

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Leipzig.
Direktor: Prof. Dr. Hueck.)

Die Bedeutung der Gefäßwandreaktion für die Arteriosklerose. (Ein Beitrag zur Altersdisposition.)*

Von

M. Schmidtman und M. Hüttich.

Mit 19 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. September 1927.)

Die beim Kaninchen durch Cholesterinfütterung erzeugte Arterien-erkrankung unterscheidet sich in mancherlei von dem gewöhnlichen Bild der zum Tode führenden menschlichen Arteriosklerose, so daß es fast bedenklich erscheint, Rückschlüsse vom Tierversuch auf den Menschen zu ziehen. Unterschiede finden sich sowohl im klinischen Krankheitsbild wie im anatomischen Befund.

Klinisch ist zunächst hervorzuheben, daß bei der Arteriosklerose des Menschen keine so hohen Cholesterinwerte im Blut vorkommen wie bei den meisten Fütterungsversuchen. Allerdings sehen wir auch bei den Cholesterinfütterungen nach einer gewissen Zeit trotz weiter hoher Cholesteringaben den Cholesteringehalt des Blutserums der Versuchstiere zur Norm zurückkehren. Sollen wir annehmen, daß es sich bei der menschlichen Arteriosklerose um ein derartiges Spätstadium handelt? Wohl kaum, denn eine derartige Überschüttung mit Nahrungscholesterin hat beim Menschen wohl nie statt. Außerdem zeigte *Anitschkow*, daß bei längeren Fütterungen mit sehr kleinen Mengen Cholesterin sich auch eine Arteriosklerose beim Kaninchen erzeugen läßt und hebt hervor, daß er in diesen Versuchen Erkrankungen erzielte, die größere Ähnlichkeit mit der menschlichen Arteriosklerose in ihrem anatomischen Verhalten zeigten.

Des weiteren finden wir klinisch beim Menschen häufig mit der Arteriosklerose vergesellschaftet einen arteriellen Hochdruck, und es ist seit langem die Frage, in welchem ursächlichen Zusammenhang diese beiden Erkrankungen stehen. Man würde also für den physiologischen Vergleich der experimentellen und menschlichen Arteriosklerose auch das Auftreten eines solchen Hochdruckes fordern.

* Die Arbeit wurde zum Teil mit Unterstützung der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft durchgeführt, wofür ich auch hier meinen Dank ausspreche.

In der Tat läßt sich bei Cholesterinfütterungen unter Umständen eine Blutdrucksteigerung beobachten, wie dies von *Fahr*, *Leersum*, *Schmidtman* und *Westphal* beschrieben worden ist. Diese Blutdrucksteigerung tritt aber nicht stets bei der Cholesterinfütterung auf, sie geht auch nicht dem Blutcholesteringehalt parallel, sie kann über Wochen und auch Monate bestehen, um trotz gleichmäßiger weiterer Cholesterinernährung schließlich wieder abzufallen. Es geht daraus hervor, daß das Cholesterin nicht eine unmittelbar tonisierende Substanz ist, sondern daß es nur unter bestimmten Umständen tonisierend wirken kann. Diese Auffassung stimmt auch zu unseren klinischen Erfahrungen: bei einer Reihe von Zuständen mit hohem Cholesteringehalt des Blutes findet sich im allgemeinen keine Blutdrucksteigerung, wie z. B. bei der familiär auftretenden Hypercholesterinämie, bei den Lipoidnephrosen, bei der Schwangerschaft. Andererseits finden sich bei arteriosklerotischer Hypertonie wie bei chronischer Nephritis mit Blutdrucksteigerung häufig geringe Erhöhungen des Blutcholesteringehaltes.

Über dieses wechselvolle Verhalten des Blutdrucks bei der Cholesterinfütterung hat die eine von uns (*Schmidtman*) bereits auf dem Pathologentag 1925 berichtet¹, ausführlich sind die Versuche von *Deicke*² beschrieben worden.

Wenn also *Thölldte*³ 1927 ebenfalls über Cholesterinfütterungsversuche ohne Auftreten wesentlicher Blutdrucksteigerungen (6 Kaninchen) berichtet, so steht dies keineswegs im Widerspruch mit unseren Ergebnissen. *Thölldte* sucht den vermeintlichen Widerspruch dadurch zu erklären, daß bei einmal wöchentlicher Messung Täuschungen durch Zufallsbefunde unterlaufen könnten. Er führt als Beweis Messungen an, die er bei normal ernährten Tieren in verschiedenen Abständen vergleichsweise nach der Schmidtmannschen Methode vorgenommen hat. Dabei kommt er zu dem Ergebnis, daß eine Konstanz nur bei täglicher Messung zu beobachten sei, während bei einmal wöchentlicher Messung recht erhebliche Schwankungen vorkommen. Man wird, um ein Urteil sich bilden zu können, zunächst auf die möglichen Fehler der Methode einzugehen haben. So kann man z. B. recht erhebliche Schwankungen im Blutdruck feststellen, wenn die Manschette nicht gut anschließt, Unruhe der Tiere treibt den Blutdruck naturgemäß ebenfalls nach oben, schließlich können Bewegungen der Tiere die Messung stören. Vermeidet man diese Störungen und hat eine gewisse Technik in dem Ausführen der Blutdruckmessung, so erhält man bei Tieren mit normaler Kost keine großen Schwankungen des Blutdrucks. Betrachtet man die Blutdruckmessungen von *Thölldte*, so fällt auf, daß die ersten Werte fast durchweg auffallend hoch sind, die späteren Werte entsprechen ungefähr den Normalwerten anderer Untersucher. Die Annahme liegt daher wohl nahe, daß bei den ersten Messungen die Technik noch keine ganz vollkommene war. Bei den späteren Messungen findet *Thölldte* einen fast konstanten Blutdruck. Wenn aber der Blutdruck bei täglicher Messung fast konstant ist, so ist nicht ersichtlich, warum bei wöchentlicher Messung eine wesentlich andere Kurve sich ergeben soll. Es können kleine Schwankungen verlorengehen, aber der Verlauf an sich muß doch der gleiche bleiben. Zur besseren Veranschaulichung dieser Überlegung seien die Blutdruckwerte von dem ersten

¹ Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges., 20. Tag., 1925, S. 118.

² Krankheitsforschung 3, H. 4. 1926.

³ Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 77, 61. 1927.

Kaninchen von *Thölldte* in einer Kurve der Wochenwerte und einer Kurve der Tageswerte wiedergegeben (Abb. 1 und 2).

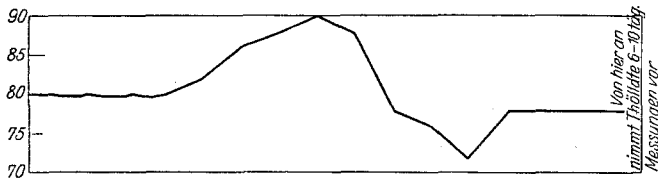


Abb. 1. Kurve der Wochenwerte des Blutdrucks von Kan. 1 von *Thölldte*.



Abb. 2. Kurve der Tageswerte des Blutdrucks von Kan. 1 von *Thölldte*.

Ein Unterschied besteht allerdings zwischen den Untersuchungen von *Thölldte* und den ersten Ergebnissen von *Schmidtman*¹. *Schmidtman* stellte an mit Leberpulver gefütterten Tieren fest, daß schwere Arteriosklerose gerade die Tiere bei der Sektion zeigten, die während des Versuchs während längerer Zeit eine Blutdrucksteigerung aufgewiesen hatten. Bei *Thölldte* findet sich bei 4 von seinen 6 Kaninchen eine ausgesprochene arteriosklerotische Intimaveränderung trotz Nichtansteigen des Blutdrucks. Sollte hier der Grund nicht in der verschiedenen Versuchsanordnung liegen? *Thölldte* verfüttert täglich 2 g Cholesterin pro Kilogramm Körpergewicht des Kaninchens, das ist eine vielfache Menge von dem Cholesteringehalt von 30 g Leberpulver. Auch in den späteren Cholesterinversuchen haben wir nie eine derartige Cholesterinmenge verfüttert. Nach den Befunden anderer Forscher² scheint eine so reichliche Cholesteringabe stets zu einer Lipoidinfiltration der Aortenintima zu führen. Aber läßt sich ein solcher Zustand in seiner Entstehung mit der menschlichen Arteriosklerose vergleichen? Wir wiesen ja oben schon darauf hin, daß übermäßige Cholesterinämien nicht bei der menschlichen Arteriosklerose beobachtet werden, und aus diesem Grunde haben wir in den meisten Fällen nicht so große Mengen Cholesterin verfüttert.

Im Hinblick auf die menschliche Arteriosklerose erschien gerade das verschiedene Verhalten des Blutdruckes bei der Cholesterinfütterung beachtenswert und reizvoll, nach Erklärungsmöglichkeiten zu suchen. Soll man annehmen, daß das Zusammentreffen der Blutdrucksteigerung und der Cholesterinfütterung ein rein zufälliges ist? Wer zahlreiche derartige Fütterungsversuche gemacht hat, der wird wohl den Eindruck gewinnen, daß es sich hier um etwas mehr als Zufall oder etwa psychische Erregung der Tiere während der Blutdruckmessung handelt. Da es sich nach dem unterschiedlichen Verhalten

¹ Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **237**, 1. 1922.

² Vgl. *Versé*, Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges., 20. Tag., Würzburg 1925, S. 67.

nicht um eine direkte tonisierende Wirkung des Cholesterins auf die Gefäßwand handeln kann, so ist es naheliegend, eine Beeinflussung der Wirksamkeit anderer blutdrucksteigernder Stoffe durch das Cholesterin anzunehmen. Hier wird man zunächst wohl an das Adrenalin denken.

Eine derartige Beeinflussung erschien durch folgende Befunde wahrscheinlich: 1. Systematische Untersuchungen des Adrenalingehaltes der Nebennieren von dem Berliner Sektionsmaterial, die Dr. *Brahn* und *Schmidtman* gemeinsam durchführten, ließen einen gewissen Parallelismus zwischen dem Adrenalin- und Cholesteringehalt der Nebennieren erkennen, und es waren gerade chronische Nephritiker mit starker Hypertension, die besonders hohe Cholesterin- und Adrenalinwerte zeigten. 2. Vergleich man im Modellversuch das Lösungsvermögen cholesterinhaltiger und cholesterinfreier Ringerlösungen für adrenalin-ähnliche Substanzen, wie z. B. Melanin, so zeigte sich eine starke Erhöhung des Lösungsvermögens für die cholesterinhaltige Lösung.

Zur Prüfung der Richtigkeit der Annahme einer Beeinflussung der Adrenalinwirkung durch das Cholesterin wurden die folgenden Untersuchungen vorgenommen, über deren Ergebnis die eine von uns (*Schmidtman*) auf dem Pathologentag zu Würzburg (1925) bereits kurz berichtete:

Es wird zunächst bei normalen Kaninchen die Menge des intravenös eingespritzten Adrenalins bestimmt, die noch eben einen deutlich wahrnehmbaren Ausschlag des Schreibhebels bei der Registrierung des blutig gemessenen Blutdruckes hervorruft. Dabei wurde so vorgegangen, daß zunächst bei dem auf dem Rücken aufgebundenen Kaninchen die V. jugularis an der einen Halsseite freigelegt wird und in sie eine mit einem abgeklemmten Gummischlauch versehene Kanüle (aus Glas) eingebunden wird. Dieses Röhrchen wird zum Einspritzen der Lösungen benutzt, und zwar sticht man mit der Rekordspritzennadel durch den Gummi und injiziert dann von hier aus bei dem späteren Versuch die verschiedenen Adrenalinlösungen. Nach Freilegen der Vene wird an der anderen Seite auf die Arterie eingegangen und diese in der üblichen Weise mit einem Schreibhebel zum Aufzeichnen der Blutdruckkurve verbunden. (Es wurden diese Versuche im physiologischen Institut ausgeführt, und ich möchte auch hier Herrn Dr. *Kleinknecht* für seine lebenswürdige Hilfe dabei meinen besten Dank aussprechen. Die benutzte Apparatur ist von Herrn Dr. *Kleinknecht* beschrieben, so daß sich hier eine eingehende Besprechung erübrigt.)

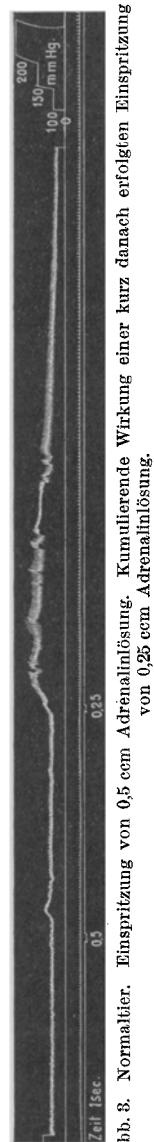
Bei den normal ernährten Tieren kommen bei Einspritzung der gleichen Adrenalinmengen auf das Kilogramm Körpergewicht bereits in geringem Maße Verschiedenheiten in der Reaktion zur Beobachtung, indem einzelne Tiere eine ganz geringe Reaktion, andere eine eben

gut wahrnehmbare zeigten. Die Adrenalinlösung wurde in der Weise hergestellt, daß von dem käuflichen Adrenalin Merck 2 Tropfen auf 1 ccm Ringerlösung gegeben werden und davon einem 3000 g schweren Kaninchen 0,5 ccm eingespritzt. Die 1. Abbildung zeigt die Blutdruckkurve eines solchen Normaltieres (Abb. 1). Es findet sich ein gut erkennbarer, rasch vorübergehender Blutdruckanstieg. Gibt man kurze Zeit danach die Hälfte der eingespritzten Adrenalinmenge noch einmal, so erfolgt eine deutlich stärkere Reaktion, die auch bedeutend länger anhält. Läßt man einen längeren Zeitraum zwischen den beiden Einspritzungen verstreichen, so ist von einer gesteigerten 2. Reaktion nichts mehr zu bemerken (Abb. 3).

Die gleichen Versuche wie am normal gefütterten Tier wurden nun an Tieren vorgenommen, die längere Zeit bereits eine Cholesterinernährung erhalten hatten und bei denen im Verlauf der Fütterung eine Blutdrucksteigerung aufgetreten war. Bei diesen Tieren tritt nun in der Tat auf die Einspritzung von Adrenalin eine bei weitem stärkere und länger anhaltende Hypertension auf, die ein Vielfaches der beobachteten Abweichungen der Normaltiere betrug. Es sei eine derartige Kurve abgebildet (Abb. 4). Auch hier läßt sich durch eine 2. Einspritzung eine weitere Steigerung erzielen.

Ganz anders wie diese cholesteringefütterten Tiere mit hohem Blutdruck verhalten sich nach den Adrenalin-einspritzungen solche Tiere, bei denen während der Cholesterinfütterung nach vorübergehender Blutdrucksteigerung der Blutdruck wieder abgesunken ist. Bei diesen Tieren findet sich eine ganz geringfügige oder überhaupt keine Reaktion auf die Adrenalingabe, d. h. die Reaktion ist geringer als die des Normaltieres. Dabei ergibt die Untersuchung des Blutserums, daß eine starke Vermehrung des Cholesterins noch besteht (Abb. 5 u. 6).

Es bestätigen also diese Versuche die Annahme, daß das Cholesterin für das Adrenalin unter Umständen eine gewisse sensibilisierende Wirkung haben kann. Eine chemische Beeinflussung der beiden Körper ist nicht ohne weiteres vorstellbar, dagegen spricht auch das Verhalten des Blutdruckes in den letzten Versuchen, wo trotz hohen Cholesteringehaltes des Blutserums eine gesteigerte Reaktion auf die Adrenalinreaktion nicht statthabte. Man wird daher wohl mehr physikalisch oder physikalisch-chemische Eigenschaften des Cholesterins für die Erklärung der Versuchsergebnisse heranziehen müssen.



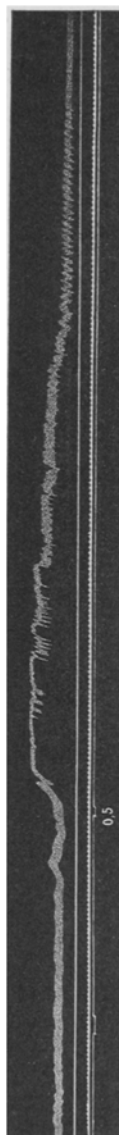


Abb. 4. Kan. 90. Cholesterinölflütterung, Blutdruck 180 mm Hg, Cholesteringehalt des Serums 0,2 %.

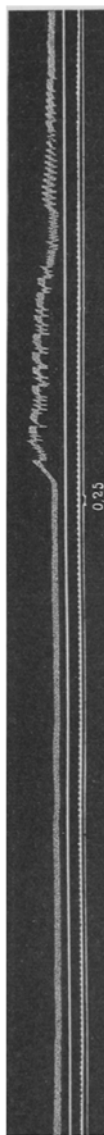


Abb. 5. Kan. 99. Cholesterinölflütterung, Blutdruck 84 mm, Cholesteringehalt des Serums 0,28 %.

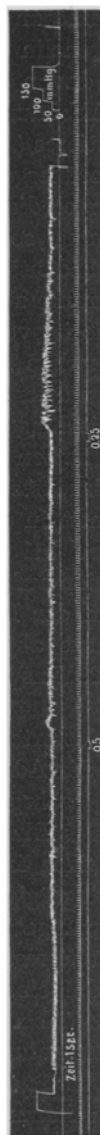


Abb. 6. Kan. 26. Cholesterinölflütterung, Blutdruck 88 mm, Cholesteringehalt im Serum 0,3 %.

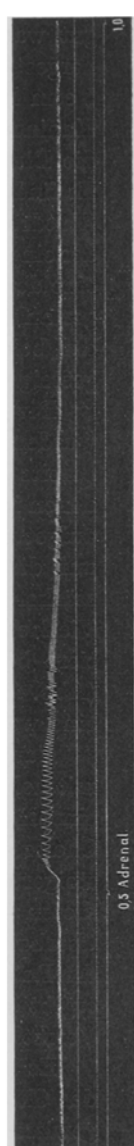
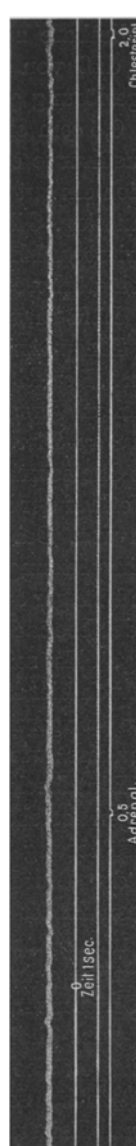
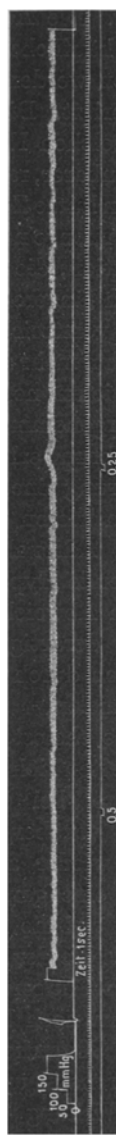


Abb. 7. Injektionsversuch am Normaltier mit kolloidaler Cholesterinlösung. 1. Injektion von 0,5 ccm Adrenalinlösung zur Feststellung.

Zunächst wird man die Frage aufwerfen, ob durch das Cholesterin der blutdruckerhöhende Stoff selbst (sei es in seiner Verteilung oder in seiner Abbaufähigkeit) beeinflusst wird oder ob die Hauptwirkung auf einer Veränderung der Arterienwandbeschaffenheit beruht, etwa in Veränderungen der Durchlässigkeit der Zellgrenzen oder ähnlichem. Ist der wesentliche Faktor eine Oberflächenwirkung der

kolloidalen Cholesterinlösung, so müßten ähnliche Aufschwemmungen anderer Stoffe von der gleichen Wirkung sein. Zur Prüfung dieser Frage wurden folgende Versuche angestellt: Normale ausgewachsene Kaninchen wurden, wie oben beschrieben, zur intravenösen Adrenalin-einspritzung und gleichzeitigen blutigen Blutdruckmessung vorbereitet. Es wird zunächst eine bestimmte Menge Adrenalin intravenös zur Feststellung des normalen Ablaufes der Adrenalinreaktion eingespritzt und dann nach einer Pause von 5—8 Minuten eine Einspritzung einer kolloidalen Cholesterinlösung vorgenommen. Nachdem die Wirkung dieses Präparates abgeklungen war, wurde von neuem die gleiche Menge Adrenalin wie zu Beginn des Versuches gegeben und die nun auftretende Reaktion mit der ersten verglichen. Die folgenden Abbildungen zeigen (Abb. 7) einige derartige Kurven, bei denen Cholesterin-, Cholesterinester- und sowohl Cholesterin wie Cholesterinesteremulsion gespritzt war. In allen Kurven ist eine deutliche Verstärkung der Adrenalinwirkung zu beobachten.

Die gleichen Versuche wurden danach mit zahlreichen anderen Kolloiden angestellt, die chemisch keinerlei Beziehungen zu dem Cholesterin haben, z. B. Kohlenstoff, Leinöl, Lecithinemulsionen. Die Wirkung der verschiedenen Stoffe selbst ist eine verschiedene auf den Blutdruck. So erfolgt auf die Lecithineinspritzung eine deutliche Herabsetzung des Blutdruckes, während die meisten anderen Stoffe eine gewisse Blutdrucksteigerung nach sich ziehen. Die Wirkung auf die nachfolgende Adrenalineinspritzung ist jedoch bei allen untersuchten Stoffen gleichartig, wenn auch der Grad der Wirkung ein verschiedener sein kann (Abb. 9, 10 und 11). Ohne jeden Einfluß auf die nachfolgende Adrenalineinspritzung ist eine intravenöse Gabe von entsprechender Menge Ringerlösung an Stelle der kolloidalen Lösungen. Daraus ist zu ersehen, daß nicht die Flüssigkeitsvermehrung an sich etwa durch eine höhere Spannung der Gefäßwandung, sondern die Änderung der physikalischen Serumbeschaffenheit als Ursache für die Steigerung der Adrenalinwirkung anzusehen ist.

Jedoch kann man die Änderung der Serumbeschaffenheit nicht als alleinige ausreichende Erklärung für die Wirksamkeit des Cholesterins ansehen, da, wie oben beschrieben, keineswegs Cholesteringehalt und Blutdruckhöhe stets miteinander übereinstimmen. Allerdings muß man sich stets vor Augen halten, daß es sich bei den meisten physikalischen Zustandsänderungen um eine Art labiles Gleichgewicht handelt und daher der Zustand, wie die durch ihn bedingten biologischen Wirkungen von sehr vielen Umständen beeinflusbar sind. Man wird also von vornherein nicht die gleiche Beständigkeit in den Versuchsergebnissen erwarten können wie z. B. bei einer chemischen Reaktion. Von diesem Standpunkt aus betrachtet, erscheint es nicht verwunderlich, wenn ein

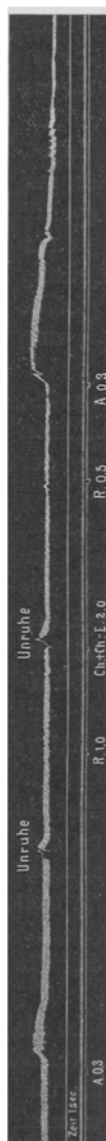


Abb. 8. Einspritzungsversuch am Normaltier mit Cholesterin-Cholesterinesterlösung.

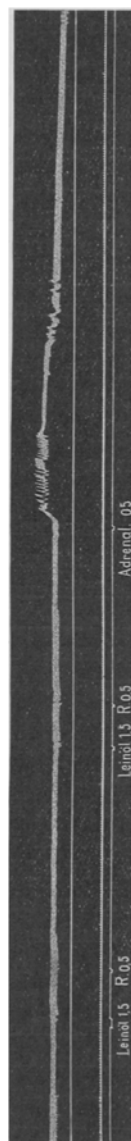


Abb. 9. Einspritzungsversuch am Normaltier mit Leinöl.

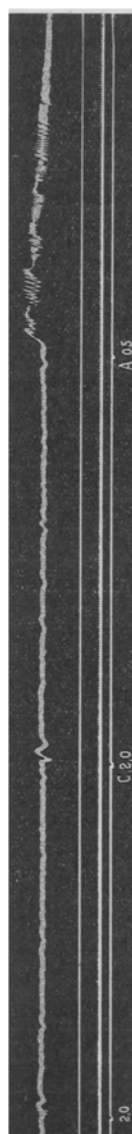


Abb. 10. Einspritzungsversuch am Normaltier mit kolloidaler Kohle.

Teil der cholesteringefütterten Kaninchen eine Blutdrucksteigerung erwirbt und andere Versuchstiere eine solche nicht aufweisen. Es bestärkt vielmehr dieser Versuchsausfall uns in der Ansicht, daß es sich hier nur um physikalische (bzw. Kolloid-) Cholesterinwirkungen handelt.

Erörtert müßte nur die Frage noch werden, ob nicht vielleicht ein erhöhter Spannungszustand der Gefäßwand bei der Blutdrucksteigerung

an sich schon zu einer Erhöhung der Adrenalinempfindlichkeit führt und so die Überempfindlichkeit der hypertonen, cholesterinämischen gegenüber den hypotonischen zu erklären ist. Wir kommen damit zu der Frage, welche Rolle die Beschaffenheit der Gefäßwand für die Entstehung der Hypertonie zukommt. Da zwischen Gefäßwand und Serum ständige Stoffwechselaustauschvorgänge statthaben, so ist eine Änderung der Gefäßwandstruktur durch eindringendes verändertes Serum durchaus zu erwägen, und von *Westphal* ist als Ursache für die Hypertension bei Cholesterinämie auch eine derartige Wandveränderung angenommen worden. *Westphal* arbeitet am Gefäßstreifenpräparat und kann hier ebenfalls eine deutliche Sensibilisierung für Adrenalin durch Cholesterin feststellen. Der in der cholesterinreichen Ringerlösung befindliche Rinderarterienstreifen zeigt einen früheren Beginn der Adrenalininkontraktion als der in gewöhnlicher Ringerlösung aufgehängte Gefäßstreifen. Die Zusammenziehung ist eine stärkere und hält schließlich länger an. *Westphal* sucht die Erklärung dieser Erscheinung in den membrandichtenden Eigenschaften des Cholesterins, wodurch die glatte Gefäßwandmuskulatur länger in dem Kontraktionszustand beharrt.

Es geht aus allen diesen Untersuchungen hervor, wie verwickelt der Vorgang der gegenseitigen Beeinflussung von Cholesterin und Adrenalin ist, denn wir haben es ja nicht nur mit einer Reaktion zwischen diesen beiden chemischen Körpern zu tun, sondern mit einer gemeinsamen Wirkung auf die Gefäßwand. Daher muß für die Beurteilung des Ablaufes dieses verwickelten Vorganges Beschaffenheit der Gefäßwand sowie des Serums in ihrer Wirkung geprüft werden. Um die Bedingungen einfacher als im Tierversuch zu gestalten, wurde der Einfluß verschiedener Faktoren am Arterienstreifenpräparat geprüft.

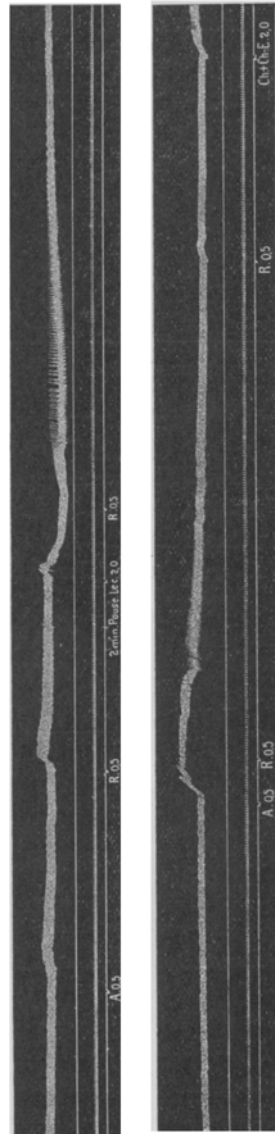
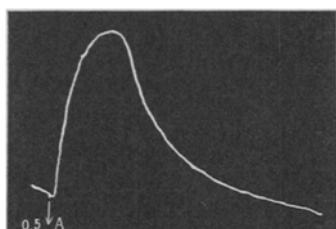
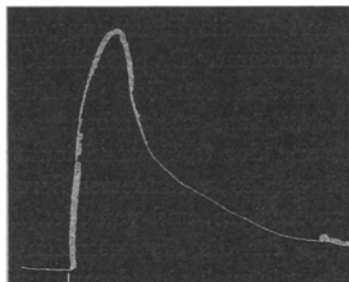


Abb. 11. Einspritzungsversuch am Normaltier mit Lecithinemulsion.

In einer 1. Versuchsreihe wurden 2 benachbarte Stückchen einer frisch geschlachteten Rinderarterie in der üblichen Weise in ein sauerstoffgesättigtes Ringerlösungsbad gebracht und jeder Streifen mit einem Schreibhebel verbunden. Der einen Ringerlösung wird etwas kolloidales Cholesterin zugesetzt. Gibt man zu beiden Arterienstreifen



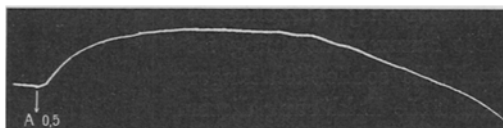
a) Arterienstreifen in cholesterinfreier Lösung.



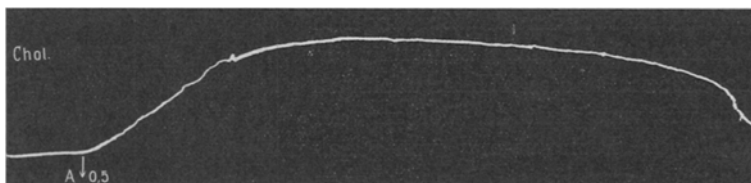
b) Arterienstreifen in cholesterinhaltiger Lösung.

Abb 12. Untersuchung am Arterienstreifenpräparat. Suspensionsflüssigkeit sauerstoffgesättigte Ringerlösung von 37°.

die gleiche Menge Adrenalin, so tritt, wie dies schon von *Westphal* beschrieben, an dem in der cholesterinhaltigen Lösung befindlichen Präparat eine deutlich verstärkte Reaktion auf (Abb. 12 a b). Ändert man nun in der Suspensionsflüssigkeit den p_H , so zeigt sich, daß die Ver-



a) cholesterinfreie Lösung.

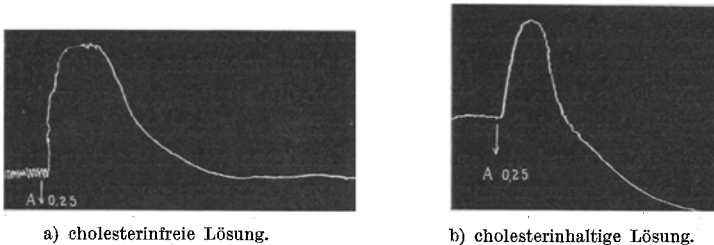


b) cholesterinhaltige Lösung.

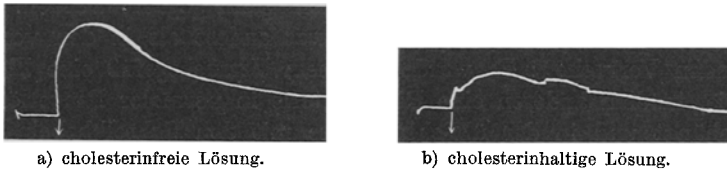
Abb. 13. Untersuchung am Arterienstreifenpräparat. Suspensionsflüssigkeit Ringerlösung mit Säurezusatz $p_H=5,78$.

stärkung der Adrenalinreaktion bei dem Arterienstreifen in der cholesterinreichen Lösung im sauren Gebiet in mehr oder minder starkem Grade stets festzustellen ist (Abb. 13 a b). Ein völlig anderes Bild entsteht, wenn der p_H der Suspensionsflüssigkeit nach der alkalischen Seite von der Ringerlösung aus verschoben wird. Bereits bei $p_H=7,8$ ist von einer verstärkten Adrenalinreaktion des „Cholesterinarterienstreifens“

nichts mehr zu beobachten (Abb. 14 a b). Steigt der p_H noch weiter, so kontrahiert sich bei p_H 8 der Streifen in der cholesterinfreien Lösung deutlich stärker als der in der cholesterinhaltigen. Wir könnten also

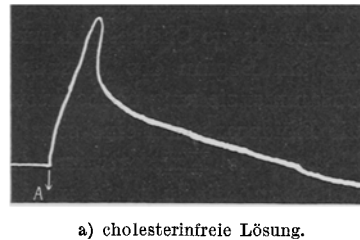


a) cholesterinfreie Lösung. b) cholesterinhaltige Lösung.
Abb. 14. Untersuchung am Arterienstreifenpräparat. Suspensionsflüssigkeit Ringerlösung von $p_H=7,79$.

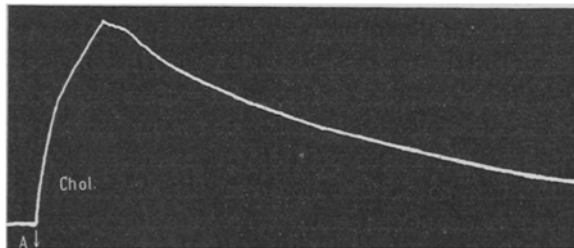


a) cholesterinfreie Lösung. b) cholesterinhaltige Lösung.
Abb. 15. Untersuchung am Gefäßstreifenpräparat. Suspensionsflüssigkeit Ringerlösung von p_H 8.

hier von einer Abschwächung der Adrenalinempfindlichkeit durch das Cholesterin sehr wohl reden (s. Abb. 15 a b). Diese Abschwächung im alkalischen Medium kann wieder aufgehoben werden durch Zusatz geringer Mengen oberflächenaktiver Substanzen. Die obenstehende Kurve zeigt, daß bei einem $p_H=7,8$ bei Zusatz von etwas cholsaurem Natrium eine ausgesprochene Verstärkung der Reaktion des Arterienstreifens im cholesterinhaltigen Medium stattat (Abb. 16 a b). Es wurde der Einfluß auch von an-



a) cholesterinfreie Lösung.



b) cholesterinhaltige Lösung.

Abb. 16. Untersuchung am Arterienstreifenpräparat. Suspensionsflüssigkeit Ringellösung von p_H 7,9 mit Zusatz von cholsaurem Natrium.

deren Stoffen auf die Adrenalinwirkung am Arterienstreifen in Cholesterinringerlösung untersucht, insbesondere auch die Einwirkung des Zusatzes anderer blutdrucksteigernder Stoffe wie des Me-

lanins. Hier kam der Reaktion des Mediums die wesentlichere Rolle zu.

Nach diesen Versuchen mußte interessieren, ob bei Änderung der Reaktion der Außenflüssigkeit eine Reaktionsänderung in der Gefäßwand sich feststellen ließ. Mikromanipulatorische Untersuchungen zeigten, daß erst nach stundenlangem Verweilen in der Suspensionsflüssigkeit ein geringer Einfluß auf die Reaktion der Interzellulärsubstanz nachweisbar ist. Es wäre also zu prüfen, ob für den Ausfall der Reaktion die Beschaffenheit der Gefäßwand neben der des Mediums von Bedeutung ist. Es wurden zur Beantwortung dieser Frage Untersuchungen an Arterien von physiologisch bedingter verschiedener Wandbeschaffenheit vorgenommen, indem vergleichsweise Arterien von Kälbern von 14 Tagen bis 2 Monaten und Arterien von mehrere Jahren alten Rindern auf ihr Verhalten gegenüber Cholesterin und Adrenalin geprüft wurden. Die Versuchsanordnung war dabei eine etwas andere als in den vorhergehenden Versuchen: Es wurde in einem Versuchsgefäß eine Kalbsarterie, in dem anderen eine Rinderarterie in normaler Ringerlösung aufgehängt und in der üblichen Weise mit den Schreibhebeln verbunden. Zunächst wird nun zu beiden Arterien eine bestimmte Menge Adrenalin hinzugefügt und die hervorgerufene Zusammenziehung aufgeschrieben. Nach einer längeren Pause wird zu beiden Arterien die gleiche Menge Cholesterin und danach Adrenalin in der gleichen Menge wie am Beginn des Versuches hinzugefügt und die nun auftretende Zusammenziehung beobachtet und mit der ersten verglichen. Während die Rinderarterien eine sehr viel stärkere 2. Adrenalinreaktion haben, bleiben die Kalbsarterien durch den Cholesterinzusatz anscheinend völlig unbeeinflusst, ja mitunter ist die Reaktion nach Cholesterinzusatz noch eine geringere als die erste (s. Abb. 17, 18, 19).

Wie unterscheiden sich die beiden Gefäßwandungen voneinander und worauf ist dieses verschiedene Verhalten wohl zurückzuführen? Histologisch unterscheidet sich die Rinderarterie von der Kalbsarterie wohl im wesentlichen durch den großen Reichtum an elastischen Fasern. Mikromanipulatorisch läßt sich aber noch ein anderer Unterschied nachweisen: Färbt man die Arterienwand des Kalbes mit Indikatorsubstanz, so finden sich um die elastischen Fasern streifenförmige Bezirke der Grundsubstanz von ausgesprochen alkalischer Reaktion, p_H 7,4—7,6. Diese alkalischen Streifen sind am reichlichsten in den Arterien der jüngsten untersuchten Kälber und werden spärlich, ja fehlen ganz in den Arterien der ausgewachsenen Rinder. Hier findet sich meist eine leicht saure Reaktion der Grundsubstanz.

Die vorhergehenden Untersuchungen legen den Gedanken nahe, daß diese alkalische Grundsubstanzreaktion der jungen Arterie wesentlich für die Cholesterinreaktion ist. Was wir vorher bei der verschie-

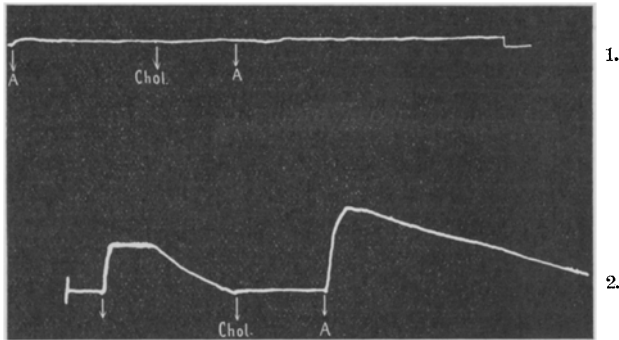


Abb. 17. Vergleichende Untersuchungen der Cholesterin-Adrenalin-Wirkung an Kalb- und Rinderarterien. 1. 14 Tage altes Kalb; 2. 8 Jahre alte Kuh.

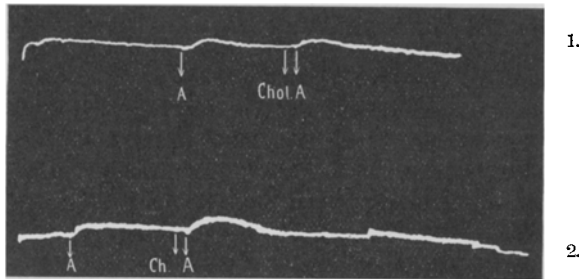


Abb. 18. Vergleichende Untersuchung der Cholesterin-Adrenalin-Wirkung an Kalb- und Rinderarterien. 1. 2 Monate altes Kalb; 2. 2 Jahre alte Kuh.

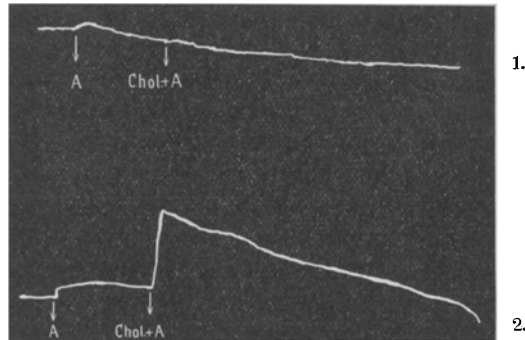


Abb. 19. Vergleichende Untersuchungen der Cholesterin-Adrenalin-Wirkung an Kalb- und Rinderarterien. 1. 14 Tage altes Kalb; 2. 6 Jahre alte Kuh.

denen Reaktion des Mediums sahen, kehrt hier bei der verschiedenen Reaktion der Grundsubstanz wieder: Bei saurer Reaktion wirkt das Cholesterin sensibilisierend für das Adrenalin, bei alkalischer Reaktion ist es wirkungslos oder kann sogar hemmend wirken. Verlockend er-

scheint es, diese Ergebnisse in Beziehung zur Entstehung der menschlichen Arteriosklerose zu setzen und die Frage aufzuwerfen, ob auch hier eine Reaktionsänderung der Grundsubstanz mit dem Alter Bedingung für die schädigende Wirkung des Cholesterins ist, und die alkalische Reaktion der jugendlichen Arterie auch bei Vermehrung des Blutcholesterins eine fortschreitende Arteriosklerose unmöglich macht. So ohne weiteres wird man vom Modellversuch nicht auf das Geschehen im Leben Schlüsse ziehen können, zumal das Kennzeichen der Adrenalin sensibilisierung doch einstweilen ein mehr oder minder willkürlich gewähltes Merkmal der Cholesterineinwirkung ist, und nicht etwa als sicherer Maßstab gewertet werden darf. Ob das Cholesterin über eine Hypersensibilität für das Adrenalin zur Blutdrucksteigerung führt, wissen wir noch nicht. Läßt sich doch sehr wohl denken, daß eine Reihe blutdrucksteigernder Stoffe in gleicher Weise wie das Adrenalin in ihrer Wirkung durch das Cholesterin verstärkt werden können.

Wenn wir zunächst große Vorsicht im Auswerten der Ergebnisse des Modellversuches auf die Verhältnisse im Leben gezeigt haben, so weisen uns Erfahrungen im Tierversuch auf die nahen Beziehungen zwischen unseren Versuchen und den Vorgängen im tierischen Organismus hin.

Die Tierversuche gingen ursprünglich von einer ganz anderen Fragestellung aus.

Wie oben schon erwähnt, unterscheidet sich die experimentelle und die menschliche Arteriosklerose auch in morphologischer Hinsicht. Besonders auffallend ist der Unterschied in dem Verhältnis der Lipoidablagerung und der Verkalkungsprozesse bei der menschlichen und experimentellen Arteriosklerose, denn die Kalkablagerung tritt bei der Kaninchenarteriosklerose vollkommen in den Hintergrund. Auch die Verteilung der Arteriosklerose sowohl im Bereiche der Aorta wie die Verbreitung der arteriosklerotischen Veränderungen im Bereiche der peripheren Arterien ist bei den beiden Krankheitsbildern verschieden. Vergleichen wir schließlich die zum Tode führende experimentelle Arterienerkrankung des Kaninchens mit den menschlichen Todesfällen an Arteriosklerose, so gehen hier die beiden Erkrankungen vollkommen auseinander. Beim Menschen stehen bei derartigen Todesfällen im allgemeinen im Vordergrund sekundäre Veränderungen lebenswichtiger Organe, und diese Veränderungen haben sich auf Grund der mangelhaften Blutversorgung infolge der Gefäßerkrankung entwickelt. Im Tierversuche sind derartige Todesfälle im Verlauf der erzeugten Arterienerkrankung bisher nicht beschrieben. Man gewinnt vielmehr den Eindruck, daß hier der Tod durch mehr toxische Wirkung des Cholesterins herbeigeführt wird.

Handelt es sich bei der menschlichen und experimentellen Arteriosklerose um ein und dieselbe Krankheit, die nur bei den verschiedenen Tierarten verschieden verläuft oder sind es zwei verschiedene Vorgänge, die nur in einer Reihe anatomischer Befunde eine gewisse Übereinstimmung zeigen? Es ließe sich schließlich noch erwägen, ob die experimentelle Arteriosklerose ein früheres Krankheitsstadium darstellt als das, welches wir bei der menschlichen Sklerose zu sehen gewohnt sind.

*Faber*¹ konnte nun zeigen, daß in den ersten Stadien der menschlichen Sklerose, nämlich zur Zeit der gelben Flecke, sich bereits mikrochemisch innerhalb der Intimaverdickungen Spuren von Kalk als Anfang der späteren Verkalkung nachweisen ließ. Es wurde deshalb in einer Reihe von Versuchen geprüft, ob derartige Befunde auch bei der Kaninchenarteriosklerose zu erheben sind, und welchen Einfluß die Cholesterinernährung auf den Kalkstoffwechsel hat. In einer 2. Versuchsreihe sollte des weiteren geprüft werden, ob durch Kalkzulagen zu der Cholesterinernährung eine andere Form von Arterienkrankung zu erzeugen sei. Es erschien dieses insbesondere gut vorstellbar, weil *Dresel* über gleichartige tonisierende Wirkung von Kalk und Cholesterin berichtet. So liegt es nahe, anzunehmen, daß diese beiden Stoffe zusammengegeben, sich in ihrer Wirkung verstärken.

Bei der 1. Tierreihe (12 Tiere) wurde zunächst durch fortlaufende Untersuchungen während 2 Monaten der Kalkgehalt des Blutserums bestimmt. Danach erhielten die Tiere 2mal wöchentlich 5 ccm einer warmen 10proz. Cholesterinlösung mit der Sonde, die Kalkuntersuchungen wurden fortgeführt, ferner Blutdruckmessungen und Cholesterinuntersuchungen im Blutserum vorgenommen. Bei 8 Tieren wurde zuerst täglich, dann jeden 2. Tag Blut zu den mikrochemischen Untersuchungen entnommen, während bei den anderen Tieren die Blutuntersuchungen nur einmal wöchentlich vorgenommen wurden. Dabei zeigte es sich, daß keines der Tiere, denen täglich Blut abgenommen wurde, auf die Cholesterinfütterung eine Blutdrucksteigerung bekam, während von den 4 anderen Tieren 3 deutliche Blutdrucksteigerungen hatten. Es scheint also die tägliche Blutentnahme für das Entstehen des Hochdruckes bei Cholesterinfütterung nicht ganz belanglos zu sein.

Die Cholesterinuntersuchungen wurden nach der Methode von *Authenrieth* und *Funk* vorgenommen, die Kalkbestimmungen nach der Mikromethode von *Waad*. Es wird dabei aus der Ohrvene etwas Blut entnommen (1,5—2,0 ccm), in einem trockenen Zentrifugierröhrchen aufgefangen und 24 Stunden auf Eis gestellt. (Zum Gewinnen eines klaren Serums ist dabei außerordentlich wichtig, den Blutkuchen nach der Blutentnahme von der Wand zu lösen. Ist das Serum nicht

¹ Die Arteriosklerose. Jena 1912.

klar, so muß verascht werden.) Danach wird zentrifugiert, das klare Serum abpipettiert und dann je 0,5—1 ccm Serum mit 0,5 ccm gesättigter Ammoniumoxalatlösung in einem heißen Wasserbad versetzt. Es wird etwas Neutralrot als Indicator zugegeben, dann die Lösung durch Zusatz von wenigen Tropfen Ammoniak alkalisch gemacht (schwache Gelbfärbung) und einige Tropfen Eisessig bis eben zur Rotfärbung zugegeben. Damit der durch die Fällung entstandene Calciumoxalatniederschlag sich vollständig absetzt, kommen die Röhrchen 24 Stunden auf Eis, danach wird zentrifugiert, der Niederschlag vorsichtig gewaschen und wieder zentrifugiert. Das Waschen des Niederschlages wird mehrmals wiederholt. Zum Schluß wird der Bodensatz in verdünnter Salpetersäure gelöst und mit $\frac{1}{100}$ Kaliumpermanganat titriert. Der Verbrauch eines Kubikzentimeters Titrierlösung entspricht 0,2 mg Ca.

Es ergab sich nun, daß der normale Kalkgehalt des Kaninchen-serums ein ziemlich beständiger ist und bei der Mehrzahl der Kaninchen zwischen 13 und 20 mg pro 100 ccm Serum beträgt.

Übereinstimmend ergaben die Untersuchungen an der ganzen Reihe, daß ein Einfluß auf den Kalkspiegel des Blutes durch die Cholesterinfütterung nicht nachweisbar ist. Auch die Kalkuntersuchungen der Gefäßwand nach der Kossaschen Methode ließen Kalk in den Intima-verdickungen nicht erkennen.

Die 2. Versuchsreihe umfaßte 20 Tiere, von denen 2 Vergleichstiere bei gewöhnlicher Kost gehalten wurden, und im übrigen an ihnen in gleicher Weise Blutdruckmessungen, Kalk- und Cholesterinbestimmungen vorgenommen wurden wie an den übrigen Tieren. Von den übrigen 18 Kaninchen erhielten 3 zu der gewöhnlichen Stallkost 0,5 g CaCl_2 , 3 Kaninchen erhielten zu der gewöhnlichen Kost 2 g einer 3proz. Cholesterinölivenöllösung auf Brot gestrichen, die übrigen Kaninchen erhielten sowohl die Cholesterin- wie die Kalkzulage, und zwar wurde der Kalk zwischen die Cholesterinöllösung gerührt.

Die Nahrung wurde in allen Versuchsgruppen gut genommen, doch traten bei den Tieren mit Kalkzulagen im Beginn zuweilen enteritische Erscheinungen auf, denen 3 der Cholesterinkalktiere in den ersten Wochen des Versuches erlagen. Ein 4. Kaninchen dieser Versuchsgruppe mußte wegen einer Verrenkung der Lendenwirbelsäule nach 2monatiger Versuchsdauer getötet werden. Im übrigen waren die Tiere zwischen 9 und 14 Monaten im Versuch. Hervorzuheben ist noch, daß es sich bei allen Tieren um junge, im Wachstum begriffene Tiere gehandelt hat, deren Anfangsgewicht zwischen 1800 und 2100 lag und die am Ende des Versuches meist ein Gewicht von über 3000 g erreicht hatten.

Mit Rücksicht auf die bereits beschriebenen Erfahrungen, daß bei Kaninchen, denen täglich Blut zur chemischen Untersuchung ent-

nommen war, eine Blutdrucksteigerung bei Cholesterinfütterung nicht auftrat, wurden hier die Cholesterin- und Kalkuntersuchungen nur alle 10—14 Tage vorgenommen, die Blutdruckmessungen einmal wöchentlich.

Bei den 3 Tieren, welche nur eine Kalkzulage erhielten, zeigt die Blutdruckkurve eine ganz geringe Neigung zum Ansteigen, indem nach 2—3 monatiger Versuchsdauer der Blutdruck ungefähr den Anfangsblutdruck um 20 mm Hg überschreitet. Man mußte sich natürlich die Frage vorlegen, ob es sich hier nicht vielleicht um ein physiologisches Ansteigen des Blutdruckes in der Wachstumsperiode handelt, doch zeigten die Blutdruckmessungen an normal ernährten Kaninchen in der Wachstumsperiode während einjähriger Beobachtungsdauer keinen Anstieg, sondern nur ein mehr oder minder ausgesprochenes Schwanken des Blutdruckes um einen bestimmten Mittelwert, der bei den verschiedenen Tieren sehr verschieden sein kann. Bei manchen Kaninchen liegt der Mittelwert zwischen 70 und 80 mm Hg, bei anderen höher, zuweilen sogar zwischen 100 und 110 mm Hg.

Die Untersuchungen des Kalkgehaltes des Blutserums ergaben übereinstimmend, daß eine Vermehrung des Kalkgehaltes im Serum nicht nachweisbar ist. Auch die histologische Untersuchung der Organe auf Kalkablagerungen zeigt im allgemeinen keine Besonderheiten. Vor allem ließen sich in den Endothelien und in den Gefäßwänden nur bei einem Tier eine ausgedehnte Kalkablagerung nachweisen, zugleich mit starker Intimaverdickung der Aorta und Lipoidablagerung. Dieses Versuchstier litt aber an einer schweren Knochenerkrankung (Ostitis fibrosa), und auf diese Knochenerkrankung wird wohl die Störung im Kalkstoffwechsel zurückzuführen sein. Ob die Knochenerkrankung in einen Zusammenhang mit der Kalkernährung gebracht werden kann, läßt sich an einem einzelnen Falle natürlich nicht entscheiden. Bei diesem erkrankten Tiere ließ sich ferner Kalk noch reichlich in den Kupfferschen Sternzellen, spärlich in den Reticulumzellen der Milz nachweisen.

Bei den beiden anderen Fällen ließ sich in einzelnen Reticulumzellen der Niere feinkörnig Kalk nachweisen, und in einem Falle fand sich in vereinzelt Endothelien der Aortenwand etwas Kalk.

Nachdem wir gesehen hatten, daß bei den mit Kalk gefütterten Tieren eine wenn auch geringe Neigung zur Blutdruckerhöhung vorhanden ist, war für die kombinierte Cholesterin-Kalkfütterung zu erwarten, daß Kalk und Cholesterin sich in ihrer Wirkung auf den Blutdruck summieren würden. Es fand sich aber nicht die erwartete Blutdrucksteigerung, sondern der Blutdruck zeigte nur Schwankungen wie sie bei einem normal ernährten Tier auch vorkommen. Im Serum ließ sich auch bei der kombinierten Fütterung eine Vermehrung des

Kalkes nicht nachweisen, während das Cholesterin von der 3. Woche an ein allmähliches Ansteigen zeigt, so daß der 3- und 4fache Anfangswert erreicht wird. Bei einigen Tieren ist zum Schluß des Versuches bereits ein geringes Zurückgehen des Cholesterins im Blut zu bemerken.

Sollen wir diese Versuche so ausdeuten, daß die Kalkzulage die Wirkung des Cholesterins herabsetzt? Wir hätten also diese Befunde mit denen bei Tieren mit Cholesterinzulage allein zu vergleichen. Da findet sich nun bei unseren Tieren, daß auch hier bei keinem der Tiere eine wesentliche Blutdrucksteigerung aufgetreten ist.

Auch in dem histologischen Befund stimmen die Cholesterin- und die cholesterin-kalkgefütterten Tiere im wesentlichen überein: bei beiden Versuchsgruppen finden sich nur ganz geringfügige Aortenveränderungen, die in einer Intimaverdickung und Lipoidinfiltration an einzelnen umschriebenen Fleckchen bestehen, eine schwerere Form von Arteriosklerose ist in keinem Falle nachzuweisen. Auch die übrigen Befunde entsprachen dem, was auch sonst bei Cholesterinfütterung zu beobachten ist: Lipoidablagerung in den Sternzellen und in den Leberzellen, Lipoidablagerung in den Reticulumzellen der Milz und mehr oder minder starke Lipoidablagerung in den Harnkanälchenepithelien. Die Untersuchung auf den Kalkgehalt ergab histologisch kein einheitliches Bild: In einigen Fällen findet sich eine staubförmige Ablagerung von Kalk in den Endothelien der Aorta, ziemlich gleichmäßig über die Innenfläche verteilt und nicht etwa an den Stellen der Intimaverdickungen lokalisiert. Vereinzelt fand sich Kalk in den Harnkanälchenepithelien, den Basalmembranen der Harnkanälchen und in Reticulumzellen der Niere, ferner in den Reticulumzellen der Milz, und schließlich zeigten in einem Falle die Kupfferschen Sternzellen reichlich staubförmige Kalkablagerung. Jedenfalls geht aus den Befunden hervor, daß Kalk- und Cholesterinablagerung bei gleichzeitiger Kalk- und Cholesterinfütterung unabhängig voneinander sind, sowohl was die Menge der Ablagerung betrifft, wie auch die Lokalisation. Es ließ sich also ein *Einfluß besonders kalkhaltiger Nahrung auf die Fütterungssklerose in unseren Versuchen nicht* nachweisen.

Allerdings ist bei unserer Versuchsreihe hervorzuheben, daß sich eine schwerere Fütterungssklerose bei keinem der Tiere entwickelte, ebensowenig wie es zu einer Blutdrucksteigerung kam. Worauf ist dieses Nichtansteigen des Blutdruckes und das Ausbleiben der Fütterungssklerose nun zu beziehen? Die Nahrung war bei diesen Versuchstieren die gleiche wie in früheren Versuchsreihen. Während wir aber sonst vorwiegend ausgewachsene Tiere in den Versuch genommen haben, standen uns dieses Mal nur junge Tiere in der Wachstumsperiode zur Verfügung, so daß sich unwillkürlich der Gedanke aufdrängte, daß das Alter der Tiere den Ablauf des Versuches hier be-

einflußt. Um diese Frage an einem größeren Material prüfen zu können, haben wir die früheren Untersuchungen über Cholesterin, Blutdrucksteigerung und erzeugte Arteriosklerose tabellarisch nach dem Gesichtspunkt des Alters der Versuchstiere zusammengestellt. Es ist natürlich schwierig, in vielen Fällen unmöglich, das Alter der Tiere genau anzugeben, und so haben wir in der 1. Rubrik Anfangsgewicht/Endgewicht des Versuchstieres vermerkt. Natürlich können wir auch von den Gewichten nicht ohne weiteres auf das Alter schließen, doch scheint der Vergleich des Anfangs- und Schlußgewichtes uns doch einen gewissen Anhaltspunkt zu geben, ob das Kaninchen während des Versuches noch wesentlich gewachsen ist. In der 2. Rubrik der Tabelle ist das Verhältnis des Durchschnittsblutdruckes am Anfang zu dem Durchschnittsblutdruck am Ende des Versuches angegeben, in der 3. Spalte ist der Grad der erzeugten Arteriosklerose vermerkt. Dabei bedeutet (+) eine geringfügige Arterienveränderung, + eine deutliche Arteriosklerose und ++ und +++ eine starke Arteriosklerose. In den letzten Spalten ist schließlich die Versuchsdauer und die angewandte Fütterung angegeben.

Bei dem Vergleich der Gewichts- und Blutdruckwerte in der Tabelle ist eine gewisse Beziehung wohl erkennbar, nämlich, daß die Tiere ohne Gewichtszunahme viel häufiger eine starke Blutdrucksteigerung zeigen wie die Tiere mit starker Gewichtszunahme.

Beim Vergleich der Gewichtskurve und der Arterienbefunde läßt sich allerdings nicht ein gleich regelmäßiger Befund erheben, hier kommt es sicher wesentlich auf die Versuchsdauer und die Menge des verfütterten Cholesterins an. Wenn große Mengen Cholesterin verfüttert werden, so muß es ja schließlich zu einer Lipoidinfiltration der Intima kommen, einer Lipoidinfiltration, die sich dann meist auch in der Pulmonalarterie und auch oft in den Venen findet. Ist eine solche Lipoidinfiltration aber mit der menschlichen Arteriosklerose vergleichbar?

Man müßte, um hier einen genauen Einblick zu gewinnen, wohl mit sehr geringen Lipoidmengen arbeiten, und sehen, ob beim alten Tier durch sie bereits eine Arteriosklerose hervorgerufen werden kann, hingegen beim jungen noch nicht.

Wir kommen also, unabhängig vom Modellversuch, auch im Tierversuch zu dem Ergebnis, daß für das Entstehen der Blutdrucksteigerung bei Cholesterinämie das Alter des Versuchstieres eine wichtige Rolle spielt. Bei der Auffassung, daß es sich bei der Wirkung des Cholesterins um physikalisch-chemische Vorgänge handelt, liegt es nahe, für die verschiedene Reaktion im verschiedenen Alter den mehr oder weniger physiologischen Umbau der Arterienwand in ihrer physikalisch-chemischen Beschaffenheit im Laufe des Lebens heranzuziehen. Von verschiedenen Seiten ist in den letzten Jahren darauf hingewiesen

Versuch Nr.	Gewicht g	Blutdruck	Arterien- skl.	Versuchs- dauer	Fütterungsart	Bemerk.
88	2300/1900	85/105	0	6 Mon.	0,2 g Chol. in Öl gelöst tägl.	
290	1700/1600	80/110	(+)	3 Mon.	desgl.	
96	1800/1700	85/130	0	9 Woch.	desgl.	
129	1950/1900	80/110	+	3 Mon.	desgl.	
192	2500/1600	80/110	+	5 Mon.	desgl.	
51	2250/3100	80/85	(Nicht getöt. am Abschluß d. Versuchs)	10 Mon.	desgl.	
29	2080/2010	90/85	++	12 Mon.	Getr. Pferdeleib.	
90	2400/4200	80/80	+	18 Mon.	0,2 g Chol. in Öl gelöst tägl.	
74	2400/2400	85/130	+++	20 Mon.	Leber u. Mohr- rüben	
178	2000/2000	95/138	0	10 Woch.	Leber	
144	2100/1700	88/120	(+)	4 Mon.	Leber u. Mohr- rüben	
99	2400/2400	80/130	++	5 Mon.	Leber u. Rüben	
11	2800/3900	80/90	(+)	13 Mon.	0,2 g Chol. in Öl gelöst	
93	1950/1600	78/120	(+)	5 Mon.	desgl.	
4109	2900/3000	85/130	++	8 Mon.	0,2 g Chol. m. d. Sonde	
26	2200/2100	80/130/90	++	7 Mon.	desgl.	
193	2500/3300	75/85	(+)	11 Mon.	0,2 g Chol. in Öl gelöst	
79	3500/3400	84/130	++	10 Mon.	Leber	
89	2800/2780	80/130/78	+	14 Mon.	0,2 g Chol. in Öl	
73	2400/2400	85/105	0	6 Woch.	Leber	
80	2700/2640	80/96	+	7 Mon.	desgl.	
44	2900/3000	76/128	++	10 Mon.	Leber u. Rüben	
986	1950/2500	92/128	+	10 Mon.	desgl.	
989	2100/2400	92/124	++	15 Mon.	desgl.	
48	2400/3000	90/120	+	16 Mon.	desgl.	
991	2750/2900	88/114	(+)	5 Woch.	Leber u. Rüben (vorher Mus- kelfütterung)	
7	3500/3550	90/130	+	4 Mon.	2 mal 1 g Chol. wöchtl. m. d. Sonde	
8	3250/3150	92/135	+	3 Mon.	desgl.	
452	1820/3300	85/84	0	6 Woch.	0,2 g Chol. in Öl täglich	
455	2170/2020	87/120	(+)	6 Woch.	desgl.	
458	2720/2890	80/100	(+)	2 Mon.	desgl.	
459	2100/3250	85/85	Nicht n. Ab- schluß der Füttg. getöt.	4 Mon.	desgl.	
460	2170/3600	80/106	(+)	9 Mon.	desgl.	
33	3800/3900	84/138	++	11 Mon.	2 mal 1 g Chol. wöchentlich	
3	4100/4150	86/132	(+)	2 Mon.	desgl.	

Versuch Nr.	Gewicht g	Blutdruck	Arterienkl.	Versuchs- dauer	Fütterungsart	Bemerk.
190	2800/2600	90/94	(+)	5 Mon.	2 g Chol. in Öl wöchentlich	Tägl. Ent- nahme von ca. 2 ccm Blut
B. 26	2950/2900	84/80	0	8 Woch.	desgl.	
B. 27	2600/3000	86/86	0	7 Mon.	desgl.	
B. 2	3500/3450	84/102	0	4 Mon.	desgl.	
B. 87	3200/3100	78/88	(+)	6 Mon.	desgl.	
B. 86	2800/2900	94/100	(+)	5 Mon.	desgl.	
B. 29	3100/3100	78/80	0	8 Woch.	desgl.	
Braun	2750/2900	72/124	(+)	3 Mon.	desgl.	
Schwarz- weiß	3550/3700	90/134	+	4 Mon.	desgl.	Hafer- fütterung
126	2980/2950	72/100	0	4 Woch.	0,2 g Chol. in Öl täglich	
111	3900/4050	90/138/110	+	11 Mon.	0,01 g Chol. jed. 2. Tag	
Thölldte I	1900/4072	80/80	++	294 Tage	113 g Chol. in 2260 g Öl	
Thölldte II	2150/3808	80/88	?	294 Tage	130,5 g Chol. in 2610 g Öl	
Thölldte III	3850/3934	90/90? (Sehr un- ruhig bei d. Messungen)	(+)	121 Tage	52 g Chol. in 1040 g Öl	
Thölldte IV	2040/2566	78/80	++	290 Tage	130,5 g Chol. in 2610 g Öl	
Thölldte V	1700/2236	68/74	++	290 Tage	110 g Chol. in 2200 g Öl	
Thölldte VI	3000/2992	92/118/98	++	423 Tage	211,5 g Chol. in 3750 ccm Öl	
Kan. Neue Versuchsserie von Schmidtman und Hüttich.						
105	1250/2600	80/98	0	13 Mon. 17 Tage	0,06 g Chol. in 2 ccm Öl tägl.	Enteritis Enteritis
104	1750/3300	70/88	0	8 M. 14 T.	desgl.	
106	1900/3050	78/102	(+)	13 M. 11 T.	desgl.	
107	1480/1650	68/75	0	19 Tage	0,06 g Chol. und 0,06 g CaCl ₂ in 2 ccm Öl	
108	1850/1550	60/63	0	35 Tage	desgl.	
109	1550/3300	70/106	0	11 Mon.	desgl.	
110	1550/2100	80/70	0	8 Mon.	desgl.	
112	1900/2100	76/97	0	7 Woch.	desgl.	
113	1950/3400	80/100	(+)	11 Mon. 11 Tage	desgl.	
114	2050/3000	90/104	(+)	10 Mon. 14 Tage	desgl.	
115	2350/2700	78/110	0	10 Mon. 14 Tage	desgl.	{ Lenden- wirbel- luxation
116	2060/3200	75/88	(+)	11 Mon.	desgl.	
41	1600/2300	?	0	3 Mon.	desgl.	
1112	1800/2750	80/88	0	10 Mon. 10 Tage	desgl.	

worden, daß die Gewebsreaktion im Alter eine geringe Verschiebung nach der sauren Seite erfährt, besonders *Bürger* weist auf die Bedeutung der physikalisch-chemischen Änderungen im Aufbau der Grundsubstanz für die Lipoidablagerungen in Knorpel und Arterienwand hin. Aber nicht nur für das Ablagern von Lipoiden muß der Altersveränderung der Gefäßwand ein Wert beigemessen werden, sondern nach unseren Untersuchungen auch für die Wirkung des im Blute kreisenden Cholesterins. Und so bilden diese Versuche eine neue Stütze für die Auffassung, die ja bereits von *Anitschkow*, *Hueck* u. a. vertreten wurde, daß für das Zustandekommen der Cholesterinschädigung dem physikalisch-chemischen Zustand der Gefäßwand eine wesentliche Bedeutung zukommt.

Es ist durchaus möglich, daß der Reaktionsunterschied der alten und jungen Arterienwand vielleicht nur ein Faktor ist, der Bedeutung für die Cholesterinfütterung hat. Wir erachten es für sehr wohl möglich, daß auch andere Veränderungen Einfluß auf die Cholesterinwirkung gewinnen können und so auch bei einem älteren Tiere die Blutdrucksteigerung bei Cholesterinfütterung ausbleiben kann. Es liegt ein solches Verhalten ja in der Natur aller physikalisch-chemischen Vorgänge.

Nach diesen Versuchsergebnissen sind die Befunde von *Thölldt* durchaus verständlich. Auch seine Tiere standen in dem Wachstumszeitabschnitt und waren daher weniger „cholesterinempfindlich“, die große Menge des verfütterten Cholesterins hat trotzdem bei einem Teil seiner Versuchstiere zu einer Lipoidinfiltration mit reaktiver Intimawucherung geführt.

Wir hatten anfangs darauf hingewiesen, daß die physiologischen und morphologischen Unterschiede zwischen der experimentellen Arteriosklerose des Kaninchens und der menschlichen Arteriosklerose gewisse Bedenken an der Vergleichbarkeit der beiden Erkrankungen aufkommen lassen. Unsere Versuchsergebnisse lassen uns ein neues Gemeinsames der beiden Erkrankungen erkennen, nämlich das verschiedene Ansprechen der alten und jungen Arterie auf den Cholesterinschaden.

Die Altersveranlagung ist vielleicht eine der wichtigsten Fragen auf dem Gebiet der menschlichen Arteriosklerose. Da wir nachweisen konnten, daß auch beim Tier eine solche Altersveranlagung besteht und sie auf bestimmter Änderung der physikalisch-chemischen Beschaffenheit der Arterienwand beruht, so wird die weitere Aufgabe zu prüfen sein, in welcher Weise sich diese mehr oder weniger physiologischen Gefäßwandänderungen beeinflussen lassen.

Unsere Versuchsergebnisse lassen sich kurz dahin zusammenfassen:

1. Wie schon früher betont, verhalten sich die Kaninchen bei gleicher Cholesterinfütterung verschieden: bei manchen treten Blut-

drucksteigerungen während der Fütterungsperiode auf, bei anderen bleibt der Blutdruck unverändert. Auch die entstehenden Arterienwandveränderungen haben bei den verschiedenen Versuchstieren ein verschiedenes Ausmaß.

2. Das Cholesterin ist also nicht ein unmittelbar blutdrucksteigernder Stoff.

3. Wie sich im Tierversuch nachweisen läßt, wirkt das Cholesterin adrenalinsensibilisierend. Eine Überempfindlichkeit für Adrenalin im Tierversuch läßt sich in gleicher Weise wie mit Cholesterin auch durch andere kolloide Substanzen erzeugen. Es wurden im Tierversuch kolloide Lösungen von Leinöl, Kohlenstoff und Lecithin neben verschiedenen Cholesterinlösungen geprüft.

4. Diese Adrenalinsensibilisierung ist ebenfalls nicht allein abhängig von der im Blutserum vorhandenen Cholesterinmenge. Kaninchen mit hohem Blutcholesteringehalt und niedrigem Blutdruck zeigen nämlich keine Überempfindlichkeit für Adrenalin.

5. Am Arterienstreifenpräparat läßt sich zeigen, daß Mediumänderungen für die adrenalinsensibilisierende Wirkung des Cholesterins einflußreich sind. So ist diese adrenalinsensibilisierende Wirkung im sauren Medium ausgesprochen, bei unverdünnter Ringerlösung auch vorhanden, während bei einer Reaktionsverschiebung der Ringerlösung nach der alkalischen Seite die Adrenalinwirkung durch Cholesterin nicht beeinflußt oder sogar gehemmt wird.

6. Vergleichende Untersuchungen der Cholesterinwirkung auf die Adrenalinkonzentration jugendlicher und alter Arterien (Kalb- und Rinderarterien) ergeben, daß eine Verstärkung der Kontraktion nur bei der Rinderarterie auftritt.

7. Mikromanipulatorische Bestimmungen der Wasserstoffionenkonzentration ergeben, daß die Grundsubstanz der jugendlichen Arterien alkalisch ist, während mit dem Alter eine zunehmende Säuerung auftritt. Nach den vorhergehenden Modellversuchen wird man diese Reaktionsänderung der Gefäßwandgrundsubstanz für wesentlich für die verschiedenen Cholesterinwirkungen auf jugendliche und ältere Arterien ansehen.

8. Im Tierversuch zeigt es sich, daß in dem wechselvollen Verhalten des Blutdruckes bei Cholesterinfütterungen eine gewisse Gesetzmäßigkeit zwischen Alter der Versuchstiere und Eintritt der Blutdrucksteigerung besteht, indem wachsende Kaninchen keine Blutdrucksteigerung nach Cholesterinfütterung zeigen und arteriosklerotische Veränderungen bei ihnen nur nach sehr großen Cholesteringaben auftreten. Bei älteren ausgewachsenen Kaninchen tritt Blutdrucksteigerung und Arteriosklerose bereits nach Verfütterung geringerer Mengen Cholesterin auf.

9. Als Ursache für diesen Unterschied im Verhalten des jungen und alten Tieres sehen wir nach unseren Modellversuchen die Änderungen des physikalisch-chemischen Zustandes der Gefäßwand an, wobei die Reaktionsverschiebung der Grundsubstanz wohl eine wichtige Rolle spielt. Es ist selbstverständlich durchaus möglich, daß auch andere „Milieuveränderungen“ auf die Cholesterinwirkung von Einfluß sind, und die Reaktionsänderung nicht die einzige Ursache der Altersveranlagung für Arteriosklerose ist.

10. Versuche durch gesteigerte Kalkzufuhr die Cholesterinwirkung zu verstärken und eine stärkere Arterien-„Verkalkung“ hervorzurufen, verliefen ergebnislos.
