwähnt *Schultz* den Umstand, dass

die Cholesterinester-Fettröpfchen manchmal ihren Ort ändern und dass das Gewebe selbst infolge der Säurewirkung leidet.

Bei meinen Versuchen gelang es mir, den ersten der von *Schultz* angegebenen *Fehler zu beseitigen*. Es zeigte sich nämlich, dass die *Temperatur*, bei der die Reaktion nach den Angaben von *Schultz* ausgeführt wird, gerade auf das Verhalten der Fettröpfchen von grossem Einfluss ist. Wurden die Versuche im kalten Raume oder über Eis ausgeführt, dann blieb die Anordnung der Fettröpfchen in den Gewebeschnitten unverändert. Sobald aber die Reaktion im Thermostat bei 37° C. vor sich ging, verliessen die Cholesterinester-Fettröpfchen ihren Ort und sammelten sich zu grösseren Tropfen an.

Bei späteren Versuchen erhielt *Schultz* dadurch, dass er das Chloroform wegliess und bloss eine Mischung von Schwefelsäure und Essigsäure zu gleichen Teilen verwendete, bessere Ergebnisse. Für typisch hält er die dunkelgrünen Tropfen, während die blassgrünen s. E. wenig Cholesterin enthaltende Lipoide darstellen. Kommt es zur Ausscheidung der Cholesterinester in der Form von tafelförmigen Krystallen, dann färbt sich bloss der Rand dieser Krystalle. Als einen *Nachteil* mussten wir es der Reaktion anrechnen, dass die mit grosser Mühe hergestellten Präparate auf keinerlei Weise zu konservieren waren. Es *gelang nicht*, das vollständige *Verblässen* der Farben in ca. zwei Stunden *zu verhindern*.

Während meiner weiteren Untersuchungen gelang es mir jedoch, *auch diesen letztgenannten Fehler zu beseitigen*. Meine Präparate unterscheiden sich, was Intensität und Tönung der Farben anlangt, in nichts von den mit der *Schultz'schen* Original-Methode hergestellten Präparaten und besitzen überdies den grossen Vorzug, *dass sie* — 6 bis 7 Monate — *ganz unverändert blieben*. (Technisches s. w. unten.)

Schon *Schultz* weist darauf hin, dass das Sonnenlicht für das Gelingen der Präparate eine wichtige Rolle spielt. Die schönste Blaufärbung der Cholesterinester erhielt er an hellen Junitagen. Nach den Untersuchungen *Wirtdaus'* verändert sich das Cholesterin auf die Einwirkung von Luft und Sonnenlicht derart, dass schon mit Essigsäure oder Schwefelsäure allein eine Farbenreaktion zu erhalten ist. Seiner Ansicht nach bildet sich „Oxycholesterin“, dessen Struktur noch nicht vollständig

geklärt ist. Die Beobachtung *Chalatows* scheint für die Richtigkeit dieser Annahme zu sprechen: bei der Oxydation von Cholesterin mit Eisenchlorid und Chromsäure entsteht Oxycholesterin. *Schultz* konnte dies mit Hilfe einer mikrochemischen histologischen Reaktion bestätigen.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen sprechen für die Richtigkeit der Annahme *Schultz'* bzgl. der bedeutenden Rolle des Lichtes. Wie ich im Laufe meiner Untersuchungen feststellen konnte, üben ausser Sonne und Luft auch künstliche Lichtquellen einen Einfluss — in obigem Sinne — auf das Cholesterin aus. (Unter künstlichen Lichtquellen hat sich bei meinen Versuchen die Quarzlampe am besten bewährt.)

Technik der modifizierten Reaktion:

Fixierung in 10%-iger Formalinlösung wenigstens einen Tag, am besten aber eine Woche lang. Zerschneiden der fixierten Objekte in ca. 1·5 mm. dicke Stückchen, 1—2 Tage in Quellwasser an der Luft stehen lassen, stets ganz mit Wasser bedecken. Anfertigen der Gefrierschnitte in zweierlei Dicken usw. 6—8  $\mu$  (wurden zur Kontrolle als Nativpräparate verwendet) und 8—16  $\mu$  (für die eigentliche Reaktion). Letztere wurden wegen des gegen die Säuren erforderlichen grösseren Widerstandes dicker gewählt. Die Gefrierschnitte bleiben nun noch 4—6 (in den Sommermonaten 2—3) Tage in Quellwasser, werden dann mit Wasser auf den Objektträger gebracht und bis zum vollständigen Trocknen liegen gelassen. Hierauf werden mittels Glasstabes 2 Tropfen einer 10%-igen wässerig-alkoholischen Fuchsinlösung auf das Präparat geträufelt und nach 3 Minuten 1—2 Tropfen conc. Schwefelsäure (je nach der Grösse des Schnittes). Rasches Auflegen des Deckglases. Umrahmung mit Paraffin.

Während die *Schultz'*sche Reaktion sozusagen vor den Augen des Beobachters vor sich geht, vergehen bei dieser Modifikation bis zur letzten Phase (d. i. das Smaragdgrünwerden der blauen Tropfen) ca. 48 Stunden. Der Vorteil unserer Modifikation liegt aber, wie gesagt, darin, dass wir auf diese Weise für längere Zeit (auf Monate) aufhebbare farbenbeständige Präparate erhalten können.

In dem ersten Teil meiner Versuche erhielten die Tiere bloss Cholesterin allein. Nach Ignatowski und Starokadomski, Stukei, ferner *Chalatow*, die ihren Versuchstieren (Meerschweinchen) eine Tagesdosis von 0,5—0,8 g. Cholesterin verabreichten, gab auch ich täglich 0,5 g. Cholesterinum purissimum-Merck, ausser dem gewöhnlichen Futter. Zur Fütterung mit Cholesterin allein wurden drei Meerschweinchen eingestellt, die mit 8 Kontrolltieren zusammen in einem Käfig unter sonst gleichen äusseren Verhältnissen untergebracht waren. Zufälligerweise brach während der Beobachtungszeit im Tierstall eine durch Bronchopneumonien gekennzeichnete Endemie aus, die fast alle Tiere befiel. Während nun die Kontrolltiere die Krankheit nach kurzem Unwohlsein überstanden, gingen zwei der Versuchstiere am 11. und 12. Tage der Beobachtung bzw. am 3. und 4. Krankheitstage zugrunde. Bei dem dritten Tiere wurde hierauf die Cholesterin-Dosis auf 0,25 g. herabgesetzt, es erholte sich rasch und lebte noch 40 Tage.

#### Aus dem Beobachtungsprotokoll:

Beginn der Versuche mit Cholesterin allein am 18. Okt. 1926. Tier No. 5. (das eine der beiden früh verendeten Meerschweinchen). Erhält täglich 0,5 g. Cholesterinum puriss. Merck. Bis zum 26. Okt. keine Veränderung. Am 27. Okt. sieht das Tier matt aus, am 28. u. 29. Verschlechterung. Am 30. Exitus.

Die Obduktion zeigt am Herzen keine besondere Veränderung. An der Innenwand der Aorta finden sich hyaline Plaques. Die Lungen sind stark hyperämisch. An der viszeralen Pleura sieht man zahlreiche kleinere und grössere Blutungen. Die grösseren Bronchien sind hyperämisch. Gehirngefässe hyperämisch. Abdominalorgane o. B. Die histologische Untersuchung ergibt hämorrhagische Bronchopneumonie.

Tier No. 9. Aehnlicher Verlauf und Obduktionsbefund.

Tier No. 12. (Das Cholesterin-Tier, das am Leben blieb). Körpergewicht 486 g. Täglich 0,5 g. Cholesterin puriss. Merck. bis zum 1. Nov. von da ab bloss 0,25 g. Vom 1. bis zum 20. Nov. Gewichtszunahme bis 545 g, dann stabil bis zum 2. Dez., hierauf Gewichtsabnahme bis 345 g, in den letzten Tagen Verschlechterung des Befindens, Exitus am 10. Dez.

Obduktionsbefund: An der Aorta sind an der Innenwand gelblich-weiße, über die Oberfläche etwas hervorragende, glatte, nirgends usurierte Plaques zu finden u. zw. meist am Arcus, etwas weniger an der Aorta thoracica, die wenigsten knapp oberhalb des Isthmus.

Die Oberfläche der Lungen zeigt unregelmässigen Blutreichtum. Im allgemeinen sind sie lufthaltig nur an einzelnen Stellen sind sie kompakter.

Aus den letzteren Herden entleert sich von der Schnittfläche weder Blut noch seröse Flüssigkeit.

Die Milz ist kleiner als gewöhnlich Gewicht 1 g.

Gehirn, Nieren, Nebennieren, Pankreas o. B.

Eine auffallende Veränderung zeigt die Leber. Sie hat ein Gewicht von 25 g, ist bedeutend grösser als gewöhnlich, u. im allgemeinen von blauschwarzer Farbe. Ihre Schnittfläche ist blutarm und stellenweise blauschwarzlich. Die Struktur gut sichtbar. Gallenblase kirschgross, enthält dünnflüssige gelbliche Galle.

Bei der histologischen Untersuchung sieht man an den mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Lungenschnitten die kleinen bis mittleren Gefässe der Lunge ganz mit roten Blutkörperchen gefüllt. An vielen Stellen sind in der Umgebung der Bronchien die Alveolen mit einer Zellmasse ausgefüllt, die aus Epithelzellen, Lymphozyten und wenigen Polynukleären besteht. Mehrfach finden sich grössere Zellen mit breitem Protoplasmarand, die mit gelbbraunen Körnchen gefüllt sind. Die Zylinderepithelzellen der grösseren Bronchien sind gedunsen, an mehreren Stellen ist auch das Lumen der Bronchien mit einer Zellmasse gefüllt. In der Umgebung der Bronchien findet man stellenweise Zeichen einer peribronchitischen Entzündung. Fettartige Substanzen, oder doppelbrechende Cholesterinfette waren in der Lunge mit keiner Methode nachzuweisen.

An den mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitten der Leber fällt auf, dass in der Umgebung der Zentralvene das Zellprotoplasma zu Gunsten der Fettröpfchen fast ganz geschwunden ist und dass an vielen Stellen auch die Kernfärbung abgeschwächt ist. An den mit der Cholesterin-Methode gefärbten Schnitten zeigt sich, dass die in Zellprotoplasma liegenden Fettkörper grösstenteils aus *Cholesterin* bestehen. Während mit der Sudanfärbung und mit der modifizierten Cholesterin-Färbungs-Methode eine schwere Fettinfiltration; an einzelnen Stellen, wo sich die Kerne bloss schwach färben, sogar Zeichen einer fettigen Degeneration nachgewiesen werden. Das interlobäre Bindegewebe war bloss mässig vermehrt.

In der Milz ist die Intima der mittleren und kleinen Blutgefässe verdickt. Zahlreiche Gewebeblutungen. Mit der Sudanfärbung ist wenig Fett nachzuweisen, mit dem von uns modifizierten Schultzschen Verfahren finden sich jedoch im Retikuloendothel der Milz diffus fein verteilte smaragdgrüne Körnchen, welche für das Vorhandensein der Cholesterinfette sprechen.

In den Nieren sind die Blutgefässe überall mit Blut gefüllt. Die Glomeruli sind unverändert, in den gewundenen und geraden Harnkanälchen ist jedoch die Kernfärbung verschwommen, stellenweise fehlt sie ganz.

Interessant ist die Veränderung der Innenwand der Aorta. Sie ist stark verdickt, in ihren tieferen Schichten fallen eckig begrenzte, mit Hämatoxylin-Eosin nicht gefärbte Stellen auf, die sich mit der modifizierten Cholesterin-Methode lebhaft grün färben.

Es handelt sich also um *zweierlei Veränderungen*, die an der *Aorta der Cholesterin-Tiere* zu finden waren. Erstens um die *Proliferation* an der Innenwand, zweitens um die *Cholesterin-Verfettung* in den tieferen Schichten der Intima.

Veränderungen an der Intima der Blutgefäße in der Form kleiner Knötchen sah *Siegmund* bei protrahierten Erkrankungen von Meerschweinchen und Kaninchen entstehen, z. B. bei Typhus-, Coli-, Staphylokokkeninfektionen; nach der Infektion mit abgeschwächten Tuberkelbazillen fand er die Intima der Gefäße der Milz, Leber und Lunge verändert.

*Pende* und *Nessler* halten die Intimagranulome nicht für eine seltene Erscheinung; am häufigsten fanden sie sie bei tuberkulösen Meerschweinchen, die mit einem Farbstoff, z. B. Trypanblau und Cholesterin, gefüttert wurden.

Da ich bei den wenigen Tieren, die mit Cholesterin allein gefüttert wurden, in allen Fällen eine Veränderung der Intima fand, ist es sehr wahrscheinlich, dass es nicht erst der chronischen Infektion oder der Verfütterung eines Farbstoffes bedarf, sondern dass schon die Fütterung mit Cholesterin allein genügt, um eine Veränderung der Intima der Aorta in der obigen Form hervorzurufen.

In einer zweiten Versuchsreihe untersuchte ich die Wirkung des Cholesterins auf die experimentelle Tuberkulose bei Meerschweinchen. Die Versuchstiere wurden in drei Gruppen geteilt.

Gruppe I. Nach intraperitonealer Impfung mit Tuberkelbazillen wurde am Ende der dritten Woche der Infektion mit der Cholesterin-Fütterung begonnen.

Gruppe II. Etwa zwei Wochen später nach der vollen Entwicklung der Cholesterin-Steatose wozu nach den bisherigen Erfahrungen eine ca. 6 Wochen dauernde Cholesterin Fütterung nötig sein soll, wurden die Tiere mit der selben Menge des in der vorigen Gruppe verwendeten Tuberkelbazillenstammes infiziert.

Gruppe III. Nach einer drei Wochen dauernden Cholesterin-Fütterung wurden die Tiere intraperitoneal wie bei den vorigen Gruppen infiziert und mit Cholesterin bis zu dem Tage des Exitus weiter behandelt.

Ausserdem wurden noch 4 Kontrolltiere eingestellt, die zur selben Zeit und auf die gleiche Weise bloss mit Tuberkelbazillen infiziert wurden und kein Cholesterin erhielten.

### Gruppe I.

Tier Nr. 1/a.

Körpergewicht 430 g. Infiziert am 31. Dez. 1926 mit einer Platinöse des humanen Tbc.-Stammes Nr. 4. Bis zum 21. I. 1927 normale Kost. Von da ab wird das normale Futter täglich mit 0.25 g. Cholesterinum puriss. Merck vermischt; solange dieses gemischte Futter nicht verzehrt war, erhielt das Tier nicht anderes. Temperatur vom 12. I. an stets zwischen 39° und 40°. Das Blutbild bleibt unverändert. Körpergewicht am 25. I. 386 g., 29. I. 371 g., 3. II. 320 g. und am 4. II. erfolgt der Exitus.

Obduktion: Perikard o. B., Herzmuskel gelblich verfärbt. Lungen von mittlerem Blutreichtum. An der viszeralen Pleura beiderseits ca. stecknadelkopfgrosse Tuberkeln. Die Schnittfläche der Lungen ist voll mit Tuberkeln. Keine Kaverne. Milz vergrössert, 7 g. Durch die Kapsel sieht man mehrere verschieden grosse verkäste Herde durchscheinen, an der Schnittfläche zahlreiche Tuberkeln, ebensolche am Bauchfell. Leber vergrössert, 21 gr., blass gelb. braun. An der Schnittfläche sieht man einzelne ausdrücklich gelbe Stellen. Nieren, Nebennieren, Gehirn o. B.

Histologischer Befund: Lunge: An den mit Hämät-Eos. gefärbten Präparaten sind mehrere nekrotische Herde zu sehen (keine Riesenzellen). In der Umgebung dieser Gebiete sind teils die Gefässe hyperämisch, teils die Alveolen mit Exsudat gefüllt. Die Cholesterin-Färbung ergibt an den nekrotischen Stellen smaragdgrüne Körnchen. Sonst kein Cholesterin nachweisbar.

Leber: Häm.-Eos.-Präparate zeigen abwechselnd lebhaft und schwach gefärbte Stellen. An mehreren Stellen Zeichen der Nekrose. Sudanfärbung zeigt am Rande der Lobuli grössere rot gefärbte Fetttropfen. In den mit der Cholesterinfärbung behandelten Präparaten sind in der Umgebung der Zentralvene in einem grossen Teile der Zellen (im Protoplasma) lebhaft grün gefärbte (Cholesterin-) Fetttropfen zu sehen. Die Gallenwege sind auffallend stark gefüllt. In den Hämät.-Eos.-Präparaten der Milz sieht man zahlreiche homogene Stellen. An einzelnen Stellen ist die Intima der Gefässe verdickt. Die Sudanfärbung ergibt wenig kleinere Fetttropfen, nach der Cholesterinfärbung werden ganz feine grünliche Körnchen sichtbar.

Nieren o. B. In den Nebennieren viele, mit Sudan rot gefärbte Fettkörnchen. Cholesterinfärbung: diffus verteilte feine Tröpfchen von mässiger Menge.

Im Gehirn und Knochenmark Cholesterin bloss in Spuren nachweisbar.

Tier 1/b. Körpergewicht 535 g. Infiziert wie Tier 1/a. am 31. XII, 1926, vom 21. I. 1927 an täglich 0,25 Cholesterin. Verlauf ähnlich wie bei 1/a, Exitus am 2. II. 1927. Makro- und mikroskopischer Obduktionsbefund

im wesentlichen derselbe wie bei 1/a, vielleicht noch stärkere Bauchfell-Tuberkulose.

Kontrolltier 1/c.

Körpergewicht 550 g. Infektion mit demselben Stamm und auf dieselbe Weise wie bei 1/a, am 31. XII. 1928. Temperatur vom 11. I. 1927 an durchschnittlich unter 39. Exitus am 27. II. 1927.

Obduktionsbefund: Mässige fettige Degeneration des Herzmuskels. Lungen hyperämisch. An der viszeralen Pleura einige durchscheinende Tuberkeln. Keine Kaverne. Am Peritoneum keine Tuberkeln, Milz wenig vergrössert, 3,5 g, unter ihrer Kapsel einige stecknadelkopfgrosse Tuberkeln. Leber 17 g, blassbraun unter der Kapsel zahlreiche Tuberkeln, Schnittfläche blass, anämisch mit zahlreichen Tuberkeln verschiedener Grösse. Nieren und Nebennieren sowie Gehirn o. B.

Histologischer Befund: In den Lungen aus epitheloiden Zellen bestehende disseminierte Herde ohne Verkäsung, desgleichen in der Leber und Milz. In der Leber mit Sudan minimale Fettablagerung nachweisbar. Desgleichen in den Nebennieren. Diese sowie die Nieren, Gehirn und Knochenmark sonst o. B. Mit der Cholesterin-Färbung erhält man in allen Organen negativen Befund.

Die Erkrankung des Kontrolltieres zeigt im allgemeinen einen weniger schweren Verlauf und bei der Sektion finden sich weniger schwere Veränderungen als bei den mit Cholesterin gefütterten Tieren.

\*  
\*  
\*

## Gruppe II.

Tier Nr. 2/a.

Körpergewicht 490 g. Erhält vom 5. XI. 1926 an 6 Wochen hindurch täglich 0,25 g. Cholesterinum purissimum Merck, also bis zum 16. XII. Am 31. XII. 1926 erfolgt die Infektion wie bei 1/a. Vom 12. I. an Verschlechterung des Befindens, stufenweise Gewichtsabnahme. Am 16. II. Exitus. Körpergewicht 281 g.

Der makro- und mikroskopische Obduktionsbefund deckt sich ausser mässigen atheromatösen Veränderungen an der Intima der Aorta im wesentlichen mit dem der Kontrolltiere. Cholesterin ist sonst mit Hilfe der modifizierten Methode in *keinem* der inneren *Organe* nachzuweisen.

Tier 2/b. Zur selben Zeit auf dieselbe Weise behandelt, zeigt fast denselben Verlauf, mit der Ausnahme, dass es etwas länger lebt. Exitus am 25. II.

Wurde das Versuchstier ca. 2 Wochen später nach dem Abschluss einer 6 wöchigen Cholesterin-Fütterung mit Tuberkulose infiziert, dann wichen der Verlauf der Erkrankung und die bei der Obduktion vorhandenen Veränderungen im wesentlichen nicht von dem Verlauf und den Veränderungen der Kon-

trolltiere ab. Soweit eine Schlussfolgerung aus dem histologischen Bild der mit der modifizierten Cholesterin-Methode behandelten Präparate erlaubt ist, scheint die Cholesterin-Steatose rascher zu verschwinden als man bisher dachte. Die Tiere wurden zwei Wochen nach dem Aussetzen der 6 Wochen dauernden Cholesterin-Fütterung infiziert und 7 bzw. 8 Wochen später war bei der histologischen Untersuchung kein Cholesterin mehr nachweisbar.

### *Gruppe III.*

Tier Nr. 3/a.

Körpergewicht 480 g, erhält von 10. XII. 1926 an bis zum Exitus täglich 0,25 g. Cholesterin mit der übrigen Nahrung vermengt. Impfung mit Tbc. am 31. XII. 1926 so wie bei Tier 1/a. Vom 10. I. 1927 an Verschlechterung des Befindens, sukzessive Gewichtsabnahme bis zu 270 g, Exitus am 18. I. 1927.

Obduktionsbefund: Herzmuskel blassgelb, Lungen hyperämisch, makroskopisch keine tuberkulösen Veränderungen. An der Innenwand der Aorta gelbliche hyaline Plaques, Milz mässig vergrössert, makroskopisch keine tuberkulösen Veränderungen. Leber 21 g, gelbbraun, an der Schnittfläche von mittlerem Blutreichtum. Nieren, Nebennieren, Gehirn und Knochenmark o. B.

Histologischer Befund: In den Lungen Vorherrschen der Hyperämie und des histologischen Bildes der Bronchopneumonie. An der Intima der Aorta Cholesterin-Degeneration. In den Präparaten der Milz beginnende knötchenförmige Ansammlung von epitheloiden Zellen, mit Sudan kein Fett, mit der Cholesterin-Methode kleine grüne Körnchen nachweisbar. In den Schnitten aus der Leber sind bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung an vielen Stellen in den Zellkörpern Vakuolen zu sehen. Mittels Sudan-Färbung an den Rändern der Lobuli Anzeichen einer gross-tropfigen-schweren fettigen Infiltration. Mit der Cholesterin-Methode sieht man wenige lebhaft smaragdgrüne Tropfen in den Randpartien, umso mehr aber in den Zellen in der Umgebung der Zentralvene. In den Randpartien der Läppchen finden sich jedoch zahlreiche blassgrün gefärbte Körnchen (Vermengung der Cholesterin-Fette mit Neutralfetten?). Die übrigen Organe o. B.

Tier 3/b. Zur selben Zeit auf dieselbe Weise behandelt. Verlauf, makro- und mikroskopischer Obduktionsbefund stimmt im Wesentlichen mit jenem des Tieres 3/a überein. (Exitus am 21. I. 1927.)

Zu erwähnen ist noch, dass die übrigen Kontrolltiere — die bloss mit Tbc.-Bazillen geimpft, aber nicht mit Cholesterin gefüttert wurden — stets unter gleichen äusseren Bedingungen gehalten wurden wie die Versuchstiere. Sie verendeten am 18. [2/], am 20. [3/c], bzw. am 21. [3/d] II. 1927. Der Krankheitsverlauf sowie der Obduktionsbefund wich im wesentlichen von jenem des Kontrolltieres 1/c (beschrieben in der Gruppe I.) nicht ab.

Werden die Tiere zuerst eine Zeit lang (hier drei Wochen), aber nicht bis zur Vollentwicklung der Cholesterinsteatose mit Cholesterin gefüttert, dann mit Tuberkulose infiziert und mit Cholesterin weiter gefüttert, so entwickelt sich bei ihnen eine schwere, nur zum Teil auf Cholesterin-Fette zurückzuführende Steatose. Die Widerstandskraft dieser Versuchstiere wird hiedurch scheinbar vermindert, da sie der tuberkulösen Infektion rascher erliegen — in weniger als drei Wochen — als die Tiere der anderen Versuchsreihen — in ca. 6 bzw. in ca 8 Wochen.

Nach Weber und Parkes sowie Bersani steht der Cholesterin-Stoffwechsel in engem Zusammenhang mit dem Verlauf gewisser, insbesondere infektiöser Krankheiten. Nach Weber und Parkes soll es möglich sein, die Resistenz gegen Tuberkulose durch die Hebung des Cholesterinsspiegels des Blutes zu steigern. Nach Sveany, Weather und Mc. Cluskey u. a. wird dem Cholesterin von einigen auch dem Lezithin eine entgiftende Wirkung zugeschrieben, nach anderen konnte dies bei der experimentellen Tuberkulose nachgewiesen werden.

Meine Ergebnisse scheinen dafür zu sprechen, dass der Cholesterin-Spiegel des Blutes für die Resistenz des Organismus nicht diese angenommene Bedeutung hat. Ebenso war eine entgiftende Wirkung gegen die Tuberkelbazillen in meinen Versuchen auch für Cholesterin nicht zu finden. Die Ergebnisse meiner Versuche scheinen für die entgegengesetzten Annahmen zu sprechen.

#### *Zusammenfassung.*

1. Es wird eine Modifikation des Schultz'schen Verfahrens angegeben, mit dem es gelingt, an Gefrierschnitten eine haltbare Cholesterin-Färbung zu erzielen.

2. Die Cholesterinfütterung hat in den von uns verabreichten Dosen scheinbar auf den Verlauf und Ausgang der Bronchopneumonien einzelner Versuchstiere ungünstigen Einfluss ausgeübt.

3. Weder von der in der dritten Woche der Infektion, noch von einer der letzteren, um 3 Wochen vorausgehenden Cholesterinfütterungen konnten wir durch die, angegebene Dosierung einen günstigen Einfluss auf die experimentelle Tuberku-

lose der Meerschweinchen konstatieren. Hingegen es sich, dass unter beiden Bedingungen der Krankheitsverlauf schwerer war (wie wir dies auch aus den Fieberkurven feststellen konnten) und das Verenden der Tiere früher erfolgte (etwa um 3 Wochen), ferner die Fettablagerungen in der Leber sich auffallend intensiver erwiesen als bei den Kontroll-Tieren, welche ohne Cholesterinbehandlung, aber sonst unter ähnlichen Umständen die Infektion erlitten hatten.

#### Literatur.

*Anitschkow, N.*: Ref. ZB. XXIV. K. S. 985.

*Anitschkow* u. *Chalatow*: Orig. ZB. f. allg. Path. XXIV. No. 1. H. S. 1.  
*Anitschkow, N.*: Zur Aetiologie der Atherosklerose (Virchow's Archiv. Bd. 249. 1924.)

*Babarczy Mária*: Cholest. vizsgálatok fbc. betegék vérében. Orvosi Hetilap. 1926. No. 49. S. 1326.

*Chalatow, S.*: Die anisotrope Verfettung im Lichte der Pathologie des Stoffwechsels. (Die Cholesterindiathese.) ZB. f. allg. Path. Bd. XXXIII. S. 365.

*Chalatow, S.*: ZB. f. allg. Path. XXIV. S. 875.

*Fromenko, B. P.*: Ueber die Rückentwicklung der experimentellen Cholesterinesterverfettung der Leber. ZB. f. allg. Path. XXXII. S. 535.

*Jenke*: Münchener med. Wochenschrift, 1928. okt. 29.

*Knack A.*: Ueber Cholesterinsklerose. Virchow's Arch. Bd. 220. H. 1.

*Leupold*: ZB. f. allg. Path. XXXIV. 355.

*Leupold, Ernst, Bogendorfer*: Die Bedeutung des Cholesterins bei Infektionen. ZB. f. allg. Path. XXXIII. S. 214.

*Landau, M. u. Mc. Nee, I. W.*: Ziegler's Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path. (Ref. Z. B. f. allg. Path. XXV. 748.)

*Sokoloff, N. A.*: Zur Charakteristik der experimentellen Hypercholesterinämie beim Kaninchen, ZB. f. allg. Path. (Ref.) XXX. Bd. S. 75.

*Sokoloff, N. A.*: Experimentelle Untersuchungen über die Hypercholesterinämie (Virchow's Archiv 245. 1923.)

*Schultz A.*: Eine Methode des mikrochemischen Cholesterinnachweises am Gewebsschnitt. Orig. ZB. f. allg. Path. Bd. XXXV. S. 314. ZB. f. allg. Path. Bd. XXXV. S. 269.

*Schönheimer R.*: Ueber die experimentelle Cholesterinkrankheit der Kaninchen (Virchow's Arch. 249. 1924.)

*Stöcker*: Cholesteringehalt der Kupferschen Sternzellen Histochemische Reaction. (Deutsch. med. Woch. 48. 1922. H. 3.)

*Th. E. Hess, Thaysen*: ZB. f. allg. Path. Bd. XXVI. H. No. 17—18.

*Versé*: Ref. ZB. f. allg. Path. Bd. S. 307. XXIII.

*Versé*: Virchow's Arch. 250. 1924.

*Versé*: Zur Frage der experimentellen Atherosklerose. Ref. ZB. f. allg. Path. Bd. XXXIV. S. 614.

*Weston, Paul G.*: Colorimetric test for cholesterol. (Journ. of. med. Research. Vol. 26. No. 1. apr. 1922.)

*Wacker u. Hueck*: Archiw f. experim. Path. Bd. 1913. S. 416—441.

*Zinserling*: Ueber die Anfangstadien der experimentellen Cholesterinesterverfettung. Ziegl. Beitr. 71. 1923. S. 292—341.

*Zinserling W. D.*: Ueber die Anfangstadien der Ablagerung von Cholesterinfetten beim Kaninchen. Ref. ZB. i. allg. Path. Bd. XXXII. S. 532.

*Surányi*: Orvosi Hetilap. 1928.