

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

Gibt es im Tierexperiment eine unschädliche Vigantoldosis?

Von
M. Schmidtman.

(Eingegangen am 10. August 1929.)

Die allgemein glänzenden Erfolge der Vigantoltherapie bei der menschlichen Rachitis entsprechen durchaus den experimentellen Erfahrungen der rachitisheilenden und -verhütenden Wirkung des bestrahlten Ergosterins bei der experimentellen Rattenrachitis. Im Tierexperiment haben wir neben der heilenden Wirkung des Vigantols auch Vigantolschäden kennengelernt, und es entsteht die ernste Frage, sind auch diese experimentellen Erfahrungen auf den Menschen zu übertragen, und können wir womöglich beim Menschen unbeabsichtigt einen Vigantolschaden bei der üblichen therapeutischen Anwendung setzen?

Im allgemeinen wird diese Frage streng verneint und darauf hingewiesen, daß 1. die schädigende Dosis im Tierexperiment weit über den Dosen liegt, die beim Menschen zur Verwendung kommen, (*Kreitmair* und *Moll*¹, *Heubner*², *Holtz*³, *Selye*⁴) und 2. ernstere Störungen, die mit den schweren Tierschäden vergleichbar wären, trotz der reichlichen Anwendung des Vigantols, von keiner Seite berichtet werden.

So bestechend diese Beweisführung zunächst erscheint, müssen wir doch wohl zuerst prüfen, welche Dosen im Tierexperiment sicher unschädlich sind, und dann den Vergleich mit der menschlichen Dosierung ziehen.

Was haben wir beim Tier als Vigantolschaden anzusehen? Der am meisten in die Augen fallende Befund besteht in ausgedehnten Kalkablagerungen in den Arterienwänden sowie in verschiedenen Organen, mehr oder weniger häufig finden sich daneben noch histiocytäre Wucherungsprozesse. Diese letzteren Veränderungen werden von einigen als die ersten Krankheitserscheinungen angesehen, von anderen

¹ Münch. med. Wschr. **1928**, 637.

² Klin. Wschr. **1929**, 407.

³ Hoppe-Seylers Z. **181**, H. 5 (1929).

⁴ Krkh.forschg **7**, 289 (1929).

als die Reaktion auf die Kalkablagerung betrachtet. Die geschilderten anatomischen Veränderungen können sich in wenigen Tagen ausbilden und den Tod des Versuchstiers herbeiführen, es kann der Tod aber auch erst nach mehrwöchiger Versuchszeit eintreten. Je rascher der Verlauf, desto auffälliger die klinischen Krankheitserscheinungen: Abnahme der Freßlust, Abmagerung mit oft recht erheblichem Gewichtssturz, Blutungen aus der Nase. Es muß aber betont werden, daß die schwersten anatomischen Veränderungen sich auch finden können ohne irgendwelche klinische Krankheitserscheinungen.

Außer diesen großartigen, in die Augen fallenden Befunden lassen sich histologisch an zuweilen makroskopisch unveränderten Arterienwänden geringfügigere Veränderungen nachweisen, die im wesentlichen degenerativer Natur sind und aus Quellung von elastischen Fasern und von Muskelfasern, zum Teil auch Muskelnekrosen bestehen. Daneben finden sich häufig, ebenfalls herdförmig angeordnet, histiocytäre Rundzellenanhäufungen. Ähnliche Veränderungen lassen sich mitunter in der Magen- und Darmwand und auch im Herzmuskel nachweisen. Bei diesen Veränderungen, die wir vor allem bei jungen Versuchstieren sehen, fehlen die klinischen Krankheitserscheinungen, der makroskopische pathologische Sektionsbefund, und nur die histologische Untersuchung deckt den Gewebsschaden auf. Man könnte daher im Zweifel sein, ob diese geringfügigen Veränderungen bereits als „Schaden“ gebucht werden sollen. Die Minderwertigkeit der veränderten Arterien- bzw. Aortenwand läßt sich aber, wie dies früher¹ gezeigt wurde, durch funktionelle Überbelastung deutlich veranschaulichen.

Vielleicht tun wir gut, beim Tier zwei Formen von Vigantolschäden zu trennen: eine mehr akut verlaufende Form mit auffälligen klinischen Krankheitserscheinungen, und eine langsame, schleichende Form mit geringen, häufig auch gar keinen klinischen Erscheinungen.

Gerade die mehr oder weniger lange Entwicklungszeit der Vigantolschäden scheint mir die Hauptschwierigkeit für die Beurteilung der Größe der tödlichen Vigantoldosis darzustellen. Denn selbst bei den verhältnismäßig rasch zum Tode führenden Gaben ist es irreführend, wenn als tödliche Dosis die Gesamtgabe an Vigantol gerechnet wird. Man kann immer wieder die Erfahrung machen, daß sich die Vigantolschäden auch nach Aussetzen der Vigantolgaben, man könnte sagen, zwangsläufig weiterentwickeln, sowie ein bestimmter Grad von Veränderungen erreicht ist. Bei größeren Versuchstieren weist die Nahrungsverweigerung meist auf vorgeschrittene anatomische Veränderungen hin. Aber auch das Zugrundelegen der zur Erzeugung dieser klinischen Erscheinungen verwandten Vigantolgesamtdosis bewahrt uns

¹ Verh. dtsch. path. Ges. Wien 1929, 57.

nicht mit Sicherheit vor Irrtümern, wissen wir doch, daß schwere anatomische Veränderungen ohne jede klinische Erscheinung bestehen können. Vielleicht darf ich als besonders eindrucksvoll das Protokoll eines Versuchskaninchens hier anführen:

Kaninchen 519, 2350 g schwer, erhielt vom 18. bis 20. I. 1929 täglich 5 Tropfen Vigantol einer 1proz. Merckschen Vigantollösung in das Futter gemischt. Am 21. I. wurde mit den Vigantolgaben ausgesetzt, da das Tier sein Futter stehen ließ, außerdem ein katarrhalisches Sekret in der Nase bemerkbar war. Während 3 Wochen bestand der Schnupfen fort, danach zeigte das Tier keine Krankheitserscheinungen. Das Tier nimmt wieder zu. Von Mitte Juni an auffällige Abmagerung, das Tier bewegt sich nur mühsam, in der Nacht vom 29./30. VI. spontaner Exitus.

Sektion: Die ganze Aorta ist in ein starres Rohr umgewandelt, das beim Aufschneiden an vielen Stellen bricht. Die Innenfläche der aufgeschnittenen Aorta besteht aus dicht aneinander angrenzenden Kalkplatten, im aufsteigenden Brustteil der Aorta Bildung mehrerer Aneurysmen. Im Herzmuskel zahlreiche gelbe Fleckchen, mit diesen wechseln mehr graue Partien. Der Herzmuskel ist trüb. Die Kranzarterien knirschen beim Durchschneiden, ihre Wand ebenfalls verkalkt. In der Intercostalmuskulatur und dem Zwerchfell ausgedehnte weißgelbe Streifen. Lungen sind von gutem Luftgehalt, zeigen keinerlei entzündliche Erscheinungen. Die Nieren sind klein, ihre Oberfläche gleichmäßig feinhöckerig, auf der Schnittfläche, am ausgesprochensten an der Grenze zwischen Rinde und Mark, feine gelbe Streifen. Die Magenwand ist gleichmäßig verdickt und läßt auf dem Schnitt sowohl in den untersten Partien der Schleimhaut wie auch in den tiefen Muskelschichten gelbweiße Einlagerungen erkennen. Die Rippen sind weich und biegsam, sehr leicht schneidbar, auch die Extremitätenknochen sind auffallend weich und leicht schneidbar. An sämtlichen Extremitäten finden sich Spontanfrakturen. Das Knochenmark quillt an den Bruchstellen hervor, es ist auffallend braun. Auch die Schädelknochen sind sehr weich und auffallend dünn, die Wirbel sind sämtlich mit dem Messer schneidbar.

Histologisch zeichnet sich der Fall dadurch aus, daß neben den ausgedehnten Verkalkungen der Gefäßwand und den Kalkablagerungen in Niere, Lungen, Muskulatur, Darm- und Magenwand sehr ausgedehnte histiocytäre Wucherungen bestehen, vor allem im interstitiellen Gewebe des Herzens. Es schließen sich diese Herdchen eng an die Gefäße an, die anliegenden Muskelfasern zeigen verschiedene Veränderungen: Quellungen, Nekrose und Verkalkungen. Der Gefrierschnitt des nicht entkalkten Knochens zeigt, daß nur noch sehr wenig kalkhaltige Substanz vorhanden ist. Die Knochensubstanz ist außerordentlich dünn, an der Grenze von Knochenmark und Knochen finden sich sehr reichlich Osteoklasten. Das Knochenmark selbst ist zum Teil fibrös umgewandelt, enthält viel Eisenpigment.

Fassen wir den Befund zusammen: Bei einem Kaninchen schließt sich an eine Gabe von insgesamt 15 Tropfen Vigantol einer 1proz. Vigantollösung (etwa gleich 6 mg bestrahlten Ergosterins) eine schleichende Erkrankung an, die zunächst keine wesentlichen Krankheitserscheinungen macht. Erst nach 5 Monaten weist eine plötzlich einsetzende Abmagerung und die durch die Spontanfrakturen bedingte Bewegungsstörung auf die schwere Erkrankung des Versuchstiers hin. Es ist ohne weiteres zuzugeben, daß durch das Hinzukommen der vorübergehenden Infektion in diesem Falle der Vigantolschaden erheblich verstärkt sein kann, beobachten wir es doch immer wieder, daß Infektionen die schädigende Wirkung des Vigantols deutlich vermehren. Immerhin zeigt der Versuch, daß bereits Dosen, die durchaus im Bereich der therapeutischen liegen, schwerste Schädigungen nach sich ziehen können. Des weiteren geht aus dem Versuch hervor, daß für die Entwicklung des Schadens mitunter eine sehr lange Zeit notwendig ist. Hätte man während dieser Zeit weiter Vigantol gegeben, so wäre der Trugschluß sehr nahe gelegen, daß sehr große Mengen Vigantol eine so schwere Erkrankung, die sogar zum Aufbrauch des Knochenkalks führt, bedingen. Auch *Handovsky*¹ weist auf die Möglichkeit derartiger falscher Schlüsse an Hand von Hunderversuchen hin: Von 2 Hunden erhielt der eine 1 mg eines bestimmten Vigantolpräparats, der 2. Hund erhielt täglich 1 mg desselben Präparats. Beide Hunde starben am 10. Tag und wiesen anatomisch die gleichen Erscheinungen schwerster degenerativer Veränderungen der Herz- und Darmmuskulatur mit anschließend entzündlich-reaktiven Veränderungen auf. Die gleichen Beobachtungen konnten wir an zahlreichen Kaninchen und Katzen machen (siehe nähere Beschreibung in der Arbeit von *A. Schiff*).

Auf Grund dieser Tatsachen müssen wir den Angaben, daß die schädliche Dosis des Vigantols im Tierexperiment ein Vielfaches der therapeutisch angewandten sei, gegenüber kritisch sein. Hinzu kommt, daß häufig diese Angaben auf Berechnungen der Vigantolgaben, bezogen auf das Kilogrammgewicht des Versuchstiers beruhen, wie es im allgemeinen in der Pharmakologie üblich ist. Bei unseren Versuchstieren sehen wir aber schon, daß die absolut gleiche Menge Vigantol tödlich für ein großes wie ein kleines Tier sein kann, ja, daß sogar die jungen Tiere häufig ein Vielfaches der tödlichen Dosis des erwachsenen Tiers während längerer Zeit, ohne klinische Krankheitserscheinungen zu zeigen, vertragen. Aus diesem Grund habe ich meine Angaben auf das Tier bezogen.

Als Versuchstiere habe ich vor allem Katzen und Kaninchen verwendet. Die Versuche wurden vorwiegend mit der früher käuflichen 1proz. Merckschen Vigantollösung in der Weise angestellt, daß die

¹ Diskussionsbemerkg Göttinger med. Ges. 27. VI. 1929.

Tropfen entweder dem Futter beigemischt oder dem Tier direkt in das Maul getropft wurden. Die Ungleichmäßigkeit der Wirksamkeit der im Handel befindlichen Vigantollösungen, die durch die leichte Oxydierbarkeit des Vigantols bedingt ist, macht sich bei den Versuchen sehr unangenehm bemerkbar: die gleichen Mengen Vigantol aus verschiedenen Flaschen entnommen, können die verschiedenste Wirkung haben. Man muß sich also vorher einen gewissen Anhaltspunkt über die Wirkungsstärke des Vigantols verschaffen und dann die vergleichenden Untersuchungen mit dem gleichen Vigantol vornehmen. Dabei muß darauf geachtet werden, daß das Vigantol nicht längere Zeit offensteht, da es an Wirksamkeit verlieren kann.

Will man prüfen, welches die kleinsten Vigantolgaben sind, die beim Versuchstier einen Schaden nach sich ziehen, so kann man die Untersuchungen auf zwei verschiedene Weisen vornehmen: 1. man gibt die zu prüfende Gesamtdosis auf einmal und wartet ab, ob sich Krankheitserscheinungen entwickeln, 2. man gibt kleine tägliche Dosen während verschieden langer Zeit.

Bei der ersten Versuchsanordnung kommt man zu verhältnismäßig hohen Vigantolgaben, die ohne schwerere Störungen in den ersten 4 Wochen nach der Darreichung vertragen werden. Als Beispiel sei der Befund bei 2 Versuchstieren angeführt:

Katze 62. Gewicht 3000 g, erhält am 29. V. 50 Tropfen der 1proz. Merckschen Lösung in das Maul getropft. Am Nachmittag und am nächsten Tag etwas apathisch, vom 1. VI. an sehr gute Freßlust, keinerlei Krankheitserscheinungen. Am 20. VI. 1929 durch Äther getötet.

Sektion: Organe, besonders Milz und Nieren, sind sehr blutreich. Makroskopisch lassen sich sonst keine Besonderheiten nachweisen, insbesondere findet sich keine Kalkablagerung in der Aorta. Histologisch finden sich in den Nieren einzelne Kalkzylinder. An ganz vereinzelt kleinen herdförmigen Stellen der tieferen Mediaschichten der Aorta sind umschriebene Auflockerungen des Gewebes wahrzunehmen. Im übrigen ist außer der Hyperämie nichts von Besonderheiten bei der histologischen Untersuchung festzustellen.

Katze 63. Gewicht 2950 g, erhält vom 29. V. bis 14. VI. täglich 3 Tropfen der gleichen Vigantollösung, welche Katze 62 bekommen hatte, am 15. VI. werden 2 Tropfen gegeben. Während der ersten Zeit sehr gutes Befinden, vom 10. VI. an sieht die Katze krank aus, das Fell ist struppig, sie frißt wenig. Die Katze nimmt deutlich ab und wird in krankem Zustand am 20. VI. durch Äther getötet.

Sektion: Starke Hyperämie sämtlicher Organe. Die Aorteninnenfläche zeigt an verschiedenen Stellen, besonders im aufsteigenden Brustteil, gelbliche Verdickungen, auch im übrigen Verlauf der Aorta scheint die Wand verdickt zu sein. In den Nieren sind besonders an der Rinden-Markgrenze feine gelbe Streifen zu sehen. Histologisch findet sich in der Aortenwand eine Auflockerung, die nicht ganz gleich-

förmig ist, sondern herdförmig besonders stark. An diesen schwer veränderten Bezirken sind die elastischen Fasern zum Teil zerbrochen, einzelne Muskelfasern zeigen eine vacuoläre Degeneration. An einzelnen Stellen sind ausgedehntere Zerstörungen des Gewebes festzustellen: es finden sich Herde, in denen nur noch Gewebstrümmer wahrnehmbar sind, so daß sich eine Differenzierung in elastische und Muskelfasern nicht mehr machen läßt. In diese Herde hinein verlieren sich stark veränderte elastische Fasern und Muskelfasern. Sie sind mit Hämatoxylin stärker färbbar, sind gequollen, besonders die Kerne der Muskelfasern sind stark vergrößert und stark färbbar. Die Fasern verlaufen geschlängelt und schließen zwischen sich kleinere Felder von Gewebstrümmern ein. Die beschriebenen Herde hochgradiger Veränderungen liegen vorwiegend in der Media dicht unter der Intima. In der Niere finden sich, reichlicher als bei Katze 62, Kalkzylinder, außerdem Verkalkung einzelner Basalmembranen und feinkörnige Kalkablagerung in den Epithelien einzelner Harnkanälchen. Von den Glomeruli sind zahlreiche auffallend blutarm und zellreich. An einem Glomerulus ist eine Verkalkung der Schlingen wahrzunehmen. Im interstitiellen Gewebe finden sich einzelne Rundzelleninfiltrate, besonders in der Rinde. Die histologische Untersuchung des Herzmuskels ergibt außer der starken Hyperämie keine Besonderheiten.

Vergleichen wir die Befunde bei den beiden Katzen miteinander, so sehen wir, daß die gleiche absolute Menge Vigantol in verschiedener Form verabfolgt sehr verschiedene Wirksamkeit entfaltet: Die einmalige große Dosis läßt nach 4 Wochen nur geringfügige Veränderungen erkennen, während die gleiche Menge Vigantol, in kleinen Dosen verabfolgt, im gleichen Zeitraum bereits schwere Veränderungen der Aorta hervorgerufen hat. Wird bei der einmaligen großen Gabe nicht das gesamte Vigantol resorbiert? Oder würden allmählich die beginnenden Aortenveränderungen sich auch noch zu schwereren umgestalten? Diese Fragen lassen sich nicht so ohne weiteres beantworten. Jedenfalls stimmt dieses experimentelle Ergebnis mit der klinischen Erfahrung überein, daß durch eine einmalige hohe Vigantolgabe eine Rachitisheilung nicht zu erzielen ist.

Wir werden uns also der zweiten Art der Verabreichung: kleinere Dosen über längere Zeit hinaus, zuwenden, und die Frage so stellen, gibt es hier eine Tagesdosis, die über längere Zeit gegeben werden kann, ohne irgendeinen Schaden nach sich zu ziehen?

Aus der beiliegenden Tabelle (s. Tab. 1 u. 2) ist zu ersehen, daß wir von 10 Tropfen täglich auf 5 Tropfen, dann auf 3 Tropfen und schließlich auf 2 und 1 Tropfen zurückgegangen sind. Es ließen sich durch die niedrigen Tagesdosen wohl teilweise die akuten Krankheitserscheinungen vermeiden, nicht aber der Spätschaden.

Tabelle 1. *Katzenversuche*

	Tägliche Dose	Gesamt-Dosis	Versuchs-Dauer	†	Klin. Ersch.	Aorta
K. 2	10 Tr. 1 $\frac{0}{0}$	230 Tr. = 92 mg	16. I. — 8. II. 28	15. II. Æ	+++	+++
K. 7	5 Tr. 1 $\frac{0}{0}$	120 Tr. = 48 mg	23. II. — 20. III. 28	4. V. Sp.	++	++
K. 19	10 Tr. 1 $\frac{0}{0}$	290 Tr. = 116 mg	13. VII. — 15. VIII.	† 15. VIII. Sp.	+++	+++
K. 20	2 Past. 1 $\frac{0}{0}$	58 Past. = 116 mg	13. VII. — 15. VIII.		+++	(+)
K. 21	10 Tr. 1 $\frac{0}{0}$	218 Tr. = 84 mg	13. VII. — 6. VIII.	6. VIII. Sp.	++	+
K. 23	5 Tr. 1 $\frac{0}{0}$	280 Tr. = 114 mg	20. III. — 25. III. 1. V. — 28. VI.	28. VI. Æ	+	0
K. 24	10 Tr.	300 Tr. = 120 mg	13. VII. — 15. VIII.	18./19. VIII. Sp.	+++	+++
K. 25	10 Tr.	300 Tr. = 120 mg	13. VII. — 15. VIII.	Sp.	+	+++
K. 26	10 Tr.	140 Tr. = 58 mg	13. VII. — 29. VII.	29./30. VII. Sp.	0	+++
K. 27	10 Tr.	380 Tr. = 120 mg	13. VII. — 15. VIII.	16./17. VII. Sp.	+	+++
K. 28	10 Tr.		6. VIII. — 19. X.			++
K. 29	10 Tr.	60 Tr. = 24 mg	18. VIII. — 24. VIII.	26. VIII. Sp.	vom 24. +	++
K. 30	10 Tr.	60 Tr. = 24 mg	18. VIII. — 24. VIII.	27. VIII. Æ	0	(+)
K. 32	10 Tr.	160 Tr. = 64 mg	11. X. — 1. XI.	4./5. XI. Sp.	++	+++
K. 33	5 Tr.	140 Tr. = 56 mg	27. XI. — 30. XII. 28	2. I. 29. Æ	0	0
K. 34	5 Tr.	75 Tr. = 30 mg	6. XI. — 24. XI.	3. I. 29. Sp.	(+)	+++
K. 35	5 Tr.	140 Tr. = 56 mg	27. XI. — 30. XII.	31. XII. 28. Sp.		
K. 36	10 Tr.	710 Tr. = 245 mg	10. V. — 31. VII. 28	31. VII. Sp.	0	0
K. 37	5 Tr.	245 Tr. = 98 mg	10. V. — 28. VI.			++
K. 40	2 Tr.	8 Tr. = 3,2 mg	10. V. — 14. V.	14./15. V. Sp.	0	—
K. 41	2 Tr.	18 Tr. = 7,2 mg	10. V. — 19. V.	20. V. Sp.	0	—
K. 42	2 Tr.	32 Tr. = 12,8 mg	10. V. — 26. V.	26. V. Sp.	0	+
K. 43	2 Tr.	40 Tr. = 16 mg	10. V. — 30. V.	31. V. Sp.	0	(+)
K. 46	5 Tr.	120 Tr. = 48 mg	10. V. — 10. VI.	10. VI. Sp.	(+)	0
K. 47	5 Tr.	195 Tr. = 78 mg	10. V. — 22. VI.	27./28. VI. Sp.	+	++
K. 48	5 Tr.	30 Tr. = 12 mg	25. XI. — 1. XII.	1. XII. Æ	0	

Æ = getötet durch Äthernarkose; Sp. = spontan gestorben.

Auch mit der Behandlungsdauer sind wir weit zurückgegangen, auf 14 und auf 8 Tage, und trotzdem sehen wir Schäden entstehen, besonders, wenn wir neben dem Vigantol noch andere Schäden wirken lassen. Es möge als Beispiel Kan. 198 dienen, welches vom 15. II. bis 21. II. 1928 auf einem mit Cholesterinöl bestrichenen Brot 2 Tropfen Vigantol verabfolgt bekam. Das Cholesterinöl wurde bis zum 15. VII. 1928 weiter gegeben. Das Tier starb spontan am 20. I. 1929 und zeigte neben den ausgesprochenen Vigantolveränderungen (Mediaverkalkungen, Verkalkungen der Bronchialknorpel) eine ausgedehnte Atheromatose der Aorta.

Wir müssen also sagen, daß wir für das unverdünnte 1proz. Mercksche Vigantol keine Tagesdosis gefunden haben, die über ein oder

mit 1proz. Vigantol (Merk).

Periph. Art	Herz	Nieren	Lunge	Sonstiges	Bemerkungen
++	+	+	+	Skeletten. +	
+	0	+	(+)		
++	+	++	++		
(+)	—	+	+		
+		(+)		Rhinitis. Bronchitis	
0	(+)	+	(+)	ab 25. V. Kalkzulage	
+++		++	++	Intercost. Muskel +	
+++	++	+++	+++		
+++	+	++	+++	Nekrosen der Harnblasenwand	linksseit. Nierenexst.
+++		++	++		Milz exstirp.
+	+	+	++	junge Katze	Vig. A
0	0	0	0	Katze vom gleichen Wurf wie 29	Vig. B
++	++	+	+	Verkalkung des Intercostalmuskel	kleine Katze
0	0	(+)	0	Kontr. zu Katze 35	Vig. G
++		+		wie Katze 33 junge Katze	Vig. H
++					Nierenexst. linksseit.
—	} ger. Infiltr. Verfettung ger. Infiltr. (+)	0	—		
—		(+)	—		
(+)		++	Ödem		2 Tage Ca-Zulage
—		(+)	—		
+		+ interst. Infiltrate	++ Kalk		ab 15. V. Ca-Zulage
++	++	++	+	l. Niere 9. V. entf.	ab 28. V. Ca-Zulage Vig. G. Kontr. z. K. 35

mehrere Wochen hinaus verabfolgt für eine ausgewachsene Katze oder ein ausgewachsenes Kaninchen mit Sicherheit unschädlich ist. Allerdings machen häufig Vigantolgaben zur Zeit der Medikamentation und auch lange danach keine klinischen Krankheitserscheinungen, so daß man dadurch verleitet wird, weiter Vigantol zu geben und leicht der Täuschung unterliegt, nur sehr hohe Dosen hätten eine schädigende Wirkung.

(Ob bei der Ratte die Verhältnisse günstiger liegen, kann ich bisher nicht beurteilen, da ich ausgedehntere Untersuchungen über Spätschäden durch Vigantol an der Ratte nicht vorgenommen habe.)

Nun wissen wir, daß beim jungen Tier die Vigantolverkalkungen nicht so rasch auftreten wie beim ausgewachsenen Tier, und es ent-

Tabelle 2. *Kaninchenversuche*

	Tägl. Dosis	Gesamt-Dosis	Versuchs-Dauer	†	Klin. Ersch.	Aorta
Kan. 134	5 Tr.	535 Tr. = 214 mg	10. II. — 14. VI.	14. VI. Sp.	(+)	++
Kan. 404	2 Tr.	200 Tr. = 80 mg	18. II. — 14. VI.	14. VI. Sp.	0	+++
Kan. 194	10 Tr.	330 Tr. = 132 mg	26. VII. — 3. IX.	7. XII. Sp.	0	++
Kan. 195	3 Tr.	90 Tr. = 36 mg	26. VII. — 31. VIII.	20. X. Sp.	0	++
Kan. 198	2 Tr.	10 Tr. = 4 mg	15. II. — 21. II. 28	20. I. 29. Sp.	0	+++
Kan. 517	5 Tr.	120 Tr. = 48 mg	8. X. — 5. XI.	8. X. entblutet	0	+
Kan. 515	3 Tr.	135 Tr. = 54 mg	5. XI. — 2. I.	2. I. Sp.	(+)	++
Kan. 512	3 Tr.	135 Tr. = 54 mg	5. XI. — 2. I.	3. I. Æ	0	++
Kan. 514	3 Tr.	63 Tr. = 25 mg	5. I. — 30. I.	7. II. Sp.	(+)	++
Kan. 510	5 Tr.	115 Tr. = 46 mg	8. X. — 4. XI.	5. XI. Sp.	+	++
Kan. 511	5 Tr.	115 Tr. = 46 mg	8. X. — 4. XI.	5. XI. entblutet	0	++
Kan. 516	5 Tr.	115 Tr. = 46 mg	8. X. — 4. XI.	5. XI. Sp.	+	+
Kan. 403	5 Tr.	560 Tr. = 344 mg	18. II. — 6. IX.	18. IX. Sp.	zuletzt +	+++
Kan. 424	2 Tr.	48 Tr. = 19,5 mg	28. II. — 28. III. 29	25. VI. 29. Sp.	0	++
Kan. 190	2 Tr.	46 Tr. = 18,4 mg	8. X. — 4. XI. 28	20. I. 29. Sp.	zuletzt +	+++
Kan. 581	5 Tr.	145 Tr. = 58 mg	1. II. — 5. III. 29	16. III. Æ	0	(+)
Kan. 582	5 Tr.	145 Tr. = 58 mg	1. II. — 5. III.	16. III. Sp.	+	++
Kan. 583	5 Tr.	190 Tr. = 76 mg	1. II. — 18. III.	25. IV. Sp.	++	+++
Kan. 585	5 Tr.	190 Tr. = 76 mg	1. II. — 18. III.	25. IV. Æ	0	(+)
Kan. 196	2 Tr.	66 Tr. = 264 mg	26. VII. — 3. IX. 28	1. VII. 29	0	++
Kan. 519	5 Tr.	20 Tr. = 8 mg	18. I. — 20. I. 29	29./30. VI.	zuletzt +	+++
Kan. 419	2 Tr.	28 Tr. = 11,2 mg	25. VIII. — 2. IX.	2. III. Æ	0	(+)
Kan. 420	2 Tr.	28 Tr. = 11,2 mg	25. VIII. — 2. IX.	2. III. Sp.	zuletzt +	++
Kan. 421	2 Tr.	28 Tr. = 11,2 mg	25. VIII. — 2. IX.	21. XII. Sp.	0	(+)
Kan. 405	1 Tr.	81 Tr. = 32,4 mg	5. II. 28 — 5. V. 28	5. VI. 29 Sp.	0	++
Kan. 407	1 Tr.	79 Tr. = 31,6 mg	5. II. 28 — 3. IV. 28	3. IV. 29 Sp.	0	+++
Kan. 408	1 Tr.	19 Tr. = 7,6 mg	5. II. — 28. II. 28	5. XII. 28 Sp.	0	++

steht die Frage: Läßt sich hier eine absolut unschädliche Dosis festlegen? In früher mitgeteilten Untersuchungen konnte ich zeigen, daß bei jungen Kaninchen die Gaben von täglich 2 Tropfen 1proz. Vigantols während 14 Tagen und 3 Wochen genügen, um das Gefäßsystem solcher Tiere einer nachfolgenden Cholesterinfütterung gegenüber weniger widerstandsfähig zu machen, so daß es bei geringen Cholesteringaben zu tödlichen Gefäßveränderungen kommt. Bei jungen Katzen haben wir nun versucht, die gleichen Prüfungen vorzunehmen, und haben, um zu noch kleineren Dosen zu kommen, das neue standardisierte Vigantol benutzt, das ungefähr einer 5fachen Verdünnung der alten Lösung entspricht. Es erhielten ein Wurf junger Katzen von 5 Tieren von etwa 700 g Gewicht, ein Wurf von 2 Tieren von 900 g Gewicht, 3 mittelgroße Katzen von 1100 g Gewicht und 5 ausgewachsene Katzen

mit 1proz. Vigantol (Merck).

Periph. Art.	Herz	Nieren	Lunge	Sonstiges	Bemerkungen
++	+	+	+	Schnupfen	
++	++	++	+		Cholesterin-Zulage
+	+	++	0		
+++	++	+	++	Magenschl. +++	
++	++	++	+	Magen +	+ Cholesterin
0	0	0	+	0	Vigantol B
++	+	+	+		Vigantol H
+	0	+	0	—	Vigantol G
++	0	++	0	Magen ++	Vigantol H
+	(+)	+	(+)		Vigantol A
+	0	++	(+)		Vigantol A
+	+	+	+	Schnupfen	Vigantol B
+++	+	++	+		Cholesterin-Fütterung
		Schrumpf.			
+	+	++	+		+ Cholesterin-Fütterung
++	+	+	(+)		+ Cholesterin-Fütterung
0	0	(+)	0	—	
+	+	++	++	Schnupfen	Kalkzulage
++	+	+	+		Kalkzulage
(+)	0	+	(+)		
++	+	++	+	ger. Bronch. pneum.	
++	++	++	+	Magen + Osteoporosed. Knochen	Zeitweise Schnupfen
(+)	—	—	—		
+	+	(+)	—	Blutdruckerhöhung	vom 2. XI. Chol.-Zulage
+	(+)	+		ger. Schnupfen	vom 2. XI. Chol.-Zulage
+	+	+	0	Blutdruckerhöhung	Chol.-Zulage seit 17. III. 27
+	(+)	(+)			Chol.-Zulage ab 1. IV. 27
+	0	++	0	Blutdruckerhöhung	Chol.-Zulage ab 5. II. 28

je einen Tropfen standardisierten Vigantols in das Futter. Am 8. Tage starben von den beiden ersten Würfen je ein Tier, die anderen Tiere zeigten zum Teil ein struppiges Fell und deutliche Abmagerung. Wie aus der Tabelle 3 hervorgeht, sind in dem weiteren Verlauf trotz Aussetzen des Vigantols sämtliche jungen Tiere, von den mittleren Tieren eins, von den ausgewachsenen Tieren zwei gestorben. Als anatomische Ursache steht bei den ersten Tieren der Herzbefund im Mittelpunkt der Veränderungen. Der Herzmuskel ist stark gequollen, trüb, fleckig. Histologisch finden sich kleine Nekrosen der Muskulatur, Verquellungen einzelner Muskelfasern und stärkste reaktive histiocytäre Wucherungen in Form von diffusen interstitiellen oder knötchenförmigen Zellinfiltraten. Die knötchenförmigen Infiltrate liegen naturgemäß perivascular. Ähnliche Veränderungen wie im Herzmuskel finden sich auch in Magen-

Tabelle 3. Katzenversuche

	Tägl. Dosis	Ges.-Dosis	Versuchs-Dauer	†	Klin. Ersch.	Aorta
K. 51	1 Tr.	8 Tr.	28. VI. — 5. VII.	5/6. VII. Sp.	(+)	0
K. 52	1 Tr.	8 Tr.	28. VI. — 5. VII.	15. VII. Sp.	(+)	+
K. 53	1 Tr.	8 Tr.	28. VI. — 5. VII.	5./6. VII. Sp.	0	0
K. 54	1 Tr.	8 Tr.	20. VI. — 5. VII.	15. VII. Sp.	(+)	+
K. 55	1 Tr.	8 Tr.	28. VI. — 5. VII.	20. VII. Sp.	(+)	+
K. 56	1 Tr.	8 Tr.	28. VI. — 5. VII.	24. VII. Sp.	(+)	++
K. 57	1 Tr.	8 Tr.	28. VI. — 5. VII.	26. VII. Sp.	(+)	+
K. 70	1 Tr.	10 Tr.	28. VI. — 8. VII.	17. VII. Æ	+++	+ Kalkabl.
K. 71	1 Tr.	8 Tr.	7. VII. — 15. VII.	18. VII. Sp.	+++	(+)
K. 72	1 Tr.	10 Tr.	7. VII. — 19. VII.	20. VII. Sp.	++	(+)

und Darmwand. Demgegenüber sind die Gefäßwandveränderungen im ersten Stadium sehr geringfügig: eine ganz leichte Auflockerung der Gewebestruktur herdförmig an verschiedenen Stellen der Media, zum Teil auch eine geringe Infiltration der Adventitia. Bei den Tieren, die etwas länger am Leben geblieben sind, treten die Gefäßveränderungen immer stärker hervor, während aus der diffusen Herzmuskel-erkrankung eine mehr herdförmige wird. Die Aortenwand erscheint zu dieser Zeit bereits makroskopisch dickwandiger als normal, histologisch findet sich eine Auflockerung der ganzen Media, an einzelnen Stellen Verquellungen der elastischen und Muskelfasern, kleine Nekrosen und Zellinfiltrate. Besonders auffallend ist in manchen Fällen die recht erhebliche Infiltration der Adventitia. Schließlich sehen wir die ersten Kalkablagerungen bei Tieren, die am 16. Tage nach Beginn der Vigantolgaben gestorben sind, also 8 Tage nach dem Aussetzen.

Die überraschende Tatsache, daß bereits 8 Tropfen des standardisierten Vigantols zur tödlichen Erkrankung sowohl junger wie alter Katzen führen, läßt zwei Deutungsmöglichkeiten zu: entweder wir haben in den bisherigen Versuchen mit dem 1proz. Vigantol noch immer auch bei Verwendung der kleinen Dosen uns Trugschlüssen hingegeben, indem wir mit kleineren Dosen schon Schädigungen erzielen konnten, bei denen die histiocytären Wucherungsvorgänge zunächst das Bild beherrschen, oder das Vigantol ist in der neuen Form für Katzen schädlicher als in der alten. (Man muß natürlich in Erwägung ziehen, daß vielleicht das standardisierte Vigantol wie das früher im Handel erhältliche 1proz. in seiner Wirksamkeit stark schwankt, und daß eine besonders wirksame Flasche zu diesen Versuchen verwandt wurde. Es muß dieses selbstverständlich geprüft werden.) Ob die starke Wirk-

mit standardisiertem Vigantol (Merck).

Periph.	Herz	Nieren	Magen	Sonstiges	Bemerkungen
0	++ hystiocyt. Wucherungen	0	+	—	etwa 900 g
0	++	(+)	+	—	
0	+ Blutungen u. hystiocyt. Inf.	0	+	—	
0	+	(+)	(+)		700 g schwere Katzen
(+)	(+)	+	+		
(+)	(+)	+	+		
0	+	+	+		
+	+	+	+	Kalk in Aorta + Bronchialknorpel	ausgewachsene Katzen
0	++	(+)	+		mittlere Katzen
0	++	(+)	(+)		

samkeit des verdünnten Vigantols uns darauf hinweist, daß die Schädigung durch das Vigantol an einen Zerfallsvorgang des Vigantols geknüpft ist, der in stärkerer Verdünnung rascher verläuft als in höherer Konzentration? Darüber müssen erst weitere Untersuchungen entscheiden.

Die Versuche an Katzen und Kaninchen führen demnach zu dem Ergebnis, daß wir für diese Tierarten eine per os über längere Zeit hinaus gegebene Tagesdosis, die sicher unschädlich ist, nicht kennen.

Können wir nun derartige Versuche in Parallele zu der menschlichen Vigantolbehandlung setzen? Ganz abgesehen davon, daß beim Übertragen jeden Tierexperiments auf den Menschen äußerste Vorsicht geboten ist, wird hier die gestellte Frage, wie oben auseinander-gesetzt, im allgemeinen streng verneint, weil die schädlichen Dosen beim Tier unverhältnismäßig hohe sein sollen und weil klinische Krankheitserscheinungen bei den bisher behandelten Säuglingen nicht zu verzeichnen sind.

Nach unseren Versuchen sind diese beiden ins Feld geführten Beweismittel sicher nicht beweiskräftig. Nehmen wir einmal an, der Mensch reagiere ähnlich wie unsere Versuchstiere auf das Vigantol, was hätten wir dann nach unseren Versuchen für Schäden beim Menschen zu erwarten? Sicher nicht die akute Vigantolerkrankung mit den rasch auftretenden Verkalkungen, denn wir wissen, daß im Tierexperiment beim jungen Tier eine Verkalkung nur durch lange und sehr starke Überdosierung zu erzeugen ist. Vielmehr sehen wir, daß bei klinischem Wohlbefinden und unter günstigster Beeinflussung der Gewichtskurve sich beim jungen Tier geringfügige Mediaveränderungen entwickeln, die beim Einwirken einer anderen Schädlichkeit allerdings

zu einer Insuffizienz der Gefäßwand führen können. Wir sehen des weiteren, daß auch beim wachsenden Tier sich allmählich ein Gefäßwandschaden entwickeln, und eine schwere Erkrankung lange nach Aussetzen des Vigantols auftreten kann. Berechnen wir die Latenzzeit der Erscheinungen bezogen auf die Lebenszeit des Versuchstiers, so beträgt die Latenzzeit zwischen Vigantolgaben und ersten klinischen Krankheitserscheinungen etwa ein Fünftel bis ein Drittel der Lebenszeit. Wir wissen, daß die Vigantolkrankheit sich außerdem von allen möglichen Faktoren beeinflussen läßt (Infektionen, Nahrungszusätze).

Alle diese Versuchsergebnisse führen dazu, daß wir beim Menschen jetzt, 1–2 Jahre nach der Vigantoldarreichung, selbst wenn sich der Mensch wie unsere Versuchstiere verhält, klinische Krankheitserscheinungen noch gar nicht erwarten können. Solche Krankheitserscheinungen könnten, vorausgesetzt, der Krankheitsverlauf ist der gleiche, erst in 10–15 Jahren auftreten.

Müssen wir nun solche Schädigungen beim Menschen erwarten, oder wie können wir uns einen Anhaltspunkt verschaffen, ob wir mit ihnen zu rechnen haben? Unter unseren Versuchstieren kennen wir solche, die eine außerordentliche Empfindlichkeit für das Vigantol zeigen und andere, die weniger empfindlich dafür sind, ja Hühner sollen sogar völlig immun gegen Vigantolschäden sein.

Die gute Heilwirkung des Vigantols bei der menschlichen Rachitis spricht dafür, daß der Mensch dem Vigantol gegenüber nicht vollkommen refraktär ist, nehmen wir doch an, daß heilende und schädigende Eigenschaften des Vigantols parallel laufen. Wie groß ist nun für den Menschen die Spanne zwischen Heilwirkung und Schaden des Vigantols? Wir können es noch nicht entscheiden. Der von *Putschar*¹ veröffentlichte Fall von Vigantolschaden beim Säugling zeigt, daß unter besonders ungünstigen Umständen es auch beim Menschen zu den gleichen Verkalkungsprozessen in der Niere kommen kann wie beim Versuchstier. Damit ist bewiesen, daß es auch beim Menschen einen Vigantolschaden gibt.

Systematische Untersuchungen am menschlichen Material interkurrent gestorbener, vigantolbehandelter Kinder können uns vielleicht einen Aufschluß verschaffen, wie häufig hier histologisch an der makroskopisch unveränderten Aorta sich ähnliche Gefäßwandschäden nachweisen lassen, wie bei unseren Versuchstieren.

Vor allem müssen aber die Untersuchungen darüber fortgesetzt werden, wie im Tierexperiment sich die Schäden mindern oder aufheben lassen, damit ohne Bedenken die Vigantoltherapie getrieben werden kann.

Bei Ratten haben wir eine heilende Wirkung ohne Schädigung auch bei mehrmonatiger Behandlung gesehen, wenn wir das Vigantol

¹ Z. Kinderheilk. 48, 269 (1929).

nicht verfütterten, sondern durch die Luft wirken ließen. Es liegen gerade bei Ratten die Verhältnisse insofern günstig, als erst verhältnismäßig hohe Dosen Schädigungen herbeiführen. Ob auch bei anderen Versuchstieren mit der Luftwirkung die gleich guten Ergebnisse bei der Vigantolbehandlung zu erzielen sind, müssen weitere Untersuchungen ergeben.

Einstweilen müssen wir die Untersuchungen dahin zusammenfassen: Beim Kaninchen und bei der Katze können die kleinsten täglichen Vigantoldosen, über längere Zeit hinaus verabfolgt, Schäden hervorrufen, die häufig erst lange nach Aussetzen des Vigantols den Tod des Versuchstiers herbeiführen. Inwieweit die im Tierexperiment gewonnenen Ergebnisse sich auf den Menschen übertragen lassen, dafür fehlt uns bisher jeder Anhaltspunkt.
