

Experimentelle Arteriosklerose im Verlaufe der Hypervitaminose D bei Kaninchen und Ratten.

Von

B. Varela, J. A. Collazo, J. Moreau u. P. Rubino (Montevideo)*.

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 11. Januar 1929.)

Die anatomischen Veränderungen der Arterien, speziell der Aorta, stellen eines der bemerkenswertesten Zeichen der Erkrankung dar, die durch die Einverleibung übermäßig hoher Mengen von bestrahltem Ergosterin entsteht. Die Veränderungen wurden zum erstenmal von *Kreitmair* und *Moll*¹ kurz beschrieben, welche sie an der Aorta des Kaninchens beobachteten. In unserer 2. Mitteilung über die Hypervitaminose machten wir auf einige Beobachtungen über lipoide Ablagerungen (*Collazo* und *Morelli*²) aufmerksam, und besonders wiesen wir auf die Möglichkeit der Entstehung eines wirklichen Aneurysmas durch übergroße Erweiterung der Arterienwände hin. Vor kurzem³ haben wir die von uns bei zwei Kaninchen beobachteten Veränderungen der Arterien der Magenwände ausführlich beschrieben.

In der folgenden Mitteilung wollen wir über die möglichen Beziehungen zwischen den bei Kaninchen gefundenen Veränderungen und denen, die man bei der menschlichen Arterienverkalkung beobachten kann, sowie anderen experimentellen Veränderungen der Arterienwände berichten. In erster Linie machen wir auf einen grundsätzlichen Unterschied zwischen den im Laufe der Hypervitaminose D beobachteten Veränderungen der Arterien und den sonst erwähnten aufmerksam. Während diese sich immer sehr langsam entwickeln, bilden sich jene in erstaunlich kurzer Zeit aus; 15—20 Tage genügen, um den Höhepunkt der Schädigung der Arterienwände zu beobachten. Demzufolge handelt es sich tatsächlich um einen akuten Prozeß von experimenteller Arteriosklerose.

Veränderungen der Aorta bei Kaninchen.

Die Veränderungen zeigen sich zunächst in dem aufsteigenden Teil des Aortabogens, gleich über den Aortenklappen, die selbst von der Veränderung weniger berührt werden, ebenso wie das Endo-

* Mitteilung an die Biologische Gesellschaft Montevideo, 30. X. 1928.

kardium (Abb. 1). Die Aorta ist sehr erweitert und erreicht einen Durchmesser von 7 mm (normaler Durchmesser bei Kaninchen gleichen Alters 4,5 mm, Abb. 2). In einigen Fällen ist die Erweiterung so bedeutend, daß von einem tatsächlichen spindligen Aneurysma der aufsteigenden Aorta gesprochen werden kann. Die äußere Oberfläche des Gefäßes erscheint sehr unregelmäßig von einer grauen Verfärbung. Beim Betasten fühlt man, daß große Teile der Wand verhärtet sind und daß diese zwischen den Fingern zerbrechen und beim Druck auseinanderfallen. Diese Platten sind um so kleiner, je weiter sie von dem Aortenbogen entfernt sind. In der Bauchaorta haben sie immer noch das Aussehen von Ringen, die in großen Zwischenräumen weit auseinanderliegen. Nach dem Eröffnen der Aorta bemerkt man, daß die Oberfläche der Intima an manchen Stellen den Glanz verloren hat. Durch das Endothel hindurch sieht man die erwähnten Platten, die in der Arterienwand eingeschlossen sind. Die Platten bilden an einigen Stellen erhöhte Punkte nach dem Gefäßlumen



Abb. 1. Herz und Aorta bei Hypervitaminosis D.

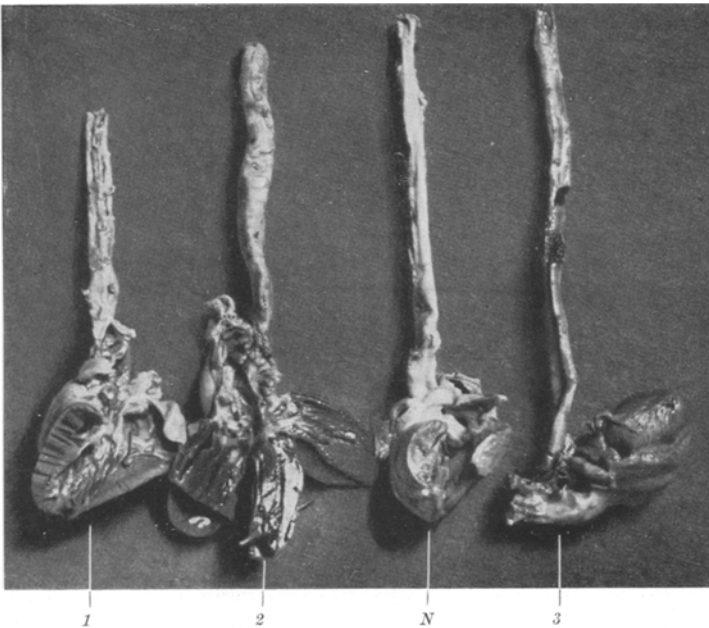


Abb. 2. Herz und Aorta von 3 Kaninchen (1, 2 u. 3) nach 30 Tagen Behandlung mit übermäßig großen Gaben bestrahlten Ergosterins. N = Aorta eines normalen Kaninchens gleichen Alters.

zu und haben teilweise das Aussehen von Granulationen verschiedener Größe.

Die histologische Untersuchung der Aortenwand zeigt, daß die fraglichen Platten aus Massen von Kalk gebildet sind (Nachweis mit Argentum nitr. nach der Methode von *Kossa*). Teilweise sind diese Kalkmassen so umfangreich, daß sie die ganze Breite der Gefäßwand

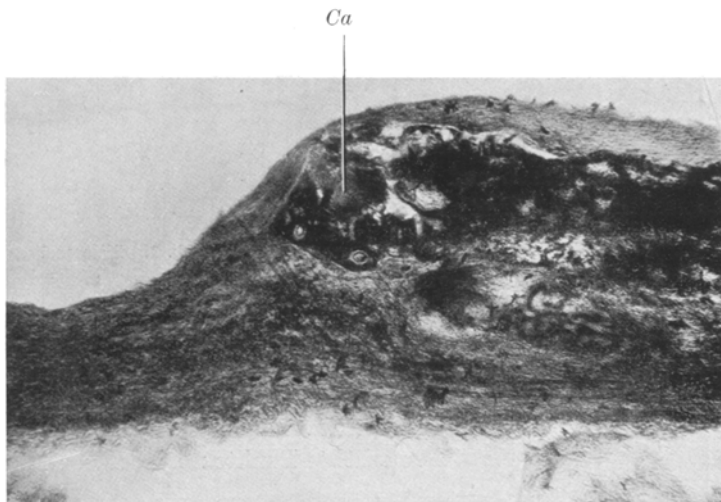


Abb. 3. Dicke Kalkplatte (*Ca*) an der Aortenwand.



Abb. 4. Kalkplatte am inneren Rand der Tunica Media.

einnehmen (Abb. 3). Es ist dann sehr schwer festzustellen, wo die krankhafte Veränderung angefangen hat. Aber an den Stellen, an denen die Platten kleiner sind, kann man bemerken, daß die Kalkablagerungen sich im innersten Teil der Tunica media bilden, und zwar auf der Grenzlinie der Innenhaut, die dann verdeckt erscheint (Abb. 4).

Die nach *Weigert* gefärbten Präparate zum Nachweis der elastischen Fasern lassen die wirkliche Lage der Kalkmassen noch deutlicher erkennen. In der Abbildung 5 sieht man z. B., daß von den elastischen Lamellen, die an dieser Stelle die Tunica media bilden, nur

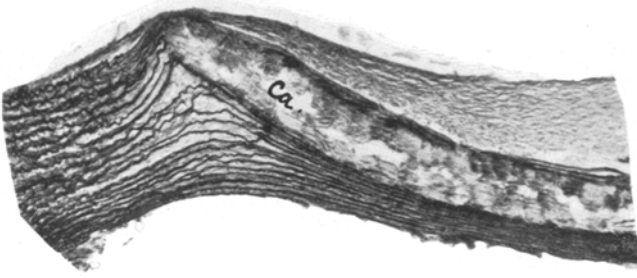


Abb. 5. Kalkplatte zwischen die Tunica media und die verdickte Intima (nach *Weigert* gefärbt).

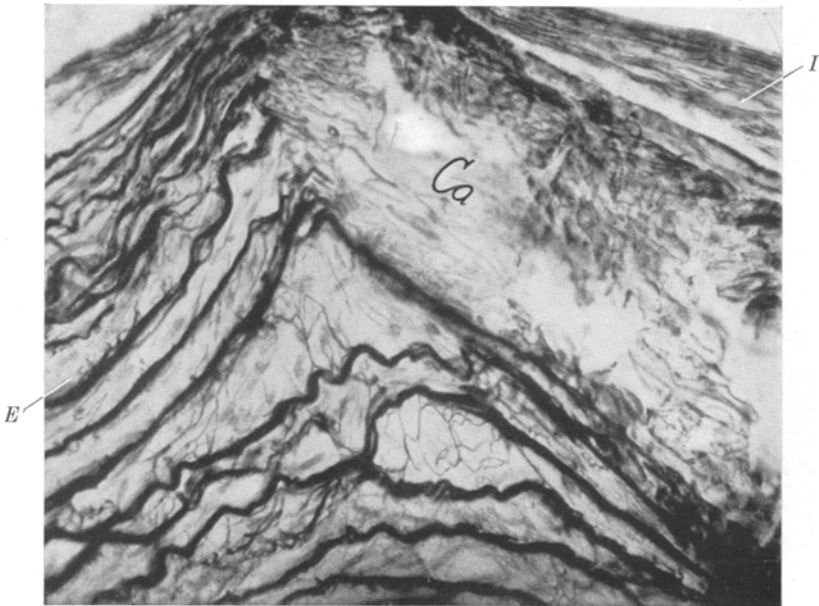


Abb. 6. Starke Vergrößerung voriger Abbildung.
Ca = Calciumplatte; I = Verdicktes Intima; E = Elastische Fasern der Tunica media.

die drei innersten, am Rand der verkalkten Platten, zerstört sind, während alle übrigen Schichten nach der Außenseite die Kalkinfiltrationsherde begrenzen, indem sie sich gegenseitig aneinanderpressen und auf diese Weise viel weniger Breite beanspruchen als die normale Tunica media (Abb. 6). Alles was im Innern der Kalkplatte übrig-

bleibt, ist neugebildetes Bindegewebe, das nur ganz wenige elastische Fasern aufweist und dadurch eine verdickte Arterienintima darstellt.

In den Schnitten des inneren Teiles der Brustaorta kann man noch deutlicher die anatomischen Veränderungen erkennen. In diesem Ab-

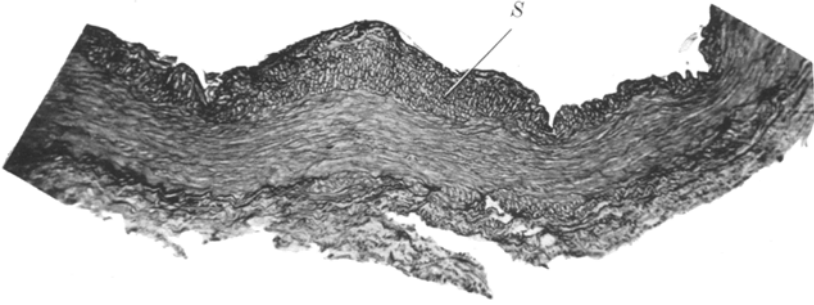
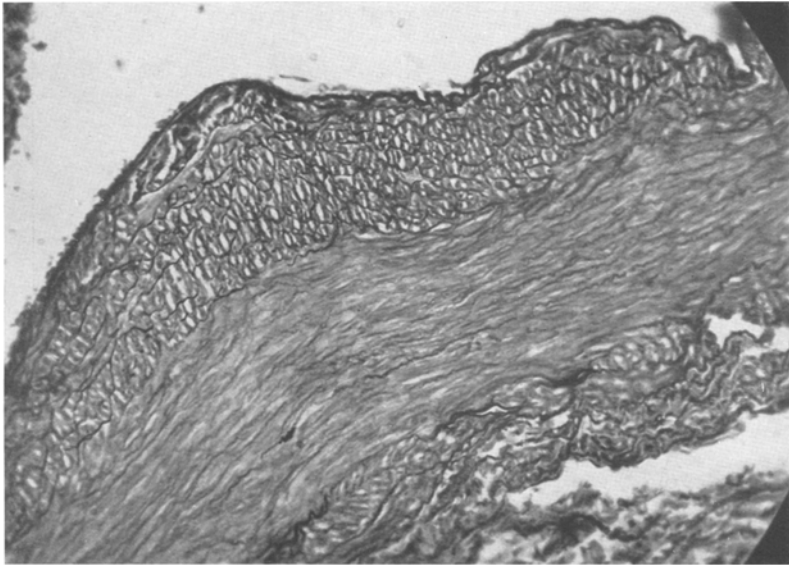


Abb. 7.

Isolierte Sklerosenplatte der Brustaorta (S = unterer Abschnitt). (Weigert, Elastinfärbung).

Abb. 8. Starke Vergrößerung von Abb. 7. Spaltung der *Elastica interna*.

schnitt besteht die Tunica media aus glatten Muskelfasern, in weit kleinerem Verhältnis aus dünnen, fein verzweigten elastischen Fasern, die nach außen und nach innen von zwei gut differenzierten dicken elastischen Schichten begrenzt sind. In den Abschnitten mit beginnender Sklerose sieht man deutlich getrennte Platten, die als Ausbuchtungen nach dem Inneren der Gefäßlichtung erscheinen, wie eine Neubildung von dünnen, elastischen Fasern (Abb. 7). Diese Neubildung fängt mit

einer Spaltung der Tunica elastica interna an (Abb. 8). Zwischen den neugebildeten Fasern erscheinen runde Kerne von Bindegewebszellen, die sich parallel zur Gefäßachse anordnen (Abb. 9). Ganz besonders machen wir auf die weitgehende Ähnlichkeit, welche diese histologischen Veränderungen mit derjenigen, wie sie Jores⁴ als die Anfangsveränderung in der menschlichen Arteriosklerose beschrieben hat, aufmerksam. Die Innenhaut selbst scheint hier in der Gegend der sklerotischen Platten wenig verändert zu sein; die Veränderung bleibt auf die endotheliale Schicht beschränkt, die an einigen vereinzelt Stellen durch wenige

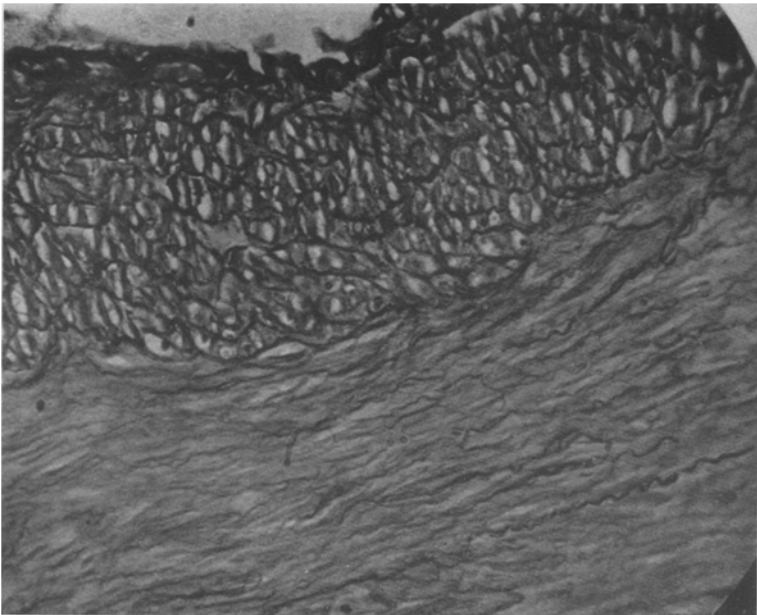


Abb. 9. Stärkere Vergrößerung von Abb. 8. Neugebildete Lamellen und dazwischensich liegende Bindegewebszellen.

Bindegewebszellen in ihrer Breite verdoppelt erscheint, welche direkt der Elastica interna aufliegen. Bei einigen Platten kann man schon die ersten Kalkablagerungen feststellen, die zwischen den elastischen Lamellen der oben genannten Neubildung liegen (Abb. 10). Die mit Sudan gefärbten Schnitte zeigen nur ausnahmsweise um die Kalkmassen herum das Vorhandensein einiger Fetttröpfchen, die aber immer spärlich auftreten. Es läßt sich hyaline Entartung der Bindegewebsfasern nicht feststellen. Aber bei der Untersuchung im polarisierten Lichte sieht man Krystalle in verschiedener Form, welche sich in der verdünnten Intima der Aorta befinden und welche aus Cholesterinkrystallen und Cholesterinestern bestehen. (Anisotrope Verfettung.)

Veränderungen der kleinen Arterien.

In den kleinen Arterien bemerkt man hauptsächlich eine bedeutende Verdickung ihrer Wände auf Kosten der Hypertrophie ihrer Tunica media, die in einigen Fällen bis beinahe zur vollständigen Verödung der Gefäßlichtung geht (Abb. 11). Es tritt eine Vermehrung des Bindegewebes auf, das sich zwischen die glatten Muskelfasern der mittleren Haut einlagert. Die äußeren und inneren elastischen Schichten scheinen

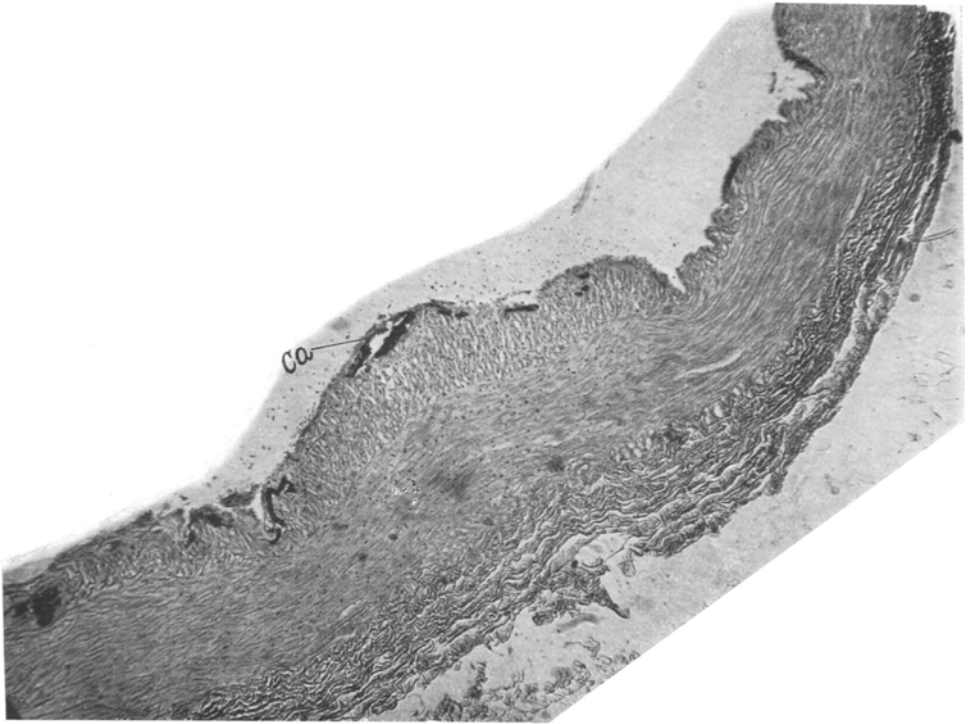


Abb. 10. Aortenschnitt von Abb. 7 nach Kossa gefärbt. Die ersten Kalkniederschläge (Ca) unmittelbar unter der Elastica interna.

nicht verändert zu sein. An einigen Stellen tritt ein Niederschlag von kleinen Kalkmassen in der Media auf. Mit den geeigneten Färbungen lassen sich Lipide in diesem Stadium der Krankheit nicht erkennen.

Veränderungen der Aorta bei weißen Ratten.

Bis jetzt haben wir in der Aorta von Ratten Niederschläge von großen Kalkmassen beobachtet, welche beinahe den ganzen Umfang der Arterienwand einnehmen, so daß an den entsprechenden Stellen der größte Teil der elastischen Fasern der Media verschwunden ist (Abb. 12).

Epikrisis.

Die schweren Schlagaderveränderungen, die wir eben beschrieben haben und welche durch die wiederholte Gabe von bestrahltem Ergosterin (Vitamin D) hervorgerufen werden, bilden einen neuen Beitrag zur Kenntnis der experimentellen Arteriosklerose, die mit der durch

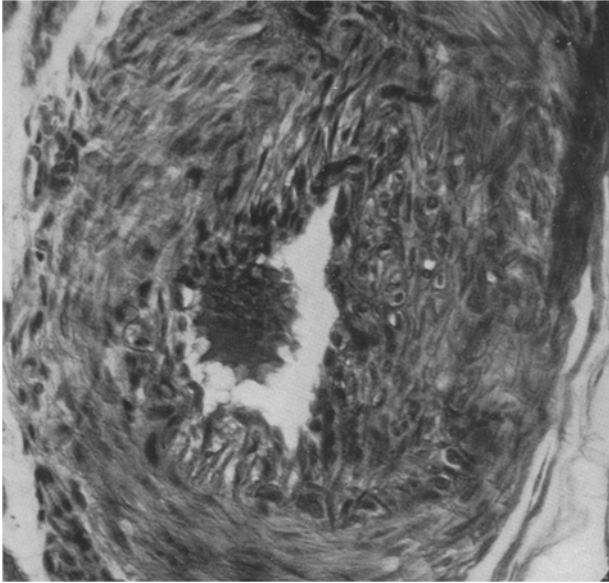


Abb. 11. Kleine Arterie der Magenwand.

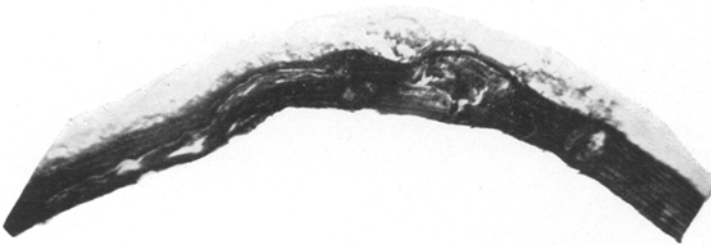


Abb. 12. Aortensklerose bei Ratten, mit dicken Kalkherden.

Adrenalin von *Josué*⁵ und der durch Cholesterin erzeugten, von *Chalatow* beschriebenen verglichen werden kann. Diese beiden Formen der experimentellen Arteriosklerose sind Gegenstand vieler und eingehender Forschungen gewesen, die den Zweck verfolgten, unsere Kenntnisse über die Ursache und Entstehungsweise der menschlichen Arteriosklerose zu erweitern. (*Aschoff* und seine Schule, 6, 7 und 8.)

Die experimentelle Arteriosklerose durch Hypervitaminose D bietet einige Erscheinungen, die sich deutlich von den oben genannten, schon bekannten Formen unterscheiden. In erster Linie handelt es sich um einen wirklichen akuten Vorgang, der in der kurzen Zeit von 15—30 Tagen beträchtliche Veränderungen der großen Gefäße hervorruft. Diese Erscheinungen sind bei allen Kaninchen, die an Hypervitaminose D eingingen, aufgetreten. Diese Umstände dürften das eingehende Studium der fraglichen pathologischen Prozesse der Gefäße wesentlich erleichtern. Vom anatomischen Gesichtspunkte aus scheint dieser Vorgang mit dem der experimentellen Arteriosklerose durch Cholesterin wenig Ähnlichkeit zu haben, da bei diesem das Eindringen von großen Massen von doppeltlichtbrechenden Lipoiden in die Innenhaut vorherrscht, ohne jede Neigung zur sekundären Verkalkung. Wir haben schon nachdrücklich darauf hingewiesen, daß nur ausnahmsweise durch Sudan gefärbte Fetttropfchen in der Nachbarschaft der beschriebenen Verkalkungsherde zu finden sind. Dieser bedeutende Unterschied in der Histologie der beiden Vorgänge muß die Aufmerksamkeit erregen, wenn man die nahe verwandten chemischen Beziehungen des Cholesterins zum bestrahlten Ergosterin in Betracht zieht. Ferner machen wir noch auf den Umstand aufmerksam, daß die zur Erzeugung der Schlagaderveränderungen notwendigen Mengen Cholesterin viel größer sind als die zu unseren Versuchen gebrauchten Mengen von bestrahltem Ergosterin (ungefähr 150 mg in 30 Tagen). Die durch Cholesterin erzeugte Arteriosklerose macht sich erst nach 70 Tagen bei einer Verabreichung von mindestens 80—100 g Cholesterin bemerkbar (*Chalato⁹*). Es ist sehr bemerkenswert, bei dieser Gelegenheit in Erinnerung zu bringen, daß die Versuche von *Knack¹⁰* gezeigt haben, daß, wenn den Kaninchen chemisch reines Cholesterin verabreicht wird, keine nennenswerten Schlagaderveränderungen hervorgerufen werden. Die gleiche Tatsache wurde durch *Versé¹¹* bestätigt. Es ist notwendig, gleichzeitig einige besondere Stoffe, wie z. B. Eigelb oder Öle, hinzuzugeben, damit das Cholesterin die Gefäßveränderungen hervorruft. Das bestrahlte Ergosterin jedoch erzeugt die beschriebenen Erscheinungen ohne Beigabe besonderer Stoffe; denn die von uns verwendeten Kaninchen wurden ausschließlich während des ganzen Versuches mit grüner Alpha-alpha und Maismehl gefüttert.

Die durch das Adrenalin hervorgerufene Arteriosklerose (bzw. „Arterionekrose“), wie sie *Josué* 1903 beschrieb, erzielt man nur durch intravenöse, selten durch subcutane Einspritzungen (3 Tröpfchen täglich der 1 prom. Lösung während mehrerer Monate) und nur ganz ausnahmsweise durch Fütterung. Die Schlagaderveränderungen werden nur bei einem kleinen Prozentsatz der eingespritzten Kaninchen erreicht; junge Kaninchen sind fast refraktär. Die Veränderungen lokalisieren

sich vorzugsweise in den großen Arterien, und ihr mikroskopisches Bild ist dem mit bestrahltem Ergosterin erzeugten sehr ähnlich. Bei beiden herrscht der Kalkniederschlag in den Arterienwänden vor. Man hat dem histologischen Studium dieser durch das Adrenalin erzeugten Schädigungen große Aufmerksamkeit geschenkt und man hat sie eingehend mit den Veränderungen der menschlichen Arteriosklerose verglichen. Dieser Vergleich wird aber erschwert durch den Unterschied im Bau der Arterien des Kaninchens und der des Menschen, insbesondere der Intima, die bei jenen nur aus der endothelialen Schicht besteht. *Josué* nahm an, daß es sich um Veränderungen der gleichen Natur handle, aber spätere Studien von *Lucien* und *Parisot*¹², *Bennecke*¹³, *Saltykow*¹⁴ zeigten übereinstimmend, daß die erste Veränderung mit einer hyalinen Entartung der elastischen Fasern der Tunica media anfängt, der eine sekundäre Nekrose und Verkalkung folgt.

Die Schädigung dürfte also aus den erwähnten Gründen nicht als mit der menschlichen Arteriosklerose übereinstimmend betrachtet werden können, sondern eher den beobachteten Veränderungen der Arterien an den unteren Gliedmaßen bei spontaner Gangrän gleichkommen, die die „primäre Mediaverkalkung“ genannt wird und die für viele Forscher (*Mönckeberg*¹⁵) eine andere Ursache haben als die der gewöhnlichen Arteriosklerose (Erörterung *Kaufmann*¹⁶). Die histologische Untersuchung der durch das bestrahlte Ergosterin erzeugten Veränderungen der Aortenwand unserer Kaninchen zeigt dagegen eine große Ähnlichkeit mit den ersten Veränderungen der menschlichen Arteriosklerose, die sich ganz besonders ergibt, wenn man die kleinen Anfangsherde untersucht, dort, wo der Entartungsvorgang und speziell der Kalkniederschlag beginnt. Die ersten Veränderungen (Spaltung der elastischen inneren Lamina mit Wucherung der jungen Bindegewebszellen zwischen den neugebildeten Schichten) entsprechen genau dem von *Jores* beschriebenen Prozeß als Anfangsstadium der menschlichen Arteriosklerose. Es findet sich auch die frühzeitige Durchsetzung des Herdes mit Lipoiden. Im letzten Stadium, wenn der hypertrophische Prozeß durch den degenerativen abgelöst wird, entsteht eine gewisse Divergenz zwischen beiden Prozessen. Bei der menschlichen Arteriosklerose setzt die fettige Entartung ein, und man findet dann nur in verschwindend kleinem Maße den Niederschlag von Kalksalzen. Dagegen herrscht im letzten Stadium bei der durch das bestrahlte Ergosterin erzeugten Arteriosklerose des Kaninchens und der Ratte der Kalkniederschlag in der Gefäßwand vor. Es ist möglich, daß diese Neigung zum Niederschlag von Kalk in den veränderten Gefäßwänden nahe Beziehungen hat zu einem mehr allgemeinen Vorgang, der durch große Mengen des bestrahlten Ergosterin bei diesen Tieren hervorgerufen wird (Niederschlag der Calciumsalze in verschiedenen

Organen der Tiere und speziell in der glatten Muskelschicht der Bauchorgane).

Auch in den Knochen ist eine starke Neigung des Knochenneubildungsprozesses mit einer deutlichen Vermehrung des Kalkgehaltes festzustellen. Diese ausgeprägte Neigung zum Niederschlag der Kalksalze in den Geweben unter dem Einfluß einer überschüssigen Einnahme von bestrahltem Ergosterin (Vitamin D) darf wohl in engen Zusammenhang mit der spezifischen normalen Funktion dieser Substanz als Calciummobilisierungs- und Fixierungsmittel gebracht werden.

Zusammenfassung.

1. Weiße Ratten und Kaninchen, die große Mengen (3—5 mg) von bestrahltem Ergosterin täglich erhalten, gehen nach 20—30 Tagen zugrunde. Die großen Arterien sind von einem akuten arteriosklerotischen Prozeß befallen.

2. Es handelt sich um eine spezifische Arteriosklerose, die bemerkenswerte Unterschiede mit anderen, schon bekannten experimentellen Arteriosklerosen (Adrenalin, alimentäre Cholesterinsklerose) aufweist.

3. Diese akute Arteriosklerose bei der Hypervitaminose D zeichnet sich durch einen der menschlichen Arteriosklerose sehr ähnlichen Anfang aus. In ihrem weiteren Verlauf aber läßt sich ein verschiedenartiges Verhalten erkennen, das darin besteht, daß bei der Hypervitaminose D-Arteriosklerose eine ausgesprochene Neigung zur Verkalkung in dem letzten Stadium vorherrscht.

Schrifttum.

¹ *Kreitmair* und *Moll*, Münch. med. Wschr. **1928**, Nr 15. — ² *Collazo* und *Morelli*, C. r. Soc. Biol. Paris, erscheint 1929; Rev. asoc. méd. argent. **41**, 271 (1928). — ³ *Collazo*, *Varela* und *Rubino*, Rev. asoc. méd. argent. **41**, 273, 274 (1928) und Arch. argent. Enferm. Apar. digest. **4**, Nr 1 (1928). — ⁴ *Jores*, Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose. Wiesbaden: Bergmann **1903**, 81; Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie von *Henke* und *Lubarsch*, Arterien, **2**, 703—732 (1924) Berlin (Julius Springer) Die Entwicklung der Lehre von der Arteriosklerose seit Virchow. Virchows Arch. **235**, 262 (1921). Gedenkbund zum 100. Geburtstag Rudolf Virchows. — ⁵ *Josué*, Presse méd. **18** (1903). — ⁶ *Aschoff*, Zur Frage der Cholesterinverfettung beim Menschen. Unnafeftschrift **2** (1910). — ⁷ *Kawamura*, Die Cholesterinverfettung. Jena 1911. — ⁸ *Chalatow*, Anisotrope Cholesterinverfettung. Jena. 1922. — ⁹ *Chalatow*, l. c. — ¹⁰ *Knack*, Virchows Arch. **220**, Nr 36 (1915). — ¹¹ *Versé*, Virchows Arch. **250**, Nr 252 (1922). — ¹² *Lucien* und *Pariset*, Glaudes-Surrénales Paris (1913). — ¹³ *Bennecke*, Virchows Arch. **191** (1908). — ¹⁴ *Saltikow*, Zbl. Path. **1908**, Nr 8 u. 9. — ¹⁵ *Moenckeberg*, Virchows Arch. **216** (1914). — ¹⁶ *Kaufmann*, Spezielle pathologische Anatomie, **1**, 77 7. Aufl. (1922). — ¹⁷ *Benda*, In *Aschoff*, Pathologische Anatomie **2**, 6. Aufl. 68 (1923). — ¹⁸ *Händel* und *Malet*, Ann. Fac. Med. Montevideo, **14**, 299 (1929), im Anfangsstadium der Hypervitaminose D ist eine starke Lipoidinfiltration der Gefäßwände nachgewiesen worden (Nilblaue Färbungsmethode).