

## Experimentelle Coronarsklerose durch Bewegungseinschränkung beim Kaninchen

Ein neues Modell der Arteriosklerose

W. W. TJAWOKIN \*

Kandidat der medizinischen Wissenschaften  
(Vorstand der Hospitaltherapeutik des Medizinischen Institutes für Kinderheilkunde  
zu Leningrad und K. M. Bykow-Abteilung für Gesamtphysiologie  
des Forschungsinstitutes für Experimentelle Medizin  
der Akademie der Medizinischen Wissenschaften der UdSSR, Leningrad)

Eingegangen am 15. März 1968

### *Experimental Coronary Sclerosis Induced by Immobilization of Rabbits*

#### *A new Model of Arteriosclerosis*

*Summary.* We report a new method of producing arteriosclerosis with coronary insufficiency in rabbits by means of immobilizing them. In our studies the experimentally induced atherosclerosis develops by hypodynamics imposed by the reduced muscular activity without overloading with exogenous cholesterol. The atherosclerosis and coronary insufficiency are associated. With variations in the duration and extent of immobilization, coronary insufficiency alone or with atherosclerosis can be produced. This new method for producing arteriosclerosis and ischemic cardiac disease has its clinical counterpart.

*Zusammenfassung.* Wir berichten über eine neue Möglichkeit, experimentell beim Kaninchen durch Bewegungseinschränkung eine Atherosklerose mit Coronarinsuffizienz zu erzeugen. In unseren Versuchen wird die experimentelle Atherosklerose durch erzwungene Hypodynamie infolge herabgesetzter Muskeltätigkeit ohne exogene Cholesterinbelastung hervorgerufen. Atherosklerose und Coronarinsuffizienz werden einheitlich betrachtet. Durch Variation von Dauer und Ausmaß der Bewegungseinschränkung lassen sich sowohl Coronarinsuffizienz ohne als auch Coronarinsuffizienz mit Atherosklerose erzeugen. Dieses neue Modell der Arteriosklerose und der ischämischen Herzkrankheit kommt den klinischen Bedingungen nahe.

Wir haben bereits früher über die Möglichkeit berichtet, bei Kaninchen durch Beschränkung ihrer Bewegungsfähigkeit eine Arteriosklerose mit Coronarinsuffizienz zu erzeugen (1965, 1966a u. b, 1967a u. b). In neuen Versuchen mit strengerer Beschränkung der Bewegungsfähigkeit wollen wir eine Analyse der experimentell gewonnenen Befunde versuchen.

### Material und Methode

Als Versuchstiere dienten männliche Chinchilla-Kaninchen, die zur Bewegungseinschränkung in eigens dafür entwickelten Käfigen gehalten wurden (1966). Während der Fütterung und der zwecks blutchemischer und elektrokardiographischer Untersuchungen notwendigen Manipulationen wurde die Haltung der Tiere nicht verändert. In bestimmten Zeitabständen kontrollierten wir Blutcholesterin, Blutcorticosteroide und die Aktivität der GOT im Blutserum. Der arterielle Blutdruck wurde am Ende der Versuche gemessen. Makroskopische und mikroskopische Veränderungen der Aorta und die mikroskopischen Veränderungen des

---

\* Deutsche Überarbeitung von Dr. BURKHARD KREMPIEN, Pathologisches Institut der Universität Heidelberg.

Myokard bewerteten wir bei den akut während der Versuche verstorbenen sowie bei Versuchsende durch Nackenschlag getöteten Tieren nach einem bestimmten grading.

79 Tiere wurden in 3 Gruppen aufgeteilt. Die eigentliche Versuchsgruppe bestand aus 58 Tieren. Eine erste Kontrollgruppe von 12 Tieren wurde für die Dauer der Versuche (23 bis 55 Tage) in gewöhnlichen Tierkäfigen gehalten. Eine zweite Kontrollgruppe von 9 Tieren lebte während 12 Monaten in gleichen Käfigen. Alle Tiere wurden natürlich ernährt.

### Ergebnisse

Art und Ausmaß der morphologischen Veränderungen an Aorta, Coronararterien und Myokard sowie die elektrokardiographischen Befunde sind in der Tabelle wiedergegeben. In der eigentlichen Versuchsgruppe verstarben von 58 Tieren 30 akut vor Beendigung der Versuche; 22 dieser Tiere entwickelten



Abb. 1. Aorta (Tier Nr. 15). Herdförmige Geschwüre der Intima nach 10tägiger Versuchsdauer

präfinal ein Lungenödem. Nahezu alle Tiere dieser Gruppe (ausgenommen 2) wiesen deutliche makroskopische Veränderungen ihrer Aorta in Form von Endothelrauhigkeit, arteriosklerotischen Knötchen, atheromatösen Exulcerationen und Aneurysmata auf. Das Ausmaß der morphologischen Veränderungen wird durch ein grading wie folgt dargestellt: Endothelrauhigkeit = +, Intimaverdickungen in geringer Zahl = ++, Intimaverdickungen in großer Zahl = +++, geschwürige Aufbrüche = ++++.

*Endothelrauhigkeit* fand sich auch bei Tieren, die bereits am 1. Versuchstage akut verstorben waren (Tier Nr. 1, 5 und 33). Wir können zwei verschiedene Formen der Endothelrauhigkeit unterscheiden: Einmal eine beginnende Intimaverdickung, zum anderen einen incipienten Intimaaufbruch. Bei der Mehrzahl der Tiere entwickelten sich die geschwürigen Aufbrüche früher als die arteriosklerotischen Intimaverdickungen. Abb. 1 zeigt herdförmige Geschwüre der Aorta am 10. Versuchstage. Nur in seltenen Fällen entstehen Knötchen und Geschwüre zur gleichen Zeit nebeneinander (Abb. 2 a u. b). Bei 10 Versuchstieren einer Gruppe

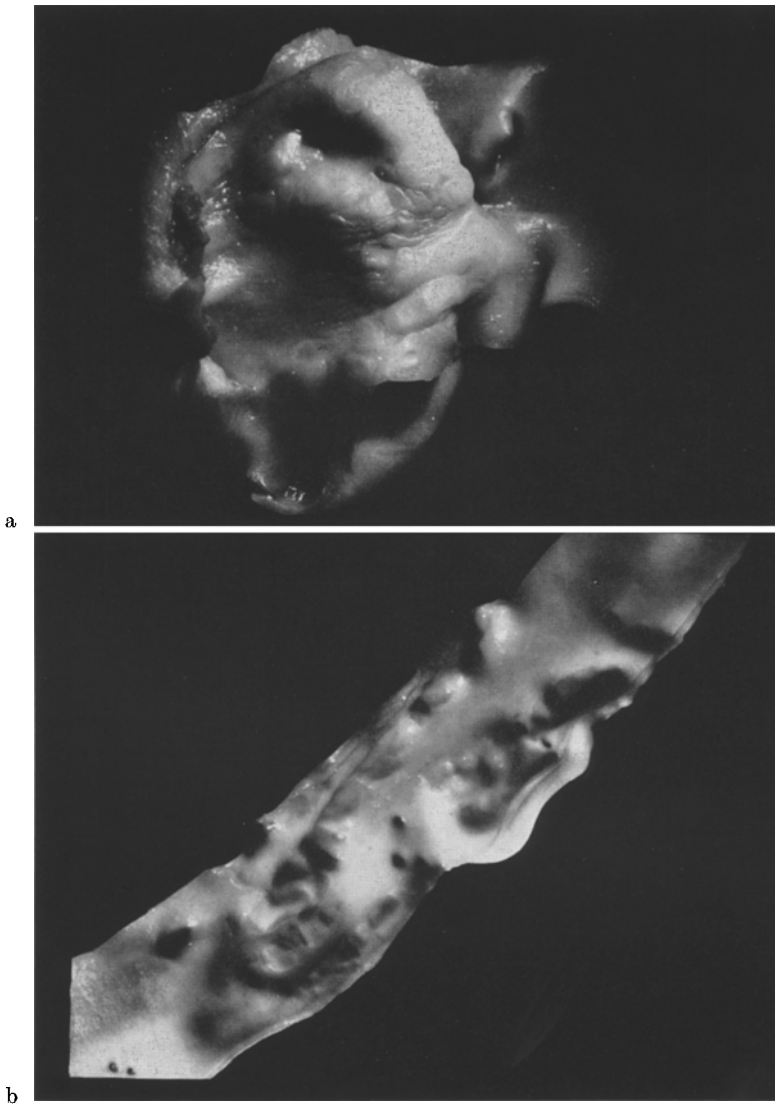


Abb. 2a u. b. Aorta (Tier Nr. 29). 28 Tage nach Beginn der Bewegungseinschränkung.  
a Herdförmige Intimaknötchen im Aortenbogen. b Ausgedehnte Intimageschwüre in der  
Aorta abdominalis

von 41 Tieren, die unter besonders strenger Bewegungseinschränkung gehalten worden war, hatte sich ein Aneurysma der Bauchaorta entwickelt (Abb. 3).

Drei Tieren der Gruppe 1 gestatteten wir unter weniger strengen Bedingungen die Bewegung der Beine (Tier Nr. 37, 35 und 30). Sie wurden am 24., 28. und 30. Tag nach Versuchsbeginn getötet. Lediglich das Tier Nr. 30 wies geringgradige Intima-veränderungen der Aorta (+) auf. Bei den beiden anderen fehlten makroskopische Veränderungen gänzlich. Von den Tieren beider Kontrollgruppen wiesen 2 Tiere der Gruppe 3 eine Knötchenbildung in der Aorta auf (++).

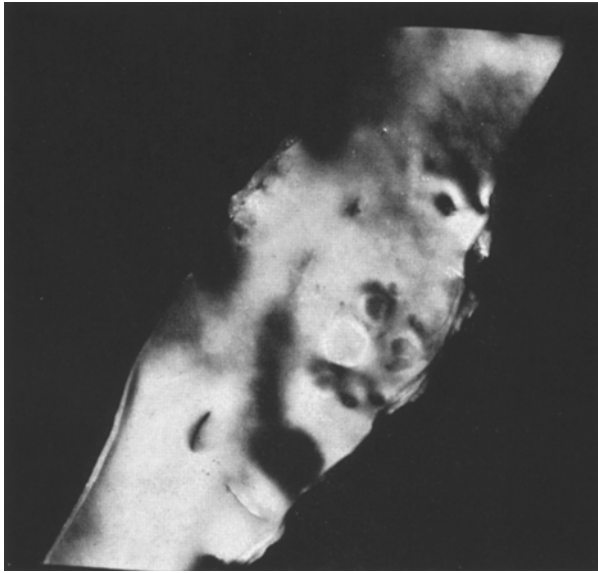
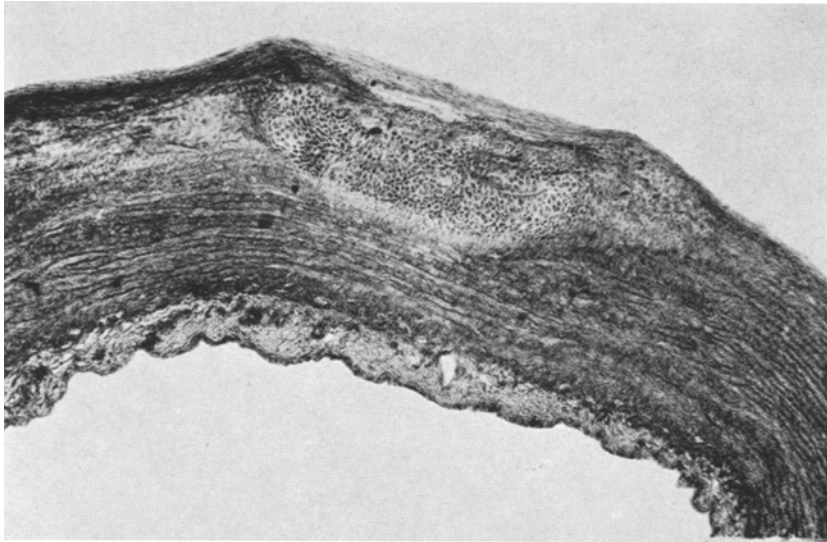


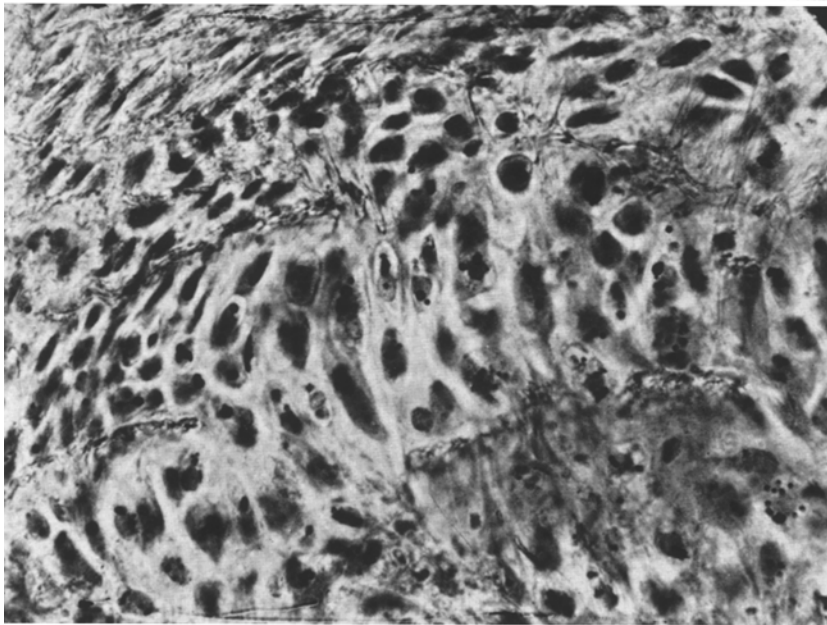
Abb. 3. Aorta (Tier Nr. 36). 20 Tage nach Versuchsbeginn. Aneurysma der Aorta abdominalis in Zwerchfellhöhe. In der Mitte des Aneurysma Geschwüre und exulcerierte Knötchen

Schon während des 1. Versuchstages konnten wir bei einem Teil der Tiere *histologische Veränderungen* des *Aortenendothels* feststellen. Die Schicht der Endothelzellen verlief uneben und rauh. Größere Veränderungen entwickelten sich — auch unabhängig von vorausgegangenen Endothelveränderungen — im subendothelialen Gewebe. Am Beginn eines arteriosklerotischen Knötchens steht ein subendotheliales Ödem, das sich allmählich vergrößert und wolkige sudanophile Substanzen einlagert. Der Menge sudanophiler Substanzen geht eine zunehmende Proliferation subendothelialer Zellen parallel. Die nach Größe und Form variierenden Zellen beladen sich im weiteren Fortgang mit Fetten. Die mit Fettmassen prall gefüllten Zellen zerfallen nicht selten im Zentrum der Knötchen. Über den arteriosklerotischen Knötchen und in ihrer unmittelbaren Nachbarschaft hebt das Endothel sich häufig von seiner Unterlage ab (Abb. 4a u. b). Schließlich entsteht unter fortlaufender Verschmälerung der abgehobenen Endothelschicht ein Endothelaufbruch mit Geschwürsbildung.

Bei 13 von 17 untersuchten Tieren der Gruppe 1 fanden sich gleichartige Veränderungen auch in den *Herzkranzschlagadern*. Wie in der Aorta, so steht auch hier am Anfang ein subendotheliales Ödem. Im Gegensatz zur Aorta beobachteten wir hier indessen keine Ablagerung sudanophiler Substanzen. Auch die Zellproliferation war deutlich schwächer als in der Aorta. Eine stärkere Einschränkung der Bewegungsfähigkeit führte offensichtlich auch hier zu einer vermehrten Durchlässigkeit der Endothelschicht für Bluteiweißkörper. Je nach Ausmaß der Veränderungen kam es zur Einengung oder gänzlichem Verschuß der Gefäßlichtung. Gefäßstenose und Gefäßverschuß entwickeln sich in Arterien unterschiedlichen Kalibers. Bei einer Bewegungseinschränkung über 10—20 Tage wiesen die Tiere verschiedene Formen und Grade der Coronargefäßveränderungen



a



b

Abb. 4 a u. b. Aorta (Tier Nr. 14). 11 Tage nach Versuchsbeginn. Atherosklerotisches Knötchen. a Abgehobenes Endothel mit subendothelialer Zellproliferation. Vergr. 1:50. b Zellverfettung, beginnender Zelluntergang. Vergr. 1:450. Hämatoxylin-Sudan III

vom subendothelialen Ödem bis zur Sklerose mit vollständigem Gefäßverschluß auf (Abb. 5).

Die Veränderungen im Myokard beginnen mit einer Blutstase in den Capillaren. Häufig finden sich umschriebene Diapedesisblutungen. Die Muskelfasern lassen in den frühen Stadien eine Lockerung der Fibrillen, Verlust der Querstreifung und der Kernfärbbarkeit erkennen. Bei länger gehenden Versuchen

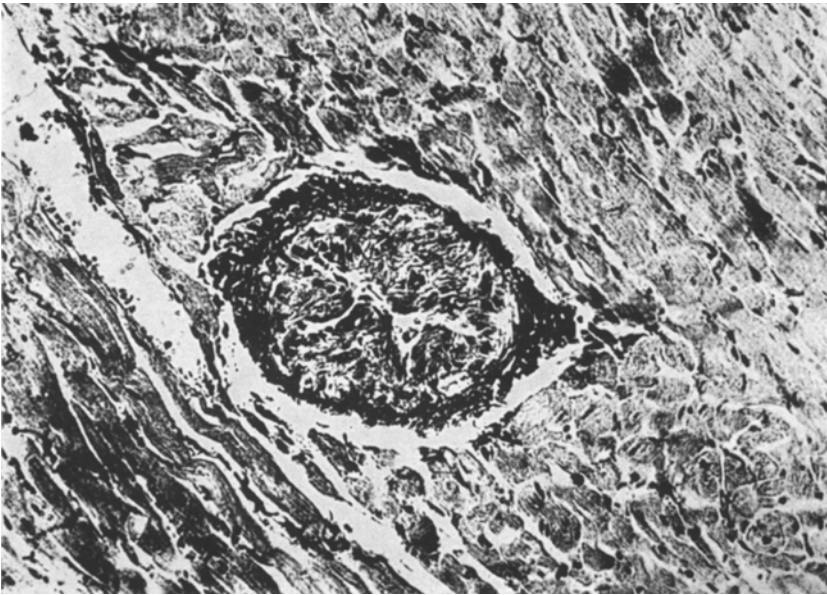


Abb. 5. Herzmuskel (Tier Nr. 35). 20 Tage nach Versuchsbeginn. Sklerose eines Coronararterienastes mit vollständigem Verschluß der Gefäßlichtung. Vergr. 1:240, van Gieson

lagern die Muskelfasern Fett ein. Häufig entwickeln sich umschriebene Myokardnekrosen, so bei 6 von 17 Tieren der Gruppe 1. Die argyrophilen Fasernetze werden kollagenisiert, und Bindegewebe tritt an die Stelle der zugrunde gegangenen Muskelfasern. Wir haben die Myokardveränderungen in der Tabelle wie folgt bewertet: Umschriebener Verlust der Kernfärbbarkeit und der Querstreifung je nach Ausmaß + bis ++. Ausgedehnte Veränderungen dieser Art +++ . Nekroseherde ++++.

Bei 7 Tieren haben wir die *Nervenfasern* der Aorta, bei 5 Tieren die des Herzens neurohistologisch untersucht. Das Ausmaß der erkennbaren Veränderungen reicht von reaktiven bis zu stark degenerativen Alterationen. Es ist beachtenswert, daß die nervalen Veränderungen in Aorta und Herz dem Ausmaß der Arteriosklerose und der Coronarinsuffizienz deutlich nachstehen. Wir halten die nervalen Veränderungen in unseren Versuchen deshalb für sekundär. Sie sind die Folge jener Bedingungen im Organismus, die die Entwicklung der Arteriosklerose und der Coronarinsuffizienz hervorgerufen haben. Andererseits erscheint es möglich, daß die nervalen Veränderungen ihrerseits auf den Ablauf der Arteriosklerose zurückwirken. Der Aufbruch der Geschwüre ließe sich so erklären, denn in ihrem Bereich fanden wir kein nervales Gewebe. Hier scheint ein *Circulus vitiosus* zu bestehen.

Die *elektrokardiographischen Befunde* gehen den mikroskopischen Myokardveränderungen parallel. Nahezu alle untersuchten Kaninchen der Gruppe 1 (ausgenommen 3 Tiere) wiesen die Merkmale der Coronarinsuffizienz auf: Verschiebung der ST-Strecke, Deformation der T-Zacke. Wir unterschieden 4 Grade der EKG-Veränderung:

1. Verbreiterung der T-Zacke;
2. Höhergradige Veränderung der T-Zacke mit Negativierung;
3. Konkordanzverschiebungen des RST-Komplexes;
4. Merkmale des Myokardinfarktes.

Interessant ist das EKG dreier Kaninchen (Tier Nr. 30, 35 und 37), deren Bewegungen weniger streng eingeschränkt worden waren. Obwohl sie später als die übrigen Versuchstiere nach 24, 28 und 30 Tagen getötet wurden, wies das EKG der Tiere Nr. 30 und 35 lediglich Veränderungen des 1. Grades auf, bei dem Tier Nr. 37 fehlten Veränderungen ganz. Von den Versuchstieren mit strenger Bewegungseinschränkung (41 Tiere) zeigten 4 Tiere Veränderungen des 2. Grades, 21 Tiere des 3. und 16 Tiere des 4. Grades mit Merkmalen eines Myokardinfarktes.

Zur weiteren Untersuchung der Myokardveränderungen benutzten wir die *Aktivität der GOT* im Blutserum. Zu Beginn und am Ende der Versuche bestimmten wir bei 20 Versuchstieren die Aktivität nach dem colorimetrischen Verfahren von REITMANN und FRENKEL (1957). 10 der Tiere hatten histologische Veränderungen im Sinne eines Myokardinfarktes, 8 Tiere Veränderungen des 3. Grades und ein Tier keinerlei Veränderungen aufgewiesen. Das initiale mittlere Aktivitätsniveau betrug  $12,3 \pm 1,9$  col. E. Am Ende der Versuche lag das mittlere Aktivitätsniveau der Tiere mit histologischem Herzinfarkt bei  $87,4 \pm 18,8$  col. E. Die Aktivität schwankte zwischen 12,6 und 125,6 col. E. In der Gruppe mit Myokardveränderungen 3. Grades betrug das mittlere Aktivitätsniveau  $44,5 \pm 7$  col. E. Die Aktivitätsschwankung lag zwischen 15,7 und 88 col. E. Die Aktivitätsdifferenz der GOT zu Beginn und am Ende der Versuche ist in beiden Gruppen statistisch signifikant ( $P < 0,001$ ).

Vergleicht man die GOT-Aktivität beider Gruppen am Ende der Versuche miteinander, so ergibt sich auch hier ein statistisch gesicherter Unterschied ( $P < 0,025$ ). Hinsichtlich ihres arteriellen Blutdruckes wiesen Versuchs- und Kontrolltiere keine verwertbaren Unterschiede auf.

Der *Cholesterinspiegel* im Blutserum betrug zu Beginn der Versuche  $81 \pm 1,43$  mg.-%. Nach 24 Std Versuchsdauer lag der mittlere Wert bei  $75 \pm 8,85$  mg.-% ( $P > 0,2$ ). Nach 5 Tagen Versuchsdauer betrug er  $89 \pm 9,6$  mg.-% ( $P > 0,2$ ) nach 7—10 Tagen  $63 \pm 7,7$  mg.-% ( $P < 0,015$ ), nach 14—15 Tagen  $82 \pm 9,6$ , nach 28—30 Tagen  $176 \pm 15,08$  mg.-% ( $P < 0,01$ ).

Die Schwankungen des mittleren Cholesterinspiegels sind während der ersten 2 Wochen beträchtlich. Bei der Mehrzahl der Tiere lag das Cholesterin zu Beginn der Versuche hoch. Im Verlauf der Versuche sank es ab. Nach 7—10 Tagen war seine Abnahme statistisch signifikant. Bei längerer Versuchsdauer trat erneut eine Zunahme auf. Nach 14—15 Tagen wurde der Ausgangswert wieder erreicht, nach 28—30 Tagen wurde er deutlich überschritten. Bei 22 Versuchstieren untersuchten wir die *Corticosteroidmenge* im Blute. Zu Beginn der Versuche lag der mittlere Wert bei  $11,87 \pm 0,25 \gamma/100$  ml Plasma. Nach 24stündiger Versuchsdauer ließ sich eine — indessen statistisch nicht signifikante — geringgradige Vermehrung der Corticosteroide feststellen. Bemerkenswerterweise kam diese Zunahme lediglich durch 2 Tiere zustande, die einen Blutspiegel von 24,3 und 20,5  $\gamma/100$  ml Plasma aufwiesen. Bei den übrigen Kaninchen blieb der Corticosteroidspiegel gleich. Erst nach 4, 7 und 14 Tagen Versuchsdauer sank der mittlere Wert ab auf

Tabelle. Veränderungen in Aorta, Coronararterien und Myokard sowie EKG-Befunde der Versuchs- und Kontrollkaninchen

Gruppe	Lfd. Nr.	Gewicht des Kaninchens (g)		Dauer der Bewegungseinschränkung	Morphologische Veränderungen in			Grad der EKG-Veränderungen	Arterien-druck, in mm Q. S.	Anmerkungen
		zu Versuchsbeginn	am Ende des Versuchs		Aorta	Coronararterien	Myokard			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Versuchstiergruppe	1	4300	4250	während des 1. Tages verstorben	+					
	2	2800	2650	24 Tage	++++ Aneurysma im Abdominalbereich	++++	++++	IV, Myokardinfarkt	100	präfinales Lungenödem
	3	2900	2750	12 Tage verstorben	++++	++++	++++	IV, Myokardinfarkt		
	4	4100	3950	11 Tage verstorben	++++	++++	++++	IV, Myokardinfarkt		präfinales Lungenödem
	5	3800	3750	während des 1. Tages verstorben	+					
	6	2900	2500	20 Tage	++			III, Coronarinsuffizienz	104	
	7	3300	3250	7 Tage verstorben	+					präfinales Lungenödem
	8	3150	2950	18 Tage verstorben	++	++	+++	IV, Myokardinfarkt		
	9	3050	2950	13 Tage	++			IV, Myokardinfarkt	84	



10	3150	3100	28 Tage	+++						III, Coronar- insuffizienz	106	präfinales Lungenödem
11	3500	3450	22 Tage	+++ Aneurysma im Abdominal- bereich						IV, Myokard- infarkt	82	präfinales Lungenödem
12	2800	2600	9 Tage verstorben	+						III, Coronar- insuffizienz		präfinales Lungenödem
13	2400	2350	14 Tage	+++						III, Coronar- insuffizienz	96	
14	3100	3050	13 Tage verstorben	+++ Aneurysma im Abdominal- bereich								präfinales Lungenödem
15	3000	2900	10 Tage verstorben	+++ Geschwürs- bildungen								präfinales Lungenödem
16	2900	2850	21 Tage	+++ Aneurysma im Abdominal- bereich						IV, Myokard- infarkt	82	präfinales Lungenödem
17	3100	2950	12 Tage verstorben	+++ Aneurysma im Abdominal- bereich						III, Coronar- insuffizienz		präfinales Lungenödem
18	2600	2600	21 Tage	+++					+	III, Coronar- insuffizienz	98	
19	2850	2800	10 Tage verstorben	+++					+	III, Coronar- insuffizienz		
20	2650	2600	19 Tage	++						III, Coronar- insuffizienz	102	

Tabelle (Fortsetzung)

Gruppe	Lfd. Nr.	Gewicht des Kaninchens (g)		Dauer der Bewegungseinschränkung	Morphologische Veränderungen in			Grad der EKG-Veränderungen	Arterien- druck in mm Q. S.	Anmerkungen
		zu Versuchsbeginn	am Ende des Versuchs		Aorta	Coronar- arterien	Myo- kard			
I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Versuchstiergruppe	21	3050	3000	3 Tage verstorben	+	++	+++	IV, Myokard- infarkt		präfinales Lungenödem
	22	2900	2850	10 Tage	+			IV, Myokard- infarkt	83	
	23	2700	2750	10 Tage	+			III, Coronar- insuffizienz	106	
	24	3200	3100	10 Tage	++++ Zunahme im Abdominal- bereich			IV, Myokard- infarkt	80	
	25	2600	2550	7 Tage	+			II, Coronar- insuffizienz	98	
	26	2750	2725	7 Tage	+			II, Coronar- insuffizienz	106	
	27	3050	3000	4 Tage verstorben	+					präfinales Lungenödem
	28	2900	2875	7 Tage	++					
	29	3600	3450	28 Tage verstorben	+++ Aneurysma im Abdominal- bereich			III, Coronar- insuffizienz	104	
	30	3200	3000	30 Tage	+	—	+	I	110	Leichte Be- wegungseinschränkung präfinales Lungenödem
	31	4100	3950	20 Tage verstorben	+++					

32	4000	3900	2 Tage verstorben	+	++ ++	++ +				präfinales Lungenödem
33	4300	4250	während des 1. Tages verstorben	+	++ +	++ +				
34	2900	2650	29 Tage	+++++ Aneurysma im Abdominal- bereich	++ ++	++ ++	++ ++	III, Coronar- insuffizienz	104	
35	2800	2850	28 Tage	—				I	108	leichte Bewegungs- einschränkung
36	3600	3500	20 Tage	+++++ Aneurysma im Abdominal- bereich				IV, Myokard- infarkt	102	
37	3400	3425	24 Tage	—	—	—	—	—	108	leichte Bewegungs- einschränkung
38	3450	3375	16 Tage verstorben	++ +						
39	2900	2700	20 Tage	++	++ ++	++ ++	++ ++	III, Coronar- insuffizienz	100	
40	3325	3300	22 Tage	+++++ Aneurysma im Abdominal- bereich				IV, Myokard- infarkt	82	
41	3100	3050	11 Tage verstorben	++						präfinales Lungenödem
42	3500	3425	10 Tage verstorben	++						präfinales Lungenödem
43	3800	3725	6 Tage verstorben	++ + Stadium vor atheromatösem Aufbruch im Abdominal- bereich						präfinales Lungenödem

Tabelle (Fortsetzung)

Gruppe	Lfd. Nr.	Gewicht des Kaninchens (g)		Dauer der Bewegungseinschränkung	Morphologische Veränderungen in			Grad der EKG-Veränderungen	Arterien- druck in mm Q. S.	Anmerkungen
		zu Ver- suchs- beginn	am Ende des Versuchs		Aorta	Coronar- arterien	Myo- kard			
I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Versuchstiergruppe	44	3650	3600	11 Tage	++	+++	+++	III, Coronarinsuffizienz		
	45	3600	3000	15 Tage	++			III, Coronarinsuffizienz	96	
	46	3200	3100	15 Tage	++			III, Coronarinsuffizienz	104	
	47	4900	4500	15 Tage	+			III, Coronarinsuffizienz	88	
	48	3650	3400	12 Tage verstorben	+			IV, Myokardinfarkt		präfinales Lungenödem
	49	3300	3100	5 Tage verstorben				IV, Myokardinfarkt		präfinales Lungenödem
	50	3700	3600	9 Tage verstorben	++			III, Coronarinsuffizienz		präfinales Lungenödem
	51	3600	3550	2 Tage verstorben	+	+++	+++	III, Coronarinsuffizienz		präfinales Lungenödem
	52	5000	4700	14 Tage, verstorben	++			III, Coronarinsuffizienz		präfinales Lungenödem
	53	3400	3500	10 Tage verstorben	++			III, Coronarinsuffizienz		präfinales Lungenödem
	54	3700	3600	13 Tage verstorben	++++ Geschwürsbildung von Knötchen			IV, Myokardinfarkt		präfinales Lungenödem

	55	3200	3150	5 Tage verstorben	+	—	—	++	III, Coronar- insuffizienz		
	56	3600	3450	6 Tage verstorben	+			++	IV, Myokard- infarkt		
	57	3200	3050	10 Tage	+				II, Coronar- insuffizienz		
	58	3050	3000	12 Tage	++				II, Coronar- insuffizienz		
1. Kontroll- gruppe	59	3200	3250		—				—	98	
	60	2900	2950		—				—	108	
	61	2700	2800		—				—	97	
	62	3000	3050		—				—	92	
	63	3150	3200		—				—	88	
	64	2850	2875		—				—	105	
	65	2600	2625		—				—	92	
	66	3100	3100		—				—	88	
	67	2825	2850		—			—	—		
	68	2600	2625		—	—	—	—	—		
	69	2900	2950		—	—	—	—	—		
	70	2850	2875		—	—	—	—	—		
2. Kontroll- gruppe	71	2900	3250		—				—		
	72	3050	3400		—				—		
	73	2850	3275		—				—		
	74	2850	3450		++				—		
	75	3100	3425		—				—	108	
	76	2950	3250		++				—	90	
	77	2900	3200		—				—	94	
	78	3025	3275		—				—	102	
	79	2825	3350		—				—		

$10,57 \pm 0,89$  ( $P < 0,05$ ),  $9,21 \pm 0,92$  ( $P < 0,005$ ) und  $8,9 \pm 0,86$   $\gamma/100$  ml Plasma ( $P < 0,001$ ).

Bei 14 Versuchstieren und 16 Kontrolltieren untersuchten wir darüber hinaus die *Katecholaminmenge* im Myokard der Herzbasis. Der mittlere Adrenalin Spiegel der Kontrollgruppe betrug  $0,788 \pm 0,0497$  mg, der Noradrenalin Spiegel  $0,583 \pm 0,0083$ . In der Versuchstiergruppe lag der mittlere Adrenalinwert bei  $0,5812 \pm 0,0227$  ( $P < 0,001$ ), der mittlere Noradrenalinwert bei  $0,3417 \pm 0,0258$  ( $P < 0,001$ ).

### Besprechung der Befunde

Die experimentelle Erzeugung einer Arteriosklerose mit Coronarinsuffizienz beim Kaninchen durch extreme Bewegungseinschränkung stellt ein neues Modell der experimentellen Sklerose- und Myokardinfarktforschung dar. Durch welche Faktoren werden Arteriosklerose und Coronarinsuffizienz im vorliegenden Modell hervorgerufen? Handelt es sich um ein nerval ausgelöstes Geschehen oder sind sie eine direkte Folge der herabgesetzten Muskelaktivität?

Ganz zweifellos liegt zu Beginn der Versuche eine nervöse Übererregung der Tiere vor. Im Verlaufe von 2—3 Tagen klingt sie mit der Gewöhnung der Tiere an ihre Zwangshaltung ab. SCHUTOWA (1958, 1963) und CHOMULO (1961, 1964) haben die Bedeutung einer langdauernden funktionellen Erregung des ZNS für die Arteriosklerose des Kaninchens nachgewiesen. Der Hauptfaktor der Sklerose ist in unseren Versuchen indessen die infolge äußerer Beschränkung der Muskelaktivität herbeigeführte *Hypodynamie*. Folgende Tatsachen sprechen für diese Annahme:

1. Arteriosklerose und Coronarinsuffizienz entwickeln sich nicht nach langdauernden Versuchen. Bereits in der ersten Versuchswoche treten deutliche Veränderungen in der Aortenwand in Erscheinung. Aus ihnen entwickeln sich charakteristische arteriosklerotische Knötchen und geschwürige Aufbrüche in relativ kurzen Zeitabschnitten (10, 15, 20, 30 Tage). Bisher liegen keine Mitteilungen über ähnliche experimentell hervorgerufene Aortenwandveränderungen vor. Die Versuche von CHOMULO dauerten demgegenüber viele Monate und sogar Jahre. Bei einer Dauererregung des ZNS während 23 Monaten gelang es CHOMULO ohne zusätzliche exogene Cholesterinbelastung lediglich, eine Lipoidose der Gefäßwand beim Kaninchen zu erzeugen.

2. Unsere Ergebnisse lassen zwischen Ausmaß und Dauer der Bewegungseinschränkung und den morphologischen Veränderungen der Aortenwand und des Myokard einen deutlichen Zusammenhang erkennen. Je länger dauernd und strenger die Bewegungseinschränkung gehalten wurde, desto stärker entwickelten sich Veränderungen in Aorta und Myokard.

3. Die stärksten Veränderungen entstehen in unseren Versuchen im Bereiche der Lendenaorta. In diesem Körperbereich ist die Bewegungseinschränkung, bedingt durch die besondere Käfigkonstruktion, am größten. So wiesen 10 von 41 Tieren, die besonders strenger Aktivitätsbeschränkung unterworfen waren, ein Aneurysma der Abdominalaorta auf.

4. Nur 2 von insgesamt 9 Kontrolltieren, die über 12 Monate in gewöhnlichen Tierkäfigen gehalten worden waren, zeigten sklerotische Knötchen ihrer Aortenwand. Der Einfluß nervaler Faktoren ist in diesem Fall auf Grund der Versuchsbedingungen ausgeschlossen.

5. Drei der Versuchstiere wurden in leichter Zwangshaltung, die eine Bewegung der Beine gestattete, gehalten. Sie wurden später als die Mehrzahl der übrigen Tiere getötet (nach 24, 28 und 30 Tagen. Nur bei einem der Tiere fanden sich in der Aorta Veränderungen des 1. Schweregrades (+). Zweifellos ist bei dieser Versuchsanordnung ein nervaler Faktor gegeben. Da indessen die Bewegungseinschränkung nur gering war, konnte sich eine stärkergradige Atherosklerose nicht entwickeln.

6. Der Corticosteroidspiegel des Blutes sank während der Versuche ab.

7. Die Abnahme von Ketylcholaminen im Myokard ließ sich statistisch sichern. GAWYRIN (1961, 1966) hat zeigen können, daß die Ausschaltung des Sympathicus deutliche morphologische Veränderungen am Myokard des Säugetierherzens hervorruft, während die Verstärkung sympathischer Reize zu keinen sichtbaren degenerativen Veränderungen am Herzmuskel führt. Unsere Ergebnisse stimmen damit überein. So führt die Bewegungseinschränkung beim Kaninchen zu einer Abnahme der Katecholamine im Myokard und bedingt dadurch sekundäre Veränderungen am Herzmuskel.

8. Die morphologischen Veränderungen am Nervensystem der Aorta und des Herzens bleiben in ihrer Stärke hinter der auftretenden Arteriosklerose und Coronarinsuffizienz deutlich zurück.

Damit muß die Beschränkung der Muskelaktivität (Hypodynamie) in unseren Versuchen als Hauptfaktor der sich entwickelnden Arteriosklerose und der Coronarinsuffizienz gelten. Wir haben im Schrifttum keine weiteren Arbeiten gefunden, in denen über experimentelle Erzeugung vergleichbar schwerer Veränderungen an den Coronararterien berichtet wird. Nur SELYE (1961) beobachtete die Entwicklung eines scharf abgegrenzten, okklusiven subintimalen Ödemes mit herdförmigen Nekrosen des Myokard bei Ratten mit leichter Sklerose der Coronargefäße, die durch Überdosierung von Vitamin D-Derivaten unter Gabe von 2-Methyl-9-Chlor-Cortisol und  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  hervorgerufen wurde. MEESSEN (1944), BÜCHNER (1946), BREDT (1949) und MÜLLER (1949) berichteten über tödliche Myokardinfarkte, die sich infolge fettloser Ödeme in den subintimalen Schichten der Herzkranzarterien entwickelten.

DOERR (1963) hat die intramurale Bewegung des Perfusionsstromes in der Aorta dargestellt. Er konnte zeigen, daß ein Umbau der inneren Wandstruktur zu einem Aufstau des plasmatischen Perfusionsstromes mit nachfolgender Anhäufung von Lipoiden führt. Unsere Befunde über gestörte Plasmaperfusion und Ödem bei experimenteller Arteriosklerose fallen mit diesen Forschungsergebnissen zusammen.

Ganz offensichtlich ist die Bewegung des Gefäßrohres für die Erhaltung seiner Struktur und seiner Ernährung notwendig. Bei Menschen ist die stärkste Bewegungseinschränkung der Aorta im Bereiche des Aortenbogens gegeben. Wahrscheinlich entwickelt sich deshalb die menschliche Arteriosklerose in diesem Aortenabschnitt am häufigsten und stärksten. In unseren Versuchen wurde die Bewegung des Aortenrohres vor allem im Abdominalbereich behindert. In diesem Bereich entwickelten sich entsprechend die stärksten Wandveränderungen. In den Abdominalaorten überwiegt nach unseren Befunden der Aufstau des intramuralen Perfusionsstromes. In den Coronararterien, die sich während der Herzaktion periodisch bewegen, überwiegt hingegen die subintimale Ödemverquellung.

GREEN (1935) beobachtete, daß mit der Kontraktion isolierter, nur über Nerven noch mit dem Organismus zusammenhängender Muskeln zugleich eine Zunahme des Coronarblutflusses einsetzt. LEBEDINSKIJ, MEDWEDJEW und PEIMER (1953) stellten fest, daß die Muskelkontraktion über die Erregung von Proprioceptoren reflektorisch eine Steigerung des coronariellen Blutflusses auslöst. In ihren an Katzen durchgeführten Versuchen ging eine über Reizung der Großhirnrinde ausgelöste Muskelkontraktion der Extremitäten gleichzeitig mit einer Zunahme der Coronarblutflusses einher. Gelangten die von den Proprioceptoren der sich kontrahierenden Muskeln ausgehenden Impulse infolge Durchtrennung der hinteren Rückenmarkswurzeln nicht an das Nervensystem, so unterblieb diese Steigerung. Offensichtlich nimmt die Reflexeinwirkung auf die Coronargefäße unter Bewegungseinschränkung beim Kaninchen wesentlich ab, wodurch neben den weiter oben genannten Faktoren auch eine gedrosselte Blutversorgung des Myokard wirksam wird.

Unsere experimentellen Ergebnisse weisen daraufhin, daß die Arteriosklerose und die Coronarinsuffizienz einheitlich zu betrachten sind. Die Coronarinsuffizienz kann nicht nur als Komplikation der Coronarsklerose betrachtet werden. In unseren Versuchen mit Bewegungseinschränkung der Kaninchen kann man durch Modifikation der Versuchsbedingungen nach Maß und Dauer der Bewegungseinschränkung eine Coronarinsuffizienz ohne Arteriosklerose als auch bei länger dauernden Versuchen eine Coronarinsuffizienz mit Arteriosklerose erzeugen.

### Literatur

- BREDT, H.: Über die Sonderstellung der tödlichen jugendlichen Coronarsklerose und die gewebliche Grundlage der akuten Coronarinsuffizienz. *Beitr. path. Anat.* **110**, 295 (1949).
- BÜCHNER, F.: Allgemeine Pathologie. Pathologie als Biologie und als Beitrag zur Lehre vom Menschen, 2. Aufl. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1956.
- CHOMULO, P. S.: Über die Bedeutung der funktionellen Dauererregung des Nervensystems für die Entwicklung der Aortenlipoidose und von Myokardläsionen bei Kaninchen. *Bull. exp. Biol. Med.* **5**, 3, 9—44 (1961).
- Über die Bedeutung der funktionellen Dauererregung des Zentralnervensystems für die Entwicklung der Atherosklerose. Inaug.-Diss. Leningrad 1964.
- DOERR, W.: Perfusionstheorie der Arteriosklerose. Stuttgart: Thieme 1963.
- GAWYRIN, W. A.: Trophische Funktion von sympathischen Herznerven und Skelettmuskeln. Inaug.-Diss. Leningrad 1966.
- , u. E. A. MOJISEW: Über Veränderungen des Herzmuskels nach „Sympathisation“. *Arch. Path.* **23**, 6—60 (1961).
- GREEN, C. W.: Control of the coronary blood flow by reflexes arising in widely distributed regions of the body. *Amer. J. Physiol.* **113**, 399 (1935).
- LEBEDINSKIJ, A. W., W. I. MEDWEDJEW u. I. A. PEIMER: Bedeutung von Coronargefäßen für die Pathogenese der Coronarinsuffizienz. Leningrad 1953.
- MEESSEN, H.: Über den plötzlichen Herztod bei Frühsklerose und Frühthrombose der Coronararterien bei Männern unter 45 Jahren. *Z. Kreisl.-Forsch.* **36**, 185 (1944).
- MÜLLER, E.: Die tödliche Coronarsklerose bei jüngeren Männern. *Beitr. path. Anat.* **110**, 103 (1949).
- REITMAN, S., and S. FRANKEL: A colorimetric method for the determination of Serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Amer. J. clin. Path.* **28**, 59 (1957).
- SCHUTOWA, N. T.: Zur Pathogenese der Störungen des Cholesterinumsatzes. In: Fragen der pathologischen Physiologie des Herzgefäßsystems. Sammlung von Werken des Kinderheilinstitutes, Leningrad 1958, S. 5—21.



- SCHUTOWA, N. T.: Experimentelle Forschung zur Pathogenese von Störungen des Cholesterinumsatzes in der UdSSR. Veröff. der 3. Unionskonferenz, 1963, S. 104—107.
- SELYE, H.: Prophylaxe der Herznekrosen durch chemische Mittel. Moskau: Medizinverlag 1961.
- TJAWOKIN, W. W.: Über experimentelle Arteriosklerose und Störungen der Coronarblutzyrkulation bei Beweglichkeitsbeschränkung von Kaninchen. In: Arteriosklerose, S. 184. Leningrad 1965.
- Experimentelles Verfahren zur Erzeugung von Coronarinsuffizienz. Pathologische Physiologie und experimentelle Therapie **1**, 77—78 (1966a).
  - Wirkung der Bewegungseinschränkung von Kaninchen auf die Entwicklung der experimentellen Cholesterinatherosklerose. In: Probleme der Pharmakologie und der experimentellen Pharmatherapie, S. 80—83. Leningrad 1966b.
  - Experimentelle Atherosklerose nach Bewegungseinschränkung von Kaninchen. Cor et vasa (Praha) **9** (1), 65—72 (1967a).
  - Arteriosklerose bei Kaninchen nach Bewegungseinschränkung. Bull. exp. Biol. Med. **2**, 19—22 (1967b).
  - Zur Arbeit von I. W. DAVYDOWSKY, Arteriosklerose als Altersproblem. Kardiologie (UdSSR) **8**, 143—144 (1967).

WENEDIKT WASILJEWITSCH TJAWOKIN  
Leningrad/UdSSR  
Sina Portnowastr. 13—29