

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

Tierexperimentelle Untersuchungen über Arteriosklerose unter besonderer Berücksichtigung der Kranzarteriensklerose.

Von

Ernst Pfeleiderer,

approb. Arzt.

Mit 9 Abbildungen im Text.

(*Eingegangen am 3. Dezember 1931.*)

Auf dem Pathologentag 1929 wurden von *Schmidtmann* experimentelle Arterienveränderungen bei Kaninchen gezeigt, die eine weitgehende Ähnlichkeit mit den Bildern bei der menschlichen Arteriosklerose haben und sich wesentlich von den bisher durch Cholesterinfütterung erzeugten Kaninchenatheromatosen unterscheiden. Es greift nämlich der Krankheitsvorgang bei diesen Arteriosklerosen auch auf die tieferen Schichten der Arterienwand über, die Lipoidablagerung ist außerdem mit einer Verkalkung der Gefäßwand verknüpft und schließlich findet sich in einigen Fällen auch eine Beteiligung der peripheren Arterien am Krankheitsprozeß. Es erschien im Hinblick auf die große Ähnlichkeit mit der menschlichen Arteriosklerose wünschenswert, die Bedingungen des Zustandekommens dieser Arterienveränderungen näher kennen zu lernen.

Die beschriebenen Arterienveränderungen wurden durch eine kombinierte Vigantol-Cholesterinbehandlung hervorgerufen, und zwar hat *Schmidtmann* bei ihren ersten Versuchen zwei Arten der Verbindung von Vigantol und Cholesterin angewandt:

1. Es erhielten wachsende Kaninchen sehr frühzeitig im Alter von wenigen Wochen vorübergehend Vigantol und nach einer Pause von mehreren Wochen bis Monaten wurde an diese Tiere Cholesterinlösung verabfolgt. Gegenüber den nur mit Cholesterin behandelten Vergleichstieren, bei denen kaum nennenswerte Aortenveränderungen festzustellen waren, fanden sich bei den Vigantol-Cholesterintieren bereits makroskopisch sichtbare schwere Aortenveränderungen: Vorbuckelungen und runzelige Einziehungen, nicht nur im aufsteigenden Teil der Aorta, sondern auch im absteigenden Brust- und Bauchteil. In einzelnen Fällen war, entsprechend der Anordnung der menschlichen Arteriosklerose auch,

bei diesen Versuchstieren die aufsteigende Brustaorta nur unmittelbar über den Klappen verändert und die Veränderungen begannen mit dem Bogen und erreichten den stärksten Grad im absteigenden Brust- und Bauchteil der Aorta.

2. Es wurde bei einer Reihe ausgewachsener Kaninchen Vigantol und Cholesterin gleichzeitig verabreicht. Hier fielen neben den schweren Aortenveränderungen vor allem die ausgedehnten Nierenveränderungen auf, und zwar kam es außer zu Kalk- und Fettinfarkt zu schweren Wandverdickungen der mittleren und kleineren Arterienäste mit Lipoidablagerungen in der inneren Media. Die Rinde erschien stark verschmälert, an einzelnen Stellen war es zu oberflächlichen Narben gekommen. Neben diesen Nierenveränderungen waren auch zuweilen die Kranzschlagadern an dem Krankheitsvorgang beteiligt. Hier finden sich in den größeren und mittleren Ästen besonders der linken Kammer dicke, das Lumen fast völlig verschließende Intimapolster mit ausgedehnten Lipoidablagerungen bis tief in die Media. Ähnliche Bilder sind vom *Anitschkowschen* Institut bei sehr langandauernden Cholesterinfütterungen beschrieben worden, zeigten sich bei unseren Versuchen aber nie bei den angewandten Cholesterinmengen und der von uns angewendeten Versuchszeit bei reiner Cholesterinfütterung.

Von dieser Versuchsanordnung ausgehend sollte geprüft werden, welche Cholesterin-Vigantolvergesellschaftung die stärkste Wirkung auf das Gefäßsystem ausübt. Dabei ist neben der Größe der verabfolgten Substanzmengen die günstigste zeitliche Kombination und die individuelle Reaktion des Versuchstiers zu berücksichtigen.

Absichtlich wurden in meinen Versuchen weder massige Vigantolmengen verabfolgt, die zu einer rasch zum Tode führenden Vigantolkrankheit Veranlassung geben konnten, noch wurden so große Cholesterinmengen gegeben, daß durch die Cholesteringaben allein schon Atheromatosen bei den Tieren erzeugbar waren. Entstehen bei so kleinen Dosen von Vigantol und Cholesterin Gefäßerkrankungen, so erscheint der Rückschluß berechtigt, daß die Verbindung der beiden verabfolgten Stoffe zu einer Verstärkung ihrer gefäßschädigenden Wirkung geführt hat.

Die Frage nach der günstigsten zeitlichen Kombination wäre naturgemäß am besten durch große Versuchsreihen zu klären, bei denen systematisch die Wirkung bestimmter Vigantolgaben auf eine bestimmte Cholesterinfütterung in allen möglichen zeitlichen Verschiebungen zueinander geprüft würde. Im Rahmen der beabsichtigten Versuche ließ sich eine solche systematische Prüfung mit Rücksicht auf die hohen Tierkosten nicht durchführen. Es ist deshalb in kleineren Reihen nur die gegenseitige Wirkung der beiden Stoffe bei gleichzeitiger Verabfolgung wie bei verschiedenen, willkürlich gewählten Zeitabständen geprüft worden.

Ebensowenig ließ sich eine systematische Prüfung verschiedener individueller Reaktion des Versuchstiers durchführen, sondern es wurden nur vergleichsweise Untersuchungen an wachsenden und ausgewachsenen Kaninchen vorgenommen. Fütterungsversuche bei Katzen, Hunden und Ratten zeigen außerdem noch, daß für die Vigantol-Cholesterinversuche die gleichen artspezifischen Unterschiede bestehen wie bei früheren Vigantolversuchen (*Schmidtman, Kraitmair, Moll u. a.*) (s. Tabelle).

Der Übersicht halber sind die Ergebnisse der Versuche in Tabellenform angeordnet.

Es wird in der Tabelle außer den verabfolgten Vigantolcholesteringaben die Versuchszeit vermerkt und die Befunde am Gefäßsystem in drei Rubriken eingeordnet. In der ersten Rubrik werden die Aortenveränderungen (A) verzeichnet, in der zweiten die der Herzkranzschlagadern (H), in der dritten die der Nierenarterien (N). Es bedeutet 0 = keine Veränderungen, (+) = geringfügige Veränderungen, die meist in einer saumartigen Lipoidablagerung der Intima und inneren Media bestehen bei gleichzeitiger Auflockerung der Mediastruktur, + bedeutet eine ausgesprochene Lipoidablagerung und Verkalkung der inneren Media mit buckeligen Vorwölbungen in das Lumen, ++ = hochgradige Verkalkung und Lipoidablagerung, +++ = eine nahezu die ganze Gefäßwand betreffende Veränderung.

Bei der Aufstellung sind nur die Befunde der Kranz- und Nierenschlagadern als der wichtigsten Arterien des peripheren Kreislaufs aufgeführt. Es ist daraus aber nicht der Schluß zu ziehen, daß die nicht erwähnten Gefäße keine Veränderungen aufgewiesen haben, sondern es erschien zu weitläufig, ausgedehntere Untersuchungen an weiteren peripheren Arterien zu machen.

In den beiden ersten Versuchsreihen erhalten ausgewachsene Kaninchen zu gleicher Zeit Vigantol und Cholesterin, allerdings werden die Vigantolgaben frühzeitiger abgesetzt als die Cholesteringaben. Bei der ersten Reihe werden die Tiere unmittelbar nach Abschluß der Cholesterinfütterung getötet, bei der zweiten Versuchsreihe bleiben die Tiere noch verschieden lange Zeit am Leben.

Die erste Versuchsreihe umfaßt vier Versuchs- und zwei Vergleichstiere. Von den Kontrolltieren erhält das erste wohl Vigantol, aber kein Cholesterin, das zweite Cholesterin, aber kein Vigantol. — Die tägliche Vigantolgabe dieser Versuchstiere beträgt 5 Tropfen des nicht standardisierten 1% igen Vigantols, also 2 mg bestrahlten Ergosterins. Von den Versuchstieren erhält das erste während 7 Tagen, das zweite während 10 Tagen, die oben angegebene Vigantolmenge das dritte Versuchstier starb am 13. Versuchstag, das vierte erhielt $45 \times$ Vigantol. Allen Tieren wurde während 70 Tagen täglich 0,02 Cholesterin in Öl verabfolgt.

Die Versuchstiere wurden am 70. Tag getötet. (Ein Versuchstier war am 13. Versuchstag gestorben.)

Während die beiden Vergleichstiere keinerlei Veränderungen der Aorta oder der peripheren Arterien aufweisen, zeigen sich bei zwei Versuchstieren Aortenveränderungen. Am ausgesprochensten sind diese Veränderungen bei dem letzten Kaninchen Nr. 615, welches die höchsten Vigantolgaben, nämlich 45×2 Tropfen erhalten hat.

Tabelle 1. A. Versuche an ausgewachsenen Kaninchen.

Versuchsreihe I.

Gleichzeitiger Beginn der Vigantol- und Cholesterindarreichung.

a) Kurze Versuchszeit.

| Kaninchen Nr. | Vigantol-gaben | Cholesterin-gaben | Gesamt-Versuchsdauer | Befunde: | | | |
|--------------------|----------------|-------------------|----------------------|----------|-----|---|--------------------|
| | | | | A | H | N | |
| 608 K ¹ | 7mal 5 Tr. | | 70 Tage | — | — | — | |
| 609 | 7 „ 5 „ | 70mal 0,02 g | 70 „ | 0 | 0 | 0 | |
| 592 K | | 70 „ 0,02 g | 70 „ | 0 | 0 | 0 | |
| 537 | 10 „ 5 „ | 70 „ 0,02 g | 70 „ | + | 0 | 0 | |
| 543 | 13 „ 5 „ | 13 „ 0,02 g | 13 „ | 0 | 0 | 0 | Gest. an Pneumonie |
| 615 | 45 „ 2 „ | 70 „ 0,02 g | 70 „ | ++ | (+) | + | |

Versuchsreihe II.

Gleichzeitiger Beginn der Vigantol- und Cholesterindarreichung; lange Versuchszeit.

| | | | | | | |
|-----|-------------|---------------|-------------------------|-----|----|-----|
| 616 | 45mal 2 Tr. | 164mal 0,02 g | 473 Tage † 22. 7. 30 | +++ | 0 | + |
| 617 | 26 „ 2 „ | 164 „ 0,02 g | 417 Tage † 22. 7. 30 | ++ | 0 | 0 |
| 618 | 28 „ 2 „ | 164 „ 0,02 g | 384 Tage † 19. 6. 30 | ++ | 0 | 0 |
| 619 | 15 „ 2 „ | 164 „ 0,02 g | 384 Tage † 19. 6. 30 | ++ | ++ | (+) |
| 620 | 15 „ 2 „ | 164 „ 0,02 g | 417 Tage † 22. 7. 30 | +++ | + | + |

Versuchsreihe III.

Beginn der Cholesteringaben nach Abschluß der Vigantoldarreichung bei verschieden langem Intervall.

| | | | | | | | |
|-----|------------|---------------------------|-------------------------|-----|-----|-----|-----------|
| 610 | 7mal 5 Tr. | 137mal 0,02 g | 538 Tage † 5. 11. 30 | +++ | 0 | + | |
| 611 | 7 „ 5 „ | 137 „ 0,02 g | 400 Tage † 19. 6. 30 | ++ | 0 | 0 | |
| 689 | 7 „ 5 „ | 137 „ 0,02 g | 261 Tage † 16. 9. 30 | + | 0 | 0 | |
| 687 | 7 „ 5 „ | 137 „ 0,02 g | 261 Tage † 16. 9. 30 | +++ | 0 | 0 | Operiert! |
| 541 | 10 „ 5 „ | 20 Tage 164mal 0,02 g | 392 Tage † 4. 6. 30 | +++ | + | 0 | |
| 637 | 50 „ 3 „ | 60 Tage 164mal 0,02 g | 440 Tage † 22. 7. 30 | +++ | ++ | (+) | |
| 638 | 21 „ 5 „ | 60 Tage 164mal 0,02 g | 425 Tage † 7. 7. 30 | +++ | ++ | ++ | |
| 639 | 21 „ 5 „ | 60 Tage 164mal 0,02 g | 430 Tage † 12. 7. 30 | +++ | + | ++ | |
| 660 | 21 „ 5 „ | 60 Tage 164mal 0,02 g | 351 Tage † 24. 4. 30 | ++ | 0 | 0 | |
| 642 | 21 „ 5 „ | 60 Tage 164mal 0,02 g | 440 Tage † 22. 7. 30 | ++ | 0 | 0 | |
| 513 | 10 „ 1 „ | 400 Tage 164mal 0,02 g | 627 Tage † 17. 4. 30 | +++ | +++ | ++ | |
| 598 | 10 „ 1 „ | 400 Tage 164mal 0,02 g | 778 Tage † 16. 9. 30 | +++ | ++ | + | |
| 599 | 10 „ 1 „ | 400 Tage 164mal 0,02 g | 730 Tage † 30. 7. 30 | +++ | + | + | |

¹ K = Kontrolltier.

*B. Versuche an noch wachsenden Kaninchen.*Versuchsreihe I.
Gleichzeitiger Beginn der Vigantol- und Cholesterindarreichung.

| Kaninchen Nr. | Vigantolgaben | Cholesteringaben | Gesamt-Versuchsdauer | Befunde: | | | |
|---------------|---------------|------------------|-------------------------|----------|-----|---|-----------|
| | | | | A | H | N | |
| 677 K | | 135mal 0,01 g | 236 Tage † 16. 7. 30 | 0 | 0 | 0 | |
| 678 | 10mal 5 Tr. | 135 „ 0,01 g | 274 Tage † 20. 9. 30 | + | (+) | 0 | |
| 679 | 10 „ 5 „ | 135 „ 0,01 g | 274 Tage † 20. 9. 30 | + | 0 | 0 | |
| 680 | 10 „ 5 „ | 135 „ 0,01 g | 255 Tage † 1. 9. 30 | + | 0 | 0 | |
| 681 | 10 „ 5 „ | 135 „ 0,01 g | 236 Tage † 16. 7. 30 | + | 0 | 0 | |
| 682 | 10 „ 5 „ | 135 „ 0,01 g | 266 Tage † 15. 8. 30 | (+) | 0 | 0 | |
| 683 | 10 „ 5 „ | 72 „ 0,01 | 266 Tage † 15. 8. 30 | (+) | 0 | 0 | Operiert! |
| 684 | 10 „ 5 „ | 135 „ 0,01 g | 236 Tage † 16. 7. 30 | (+) | 0 | 0 | |
| 685 | 10 „ 5 „ | 135 „ 0,01 g | 236 Tage † 16. 7. 30 | + | 0 | 0 | |
| 686 K | | 135 „ 0,01 g | 255 Tage † 1. 9. 30 | 0 | 0 | 0 | |

Versuchsreihe II.

Beginn der Cholesteringaben nach Abschluß der Vigantoldarreichung.
Nach langem Intervall.

| | | | | | | |
|------|-------------|---------------|-------------|-----|----|-----|
| 1198 | 10mal 1 Tr. | 328 Tage | 717 Tage | +++ | + | 0 |
| | | 111mal 0,01 g | † 15. 7. 30 | | | |
| 1403 | 10 „ 1 „ | 328 Tage | 196 Tage | ++ | ++ | + |
| | | 111mal 0,01 g | † 10. 2. 30 | | | |
| 420 | 10 „ 1 „ | 328 Tage | 216 Tage | +++ | + | (+) |
| | | 111mal 0,01 g | † 2. 3. 30 | | | |

Bei diesem Tier finden sich in der Aorta ausgedehnte Kalkplatten. Die Media ist weitgehend zerstört, elastische Fasern zerrissen. In der Grundsubstanz auch zwischen den Kalkspangen ausgesprochene Lipoidinfiltration, das Lipoid liegt in der gequollenen Grundsubstanz und in den Kalkspangen angelagerten Zellen.

Kranzarterien vielleicht etwas verdickt, aber ohne Lipoidablagerung oder Verkalkung.

In den größeren Nierenarterienästen Mediaverdickung und vereinzelt auch polsterartige Vorwölbung in das Gefäßlumen, diese Polster lipoidhaltig.

Bei diesem Kaninchen stehen im Vordergrund die typischen Vigantolveränderungen der Aorta. In die veränderten Teile hinein ist es außerdem zu einer Lipoidablagerung gekommen. Mit Rücksicht auf dieses Versuchsergebnis wurden in den weiteren Versuchen stets geringere Vigantolmengen verabreicht.

Im Gegensatz zu dem beschriebenen Tier finden sich bei dem zweiten Tier der ersten Reihe, welches Veränderungen aufweist, keine so

Tabelle 2. Versuche an Ratten.

| Ratte Nr. | Ver- suchs- dauer Tage | Behandlung | Aorta | | | Herz | | Nieren- | | Lungen- | |
|--------------|---------------------------------|----------------------------|-------|--------|--------------------------|-------------------|---------------------------------------|----------------|----------------|---------|-----|
| | | | Kalk | Lipoid | Wand- verdik- kung | Kr. Ar- terien | Mus- keln Lipoidablage- rung | arterien | | K | F |
| | | | | | | | | K ¹ | F ² | | |
| 400 | 278 | L. ³ Chol.-Vig. | — | (+) | + | (+) | (+) | — | — | — | — |
| 401 | 278 | L. „ | — | + | + | (+) | (+) | — | — | — | — |
| 402 | 278 | L. „ | — | (+) | — | (+) | — | — | — | — | — |
| 403 | 278 | L. „ | — | — | — | (+) | — | — | — | — | — |
| 404 | 278 | L. „ | — | — | + | (+) | — | — | — | — | — |
| 405 | 278 | St. „ | — | (+) | (+) | — | + | — | + | — | — |
| 406 | 278 | St. „ | — | — | (+) | — | + | — | — | — | — |
| 407 | 51 | St. Chol.-Vig. | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 408 | 34 | St. „ | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 409 | 220 | St. „ | — | (+) | — | — | — | — | — | — | — |
| 410 | 244 | St. „ | — | (+) | — | — | (+) | — | — | — | — |
| 411 | 244 | St. „ | — | — | + | (+) | — | — | + | — | — |
| 412 | 244 | St. „ | — | (+) | — | — | — | — | — | — | — |
| 413 | 244 | St. „ | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 414 | 244 | St. „ | — | + | — | — | — | — | — | — | — |
| 415 | 244 | St. „ | — | — | — | (+) | (+) | — | — | — | — |
| 416 | 244 | St. „ | — | — | (+) | — | — | — | — | — | — |
| 417 | 34 | L. Chol.-Vig. | — | + | + | (+) | — | — | (+) | — | — |
| 418 | 51 | L. „ | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 419 | 184 | L. „ | — | + | — | (+) | — | — | (+) | — | — |
| 420 | 215 | L. „ | — | + | + | Kalk! | — | — | — | — | — |
| 421 | 244 | L. „ | — | + | ++ | ++ | ++ | — | — | — | — |
| 422 | 244 | L. „ | — | + | (+) | ++ | ++ | — | + | — | — |
| 423 | 244 | L. „ | — | + | + | + | + | — | + | — | (+) |
| 424 | 244 | L. „ | + | + | + | + | + | — | — | — | — |
| 425 | 244 | L. „ | — | + | + | + | + | — | — | — | — |
| 426 | 244 | L. „ | — | + | (+) | (+) | — | — | + | — | + |
| 427 | 91 | L. Adr.-Chol. | — | + | + | (+) | — | — | — | + | — |
| 428 | 83 | St. „ | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 429 | 141 | L. „ | — | + | — | + | + | — | — | — | — |
| 430 | 192 | L. „ | + | + | + | + | + | — | — | — | — |
| 431 | 210 | L. „ | — | (+) | — | ++ | + | — | — | — | — |
| 432 | 244 | St. „ | — | — | + | — | + | — | — | — | — |
| 433 | 12 | St. „ | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 434 | 17 | St. „ | — | + | + | — | — | — | — | — | — |
| 435 | 244 | St. „ | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 436 | 244 | L. „ | (+) | — | (+) | (+) | + | — | — | — | — |
| 437 | 143 | St. Eph.-Chol. | — | (+) | — | — | — | — | — | — | — |
| 438 | 160 | St. „ | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 439 | 239 | L. „ | — | (+) | — | (+) | — | — | — | — | — |
| 440 | 240 | L. „ | — | + | + | (+) | + | — | — | — | — |
| 441 | 240 | St. „ | — | — | (+) | — | (+) | — | — | — | — |
| 442 | 240 | St. „ | — | — | — | — | — | — | + | — | — |
| 443 | 244 | St. „ | — | — | — | — | — | — | — | — | (+) |
| 444 | 244 | St. „ | — | — | — | — | (+) | — | — | — | — |
| 445 | 244 | L. „ | — | + | (+) | (+) | ++ | — | — | ++ | — |

¹ K = Kalk in Gefäßwand.² F = Fett in Gefäßwand.³ L. = Laufratte.⁴ St. = Stallratte.

Tabelle 2. (Fortsetzung.)

| Ratte Nr. | Versuchs- dauer Tage | Behandlung | Aorta | | | Herz | | Nieren- | | Lungen- | |
|--------------|----------------------------|----------------------------|-------|--------|--------------------------|-------------------|---------------------------------------|----------------|----------------|---------|---|
| | | | Kalk | Lipoid | Wand- verdik- kung | Kr. Ar- terien | Mus- kein Lipoidablage- rung | arterien | | K | F |
| | | | | | | | | K ¹ | F ² | | |
| 446 | 344 | L. Eph.-Chol. | — | — | — | + | — | — | + | — | — |
| 447 | 40 | St. „ (Kasein) | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 448 | 122 | St. „ | — | + | (+) | Kalk! | + | — | — | ++ | — |
| 449 | 148 | St. „ | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 450 | 180 | St. „ | — | — | — | — | (+) | — | — | — | — |
| 451 | 91 | St. „ | — | — | (+) | — | — | — | — | — | — |
| 452 | 157 | St. „ | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 453 | 244 | St. „ | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 454 | 244 | St. „ | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 455 | 244 | St. „ | — | + | + | — | — | — | — | (+) | — |
| 456 | 244 | St. „ | + | + | + | Kalk! | + | — | + | ++ | — |
| 457 | 93 | L. Chol.-Vig. (Kasein) | — | + | + | + | — | — | — | — | — |
| 458 | 30 | L. „ | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 459 | 244 | L. „ | — | — | — | (+) | — | — | — | — | — |
| 460 | 244 | L. „ | + | + | + | Kalk! | + | — | — | — | — |
| 461 | 244 | St. „ | — | (+) | (+) | — | — | + | — | — | — |
| 462 | 244 | St. „ | — | (+) | (+) | Kalk! | + | — | — | — | — |
| 463 | 244 | L. „ | — | + | (+) | (+) | (+) | + | — | + | — |
| 464 | 41 | St. „ | — | — | + | — | — | — | — | — | — |
| 465 | 244 | St. „ | ++ | + | + | — | — | + | — | — | — |
| 466 | 244 | St. „ | — | — | (+) | — | + | — | — | — | — |
| 467 | 157 | St. Adr.-Chol. (Kasein) | — | + | (+) | — | — | (+) | — | — | — |
| 468 | 160 | St. „ | — | + | (+) | (+) | (+) | — | — | — | — |
| 469 | 181 | St. „ | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 470 | 192 | St. „ | — | + | + | (+) | (+) | — | — | — | — |
| 471 | 135 | St. „ | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 472 | 144 | St. „ | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 473 | 51 | St. „ | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 474 | 244 | St. „ | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 475 | 59 | St. „ | — | — | (+) | — | — | — | — | — | — |
| 476 | 244 | St. „ | — | + | — | (+) | — | — | — | — | — |

Tabelle 3. Versuche an Hunden.

| Nr. | Tage | Vigantolgaben | Cholesteringaben | Organbefund |
|-----|------|--------------------|------------------|-------------------------|
| 1 | 496 | 87mal 5 Tr. (1 Mg) | 213mal 2 g | Keine Veränderungen |
| 2 | 496 | 80 „ 10 „ | 213 „ 2 g | „ „ |
| 3 | 496 | 45 „ 10 „ | 213 „ 2 g | „ „ |
| 4 | 496 | 45 „ 10 „ | | „ „ (Vergleichshund) |

¹ K = Kalk in Gefäßwand. ² F = Fett in Gefäßwand.

hochgradigen „Vigantolveränderungen“, sondern nur eine leichte Aufquellung der Media, herdförmig mit Vorbuckelungen und Lipoidablagerung in den gequollenen Grundsubstanzabschnitten, besonders in den polsterartigen Vorwölbungen. Die peripheren Arterien sind hier noch nicht verändert.

Wichtig erscheint, daß das Kaninchen 543, welches am 13. Tag starb, keine Arterienwandveränderungen aufweist. Es scheint dieser Befund auf die Bedeutung der Entwicklungszeit für die Schlagaderveränderungen hinzuweisen.

Dem entspricht auch das Versuchsergebnis der zweiten Reihe.

Diese umfaßt fünf ausgewachsene Kaninchen, die um stärkere Vigantolveränderungen zu vermeiden, eine Tagesgabe von zwei Tropfen einer 1% igen Vigantollösung erhielten und eine tägliche Gabe von 0,02 Cholesterin während 164 Tagen. Von den Tieren erhielten zwei während 15 Tagen Vigantol, zwei während 28 Tagen Vigantol und das letzte während 45 Tagen Vigantol. Die Tiere blieben auch nach Abschluß der Cholesteringaben noch monatelang am Leben, so daß eine Gesamtversuchszeit für jedes Tier von mehr als einem Jahr herauskommt. Die Tiere zeigen während dieser Versuchszeit zunächst keinerlei Krankheitserscheinungen; nach einem Jahr nehmen sie etwas an Gewicht ab und das Fell wird struppig.

Bei allen Tieren in dieser Reihe finden sich schwere Veränderungen der Aortenwand, Lipoidablagerungen und ausgedehnte Mediaveränderungen. Bei den Mediaveränderungen treten die Verkalkungen auffallend in den Hintergrund. Bei Kaninchen 617 und 618 finden sich an den Stellen, an welchen sonst bei Vigantolkaninchen Kalkablagerungen gefunden wurden, unschriebene Narben, bei Kaninchen 619 und 620 Kalk in feinsten Form in den innersten Mediabezirken an den Stellen, an welchen es zu einer besonders hochgradigen Lipoidablagerung gekommen ist. Nur bei Kaninchen 616, welches die größte Vigantolmenge erhalten hatte, besteht eine ausgedehnte bandartige Verkalkung. Die Auflockerung der inneren Media der Aorta reicht bei allen Tieren dieser Reihe mindestens bis zur halben Wanddicke, vielfach nimmt die Veränderung mehr als zwei Drittel der Wand ein. In den aufgelockerten Partien ist es zu den oft beschriebenen Grundsubstanzverquellungen, Zerreißen elastischer Fasern und Zellkernvermehrung gekommen, außerdem findet sich in diesen Bezirken eine starke Lipoidinfiltration. Das Lipoid ist sowohl in der Grundsubstanz wie auch in spindelförmigen Zellen abgelagert. Es entstehen auf diese Weise Bilder, die schweren Atheromatosen des Menschen gleichen (Abb. I).

Man könnte zwei Möglichkeiten der gegenseitigen Beeinflussung des Vigantols und Cholesterins in Betracht ziehen:

1. Die Aufsaugung des Cholesterins könnte durch die gleichzeitige Gabe von Vigantol beeinflußt werden und auf diese Weise Ablagerungen

von Lipoid in der Gefäßwand bereits bei viel geringeren Gaben auftreten wie bei alleiniger Gabe von Cholesterin.

2. Die durch das Vigantol gesetzten Gefäßwandveränderungen könnten zu einer Erhöhung der Aufnahmefähigkeit des Gefäßgewebes gegenüber dem Cholesterin führen.

Die Tatsache, daß in den beiden ersten Versuchsreihen erst nach einer bestimmten Entwicklungszeit die Arterienveränderungen zu beobachten sind, scheint für die zweite Art der Erklärungsmöglichkeiten zu sprechen. Nur bei solchen Tieren finden sich schwere Atheromatosen,

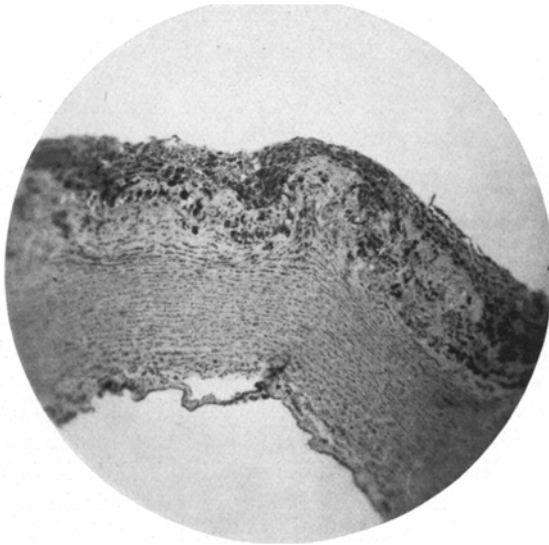


Abb. 1. Schwere Atheromatose der Aorta. Kan. 620.

bei denen gleichzeitig zum mindesten eine Auflockerung der Mediastruktur vorhanden ist.

Viel deutlicher als aus den beiden geschilderten Versuchsreihen geht dies aus den folgenden hervor, bei welchen die Cholesterinbehandlung erst nach der Vigantolbehandlung begonnen wurde. Der Zeitraum zwischen Vigantolbehandlung und Cholesteringaben war bei den verschiedenen Versuchstieren ein verschiedener, bei zwei Tieren wurde das Cholesterin unmittelbar im Anschluß an die Vigantolbehandlung gegeben, es folgen bei den weiteren Tieren Zwischenräume von 14 bis zu 400 Tagen. Die Vigantolgaben sind bei diesen Tieren noch geringfügiger als bei den beiden ersten Reihen, da die 1%ige Vigantollösung nicht mehr käuflich war und daher die Versuche mit der standardisierten Vigantollösung haben vorgenommen werden müssen. Von der standardisierten Lösung erhielten Kaninchen 610 und 611 an sieben aufeinander folgenden

Tagen je 5 Tropfen; die gleiche Menge erhält Kaninchen 689; Kaninchen 511 erhielt an 10 Tagen je 5 Tropfen Vigantol, vier weitere Kaninchen, nämlich Kaninchen 638, Kaninchen 639, Kaninchen 640 und Kaninchen 642 während 3 Wochen täglich 5 Tropfen, ein Kaninchen, nämlich Kaninchen 637 noch längere Zeit Vigantol, allerdings die kleinere Menge von 3 Tropfen täglich während 50 Tagen. Zu diesen Versuchstieren kommen noch drei Tiere, die 1 Jahr vor diesen Versuchen 10 mal 1 Tropfen 1%igen Vigantols erhalten hatten, das würde also ungefähr 10 mal 5 Tropfen standardisierten Vigantols entsprechen.

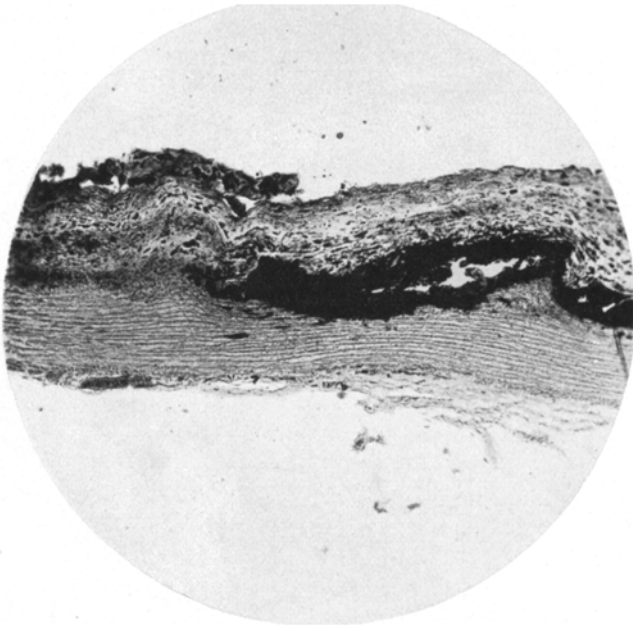


Abb. 2. Kan. 513. Aorta. Schwere atheromatöse Veränderungen der inneren Media und Intima, ausgedehnte Kalkplattenbildung.

Die Cholesteringaben betrugen bei den ersten Versuchstieren 137 mal 0,02 g, bei den übrigen Versuchstieren $164 \times 0,02$ g. Nach Abschluß der Cholesterinbehandlung blieben die Tiere verschieden lange Zeit am Leben, es wurde kein Tier kürzer als 6 Monate im Versuch belassen. Einzelne Tiere zeigten kurz vor ihrem Tode Krankheitserscheinungen: Abmagerung, rauhes Fell und zunehmender Kräfteschwund. Beim Auftreten dieser Erscheinungen wurden die Tiere getötet; Kaninchen 589 starb mit den gleichen Krankheitserscheinungen spontan.

Die Befunde bei sämtlichen Tieren dieser Reihe stimmen in weitgehendem Maße miteinander überein. Alle zeigen schwerste Aortenveränderungen: zahlreiche buckelige Vorwölbungen mit schwerster Lipoidablagerung, Verkalkung in Form feinen Kalkstaubs in den

verfetteten Teilen sowie auch in Form von Platten in den tieferen Mediabezirken (Abb. 2). Außer der Aorta sind an dem Krankheitsprozeß in vielen Fällen die peripheren Arterien beteiligt, besonders eindrucksvoll sind die Bilder der erkrankten Kranzarterienäste. An der Innenfläche ihrer größeren und kleineren Äste, finden sich dicke Polster, die förmlich vollgestopft mit Lipoidtröpfchen sind und zuweilen das Lumen völlig verlegen (Abb. 3). In einzelnen Fällen ist neben der Wandverdickung, der Auflockerung der Struktur und der Lipoidablagerung noch feinkörnige Verkalkung oder auch Kalkablagerung in Form feiner Spangen

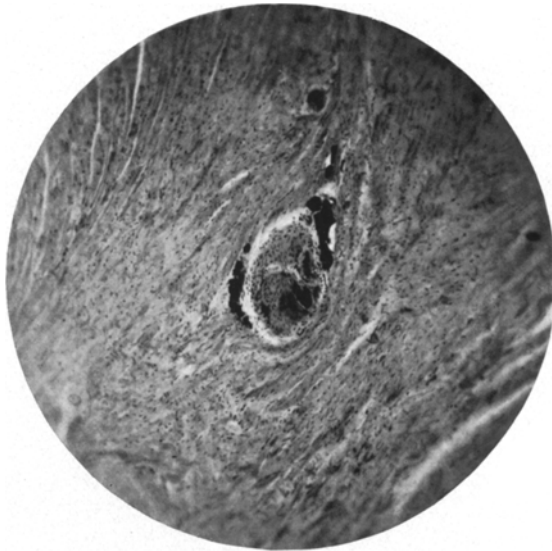


Abb. 3. Kan. 541. Atheromatose eines kleinen Kranzschlagaderastes mit nahezu völligem Verschuß. Schwielen der Herzmuskulatur.

nachweisbar. Nicht ganz so hochgradig sind im allgemeinen die Veränderungen in den Nierenarterien, bei denen die Polsterbildung weniger ausgesprochen ist, häufiger aber spangenförmige Kalkablagerungen festzustellen sind. Außer den Arterienveränderungen finden sich in den Nieren Kalk- und Fettinfarkte.

Wenn auch die Befunde weitgehend miteinander übereinstimmen, so ist doch hervorzuheben, daß die hochgradigsten Veränderungen sich bei den Tieren finden, bei denen die Zwischenzeit zwischen Vigantolbehandlung und Cholesteringaben am größten ist.

Diese Tatsache spricht für die gemachte Annahme, daß das Vigantol durch die Schädigung der Gefäßwand zu einer erhöhten Cholesterinablagerung führt. Wissen wir doch aus den Untersuchungen von *Schmidtmann* und *Schiff*, daß sich die Schädigungen durch kleine Mengen Vigantol in der Gefäßwand weiterentwickeln und nach Monaten noch

eine schwere Gefäßerkrankung nach sich ziehen können. Es wäre die Frage aufzuwerfen, läßt sich ein Zeitraum bestimmen, in welchem diese Weiterentwicklung völlig abgeklungen ist? Des weiteren wird die Frage zu erörtern sein, ob es kleine belanglose Vigantolgaben gibt, bei denen eine Schädigung der Gefäßwand, die eine Sensibilisierung für die spätere Cholesterindarreicherung darstellt, sich vermeiden läßt.

Beide Fragen kann ich an Hand der vorliegenden Versuche nicht endgültig beantworten. Immerhin ist es bemerkenswert, daß bei unseren Versuchstieren gerade der längste Zwischenraum zwischen Vigantol- und Cholesterinbehandlung die günstigste Versuchsanordnung darstellt und es hier zu den schwersten Veränderungen kommt. Ebenso wenig läßt sich eine unwirksame Vigantolgabe in den Versuchen beobachten, vorausgesetzt, daß die Tiere während der für die Vigantolveränderungen notwendigen Entwicklungszeit am Leben bleiben.

Die bisherigen Versuchsreihen haben also zu dem Ergebnis geführt, daß die durch das Vigantol veränderte Gefäßwand gegenüber dem Cholesterin weniger widerstandsfähig ist und auf diese Weise es zu den ausgedehnten und tiefgehenden Lipoiddurchtränkungen auch bei Verfütterung verhältnismäßig kleiner Mengen von Cholesterin kommt. Der Grad der Vigantolveränderung der Gefäßwand zur Zeit der Cholesterinfütterung ist ausschlaggebend für die Schwere des Vigantol-Cholesteringefäßschadens. So ist es zu erklären, daß bei gleichzeitiger Verabfolgung von Vigantol und Cholesterin und frühzeitiger Tötung der Tiere ein wesentlicher Befund noch nicht zu erheben ist, während schwere Veränderungen eintreten auch bei geringeren Vigantolgaben, wenn ein längerer Zwischenraum zwischen Vigantol- und Cholesterinverabreichung liegt und sich während dieses Zeitraums die Vigantolveränderungen ausbilden können.

Auch die Versuche an wachsenden Tieren zeigen, daß diese Anschauung zu Recht besteht. Es ist bekannt aus den Untersuchungen von *Schmidt-mann*, daß bei jungen Tieren die durch Vigantol hervorgerufenen Gefäßwandveränderungen sehr viel geringfügigere sind als bei ausgewachsenen Tieren, welche die gleiche Menge Vigantol erhalten haben. Es ist daher bei wachsenden Tieren ebenfalls eine geringere Wirksamkeit der Vigantol-Cholesteringaben zu erwarten. Dieses Verhalten zeigen nun die Tiere der nächsten Versuchsreihe.

Hier handelt es sich um nicht ausgewachsene Kaninchen, welche während 10 Tagen täglich 5 Tropfen standardisierten Vigantols erhielten. Zu gleicher Zeit bekamen die Tiere täglich 0,01 g Cholesterin. Die Cholesterinbehandlung erstreckt sich über 135 Tage. Nach Abschluß der Cholesterinbehandlung bleiben die Tiere verschieden lange Zeit am Leben. Die Reihe umfaßt 8 Versuchs- und 2 Vergleichstiere. Diese beiden erhielten nur die Cholesteringaben, aber kein Vigantol und zeigten keinerlei Veränderung bei Abschluß des Versuchs. Die Cholesterin-Vigantoltiere

zeigten durchweg Aortenveränderungen, allerdings meist geringfügiger Natur (Abb. 4 u. 5). Diese Veränderungen stehen in einem gewissen Zusammenhang mit der Versuchsdauer, sie sind am stärksten bei den Tieren, die am längsten im Versuch waren. Eine scheinbare Ausnahme macht nur Kaninchen 683, welches schon nach einer kurzen Versuchsdauer hochgradige Schädigungen zeigte. Doch waren an diesem Tier noch besondere Eingriffe vorgenommen worden, auf welche später zurückgekommen wird.

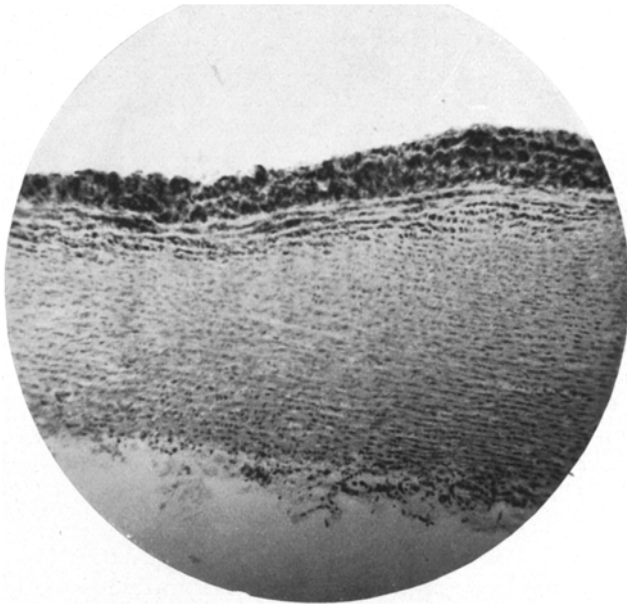


Abb. 4. Kan. 685. Vigantolcholesterinfütterung, wachsendes Tier. Aorta. Hämatoxylin-Sudanfärbung. Auflockerung der inneren Media mit deutlicher Lipoidinfiltration.

Die peripheren Arterien zeigen (auch wieder mit Ausnahme des Kaninchens 683) keine Veränderungen.

Sind bei diesen Tieren die Veränderungen nur geringfügig, so können sie auch bei wachsenden Tieren, die in frühester Jugend mit Vigantol behandelt wurden, sehr ausgedehnte werden, wenn genügend Zeit zwischen der Vigantol- und Cholesterindarreichung liegt. So entwickeln sich bei Kaninchen 198, bei Kaninchen 1403 und 420, welche im Alter von einigen Wochen während 7 Tagen 5 Tropfen Vigantol erhalten hatten, schwere Gefäßveränderungen im Anschluß an eine Cholesterinbehandlung, welche mehrere Monate nach Aussetzen des Vigantols begonnen wurde.

Übereinstimmend mit diesen Befunden läßt sich eine Erhöhung der Cholesterinsensibilität durch Vigantol nur bei den Tierarten erzielen, bei

denen kleine chronische Vigantolgaben Gefäßwandveränderungen hervorrufen. So entstehen, worauf später noch eingegangen wird, Cholesteatosen bei den Ratten durch die Vigantol-Cholesterinkombination (Abb. 6), während auch langdauernde Vigantol-Cholesterinfütterungen beim Hund nicht zu einer Atheromatose der Aorta führen.

Da die hier beschriebenen Versuchsreihen nur verhältnismäßig kleine sind, wird natürlich die Frage aufgeworfen werden müssen, ob es sich nicht um Spontanveränderungen handelt. Die völlige Übereinstimmung

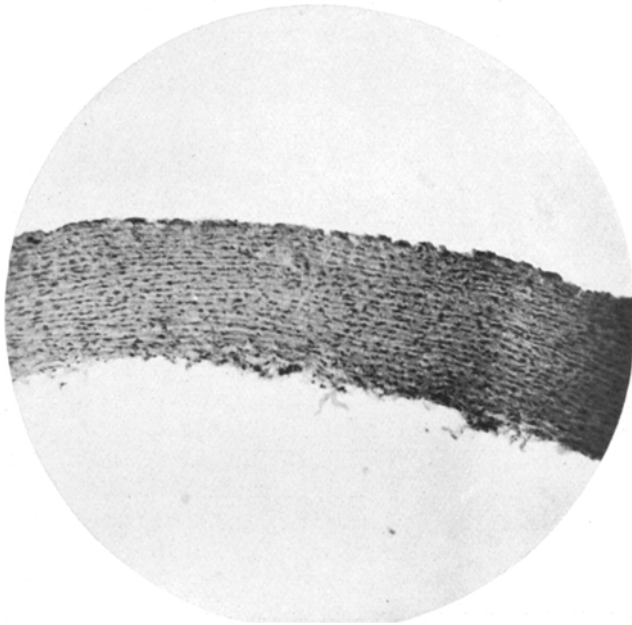


Abb. 5. Kan. 686. Vergleichstier. Aorta. Hämatoxylin-Sudanfärbung. Nur in einzelnen Intimazellen findet sich eine Lipoidablagerung.

zwischen den hier gemachten Beobachtungen mit dem, was über die Vigantolwirksamkeit bekannt ist, das Fehlen der Veränderungen bei allen Vergleichstieren, erlaubt den sicheren Rückschluß, daß es sich hier um experimentell hervorgerufene Veränderungen handelt.

Im übrigen ist es keine einzig dastehende Tatsache, daß die Cholesterinwirkung auf die geschädigte Arterienwand eine stärkere ist als auf die ungeschädigte, geben doch *Wacker* und *Hueck* im Jahre 1914 bereits an, daß bei gleichzeitigen Adrenalingaben die Cholesterinatheromatose bei Kaninchen einen rascheren Verlauf nimmt als ohne Verwendung derartiger gefäßschädigender Mittel.

Auch ich konnte in Paralleluntersuchungen an Ratten nachweisen, daß die für das Cholesterin sensibilisierende Wirkung des Vigantols

keine nur für das Vigantol charakteristische Eigenschaft ist. Bei gleichzeitigen Gaben von Adrenalin oder Ephetonin und Cholesterin kommt es ebenfalls zu einer feinen Lipoidablagerung in der Intima und innersten Media der Aorta. Ratten wurden als besonders geeignet für solche Versuche deshalb gewählt, weil bekanntermaßen die alleinige Fütterung von geringen Cholesterinmengen bei Ratten zu keiner Lipoidablagerung führt. Vergleicht man die Ephetonin-, Vigantol- und Adrenalinserien

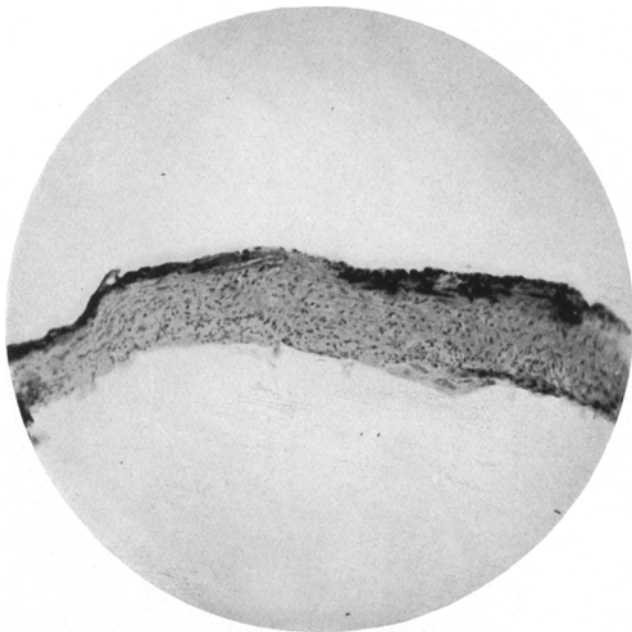


Abb. 6. Vig. Ratte 465. Cholesterin-Vigantolfütterung. Versuchsdauer 244 Tage. Aorta. Hämatoxylin-Sudan. Atherosklerose der Intima und inneren Media.

miteinander, so sieht man allerdings, daß die Veränderungen bei den Vigantoltieren am ausgesprochensten sind. Vor allem treten bei den Adrenalin- und Ephetoninversuchstieren nicht die bei den Vigantolversuchstieren mitunter beobachteten Veränderungen der peripheren Arterien auf.

Das beobachtete gelegentliche Auftreten von atheromatösen Veränderungen in peripheren Arterien bei verschiedenen Versuchstieren (sowohl Ratten wie auch Kaninchen), ohne daß eine Gesetzmäßigkeit der Befunde festzustellen war, ließ den Wunsch entstehen, nach den Bedingungen zu suchen, die die Entwicklung von Atheromatosen in bestimmten Gefäßgebieten begünstigen.

Zunächst wurde in einigen Versuchen geprüft, ob durch funktionelle Belastung eines bestimmten Gefäßgebietes eine stärkere oder weniger

starke Beteiligung dieses Gebietes am Krankheitsvorgang hervorgerufen werden könnte.

Zu diesem Zwecke wurde die linke Arteria carotis des oben erwähnten Kaninchens 683 am 10. 12. 1929 in einen Hautschlauch nach *van Leersum* gebracht und täglich 2 Stunden abgeklemmt. Am 10. 2. 1930 ist der Hautschlauch für die Klemme nicht mehr ohne weiteres durchgängig, die am 12. 2. versuchte Mobilisation des Hautschlauches läßt sich nicht durchführen, da sich die Haut des Schlauchs zu sehr zusammengezogen hat, das Tier wird deshalb getötet. Bei der am 12. 2. 1930 vorgenommenen Sektion (39. Tag nach Versuchsbeginn) finden sich im aufsteigenden Teil der Aorta und dem Bogen ausgedehnte Vorbuckelungen und herdförmige Wandverdickungen. Die nicht operierte Art. carotis ist zart und zeigt makroskopisch keine Veränderungen, die in den Hautschlauch verlagerte Arterie zeigt am Übergang zu dem Hautschlauch eine sackartige Ausbuchtung und ist peripher von der Abklemmstelle stark verkalkt, so daß ein Lumen kaum mehr zu sondieren ist. Die Nieren zeigten keine makroskopischen Veränderungen.

Die histologische Untersuchung der Aorta und peripheren Arterien ergab folgenden Befund:

Aorta: In der Media breites Band verkalkter Fasern mit dazwischen liegender feinkörnig verkalkter Grundsubstanz. An einzelnen Stellen Verkalkung einzelner elastischer Fasern, dazwischen Granulationsgewebe. Zahlreiche dicke Intimapolster mit Cholesterinablagerung auch in den tieferen Teilen bis weit in die Media hinein. Mediastruktur stark aufgelockert, herdweise Querstellung der Kerne (Abb. 7).

Rechte A. carotis: Keine Media- oder Intimaveränderungen.

Linke A. carotis oberhalb der Abklemmstelle: Geringe Intima- und Mediaverdickung mit geringfügiger Ablagerung von Lipoid in Intimazellen.

Rechte A. carotis unterhalb der Abklemmstelle: Mächtige Wandverdickung mit starker Lipoidablagerung und starker Verengerung des Gefäßlumens.

Kranz- und Nierenarterien zeigen keine wesentlichen Veränderungen.

Es findet sich also bei diesem Tier, daß die Gefäßbezirke, die den experimentellen Blutdruckschwankungen oder wechselnden Füllungszuständen ausgesetzt sind, viel hochgradigere Veränderungen zeigen wie die übrigen Gefäßbezirke. Und zwar finden sich die schweren Gefäßveränderungen am ausgesprochensten hinter der Abklemmstelle und außerdem im Aortenbogen.

Mit Rücksicht auf dieses auffallende Ergebnis wird der Versuch an zwei weiteren Versuchstieren wiederholt. Bei beiden Tieren führt der Versuch zu dem gleichen Ergebnis: ebenfalls schwere Gefäßveränderungen nach sechswöchentlicher Versuchsdauer im Bereich des funktionell beanspruchten Gebiets.

Es geht aus diesen Versuchen hervor, daß durch eine wechselnde funktionelle Inanspruchnahme eines bestimmten Gefäßgebietes nicht nur die Gefäßerkrankung in diesem Gebiet, sondern auch in dem zugeordneten Aortenbezirk wesentlich verstärkt werden kann.

Was geschieht nun, wenn nicht ein einzelnes Schlagadergebiet, sondern der gesamte Kreislauf funktionell stärker beansprucht wird?

Eine experimentelle Überlastung des gesamten Kreislaufs ist bei den meisten Versuchstieren schwierig. Nach längerer Überlegung wird folgende Versuchsanordnung gewählt:

Es wird eine hölzerne Trommel mit einem Umfang von 160 cm von einem Elektromotor so bewegt, daß sie pro Minute 12 Umdrehungen

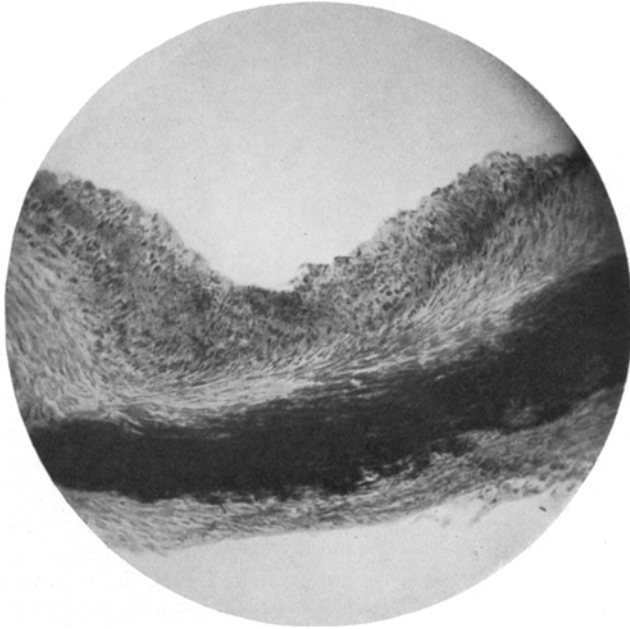


Abb. 7. Kan. 683. Aorta. Starke Verdickung der Intima und inneren Media mit starker Atheromatose. Verkalkung der Media.

macht. In diese Versuchstrommel werden die Versuchsratten gebracht und täglich 2 Stunden in der sich ständig bewegenden Trommel gelassen.

Die Schnelligkeit der Trommel ist so eingestellt, daß die Tiere ständig laufen und sich nicht, wie das bei zu schnellem Laufen vorkommt, rutschend fortbewegen. Auf diese Weise müssen die Versuchstiere mindestens einen Weg von 2304 m täglich zurücklegen, vorausgesetzt, daß sie stets geradeaus laufen. Da die meisten Tiere aber im Zickzack laufen ist die zurückgelegte Strecke noch größer als die berechnete.

Zu diesen Laufversuchen wird eine Reihe von 10 vigantolcholesterin-ernährten ausgewachsenen Ratten benutzt. Eine gleichgroße Reihe wird unter den gleichen Ernährungsbedingungen im Stall gehalten.

Außer dieser Reihe wird eine zweite Serie von fünf jungen Ratten zum Laufen genommen und zwei Vergleichsratten werden entsprechend

im Stall gehalten, auch diese Tiere erhalten eine Vigantol-Cholesterinnahrung.

Die ausgewachsenen Ratten erhalten 2 Tropfen standardisierten Vigantols und 0,2 g Cholesterin täglich pro Ratte in ihr Futter, bei den jungen Ratten wird die dreifache Vigantoldosis gegeben. Versuchsdauer bei der ersten Reihe 244 Tage, allerdings starben von den Laufratten 4 Tiere vorzeitig, und zwar Ratte 417 nach 34 Tagen, Ratte 418 nach 51 Tagen, Ratte 419 nach 184 Tagen und Ratte 420 nach 215 Tagen. Die andern Ratten wurden am 244. Tag getötet. Entsprechend den vorzeitig verstorbenen Ratten der Laufreihe wurden von der Stallserie am 51., 184., und 220. Tag ebenfalls Tiere getötet, die übrigen auch erst am 244. Versuchstag.

Die jungen Ratten zeigen bei den Versuchen keinerlei Ermüdungserscheinungen, dagegen machen die ausgewachsenen Ratten, besonders nach längerer Versuchszeit einen stark ermatteten Eindruck.

Bei der Sektion lassen sich bei den Stallratten höchstens kaum wahrnehmbare Aortenveränderungen in wenigen Fällen makroskopisch erkennen, während die Laufratten in der überwiegenden Zahl der Fälle bereits makroskopisch kleine, gelbe, vorspringende Herdchen und Wandverdickungen erkennen lassen, außerdem in einigen Fällen eine diffuse Verdickung der Arterienwand.

Der augenfälligste makroskopische Befund sind die ausgesprochenen Herzvergrößerungen der Laufratten, die durch eine Hypertrophie der Herzmuskulatur hervorgerufen werden. Der Gewichtsunterschied beträgt bis zu 0,6 g pro Herz.

Ist zwischen den Stall- und Laufratten schon makroskopisch ein gewisser, regelmäßig wiederkehrender Unterschied festzustellen, so ist histologisch der Unterschied noch stärker ausgesprochen. Bei den Laufratten finden sich nämlich histologisch durchweg schwere Kranzarterienveränderungen. Sie zeigen polsterartige Verdickungen, in welchen reichlich Lipoid abgelagert ist und die eine deutliche Verengung des Lumens der Arterienäste in vielen Fällen hervorrufen. Neben diesen Veränderungen finden sich in einigen Fällen Schwielen, schließlich zeigt die Herzmuskulatur bei den Laufratten häufiger eine Lipoidablagerung als die der im Stall gehaltenen Ratten. Die Veränderungen an den Kranzarterien entsprechen in ihrem anatomischen Aufbau durchaus den Veränderungen der menschlichen Kranzarteriosklerose.

Die im Stall gehaltenen Ratten zeigen wohl vereinzelt geringe Wandverdickungen oder auch in ganz seltenen Fällen Verkalkungen der Kranzarterienäste, mitunter auch vereinzelt Lipoidablagerung in Intimazellen, nie aber so ausgedehnte, das Lumen fast verschließende Polster, ebensowenig Schwielen.

Die Kranzschlagaderveränderungen sind am ausgesprochensten bei den Tieren, die am längsten im Versuch waren, und nur angedeutet bei den frühzeitig verstorbenen Laufratten (Abb. 8).

Nicht ganz so regelmäßig wie die beschriebenen Kranzarterienveränderungen, aber doch recht häufig finden sich ähnliche Veränderungen

der mittleren und kleineren Nierenarterienäste. Auch hier ist in polsterartigen Intimaverdickungen Lipoid abgelagert, während entsprechende Veränderungen bei den Stallratten fehlen.

Die Aorten zeigen histologisch, was nach dem makroskopischen Befund zu erwarten stand, bei den Laufratten eine stärkere Lipoidablagerung wie bei den Stallratten, während in der Kalkablagerung bei den verschiedenen Reihen kein durchgreifender Unterschied festzustellen war.

Vergleicht man den Befund bei den ausgewachsenen und jungen



Abb. 8. Vig. Ratte Nr. 422. Laufratte. Kranzarterie. Starke Atheromatose mit fast völligem Verschuß der Gefäßlichtung.

Ratten, so läßt sich auch hier feststellen, daß die Veränderungen bei den jungen Tieren wohl gleichartiger wie bei den ausgewachsenen sind, aber sich noch keine so hochgradigen Veränderungen entwickelt haben (Abb. 9).

Die gleiche Belastungsprobe wurde außer bei den beschriebenen Vigantolratten noch bei weiteren Rattenversuchsreihen durchgeführt.

Wie bereits oben erwähnt wurde, sind außer den Cholesterin-Vigantolversuchen bei den Ratten vergleichsweise Untersuchungen mit Adrenalin-Cholesterinzugaben und Ephetonincholesteringaben vorgenommen worden. Auch diese Stoffe wirken auf die Gefäßwand, und so erschienen sie geeignet, die Frage zu prüfen, ob es sich bei der Vigantolsensibilisierung der Gefäßwand auf das Cholesterin um eine spezifische Vigantoleigen-

schaft handelt. Wie oben bereits berichtet wurde, haben die Versuche ergeben, daß das Ephetonin wie das Adrenalin, allerdings in geringerem Grade wie das Vigantol, ebenfalls zu einer verstärkten Gefäßwirkung des Cholesterins führen.

Es wurden daher auch mit diesen beiden Stoffen die funktionellen Belastungsproben in ganz der gleichen Weise wie beim Vigantol-Cholesterinversuch bei Ratten durchgeführt. Die Reihen sind allerdings nur halb so groß und bestehen aus je 5 Lauf- und 5 Stallratten.



Abb. 9. Vig. Ratte Nr. 402. Laufratte. Beginnende Atheromatose der Kranzarterien bei junger Ratte.

Das Ergebnis der Versuche entspricht durchaus dem Ergebnis der Vigantol-Cholesterinversuche. Auch hier zeigen die Laufratten Herzhypertrophie, stärkere Aortenveränderungen wie die Stallratten und schließlich die charakteristischen Kranzarterienveränderungen, Polsterbildung mit Lipoidablagerung und zuweilen Verkalkung. Im Grade der Veränderungen sind allerdings Unterschiede vorhanden, die Verdickungen der Kranzarterienwand bei den Adrenalin- und Ephetonintieren sind trotz der gleichen Versuchszeit nicht so hochgradig wie bei den Vigantol-Cholesterintieren und führen in keinem Fall zu fast völliger Verlegung des Lumens. Hervorzuheben ist aber besonders bei den Ephetonintieren, daß es außer zu den Gefäßveränderungen noch zu einer eigenartigen, saumartigen Verkalkung der Epithelien der

Sammelröhren in den Nieren kommt, ein Befund, der bei den Vigantol-tieren nie gemacht wurde.

Es hat sich also aus den vergleichenden Rattenversuchen ergeben, daß die sensibilisierende Wirkung des Vigantols für den Cholesterin-gefäßwandschaden keine spezifische Wirkung des Vigantols ist, sondern jedem untersuchten Stoff eigentümlich ist, der bestimmte anatomische Mediaveränderungen hervorruft. Die Überbelastung des Kreislaufs (oder des Herzens) durch zwangsweises Laufen führt bei all diesen Versuchsratten zu einer ausgesprochenen Kranzarterienatheromatose und zu einer nicht ganz so häufig auftretenden Nierenarteriosklerose mit anschließenden Herzschielenbildungen und kleinen Narben in den Nieren.

Das Ergebnis meiner Untersuchungen möchte ich dahin zusammenfassen:

Die durch geringe Vigantolgaben hervorgerufenen Arterienveränderungen führen beim Versuchstier zu einer erhöhten Cholesterinresorptionsfähigkeit der Gefäßwand.

Es lassen sich daher durch Vigantolvorbehandlung beim Kaninchen viel ausgedehntere und schwerere Atheromatosen erzeugen wie bei reiner Cholesterinfütterung.

Die Schwere der erzeugten Gefäßerkrankung ist abhängig von dem Grad der Vigantolveränderung der Gefäßwand während der Cholesterinfütterung. Infolgedessen lassen sich die schwersten Atheromatosen erzeugen, wenn zwischen Vigantol verabfolgung und Beginn der Cholesteringaben ein längerer Zeitraum liegt.

Bei den erzeugten Atheromatosen kommt es in nicht seltenen Fällen zu einer Beteiligung des peripheren Gefäßsystems. Bei der gewöhnlichen Versuchsanordnung läßt sich eine Aussage über die Bedingungen, wann es zu einer Beteiligung des peripheren Systems an der Erkrankung kommt, nicht machen.

Es lassen sich aber bestimmte experimentelle Bedingungen schaffen, die zu einer Atheromatose umschriebener Gefäßbezirke führen:

1. Durch wechselnde funktionelle Belastung eines Gefäßgebietes kommt es bei gleichzeitigem Einwirken des Cholesterin-Vigantolschadens zu einer Lokalisation der schwersten Gefäßveränderungen in dem belasteten Gebiet.

2. Eine allgemeine Überbelastung des Kreislaufs durch zwangsweises Laufen führt bei gleichzeitiger Einwirkung des Vigantol-Cholesteringefäßschadens zu einer regelmäßig auftretenden Kranzarterienatheromatose.

Die gleiche Wirkung wie das Vigantol haben auch andere auf die Gefäßmedia wirkende Stoffe.

Schrifttum.

Schiff: Virchows Arch. 278, H. 1 (1930). — *Schmidtman*: Verh. dtsh. path. Ges. 24. Tagung, Wien. — *Wacker u. Hueck*: Münch. med. Wschr. 93, H. 6, 93 (1914).