

(Aus dem Pathologischen Institut der vereinigten Friedrichs-Universität  
Halle-Wittenberg [Direktor: Prof. Dr. J. Wätjen].)

## Über Vigantolversuche mit Behandlung von Muttertieren zur Erzielung einer Beeinträchtigung der Nachkommen.

Von

Dr. Ernst Jeckeln,  
Oberassistent des Institutes.

(Eingegangen am 22. März 1933.)

In einer 1929 erschienenen Arbeit von *Selye* wurde die Beobachtung eines eigentümlichen Mißwuchses junger Ratten mitgeteilt, deren Mütter während der letzten Woche der Schwangerschaft oder auch erst nach der Geburt der Jungen während der Säugezeit 5—10 mg Vigantol je Tier und Tag bekamen. Bei diesen jungen Ratten bestand eine Verkrümmung der Glieder, hervorgerufen durch vielfache Knochenbrüche, und *Selye* hielt es für denkbar, daß das Mittel schädigend auf die Osteoblastentätigkeit wirkte, ja er glaubte sogar in dem bestrahlten Ergosterin ein Mittel gefunden zu haben, „das uns die experimentelle Erzeugung einer Knochenkrankheit vom Typus der Osteogenesis imperfecta ermöglicht“. Die auf der Wiener Pathologentagung 1929 von *Schmidtmann* mitgeteilten Befunde scheinen denen von *Selye* nicht ganz zu entsprechen. *Schmidtmann* spricht bei Ratten, deren Mutter vom ersten Tage nach der Geburt an im Trinkwasser wenige Tropfen Vigantol erhielt, nur von Wachstumsstörungen (verschmälerte Knorpelwucherungszone). Knochenbrüchigkeit oder andere für Osteogenesis imperfecta sprechende Befunde werden von ihr nicht erwähnt. Schließlich sind noch Wachstumsstörungen bei Jungen vigantolbehandelter Ratten (täglich 5 mg bestrahlten Ergosterins) von *Collazo*, *Rubino* und *Varela* beschrieben, leider ohne jede Angabe über die mikroskopischen Veränderungen.

Nach den Mitteilungen von *Selye* lag es nun sehr nahe, die durch Vigantol erzeugbaren Veränderungen einmal näher darauf zu prüfen, ob sie tatsächlich auf einer Schädigung der Osteoblasten beruhen, denn im zutreffenden Falle müßte das Vigantol ein vortreffliches Mittel sein, um alle die vielfältigen und oft verwickelten Bilder nach Belieben zu erzielen, die uns bei der seltenen Erkrankung der menschlichen angeborenen Osteogenesis imperfecta entgegentreten. Es müßte unschwer

gelingen, alle Stadien dieser Entwicklungsstörung darzustellen und so ein vollständiges Bild der formalen Krankheitsentstehung zu erhalten. Insbesondere mußte die Untersuchung der Zähne bzw. Zahnanlagen der Nachkommen vigantolbehandelter Muttertiere reizen, denn es stand zu hoffen, daß ein Mittel mit osteoblastenschädigenden Eigenschaften auch nicht ohne Wirkung auf die Odontoblasten wäre. Die Untersuchung der Zähne schien um so wichtiger, als ja auch in den neueren Untersuchungen der menschlichen Osteogenesis imperfecta den auf Odontoblastenminderwertigkeit beruhenden Zahnveränderungen große Bedeutung beigemessen worden ist. Und schließlich ergab sich die Möglichkeit, zu prüfen, ob noch weitere Anteile des Mesenchyms in einen Zustand der Leistungsminderung geraten, was gerade im Hinblick auf die Anschauung Bauers wichtig erschien, der in der Osteogenesis imperfecta eine konstitutionelle Minderwertigkeit des gesamten Mesenchyms sah, eine Ansicht, die ich allerdings nicht für bewiesen halte.

Im Verlaufe meiner Versuche zeigte sich aber bald, daß die Erzeugung einer Osteogenesis imperfecta-ähnlichen Erkrankung keineswegs so offensichtlich gelang, wie ich das erhofft hatte. Dazu kam, daß inzwischen immer mehr Stimmen laut wurden, die von andersartigen Vigantolschädigungen berichteten, unter denen Veränderungen der Gefäße obenan standen. So mußte ich meine Fragestellung erweitern und festzustellen suchen, ob überhaupt das von mir verwendete Vigantol eine Schädigung der Jungtiere behandelter Mütter setzt und welcher Art gegebenenfalls eine solche Schädigung ist. Somit wurde auch außer Zähnen und Knochen das Gefäßsystem in den allermeisten Fällen von mir untersucht.

### Versuche.

*Versuchstiere.* Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten.

*Vigantoldarreichung.* Standardisiertes Vigantol (Vigantolöl) Merck<sup>1</sup> mit Ausnahme eines Versuches (s. unten). Das Mittel (1 ccm = 25 Tropfen = 50 klinische Einheiten = 5000 Ratteneinheiten) wurde in Olivenöl verdünnt täglich den Muttertieren mit der Pipette ins Maul gegeben. Die Tiere wurden in hellen luftigen Ställen bei normaler Stallkost gehalten.

*Kontrolle.* Unbehandelte Tiere jeder Gattung.

*Untersuchungsweg.* Knochen (zumeist Femur und Rippen), sowie Zähne in 5% Salpetersäure-Formalin nach Formalinfixierung entkalkt. Die Hartgewebe jüngerer Tiere ließen sich zum Teil, besonders nach längerer Aufbewahrung in Formalin, gut ohne besondere Entkalkung weiterverarbeiten. Einbettung: Paraffin oder Celloidin. Färbung Hämatoxylin-Eosin.

Aorta (aufsteigender Teil, Brustteil und Bauchteil). Gefrierschnitte, Hämalaun-Eosin, Sudan III-Hämalaun, Elastica-Alauncarmin.

Herzmuskel (Horizontalschnitt) Gefrierschnitte, Hämalaun-Eosin, Sudan III-Hämalaun.

<sup>1</sup> Während in der ersten Zeit der Versuche in der Apotheke gekauftes Vigantolöl benutzt wurde, stellte mir auf meine Bitte hin die Firma Merck für weitere Versuche wiederholt ölige Lösung des standardisierten Vigantols in dankenswerter Weise zur Verfügung.

## Kaninchen.

1. Versuch. T 111 (nicht untersucht).

12. 8.—19. 8. 31 4mal 10 und 4mal 20 Tropfen Vigantol.

23. 8.—25. 8. 31 täglich 10 Tropfen Vigantol.

23. 8. 31 6 Junge (T 113—118).

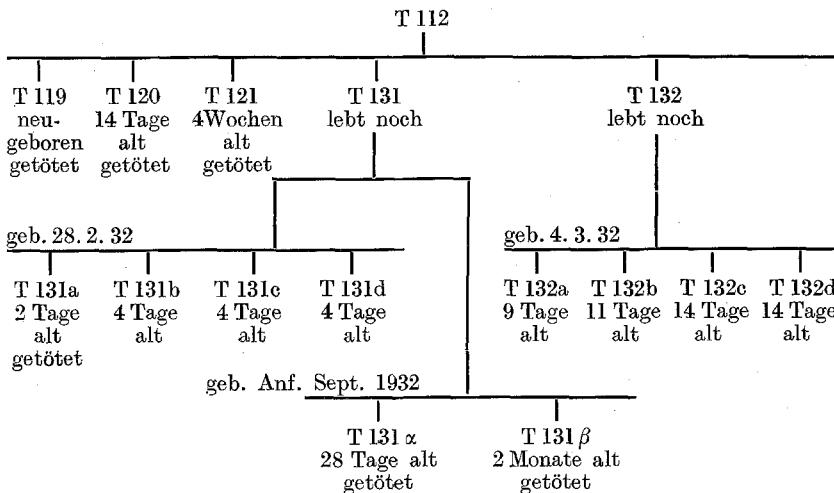
26. 8. 31 sämtliche Junge tot (kein Nestbau).

2. Versuch. T 112 (nicht untersucht).

12. 8.—19. 8. 31 4mal 10 und 4mal 20 Tropfen Vigantol.

23. 8.—23. 9. 31 täglich 10 Tropfen Vigantol.

24. 8. 31 5 Junge (T 119—121, 131, 132). Schicksal der Jungen siehe Tabelle.



## Meerschweinchen.

1. Versuch. T 100.

10. 6.—21. 6. 31 täglich 10 Tropfen Vigantol.

21. 6. 31 tot aufgefunden, 3 normal entwickelte, reife, faultote Feten in utero (T 105—107).

2. Versuch. T 102.

25. 6.—26. 8. 31 täglich 10 Tropfen Vigantol. Keine Schwangerschaft trotz mehrfacher Zulassung zum Bock.

27. 8. 31 Tier stirbt an chronischer Lungen- und Rippenfellentzündung.

3. Versuch. T 103.

25. 6. 31—28. 2. 32 täglich 10 Tropfen Vigantol.

16. 2. 32 2 normal aussehende Junge (T 103a, b).

21. 9. 32 getötet; sehr fettreich (920 g). Schicksal der Jungen: T 103a gedeiht prächtig, 19. 5. 32 (3 Monate alt) getötet; T 103b gedeiht prächtig, 21. 9. 32 (über 7 Monate alt) getötet. Gewicht 620 g.

4. Versuch. T 125.

4. 9. 31—28. 2. 32 täglich 10 Tropfen Vigantol.

28. 2. 32 2 große Junge (T 125a, b).

21. 9. 32 getötet, sehr fettreich (810 g). Schicksal der Jungen: T 125a tot in Eihäuten. T 125b entwickelt sich sehr gut, stirbt am 12. 8. 32 (4½ Monate alt) unter Lähmung der Hinterbeine. Gewicht 285 g.

### Ratten.

#### 1. Versuch. T 129.

28. 12. 31—18. 4. 32 täglich 5 Tropfen Vigantol.

16. 4. 32 mehrere Junge geworfen, ein Teil aufgefressen. T 129a lebt 2 Tage.

19. 5. 32 getötet.

#### 2. Versuch. T 130.

1. 1. —11. 5. 32 täglich 5 Tropfen Vigantol.

13. 4. 32 8 Junge von normalem Aussehen (T 130a—h). Mutter frisst 5 Junge auf.

17. 8. 32 getötet. Schicksal der Jungen: T 130a neugeboren getötet. T 130b

1 Woche alt getötet. T 130c 14. 5. 32 (1 Monat alt) gestorben.

*Versuch mit älterem Vigantol*<sup>1</sup>. Hier wurden Vigantolpastillen Merck zu 2 mg benutzt; die Ratte fraß die Pastille täglich unter den Augen des Beobachters.

T 133: 2. 5.—4. 7. 32 täglich 1 Pastille Vigantol.

4. 7. 32 7 normal aussehende Junge (T 133a—g).

13. 10. 31 getötet. Schicksal der Jungen: T 133a 18. 7. 32 (2 Wochen alt) getötet, normal aussehend. T 133b 1. 8. 32 (4 Wochen alt) getötet, normal aussehend.

T 133c 30. 8. 32 (8 Wochen alt) getötet, normal aussehend. T 133d—g 18. 10. 32 (3 $\frac{1}{2}$  Monate alt) getötet, normal aussehend.

Alle Tiere, denen nicht der Vermerk „getötet“ beigegeben ist, sind spontan gestorben. Da dies, wie ersichtlich, ein nicht unerheblicher Anteil ist, muß kurz besprochen werden, ob nicht die Tatsache des Spontantodes der Tiere schon etwas so Auffallendes ist, daß man von vornherein das Vigantol dafür anzuschuldigen muß. Dazu ist zu sagen, daß wir auch bei ganz außer Versuch befindlichen Würfen trotz sehr günstiger Stallverhältnisse mit einer nicht unerheblichen Sterblichkeit der Tiere rechnen müssen. Bei Kaninchen genügt, wie jedem Tierzüchter bekannt ist, schon ein ungenügender Nestbau der Mutter, um die Jungen in kurzer Zeit dem Tode anheimfallen zu lassen; manche Würfe wollen auch aus anderen nicht klar ersichtlichen Gründen nicht recht gedeihen und gehen allmählich ein. Bei Meerschweinchen tritt häufig Schwangerschaft sehr schwer ein und es kommt gar nicht so selten bei schwangeren Tieren vor oder während der Geburt zum Absterben der Feten. — Schließlich spielen auch interkurrente Krankheiten, meist Lungenentzündungen, eine gewisse Rolle bei den Todesfällen der Stalltiere. — Ich darf darauf hinweisen, daß von meinen Versuchen auch alle totgeborenen und spontan geendeten Tiere mikroskopisch genau untersucht wurden. Nur bei den Muttertieren T 111, 112, 131, 132 fand, wie ausdrücklich vermerkt ist, eine Untersuchung nicht statt.

### Ergebnisse und Vergleiche.

#### Zähne bzw. Zahnanlagen.

Sowohl die Zähne der behandelten Muttertiere wie die Zahnanlagen bzw. Zähne der Jungen ließen bei allen drei Tierarten keinerlei Veränderungen erkennen, die als eine Folge der Vigantolbehandlung angesehen werden könnten, geschweige denn müßten. In allen Einzelheiten verhalten sich die Zähne der Vigantoltiere und ihrer Nachkommen wie die unbehandelter Kontrolltiere. — Die normale Entwicklung und der normale Bau der Hartsubstanzen der Meerschweinchenzähne ist unlängst (1929)

<sup>1</sup> Herr Zahnarzt Dr. Sperling, Halle, hatte die Freundlichkeit, mir aus alten Beständen nichtstandardisiertes Vigantol in Pastillenform zu überlassen, wofür ich ihm sehr danke.

von *O. Walkhoff* genauer besprochen worden. Die besonderen Wachstumsverhältnisse des Nagerzahnes beanspruchen Berücksichtigung bei der Beurteilung der Folgen schädigender Einwirkungen, da sonst leicht Erscheinungen für eine Folge der Vigantolbehandlung angesehen werden könnten, die zweifellos normal sind. Es ist hier nur auf den Vorgang der „physiologischen Degeneration“ der Odontoblasten hinzuweisen, der schon frühzeitig zu einer Herabsetzung der Odontoblastentätigkeit in der Zahnspitze führt. Hierdurch kommt es zur Bildung eines unregelmäßigen, bisweilen knochenartigen Dentins, das schließlich einen großen Teil der verödeten Pulpaspitze ausfüllt. — Auch leichte Unregelmäßigkeiten der Dentinverkalkung in Form von Streifen- und Schichtenbildung sind normal; an der Grenze zwischen Dentin und dentinogener Substanz sind kugelige Kalkablagerungen nicht selten.

Untersuchungen über das Verhalten der Zahnanlagen oder Zähne von Jungen vigantolbehandelter Muttertiere sind bis jetzt noch nicht bekannt. Über die Zähne nichtrachitischer vigantolbehandelter Tiere sind nur 2 Arbeiten veröffentlicht worden. *Weinmann* untersuchte Nagezähne und Mahlzähne von 8 Ratten, denen täglich 0,5 ccm offenbar nichtstandardisierten Vigantols verabfolgt worden war. Versuchsdauer 7 Tage bis 4 Monate. An den Nagezähnen wurde eine Verringerung des Wachstums von etwa 10% gemessen. In der Pulpaa der Nagezähne fanden sich zellreiche Dentikel, das Dentin zeigte „verschiedenartige Unregelmäßigkeiten“. Breite Auflagerungen unverkalkten Zementes sowie fadenförmige Kalkinstreuungen im Periodontium wurden beobachtet. An den Mahlzähnen fand sich überverkalktes Zement mit breiter unverkalkter Auflagerung und Vereinigung zwischen Zahn und Alveole. Konkrementeinlagerungen im Aufhängeapparat des Zahnes. — *Geisel* und *Tammann* untersuchten die Zähne von 6 erwachsenen Katzen, die täglich 50, meist jedoch 200 klinische Einheiten offenbar standardisiertes Vigantol, also außerordentlich hohe Dosen, erhalten hatten. Sie fanden keine Vigantolschädigung am Zahn-Kiefersystem, weder nach der chemischen Analyse, noch nach dem Röntgenbilde, noch nach den histologischen Befunden.

#### *Knochen.*

Das untere Femurende diente als Haupt- und Vergleichspräparat, wenngleich die Untersuchung anderer Röhrenknochen nicht vernachlässigt wurde. *Auch an den Knochen wurden keinerlei Veränderungen gefunden*; sie entsprachen durchweg denen un behandelter Kontrolltiere. Bei der Untersuchung muß man sich vor Irrtümern hüten, die durch eine fehlerhafte Schnittlegung bedingt sein können. Der Schnitt muß durch die Mitte des Knochens in der Richtung der Längsachse gehen; bei schräger Schnittlage entstehen leicht ganz andere Bilder. Ich muß *Katerbau* darin zustimmen, daß von der Schnittechnik außerordentlich viel von der Brauchbarkeit der Schnitte abhängt.

Das Verhalten der Knochen ausgewachsener und wachsender vigantol-behandelter Ratten und Kaninchen ist von *Schmidtmann* 1931 dargelegt worden. Ihre Untersuchungen sind dadurch erneut in den Vordergrund getreten, daß ihre Ergebnisse durch ausgedehnte Versuche *Katerbau* in keiner Weise bestätigt wurden. *Schmidtmann* gibt an, bei wachsenden Tieren schon mit einer einmaligen Dosis standardisierten Vigantols von 5 Tropfen (= 1000 Ratteneinheiten) histologische Veränderungen an der Epiphysenlinie erzielt zu haben, die sie als charakteristische Vigantolschädigungen schildert: Markhyperämie, Eindringen von Capillaren in den Säulenknorpel, starke Verschmälerung der Knorpelwucherungszone, Verkalkung der Grundsubstanz des Säulenknorpels, Quellung der Grundsubstanz des ruhenden Knorpels mit unregelmäßiger Lagerung der Knorpelzellen. „Die Knochenbälkchen sind zahlreicher, plumper und stärker verkalkt.“ Demgegenüber fand *Katerbau* die Knochen wachsender Ratten, die lange Zeit hindurch 1500 Ratteneinheiten standardisierten Vigantols erhielten, völlig normal. Weiterhin fand *Katerbau* auch die Knochen von 45 in Zeitabständen getöteten Jungen derartig behandelter Ratten makroskopisch und mikroskopisch ohne pathologische Veränderungen, worin ich wohl eine Bestätigung meiner eigenen Ergebnisse sehen darf.

Während *Schmidtmann* am erwachsenen Versuchstier nach kürzerer Vigantoldarreichung nicht regelmäßig Knochenveränderungen erzielt hat — in anderen Fällen bestand jedoch vermehrter Kalkgehalt und Verbreiterung der Knochenbälkchen — wurde von ihr als „Spätschaden“, besonders beim Kaninchen, ein Weicher- und Dünnerwerden der Knochen beschrieben, histologisch begründet mit Faserbildung, Kalkverarmung und Umbau der Rinde mit Brüchen. Ich muß hervorheben, daß ich am Knochen ausgewachsener Meerschweinchen und Ratten einen derartigen „Spätschaden“ nicht beobachtet habe; Kaninchen sind darauf nicht untersucht worden.

#### *Gefäße.*

Das Ergebnis der Untersuchungen des Herzens und der Aorta bei den aufgeführten Versuchen ist ebenso überraschend wie einfach: sämtliche Präparate zeigten nämlich völlig normalen Befund. Die Aorta war in allen Abschnitten unverändert, die Kranzarterien waren stets normal; der Herzmuskel war frei von Schwiegen oder histiocytärer Zellvermehrung. Kalkinlagerungen wurden nie beobachtet. Das gilt sowohl für die behandelten Muttertiere wie für ihre Jungen. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den Befunden zahlreicher früherer Untersucher (*Schmidtmann, Herzenberg, Schiff, Laas, Pfleiderer u. a.*) und es erscheint nötig, wenigstens den Versuch zu machen, dieser erstaunlichen Unterschiedlichkeit auf die Spur zu kommen.

Gewiß, es ist bekannt, daß die Erzeugung von Gefäßschäden bei wachsenden Tieren ungleich schwerer gelingt als bei ausgewachsenen,

so daß eine Veränderung an den Gefäßen der Jungtiere von vornherein nicht zu erwarten war. Indes sind wir durch unlängst erschienene Untersuchungen von *Junck* (unter der Leitung *Schmidtmanns*) über Gefäßschäden auch an wachsenden Tieren genauer unterrichtet. Die Untersuchungen *Juncks* berühren sich insofern mit den meinen, als auch *Junck* nach Schädigungen der Nachkommenschaft vigantolbehandelter Kaninchen gefahndet hat. Sie fand schwere Veränderungen der Schlagadern. Es bleibt somit sowohl das Freibleiben unserer Muttertiere wie ihrer Nachkommen in gleicher Weise auffallend.

Für das Fehlen von Gefäßveränderungen bei der Nachkommenschaft der behandelten Tiere könnte man an eine sehr naheliegende Erklärung denken. *Junck* zog aus der Art der „Vererbung“ und dem Zeitpunkt des Auftretens des Vigantolschadens den Schluß, daß eine unmittelbare Vigantolwirkung auf die Nachkommen, etwa durch Übergang von Vigantol in die Milch, nicht in Betracht kommen könne, sondern daß es sich „um eine vorwiegend intrauterine Übertragung der mütterlichen Stoffwechsel-erkrankung auf das Junge“ handele. Dabei soll es zu einer angeborenen Minderwertigkeit des Gefäßsystems kommen. Der Gefäßschaden ist bei der Geburt noch nicht zu erkennen und tritt erst allmählich in Erscheinung. Voraussetzung für das Zustandekommen einer solchen Schädigung soll weniger die Verabfolgung von Vigantol während der Schwangerschaft und Säugezeit sein, sondern „anscheinend der während dieser Zeit bestehende Grad der mütterlichen Erkrankung“. — Dieser Grad und die Schnelligkeit des Einsetzens der Erkrankung ist nun natürlich weitgehend abhängig von der Menge des verabfolgten Vigantols. Während z. B. *Junck* bei dem ersten, über 3 Monate nach der Behandlung erfolgten Wurf eines im ganzen mit der sehr geringen Gesamtmenge von 0,5 mg bestrahlten Ergosterins behandelten Kaninchens keinerlei makroskopische und mikroskopische Veränderungen feststellte, sah *Nicole* bei Verabfolgung wesentlich höherer Vigantoldosen an das Muttertier während Schwangerschaft und Säugezeit bei den Jungen die typischen Gefäßsklerosen. — Wollte man nun versuchen, meine negativen Ergebnisse mit Hilfe der *Junckschen* Anschauung zu erklären, also damit, daß man sagte, meine Muttertiere seien zur Zeit der Geburt und des Säugegeschäftes noch nicht in dem Zustand der erforderlichen Stoffwechselstörung gewesen, so müßte man wohl voraussetzen, daß die im ganzen verabfolgten Vigantolmengen recht gering waren, also der *Junckschen* Dosierung näher lagen als der von *Nicole*. Das ist nun ganz und gar nicht der Fall, wie das Ergebnis einer einfachen Rechenaufgabe zeigt. Somit kann also wohl das Ausbleiben von Veränderungen bei meinen Versuchen mit einer ungenügenden Beeinflussung der Muttertiere nicht erklärt werden.

So sehr ich nun in gewisser Hinsicht über meine negativen Ergebnisse und die vorläufige Unmöglichkeit, sie eindeutig zu erklären, enttäuscht

bin, so muß ich doch andererseits bekennen, daß ich eine gewisse Genugtuung darüber empfinde, daß *Pallaske* in Untersuchungen aus dem Veterinär-pathologischen Institut der Universität Leipzig ähnliche negative Befunde an Gefäßen kürzlich veröffentlicht hat. *Pallaske* konnte auch bei als besonders geeignet bekannten Versuchstieren (Katzen, Kaninchen) mit Vigantoldosen, mit denen *Schmidtmann* und *Schiff* Veränderungen erzielt hatten, keinerlei Gefäß- und Organveränderungen hervorrufen, ohne seinerseits in der Lage zu sein, über die „inneren Gründe der anscheinend verschiedenen Erfolge“ etwas Sichereres aussagen zu können. Es erscheint aber besonders wichtig, daß *Pallaske*, auf der Erfahrung des Tierpathologen fußend, vor nicht genügend kritischer Bewertung der sog. Spätschäden warnt unter Hinweis auf die Möglichkeit der Spontanveränderungen, wie das ja übrigens auf der Münchener Pathologentagung 1931 auch *Löwenthal* und *Fischer-Wasels* taten.

Ein Urteil darüber, ob die von mir gegebenen Vigantoldosen zu einer mikroskopisch nachweisbaren Beeinflussung der Jungen grundsätzlich ausreichten oder zu gering waren, ist nicht leicht zu gewinnen, da genaue Erfahrungen über die toxische Dosis zur Erzeugung fetaler Schäden fehlen. Ich erwähnte schon, daß nach den Mitteilungen *Juncks* die verabfolgten Mengen als reichlich gelten müssen, und wenn man sich ver gegenwärtigt, daß *Schmidtmann* bei wachsenden Ratten „bereits 24 Stunden nach einer einmaligen Gabe von 5 Tropfen standardisierten Vigantols, was einer Menge von 0,2—0,4 mg bestrahlten Ergosterins entspricht, an der Epiphysenlinie deutliche histologische Veränderungen“ zu erzielen imstande ist, so müßte man von den bei meinen Versuchen gegebenen Mengen schon Veränderungen erwarten dürfen. Dem widersprechen Ergebnisse von *Göttche* und *Kellner*, die die toxische Dosis des standardisierten Vigantols mit 2500 Ratteneinheiten angeben, wobei unter toxischer Dosis die Menge verstanden werden soll, „welche bei weißen Ratten von einem Gewicht von 100—150 g durch Sonde mindestens 2 Monate lang gegeben, noch mikroskopisch nachweisbare Veränderungen verursacht“. Nach diesen Untersuchern sind also größere Mengen Vigantols zur Erzeugung von Veränderungen nötig als die von mir angewendeten (meine Dosen waren 1000 bzw. 2000 Ratteneinheiten je Tag).

Bei Niederschrift dieser Zeilen erscheint eine Arbeit von *Kellner*, in der sich genauere Befunde zu den Mitteilungen von *Göttche* und *Kellner* finden. Ohne auf Einzelheiten der Befunde *Kellners* einzugehen, zu deren Beurteilung mir ja entsprechende eigene Versuche fehlen, gewinne ich doch aus der tabellenmäßigen Angabe den Eindruck, daß die gradmäßige Darstellung der Veränderungen durchaus nicht gleichen Schritt hält mit der Menge des verabfolgten bestrahlten Ergosterins und der Behandlungsdauer. Die für das Vigantol angeführten Beispiele recht-

fertigen meinen Eindruck besonders. Man vergleiche folgende Angaben *Kellners*:

bei 133 Tage langer täglicher Dosis von 2500 Ratteneinheiten	++	Toxizitätsgrad
„ 214 „ „ „ „ 2500	—	“
„ 101 „ „ „ „ 5000	++	“
„ 106 „ „ „ „ 5000	+++	“
„ 30 „ „ „ „ 1000 <sup>1</sup>	+++	“
„ 102 „ „ „ „ 1000	++	“

Bei der Suche nach einer Erklärung der zahlreichen vorhandenen Unstimmigkeiten bei den Vigantolerfolgen der verschiedenen Untersucher kann ich mich des Eindrucks nicht völlig erwehren, daß bei der Darstellung des Vigantols eine Abnahme seiner giftigen Eigenschaften allmählich erreicht worden ist, die — so erfreulich sie für die Klinik ist — zu tierexperimentellen „Mißerfolgen“ führen muß. Gewiß, es spricht manches dagegen, daß eine verminderte Toxizität des neuen standardisierten Vigantols besteht. So geben *Pfleiderer* und *Schmidtmann* an, auch mit sehr geringen Mengen standardisierten Vigantols schwere Veränderungen erzielen zu können. Sodann ist darauf hinzuweisen, daß bei meinen Untersuchungen auch die Tiere des letzten Rattenversuches frei von Erkrankung blieben, obwohl bei diesem Versuch altes, nicht-standardisiertes Vigantol (Pastillen) verabfolgt wurde. Der von klinischer Seite (*Langstein, Bahr*) erfolgte Hinweis auf das Fehlen unangenehmer Nebenwirkungen bei der Pastillenverabreichung im Gegensatz zu öfter beobachteten lästigen Erscheinungen bei der öligen Anwendung kann natürlich dieses besonders unerwartete Versuchsergebnis auch nicht erklären. So muß ich mich also *Pallaske* darin anschließen, daß sich ein sicherer Grund für das „Versagen“ des Vigantols nicht angeben läßt. Auf der anderen Seite mehren sich seit der Einführung des standardisierten Vigantols die Stimmen solcher Untersucher, die von einer Schädigung der Gewebe nichts feststellen können. Hier wird es also noch weiterer Untersuchungen bedürfen.

*Schmidtmann* geht in der letzten Zeit, wenn auch mit Vorsicht, dazu über, Vigantolschädigungen des *menschlichen* Organismus aufzudecken. Die Bearbeitung dieser für die menschliche Pathologie so wichtigen Frage wurzelt ganz besonders in der Kenntnis der experimentellen Ergebnisse. Können die positiven geeignet sein, uns im Hinblick auf die menschliche Pathologie bedenklich zu stimmen — ich weise nur auf den Begriff des Spätschadens hin —, so sollen die negativen — zu großer Vorsicht in der allgemein-biologischen Beurteilung mahnend — ein besseres Omen sein. Unter diesem Gesichtspunkt ist die Vergeblichkeit in dem Bemühen, auf experimentellem Wege der Frage der Osteogenesis imperfecta näherzukommen, zu verschmerzen.

<sup>1</sup> Hier wird wohl ein — allerdings recht störender — Irrtum vorliegen, denn wenn nicht statt 1000 10 000 Ratteneinheiten gemeint wären, könnte man die Folgerungen *Kellners* gar nicht verstehen.

### Zusammenfassung.

Bei Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten waren mit lange Zeit fortgesetzten Gaben von meist 1000 und 2000 Ratteneinheiten standardisierten Vigantols, in einem Versuch auch mit Vigantolpastillen bei einer Rattenfamilie, an den behandelten Muttertieren und an ihrer unbehandelten Nachkommenschaft Veränderungen der Zähne, Knochen und des Gefäßsystems *nicht* zu erzielen. Eine Ursache für das Ausbleiben der zu erwartenden Schäden ist nicht eindeutig klarzulegen.

---

### Schrifttum.

*Bahl*: Klin. Wschr. 8 (1929). — *Bauer*: Dtsch. Z. Chir. 154; 160 (1920). — *Collazo, Rubino u. Varela*: Virchows Arch. 274 (1930). — *Geisel u. Tammann*: Dtsch. Mschr. Zahnhéilk. 49. — *Göttche u. Kellner*: Arch. Kinderheilk. 94 (1931). — *Herzenberg*: Beitr. path. Anat. 82 (1929). — *Jeckeln*: Virchows Arch. 280 (1931). — *Junck*: Virchows Arch. 283 (1932). — *Katerbau*: Dtsch. med. Wschr. 1931. — Knochenschädigungen durch Vigantol? Inaug.-Diss. Berlin 1932. — *Kellner*: Virchows Arch. 288 (1933). — *Laus*: Virchows Arch. 278 (1930). — *Langstein*: Med. Klin. 25 (1929). — *Nicole*: Z. exper. Med. 70 (1930). — *Pallaske*: Klin. Wschr. 25 (1932). — *Pfleiderer*: Virchows Arch. 284 (1932). — *Schiff*: Virchows Arch. 278 (1930). — *Schmidtmann*: Verh. dtsch. path. Ges. 1929; 1931; Virchows Arch. 275 (1929); 280 (1931). — *Selye*: Krkh.forsch. 7 (1929). — *Walkhoff, O.*: Die Vitamine in ihrer Bedeutung für die Entwicklung, Struktur und Widerstandsfähigkeit der Zähne gegen Erkrankungen. Berlin 1929. — *Weinmann*: Klin. Wschr. 1929.

---