

(Aus dem pathologischen Institut des Städt. Krankenhauses Stuttgart-Cannstatt
[Vorstand: Prof. Dr. *M. Schmidtmann*.])

Die Übertragung des Vigantolgefäßschadens vom mütterlichen auf den kindlichen Organismus im Tierexperiment.

Von

Agathe Junck,
Medizinalpraktikantin.

Mit 8 Abbildungen im Text.

(*Ein eingegangen am 18. Juni 1931.*)

Die zahlreichen Tierversuche der letzten Jahre über die Wirkungen des bestrahlten Ergosterins beschäftigen sich im wesentlichen mit zwei Fragen: Wann wirkt das bestrahlte Ergosterin heilend auf die Rachitis; und welche Schädigungen kann es im Tierkörper setzen?

Bei diesen Untersuchungen wurde gezeigt, daß schon sehr kleine Mengen des bestrahlten Ergosterins (meist in Form von Vigantol verabreicht) die Heilwirkung erzielen.

Die Vigantolschäden wurden im allgemeinen durch große an die Versuchstiere verabfolgte Gaben hervorgerufen, Gaben, die weit über den beim Menschen zu Heilzwecken verabfolgten liegen. Nur *Schmidt-mann* weist darauf hin, daß auch schon therapeutische Mengen unter Umständen zu den bekannten Vigantolgefäßveränderungen führen können. Allerdings finden sich in der Vigantolwirkung auf das Gefäßsystem ausgesprochene Unterschiede zwischen wachsenden und ausgewachsenen Versuchstieren. Beim jungen Versuchstier wirkt das Vigantol anscheinend vorwiegend auf das Knochensystem. Es sind bei ihm ganz ungewöhnlich hohe Vigantolgaben zum Erzwingen von Gefäßverkalkungen erforderlich. Auf Grund dieses verschiedenen Verhaltens vom jungen und erwachsenen Organismus war anzunehmen, daß bei der Vigantolbehandlung der menschlichen Rachitis Schädigungen des Gefäßsystems nicht in Betracht zu ziehen wären, zumal eine Überdosierung leicht vermeidbar erscheint. Im allgemeinen wird ja das bestrahlte Ergosterin als Vitamin D angesehen, eine Anschaugung, die noch nicht exakt bewiesen ist. Von dieser Vorstellung ausgehend, wird beim Menschen die Rachitisverhütung nicht nur in der Weise ausgeübt, daß junge Kinder vor Auftreten der Rachitis Vigantol erhalten,

sondern man ist auch zu einer Beeinflussung des Kindes durch den mütterlichen Organismus übergegangen. Dabei wird in der Schwangerschaft oder während der Stillzeit an die Mutter Vigantol verabfolgt und angenommen, daß es bei der Säugung mit der Milch zu einer Vitaminübertragung kommt.

Auffallenderweise wird die Übertragung einer Vigantolwirkung von dem Muttertier auf das Junge in dem experimentellen Schrifttum nur selten erwähnt. Es liegen einige wenige Beobachtungen (*Schmidtmann, Selye, Collazo*) vor, daß es durch Vigantolverabfolgung an das trächtige Muttertier nicht nur zu einer Verhütung der Rachitis, sondern bei Überdosierung zu eigenartigen Wachstumsstörungen beim jungen Tier kommen kann. Diese Ergebnisse verdienen wissenschaftlich eine gewisse Beachtung, haben aber praktisch keine Bedeutung für die geschilderte menschliche Behandlung, da derartige Überdosierungen beim Menschen leicht zu vermeiden sind. Noch viel weniger wahrscheinlich erschien eine Übertragung von Gefäßschäden auf den kindlichen Organismus, da sich, wie oben auseinander gesetzt, Gefäßschäden nur schwer beim jungen Tier erzeugen lassen.

Um so überraschender war daher die Beobachtung von Gefäßschäden bei zwei jungen Kaninchen, die von einer mit Vigantol behandelten Mutter stammten. Diese Beobachtung wurde im Verlauf der *Schmidtmannschen* Vigantolversuche im April 1929 gemacht und bildet den Ausgang für meine Untersuchungen.

Es handelt sich dabei um ein Kaninchen (Kaninchen 420), das vom 18.—30. 1. 29 täglich 4 mg bestrahltes Ergosterin in Form von 10 Tropfen einer 1%igen Vigantollösung, also eine Gesamtmenge von 48 mg bestrahltes Ergosterin erhielt. Am 1. 3. 29 warf das Kaninchen 420 zwei gesunde Jungen. Am 29. 3. wurde das Muttertier getötet. Die Sektion ergab ausgedehnte Verkalkungen in der Aorta, den Carotiden, Kranz- und Nierenschlagadern. Die Jungen entwickelten sich sehr gut, waren besonders groß und kräftig, bis sie Mitte April an einer schweren Coccidiose rasch zugrunde gingen. Bei beiden Tieren findet sich bei der Sektion, daß der aufsteigende Teil der Aorta, sowie der Bogen schwielige Veränderungen hat, an einzelnen Stellen sind scharf abgegrenzte Kalkplatten vorhanden. Histologisch entsprechen die Gefäßveränderungen in allem den Vigantolschäden wie sie beim erwachsenen Tier beschrieben sind (s. Abb. 1).

Das Auffällige an dieser Beobachtung ist nicht nur, daß bei zwei Tieren im Alter von sieben Wochen diese bei jungen Tieren ungewöhnlichen Gefäßveränderungen gefunden werden, sondern daß auch die Vigantolbehandlung der Mutter bereits vor der Schwangerschaft und Säugeperiode abgeschlossen war.

Es mußte daher die Frage gestellt werden: Sind die Schlagaderveränderungen bei den jungen Kaninchen überhaupt als Vigantol-

wirkung anzusehen oder handelt es sich hier um eine bisher unbekannte Spontanerkrankung junger Kaninchen?

Gleichzeitig war außerdem zu untersuchen:

1. Ob die Übertragung des Gefäßschadens von der mit Vigantol behandelten Mutter auf das Junge regelmäßig erfolgt?
2. Welche zeitlichen Zusammenhänge zwischen Vigantolbehandlung und Übertragung des Schadens bestehen?
3. Auf welche Weise eine solche Übertragung zustande kommt?

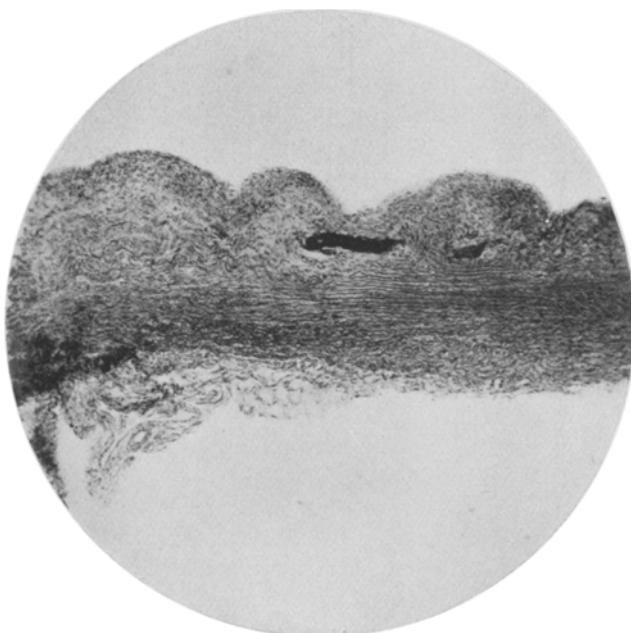


Abb. 1. Aorta eines 51 Tage alten Kaninchens, dessen Mutter vor der Schwangerschaft Vigantol erhalten hatte.

Die oben geschilderte Beobachtung von Arterienveränderungen bei Würfen mit Vigantol behandelter Kaninchen blieb nicht lange vereinzelt. Während unsere Untersuchungen im Gange waren, erschien eine Arbeit von *Nicole* mit Beschreibung ähnlicher Befunde.

Er beobachtete einen Wurf von sechs jungen Kaninchen, deren Mutter während der Schwangerschaft Vigantol erhalten hatte. Nur eines von ihnen wies eine unveränderte Aorta auf, die übrigen zeigten die typischen Vigantolgefäßschäden. *Nicole* nimmt an, daß durch die Milch ein Übergang des „hypervitaminotischen Agens“ vom Muttertier auf das Junge stattfindet. Die von *Nicole* verabreichte Menge von 79 mg bestrahlten Ergosterins ist so groß, daß wohl anzunehmen ist, daß sich bei dem Muttertier während der Schwangerschaft und Sängezeit ein schwerer Vigantolschaden entwickelt hat, zumal außer dem Vigantol das die Vigantolwirkung verstärkende Cholesterin gegeben wurde.

Bei der Anstellung meiner Versuche erschien es zweckmäßig, die Entstehung der Vigantolkrankheit bei dem Muttertier ganz allmählich erfolgen zu lassen, um festzustellen, welche kleinsten Mengen bereits eine Schädigung der Jungen nach sich ziehen. Die Untersuchungen von *Schiff* hatten gezeigt, daß bei Verabfolgung kleinstter Mengen Vigantols sich langsam die typischen Gefäßveränderungen ausbilden können.

Es erhielt daher das erste Versuchstier, Kaninchen 628, im Verlauf von acht Tagen 1.—8. 7. 29 eine Gesamtmenge von 0,5 mg bestrahlten Ergosterins durch tropfenweise Verabfolgung standardisierten Vigantols. Bei dieser Menge war das Auftreten schwerer Gefäßschäden beim Muttertier erst nach mehreren Monaten zu erwarten.

Wie aus der beigefügten Übersichtstabelle hervorgeht, warf Kaninchen 628 zuerst am 10. 10. 29, und zwar sechs kräftige Jungen. Ein Unterschied gegenüber normalen jungen Kaninchen war nicht zu beobachten. Die Kaninchen wurden zu verschiedenen Zeiten getötet. Weder makroskopisch noch mikroskopisch ließen sich irgendwelche Gefäßveränderungen nachweisen, trotzdem vier Kaninchen fast ein Jahr am Leben blieben.

Der zweite Wurf erfolgte am 10. 1. 30. Es waren im ganzen fünf Tiere, vier lebende und ein totgeborenes Junges. Bei der Sektion und der nachfolgenden histologischen Untersuchung der Totgeburt fanden sich keine Gefäßveränderungen. Ein zweites Junges stirbt drei Tage nach der Geburt. Hier fällt eine Hypertrophie der Herzmuskulatur auf, ohne daß anatomisch eine hinreichende Erklärung für diesen eigenartigen Befund zu geben ist.

Am 15. Tage wird das dritte Junge getötet. Bei diesem Tier lassen sich die ersten makroskopischen Gefäßveränderungen bei der Sektion feststellen: In der aufsteigenden Aorta springen kleine gelbliche Herdchen wenig in das Lumen vor. Histologisch findet sich an diesen Stellen eine herdförmige Auflockerung der inneren Media mit Querstellung der Kerne und einer ausgesprochenen starken Hämatoxylinfärbbarkeit einzelner elastischer Faserabschnitte.

Es entsprechen diese Befunde dem, was *Schiff* als Anfangsstadium der herdförmigen Vigantolveränderungen beschreibt.

Das vierte Tier dieses Wurfes wird am 42. Tage getötet. Es zeigt makroskopisch im aufsteigenden Teil der Aorta mehrere in der Mitte eingesunkene harte, teils runde, teils ovale Herde. Im histologischen Präparat sieht man, entsprechend dem makroskopischen Befund, viel ausgedehntere Umbauvorgänge der Aortenwand als bei dem vorherbesprochenen Tier. In das Lumen der Aorta springen zahlreiche Buckel vor. An diesen Stellen ist die innere Media stark aufgelockert, die elastischen Fasern verlaufen geschlängelt, sind zum Teil auseinander gedrängt durch eine durchscheinende, glasige Zwischensubstanz. Der Kerngehalt ist an diesen Stellen sehr wechselnd, zum Teil Vermehrung, zum Teil

Verminderung. In einzelnen Partien umschriebene Wucherung von Histiocyten, durch die die elastischen Fasern zum Teil aneinander gedrängt werden, zum Teil ist der Faserverlauf nicht mehr zu verfolgen. An vielen Stellen sind die elastischen Fasern verkalkt, sehr häufig zerbrochen, und die Bruchstücke liegen übereinander und gegeneinander verschoben.

Viel weiter vorgeschritten sind schließlich die Veränderungen bei dem am 16. 9. 30, also in einem Alter von 8 Monaten, getöteten letzten Tier. Hier ist die ganze Wand der aufsteigenden Aorta verdickt, einzelne Abschnitte verkalkt und diese Stellen grubchenartig eingesunken. Histologisch finden sich sowohl breite Kalkbänder, die an vielen Stellen zerbrochen und übereinander verschoben sind, wie auch herdförmige Verkalkungen mit Zerreißung verkalkter und nicht verkalkter elastischer Fasern, dazwischen stellenweise gequollene Zwischensubstanz.

Trotz dieser deutlichen anatomischen Veränderungen zeigen die Kaninchen in ihrem klinischen Verhalten keinerlei Abweichen von normalen Tieren, sie sind sogar besonders kräftig und entwickeln sich rasch. Erscheint dieses zuerst vielleicht verwunderlich, so entspricht es den Ergebnissen früherer Vigantolversuche, daß bei klinisch gesunden Tieren schwerste Gefäßveränderungen bestehen können. Daraus läßt sich nun nicht der Schluß ziehen, daß die Gefäßveränderungen für das Befinden des Versuchstieres keinerlei Bedeutung haben; denn es läßt sich natürlich bei einem ruhig im Einzelkäfig gehaltenen Stalltier keine Aussage darüber machen, ob bei einer funktionellen Mehrbelastung eine derartige Aorta nicht doch eine Minderwertigkeit erkennen lassen würde.

In zweierlei Hinsicht erscheint die Beobachtung dieser beiden Würfe bedeutungsvoll:

1. Nach Absetzen einer geringfügigen Vigantolbehandlung bringt ein Kaninchen zunächst vollkommen gesunde Jungen zur Welt, einige Monate später aber Jungen, die mit einem Gefäßschaden behaftet sind.

2. Dieser Gefäßschaden ist bei der Geburt noch nicht zu erkennen, sondern erst im Laufe der Entwicklung tritt er immer deutlicher hervor und führt nach einigen Wochen bis Monaten zu den gleichen Veränderungen, die wir sonst nur als typische Vigantolgefäßerkrankung beim erwachsenen Tier kennen.

Aus der ersten Beobachtung lassen sich bereits verschiedene wichtige Rückschlüsse ziehen:

Nicht die Verabfolgung von Vigantol während der Schwangerschaft und Säugezeit sind ausschlaggebend für das Übergehen des Gefäßschadens auf das Junge, sondern anscheinend der während dieser Zeit bestehende Grad der mütterlichen Erkrankung. Nur auf diese Weise läßt sich erklären, daß die Jungen des ersten Wurfes von Kaninchen 628 vollkommen gesund waren und blieben, trotzdem sie der mütterlichen Vigantolbehandlung zeitlich näherstehen als die späteren Würfe. Zwischen

dem ersten und zweiten Wurf muß sich die Erkrankung des Muttertieres weiter entwickelt haben.

Diese Beobachtungen und ihre Deutung widersprechen durchaus nicht den Mitteilungen von *Nicole*. Denn nach den dort verabreichten Dosen ist eine rascher einsetzende Erkrankung des Muttertieres anzunehmen, während die kleinen, bei meinen Versuchstieren verabfolgten Gaben nur eine allmähliche Entwicklung des Gefäßschadens zuließen. Demnach läßt die sekundäre Erkrankung der Jungen bis zu einem gewissen Grade vielleicht einen Rückschluß auf den zur Zeit der Schwangerschaft bzw. Säugezeit bestehenden Krankheitszustand des Muttertieres zu.

Beachtlich erscheint zweitens, daß die jungen Tiere anscheinend gesund zur Welt kommen, und die Gefäßerkrankung sich erst mit zunehmendem Alter ausbildet. Diese Beobachtung könnte zu der Annahme verlocken, daß die Übertragung des Gefäßschadens erst während der Säugezeit durch die Milch stattfindet. Man kann sich vielleicht aber auch vorstellen, daß ähnlich der Entwicklungszeit des Vigantolschadens beim erwachsenen Tier, auch bei intrauterin geschädigten Jungen die Ausbildung der Gefäßveränderung längere Zeit beansprucht.

Nachdem ein dritter Wurf des Kaninchens 628 die bei dem zweiten Wurf gemachten Erfahrungen bestätigte, und auch hier sich bei den Jungen eine mit dem Alter zunehmende Gefäßerkrankung feststellen ließ, wurde bei dem nächsten Wurf die Frage nach der Bedeutung der Schwangerschaft und des Säugens für das Entstehen des Gefäßschadens in folgender Weise zu lösen gesucht:

Es wird ein nicht mit Vigantol vorbehandeltes, gesundes Kaninchen zur gleichen Zeit wie Kaninchen 628 belegt. Unmittelbar nach dem Wurf wird ein Teil der Jungen vertauscht. Auf diese Weise werden drei Jungen von Kaninchen 628 von der nicht vigantolbehandelten Mutter und umgekehrt drei Jungen von dieser von Kaninchen 628 gesäugt. Außerdem behält sowohl Kaninchen 628 eins von den eigenen Jungen, als auch das gesunde Kaninchen zwei von seinen Jungen.

Es sind also folgende Reihen von jungen Tieren vorhanden:

1. Familie Vb: Tiere, die von der Vigantolmutter stammen und von dem gesunden Kaninchen gesäugt werden; wo also nur eine intrauterine Übertragung in Betracht kommt.

2. Familie VIb: Tiere, die von einer gesunden Mutter stammen und von dem mit Vigantol behandelten Kaninchen 628 genährt werden; wo also nur die Säugezeit für die Übertragung des Schadens in Betracht kommt.

3. zum Vergleich Familie Va: ein Tier, das bei der Vigantolmutter bleibt.

4. zum Vergleich Familie VIa: Tiere, die bei der eigenen gesunden Mutter bleiben.

Wie zu erwarten war, zeigten die bei der gesunden Mutter verbliebenen Jungen (Familie VIa) keinerlei Gefäßschädigung, ganz gleich zu welchem Zeitpunkt sie getötet wurden.

Von den Tieren der Familie Vb (von Kaninchen 628 geboren, von dem gesunden Kaninchen gesäugt) stirbt das erste (J. Kan. 9/Vb) nach 30 Tagen. Es zeigt bei der Sektion makroskopisch wahrnehmbare kleine Kalkherde in der aufsteigenden Aorta. Die histologische Untersuchung ergibt herdförmige Veränderungen der inneren Media, nämlich: abnormer Verlauf der elastischen Fasern, Verkalkung der Fasern und, besonders um die verkalkten Fasern, eine Kernvermehrung und Rundzelleneinlagerung (s. Abb. 2).

Um die Sicherheit zu haben, daß es sich bei diesem ersten von selbst gestorbenen Kaninchen nicht etwa um eine abnorme Gefäßveränderung

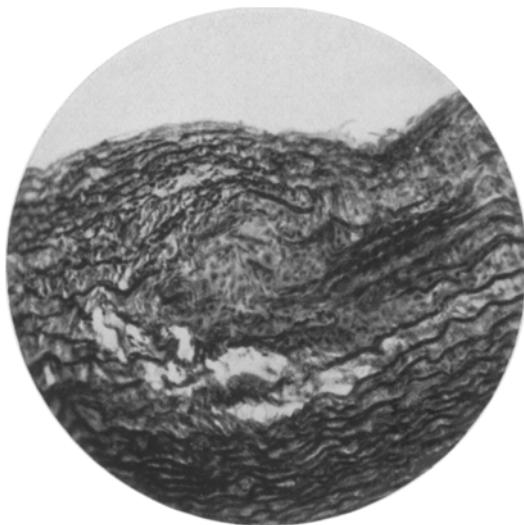


Abb. 2. Jg. Vig.Kan. 9/Vb, geb. 30. 5. 30, gest. 26. 6. 30. Aorta: Quellung der Grundsubstanz. Zerreißung und Verkalkung elastischer Fasern.

eines kranken Tieres handelt, wird ein zweites Tier dieser Familie getötet (J. Kan. 10/Vb); der Befund stimmt makroskopisch und mikroskopisch völlig mit dem vorhergehenden überein.

Dieses Ergebnis läßt darauf schließen, daß die Arterienveränderungen der Geschwister der gleichen Familie zur gleichen Zeit den gleichen Entwicklungsgrad erreicht haben.

An demselben Tage, am 28. 6. 30, wird auch ein von der gesunden Mutter stammendes und von Kaninchen 628 genährtes Junges (J. Kan. 11/Vb) getötet. Es zeigt makroskopisch keine Veränderungen der Aorta. Mikroskopisch finden sich aber Stellen in ihr, an denen die elastischen Fasern einen welligen Verlauf haben und durch gequollene Grundsubstanz auseinandergetrieben werden. Erst in einem Alter von 5 Monaten werden weitere Kaninchen dieser Versuchsreihen getötet.

Das von Kaninchen 628 stammende und von der gesunden Mutter gesäugte (J. Kan. 21/Vb) zeigt makroskopisch eine deutliche Zunahme der Veränderungen gegenüber den am 28. VI. 30. erhobenen Befunden bei den Geschwistern: In der Aorta sehr reichlich bucklige Vorwölbungen und Auspunzungen. Histologisch finden sich in der inneren Media reichlich Kalkplatten. Die Fasern sind stellenweise zerrissen. Es ist zu der bekannten Rundzelleninfiltration gekommen (s. Abb. 3).



Abb. 3. Jg. Vig.Kan. 21/Vb, geb. 30.5.30, gest. 30.10.30. Von vigantolbehandelter Mutter stammend, von gesunder Mutter gesäugt. Aorta: Ausgedehnte Verkalkungen, Verdickungen der inneren Media mit Faserzerreißung, Grundsubstanzquellung und Bildung von Granulationsgewebe.

Es wird nun auch das einzige Tier der Familie Va (J. Kan. 17/Va von Kaninchen 628 stammend und von ihm genährt) getötet. Dieses zeigt makroskopisch und mikroskopisch eine fast völlige Übereinstimmung mit dem vorherbeschriebenen Tier, jedenfalls ist kein auffallend stärkerer Grad der Aortenerkrankung festzustellen (s. Abb. 4).

Bei dem zur gleichen Zeit getöteten, von der gesunden Mutter stammenden und von Kaninchen 628 genährten Tier (J. Kan. 22 VIb) zeigen sich die ersten Anfänge einer Arterienerkrankung in Form von eben wahrnehmbaren, kleinen Verdickungen der aufsteigenden Aorta. Bei der histologischen Untersuchung sieht man, daß die elastischen Fasern an diesen Stellen stark geschlängelt verlaufen. Die Grundsubstanz



Abb. 4. Jg. Vig.Kan. 17/Va, geb. 30.5.30, gest. 30.10.30. Von vigantolbehandelter Mutter stammend und gesäugt. Aorta: Verdickung der inneren Media mit Zerreißung elastischer Fasern. Verkalkung am Rand des Herdes.



Abb. 5. Jg. Kan. 22/VIb, geb. 30.5.30, gest. 30.10.30. Von gesunder Mutter stammend, von vigantolbehandelter gesäugt. Aorta: Auflockerung der inneren Media mit stark welligem Verlauf der elastischen Fasern.

Übersichtstabellen.

¹ Vom gesunden Muttertier gesäugt.

ist gequollen und drängt die Fasern auseinander. Auch die für die Anfangsstadien typische Querstellung der Kerne ist zu beobachten, jedoch noch keine Kalkablagerung (s. Abb. 5).

Es geht aus diesen Befunden zunächst hervor, daß die beobachteten Arterienveränderungen mit Sicherheit etwas mit dem Vigantolschaden der Mutter zu tun haben, denn die vom gesunden Tier stammenden und gesäugten Vergleichstiere zeigen niemals irgendwelche krankhaften Schlagaderveränderungen. Es sei erwähnt, daß auch bei anderen Zuchttieren derartige Gefäßwandveränderungen bei Tieren im Alter von einigen Wochen „spontan“ nie gefunden wurden.

Des weiteren weisen die Versuche eindeutig darauf hin, daß für die Übertragung des Schadens die Schwangerschaft eine viel größere Bedeutung hat als die Säugezeit. Wir sehen nämlich, daß die von der Vigantolmutter geworfenen Jungen, auch wenn sie von einem gesunden Kaninchen genährt werden, genau die gleichen, mit der Zeit zunehmenden Gefäßveränderungen zeigen, wie die Jungen, die auch von der Vigantolmutter stammen, dabei aber auch von ihr gesäugt wurden. Es läßt sich also anatomisch eine Zunahme der Krankheitsscheinungen durch das Säugen bei einer vigantolbehandelten Mutter nicht nachweisen. Es erscheint daher die Annahme berechtigt, daß der intrauterin übertragene Schaden so ausschlaggebend ist, daß eine neue Schädigung während der Säugezeit demgegenüber nicht mehr ins Gewicht fällt.

Trotzdem wäre es verfehlt, nun annehmen zu wollen, daß die Säugung durch eine vigantolkrank Mutter vollkommen belanglos sei. Eine solche Annahme widerlegt die Untersuchung der Versuchstiere der Familie VIb (von der normalen Mutter stammend, von Kaninchen 628 gesäugt).

Hier tritt allerdings viel langsamer und nicht in so ausgedehntem Maße, eine Gefäßwandsschädigung auf; bei einem 5 Monate alten Kaninchen sehen wir erst den allerersten Beginn des typischen Gefäßwandumbau. Bei diesen Tieren ließe sich die Frage erwägen, ob diese langsam entstehenden, ganz geringfügigen Veränderungen überhaupt noch eine klinische Bedeutung erlangen können und wir vielleicht annehmen müssen, daß bei diesem langsamen Fortschreiten der Erkrankung die Lebenszeit des Kaninchens nicht ausreicht, um eine ausgedehnte Arterienerkrankung entstehen zu lassen. Diese Frage läßt sich bei der eben beschriebenen Reihe wegen der Kürze der Versuchszeit noch nicht beantworten.

Eine andere Versuchsreihe, bei der das letzte Junge ein Alter von einem Jahr und einem Monat erreicht hat, scheint aber für die Annahme zu sprechen.

Es handelt sich dabei um einen Wurf von vier normalen jungen Kaninchen, die am 1. 1. 30 von dem nicht mit Vigantol behandelten Kaninchen 646 geboren wurden. Am 4. 1. erhielt Kaninchen 646 unter die Haut 0,5 ecm einer 1%igen Vigantollösung = 12 mg bestrahltes Ergosterin. Das Muttertier ging am 23. 1. 30 an einer schweren Vigantolerkrankung zugrunde. Die Jungen gedielen trotzdem gut weiter. Das erste (J. Kan. 4/III) wird am 25. 1. 30, also in einem Alter von

etwa drei Wochen getötet. Es zeigt weder makroskopisch noch mikroskopisch irgendwelche Veränderungen der Aortenwand.

Das nächste Tier dieses Wurfes (J. Kan. 8/III) wird am 26. 5. 30 getötet. Bei ihm finden sich makroskopisch im aufsteigenden Teil der Aorta zwei kleine, kreisrunde Herde, die sich bei der mikroskopischen Untersuchung als die typischen Anfangsschäden erweisen. Es weichen die elastischen Fasern auseinander, die Grundsubstanz ist gequollen. An einzelnen Stellen finden sich Rundzelleneinlagerungen. In einem umschriebenen Herd ist es sogar schon zur Verkalkung einzelner Faserabschnitte gekommen (s. Abb. 6).

Am 16. 9. 30 wird das dritte Tier der Familie III getötet (J. Kan. 12/III). Die Sektion und histologische Untersuchung ergibt einen ähnlichen Befund wie bei

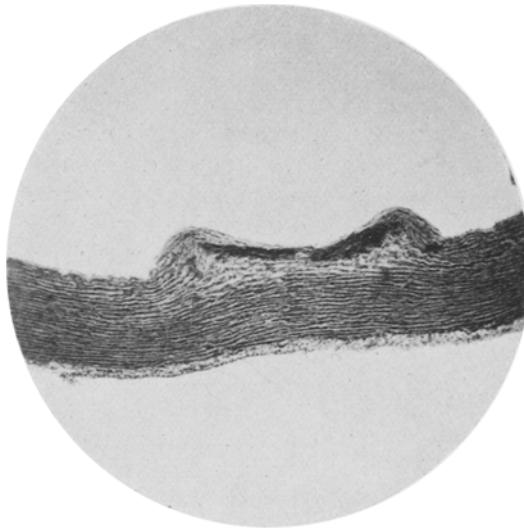


Abb. 6. Jg. Vig.Kan. 8/III, geb. 1. 1. 30, gest. 26. 5. 30. Aorta: Umschriebene Verkalkung der inneren Media.

dem vorherbeschriebenen Kaninchen, es ist keine wesentliche Zunahme der Aortenveränderungen zu verzeichnen.

Dagegen weist das letzte Tier dieses Wurfes (J. Kan. 26/III), das am 8. 2. 31 getötet wurde, also ein Alter von einem Jahr und einem Monat erreichte, eine geringe Vergrößerung der Herde in der Aorta auf. Histologisch finden sich zahlreiche Kalkplatten und reichlich Granulationsherde in der innersten Media. An anderen Stellen der Gefäßwand wieder die typische Querstellung der Kerne, ein Auseinanderweichen der elastischen Fasern. Stellenweise sind die elastischen Fasern zerbrochen (s. Abb. 7).

Wir sehen also bei diesen Tieren, daß das Säugen, trotz der schweren Vigantolkrankung der Mutter, nur zu geringfügigen auf das Anfangsstadium beschränkten Mediaveränderungen geführt hat. Diese Veränderungen lassen sich nicht unmittelbar während und nach Abschluß der Säugeperiode feststellen, sondern treten erst einige Monate später in Erscheinung und entwickeln sich sehr langsam weiter. Die Entwicklung

geht so langsam vor sich, daß zwischen den Schlagaderveränderungen des 9 Monate alten Tieres und denen des 13 Monate alten nur ein geringfügiger Unterschied besteht.

Das Ergebnis der bisherigen Untersuchungen läßt sich etwa folgendermaßen zusammenfassen: im wesentlichen geht der Vigantolschaden des mütterlichen Organismus bereits während der Schwangerschaft auf das junge Tier über, in viel geringerem Grade geschieht die Übertragung während der Säugeperiode. Wird er während dieser Zeit übertragen, so entwickelt er sich so langsam, daß ich ihm keine klinische Bedeutung beilegen möchte.

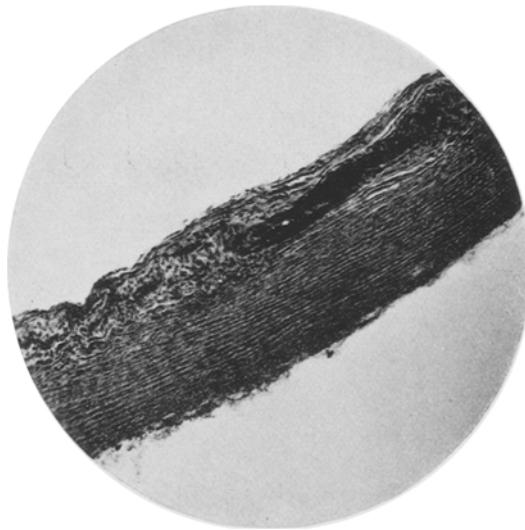


Abb. 7. Jg. Vig.Kan. 26/III, geb. 1. 1. 30, gest. 8. 2. 31. Von vigantolkranker Mutter gesäugt. Aorta: Umschriebene Verkalkungen, Verdickung der inneren Media mit Granulationsgewebebildung.

Die bisher mitgeteilten Befunde beschäftigen sich im wesentlichen mit verschiedenen Würfen ein und desselben Muttertieres. Dies bietet den Vorteil der gleichen Versuchsanordnung, aber natürlich auch den Nachteil, daß die bei einem Tier erhobenen Befunde sich nicht ohne weiteres verallgemeinern lassen. Es lassen sich aber die gleichen Erfahrungen auch bei anderen Kaninchen machen. (Siehe anliegende Übersichtstafel.) Es würde zu weit führen, auf jedes einzelne dieser Tiere einzugehen, besonders beachtenswert erscheint aber noch Kaninchen 624. Dieses erhielt die geringe Menge von zwei Tropfen standardisierten Vigantols. Einen Monat darnach warf es normale Junge. Sie zeigten keinerlei Gefäßveränderungen. Am 10. 10. 29, also drei Monate nach der Vigantolbehandlung, warf Kaninchen 624 zum zweiten Male. Es waren drei Junge.

Eins davon wurde am 30. 10. 29. getötet und zeigte weder makroskopisch noch mikroskopisch Veränderungen. Dagegen weisen die zwei anderen, am 16. 9. 30 getöteten Geschwister (J. Kan. 13/VII und J. Kan. 14/VII) bereits makroskopisch an der typischen Stelle der Aorta Vorbuckelungen auf. Histologisch sind ausgedehnte Veränderungen der Gefäßwand zu sehen: welliger Verlauf der elastischen Fasern in der inneren Media, die stellenweise verkalkt und zerbrochen sind, Quellung der Grundsubstanz und Rundzelleninfiltrate.

Die erstaunliche Wirkung einer so geringen Vigantolgabe, wie sie Kaninchen 624 erhalten hat, auf die Nachkommen, spricht für die Auffassung, daß die Schlagaderveränderungen der Jungen nicht als

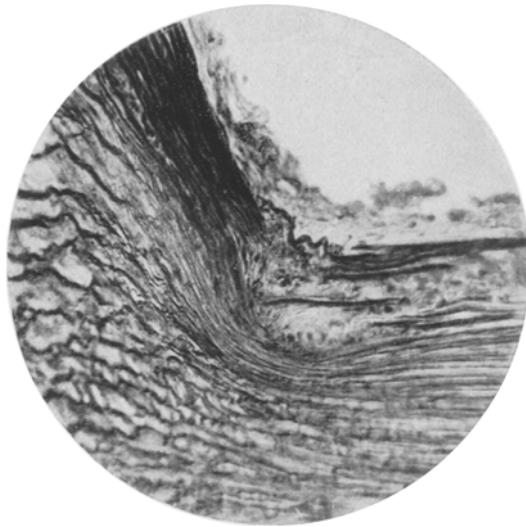


Abb. 8. Jg. Vig.Kan. 27/XI. Aorta: Quellung der Zwischensubstanz. Auseinanderweichen der elastischen Fasern.

direkte Vigantolwirkung anzusehen sind, sondern als Teilerscheinung der mütterlichen Erkrankung.

Eine weitere Stütze für diese Auffassung bietet schließlich noch eine letzte Beobachtung:

Kaninchen 749 wurde am 17. 3. 30 von dem Vigantolkaninchen 628 geboren. Die anderen Tiere des gleichen Wurfes (J. Kan. 6/IV und J. Kan. 7/IV) wurden in einem bestimmten Zeitpunkt getötet. Sie zeigten die beschriebenen zunehmenden Schlagaderveränderungen. Kaninchen 749 wurde am Leben gelassen, um den weiteren Verlauf des angeborenen Schadens beobachten zu können. Entwickelt sich dieser in der gleichen Weise weiter wie die Vigantolspätschäden erwachsener Kaninchen, so ließe sich erwarten, daß auch dieser Schaden wieder auf die Jungen übertragen werden könnte. Das Kaninchen wurde daher im Dezember 1930 belegt und wirft am 10. 1. 31 vier kräftige Junge.

Am 9. 2. wird das erste Junge dieses Wurfes getötet (J. Kan. 27/XI). Bei der Sektion lassen sich makroskopisch zwei kleine Wandverdickungen in der Aorta erkennen, die histologisch wieder das typische Anfangsstadium der Vigantolveränderungen aufweisen (Abb. 8).

Kaninchen 646

Familie III

geb. 1. 1. 30

J. K. 4/III † 25. 1. 30	J. K. 8/III † 26. 5. 30	J. K. 12/III † 16. 9. 30	J. K. 26/III † 8. 2. 31
—	(+)	+	+(+)

Kaninchen (nicht mit Vigantol behandelt)

Familie VI

geb. 30. 5. 30

a) † 30. 6. 30 ∅	b) ¹ J. K. 11/VIb † 30. 6. 30 ∅	J. K. 22/VIb † 30. 10. 30 (+)	J. K. 28/VIb † 26. 2. 31 +
—	—	—	—

Kaninchen 624

Familien VII

geb. 10. 10. 29

J. K. 13/VII † 16. 9. 30 +	J. K. 14/VII † 16. 9. 30 +
—	—

Kaninchen 673

Familie X

geb. 12. 8. 30

J. K. 18/X † 12. 8. 30 —	J. K. 24/X † 18. 11. 30 (+)	J. K. 29/X † 27. 2. 31 (+)	J. K. 30/X † 27. 2. 31 (+)
—	—	—	—

Hier kann von einer unmittelbaren Vigantolwirkung auf das Junge wohl keine Rede mehr sein. Das Muttertier selbst hat kein Vigantol mehr bekommen, sondern ist mit einer von seiner Mutter übertragenen Gefäßerkrankung behaftet, die nun wieder auf das Junge übergeht. Legen wir uns nun die Frage vor: Wie ist die Übertragung der mütterlichen Erkrankung auf den kindlichen Organismus vorstellbar ?, so läßt sich an der naheliegenden Hypothese nicht mehr festhalten, daß eine substantielle Vigantolaufnahme durch das Säugen stattfindet. Dieser Auffassung widersprechen unsere Beobachtungen aus folgenden Gründen:

1. Eine Übertragung kann rein uterin erfolgen.
2. Eine Übertragung kann bei so kleinen Vigantolgaben und auch in einem so weiten zeitlichen Abstand von der mütterlichen Vigantol-

¹ Kaninchen 628 zum Säugen gegeben.

behandlung erfolgen, daß das Übergehen von unverändertem Vigantol in die Milch kaum vorstellbar ist.

3. Unter Umständen, nämlich bei geringen Gaben von Vigantol, können völlig gesunde Junge sich bei einer Vigantolmutter entwickeln, zur Zeit der Vigantolgabe und auch kurze Zeit danach. Die gleiche Mutter kann später ohne neue Vigantolbehandlung schwer geschädigte Junge haben.

Alles dieses zusammengenommen weist darauf hin, daß das Vigantol nicht unmittelbar auf die Jungen wirkt und die beschriebenen Gefäßveränderungen hervorruft, sondern daß die Erkrankung der Jungen als eine Teilerscheinung der mütterlichen Erkrankung anzusehen ist. Worauf die eigenartige Stoffwechselerkrankung der Jungen zurückzuführen ist, läßt sich ebensowenig bisher sagen, wie sich eine Erklärung für das Zustandekommen der Vigantolveränderungen und ihren fortschreitenden Charakter bei den direkten Gaben bisher hat finden lassen. Wir wissen nur, daß unter der Vigantolwirkung es zu einer Erhöhung des Kalkspiegels im Blute kommt. Unentschieden ist dabei, ob die Weiterentwicklung der Erkrankung auf eine Schädigung der Gefäßwände zurückzuführen ist, oder ob eine allgemeine Stoffwechselstörung sich nur sekundär in der Gefäßerkrankung manifestiert. Diese Fragen ließen sich auch beim jungen Tiere nicht entscheiden. Es erscheint aber immerhin bemerkenswert, daß die geschädigten jungen Tiere sich ganz anders verhalten wie ein normales junges Kaninchen, bei dem man nur unter den schwierigsten Bedingungen Gefäßverkalkungen erzielen kann. Mit anderen Worten: unsere geschädigten Vigantoltiere zeigen das gleiche Verhalten wie die alten Tiere. Diese experimentell hervorgerufene angeborene Minderwertigkeit des Gefäßsystems erscheint mir vom klinischen Standpunkt aus als das wichtigste Ergebnis der Untersuchungen. Es wird in weiteren Versuchen geprüft werden, welche Bedeutung funktionell diese angeborenen Gefäßschäden haben, und ob sie irgendwie in ihrer Entwicklung beeinflußbar sind.

Das Ergebnis der Versuche läßt sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Eine Übertragung eines Gefäßschadens von der mit Vigantol behandelten Mutter auf das unbehandelte Junge findet beim Kaninchen regelmäßig statt, wenn das Muttertier an einer schweren Vigantolgefäß-erkrankung leidet. Dabei ist es gleichgültig, ob diese Erkrankung durch hohe Gaben von Vigantol in kurzer Zeit erzeugt ist, oder ob durch geringfügige Mengen die Gefäßerkrankung der Mutter erst Monate nach der Vigantolgabe zur vollen Entwicklung gekommen ist.

2. Infolgedessen besteht zwischen der Vigantolbehandlung der Mutter und der Übertragung des Schadens kein bestimmter zeitlicher Zusammenhang: bei großen Gaben kann der Schaden schon während der Vigantolbehandlung bzw. kurz danach übertragen werden, bei kleinen vorübergehenden können während der Vigantolbehandlung und in der ersten

Zeit danach normale Junge sich entwickeln und so zwischen Vigantolgabe der Mutter und Auftreten des ersten Vigantolschadens bei den Nachkommen ein monatelanger Zwischenraum liegen.

3. Eine direkte Vigantolwirkung, etwa durch Übergang kleiner Vigantolmengen in die Milch, ist nach unseren Versuchsergebnissen nicht mehr denkbar. Es handelt sich vielmehr um eine vorwiegend intrauterine Übertragung der mütterlichen Stoffwechselerkrankung auf das Junge.

Schrifttum.

Collazo, Rubino, Varela: La Hypervitaminose D. Montevideo 1929. — *Nicole:* Virchows Arch. 70, H. 1 u. 2 (1930). — *Schiff:* Virchows Arch. 278, 62 (s. dort bisheriges Schrifttum). — *Schmidtmann:* Klin. Wschr. 1930, 1629. — Virchows Arch. 280, 1 (1931). — *Selye:* Krkh.forschg 7, 289 (1930).
