

Über eine neue Methode der Erzeugung von Aortenaneurysmata durch experimentelle Bewegungseinschränkung bei Kaninchen* **

W. W. TJAWOKIN

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 21. Mai 1970

A New Method to Produce Aortic Aneurysms in Rabbits by Experimentally Restricting Their Movement

Summary. As a working hypothesis the author has assumed, that the essential change in the rabbit aorta resulting in an aneurysm above and below the diaphragm are related to restriction in movement of the animals and aortic compression by the diaphragm. To confirm that assumption, experiments were carried out on twelve male chinchilla rabbits. Under sterile conditions the thoracic aortas of all animals were constricted to variable degrees by ligatures. The results of these studies confirmed the author's assumption. In the rabbits restricted the most in their movements, aortic aneurysms were found above the ligature as well as below. In these studies the development of aortic aneurysms was dependent on two factors: 1. on the degree of restriction of movement, and 2. on the degree of constriction of the aorta by the ligature. In explaining the pathogenesis of these aneurysms it was concluded that these two factors acted together. Nevertheless, an aneurysm of the rabbit aorta may occasionally be induced by severe compression of the aorta without a restriction of the animal's movement.

Zusammenfassung. Der Verfasser hat als Arbeitshypothese angenommen, daß die wesentlichen Veränderungen der Kaninchen-Aorta in Form von einer Aneurysma-Bildung ober- und unterhalb des Zwerchfelles mit der Bewegungseinschränkung und der zwerchfell-bedingten Aorten-Kompression bei diesen Tieren in Zusammenhang steht. Zur Bestätigung dieser Annahme wurden Versuche an 12 männlichen Chinchilla-Kaninchen durchgeführt. Bei allen Tieren wurde operativ unter sterilen Bedingungen die Brustaorta durch eine Ligatur verschieden stark eingeengt. Die Versuchsergebnisse bestätigen die Annahme des Autors. Bei den Versuchen mit der stärkeren Bewegungseinschränkung der Kaninchen wurden Aortenaneurysmata sowohl unter- als auch oberhalb der Ligatur gefunden. Die Ausbildung der Aortenaneurysmata ist bei diesen Versuchen im wesentlichen von zwei Faktoren abhängig: 1. Vom Grad der Bewegungseinschränkung und 2. vom Grad der ligatur-bedingten Aorten-Kompression der Kaninchen. Bei der ursächlichen Erklärung dieser Aneurysma-Entstehung wurden diese beiden Faktoren als Einheit angesehen. Jedoch kann auch das Aneurysma der Kaninchen-Aorta lediglich durch eine stärkere ligatur-bedingte Aorten-Kompression und ohne eine Einschränkung der Bewegungsfreiheit hervorgerufen werden.

Durch die experimentelle Bewegungseinschränkung bei Kaninchen kann man, wie wir früher schon berichtet haben (1965, 1966, 1967, 1969), wesentliche Veränderungen in Form von arteriosklerotischen Exulcerationen, Aneurysmata, bedeutender Einengung der Gefäßlichtung und Nekrosen in der Aorta und im

* Bericht am 19. 1. 1970 in der Sitzung der Leningrader Kardiologischen Gesellschaft.

** Deutscher Text von Dr. Wolf Bersch, Heidelberg, Path. Inst.

Myokard erzeugen. Indem man die Dauer der Bewegungseinschränkung von Kaninchen zeitlich variiert, kann man einerseits eine Coronarinsuffizienz ohne Arteriosklerose, andererseits bei längerer Versuchsdauer, eine Coronarinsuffizienz mit Arteriosklerose hervorrufen.

Eine Coronarinsuffizienz ohne Arteriosklerose entsteht meistens bei kurz andauernder (3—5 Tage) und starker Bewegungseinschränkung der Tiere. Zur Coronarinsuffizienz mit Arteriosklerose kommt es dagegen bei länger dauernder, starker Bewegungseinschränkung der Kaninchen. Da die Tiere bei lang andauernder, starker Bewegungseinschränkung zu früh sterben, sind wir dazu übergegangen, zur Erzeugung der Coronarinsuffizienz mit Arteriosklerose die Tiere zuerst stark, dann mittelgradig und schließlich überhaupt nicht in ihrer Bewegungsfreiheit einzuschränken.

Bei den beschriebenen Versuchen entstehen die wesentlichen Veränderungen im Herzen und in den Arterien; es wird jedoch der übrige Organismus mitbetroffen. Das Zusammenwirken der Störungen im Gesamtorganismus mit den lokalen Veränderungen bedingt die Vorrangstellung der Schädigungen an Herzmuskel und Arterienwänden. Zu den Störungen im Gesamtorganismus rechnen wir die Folgen der Funktionssenkung im sympathico-adrenergen System und der Nebennierenrinde, die sich durch Verschiebungen im Fett-, Eiweiß-, Kohlehydrat- und Mineralstoffwechsel äußern. Ödem und Aufstauung in der Arterienwand gehören zu den lokalen Veränderungen und stellen ein frühes Merkmal der Arteriosklerose dar.

Die stärkste Veränderung, die man durch Bewegungseinschränkung beim Kaninchen erreichen kann, ist die Ausbildung eines Aortenaneurysma.

Da das Aortenaneurysma in den Versuchen immer unmittelbar neben dem Zwerchfell entsteht, erhebt sich die Frage nach einer Begründung hierfür.

Wir haben beobachtet, daß der Durchmesser des Aortendurchtrittes durch das Zwerchfell (Hiatus aorticus) beim Kaninchen relativ klein ist; außerdem ist die Zwerchfelmuskulatur meistens mit der Aorta verwachsen. Hierdurch wird die Trennung der Aorta vom Zwerchfell während des Versuches erschwert.

Als Arbeitshypothese haben wir nun angenommen, daß die Aneurysma-Bildung der Aorta an dieser Stelle durch die Zwerchfellverengung bedingt ist.

Material und Methode

Um diese Arbeitshypothese zu belegen, haben wir folgende Versuchsanordnung vorgenommen: Als Versuchstiere dienten 12 männliche Chinchilla-Kaninchen, die in 5 Gruppen aufgeteilt wurden. Bei allen Kaninchen wurde operativ eine Ligatur der Brustaorta durchgeführt. In der ersten Gruppe (2 Kaninchen) wurde der Aortendurchmesser durch die Ligatur nicht beeinträchtigt. Bei der zweiten Gruppe (2 Kaninchen) wurde die Aortenlichtung durch die Ligatur mittelgradig eingeengt, in der dritten Gruppe (2 Kaninchen) wurde das Aortolumen durch die Ligatur stark stenosierte. Zur starken Bewegungseinschränkung wurden diese 3 Kaninchen-Gruppen einen Monat nach der Operation in einen für diesen Zweck von uns entwickelten Käfig (1966) gebracht. 2 Monate nach der Operation erfolgte nach der Tötung der Tiere durch Nackenschlag die makroskopische und mikroskopische Auswertung der Veränderungen der Aorta und im Myokard.

Die Versuchsanordnung und die Auswertung bei der vierten Gruppe (3 Kaninchen) entspricht der der zweiten Gruppe, nur wurden die Tiere jetzt anstelle einer starken Bewegungseinschränkung einer mittelmäßigen Einschränkung ausgesetzt. Die fünfte Versuchsgruppe (3 Kaninchen) wurde zwar in gewöhnlichen Tierkäfigen gehalten, war also in ihrer Bewegungsfreiheit nicht eingeschränkt, unterlag jedoch sonst den Bedingungen der dritten Gruppe.

Vor der Tötung wurden der Arteriendruck und der Druck in der gesamten Aorta bei allen Tieren gemessen.

Tabelle. Veränderungen an Aorta und Arterienendruckpegel bei Versuchskaninchen

Gruppen Nr.	Lfd. Nr.	Grad der Aorten- zusammenpressung durch Ligatur	Dauer der Bewegungs- einschränkung der Kaninchen	Pausengesamt- dauer zwischen Bewegungs- einschränkungen der Kaninchen	Grad der Bewegungs- einschränkung der Kaninchen	Veränderungen an Aorta	Arterien- druck, mm, Hg. S.	Anmerkung
1	1	Ligatur preßt die Aorta nicht zusammen	30 Tage	6 Tage	stärkere Einschränkung	spindelförmiges Aneurysma unter Ligatur	105	—
	2	Ligatur preßt die Aorta nicht zusammen	30 Tage	5 Tage	stärkere Einschränkung	spindelförmiges Aneurysma unter Ligatur	103	—
2	1	Ligatur verengt die Aortenlichtung mittelmäßig	30 Tage	6 Tage	stärkere Einschränkung	zwei sackförmige Aneurismata (unter und über Ligatur)	118	—
	2	Ligatur verengt die Aortenlichtung mittelmäßig	30 Tage	8 Tage	stärkere Einschränkung	spindelförmiges Aneurysma unter Ligatur	112	—
3	1	Ligatur verengt die Aortenlichtung bedeutend	30 Tage	8 Tage	stärkere Einschränkung	zwei Aneurysmata: sackförmiges Aneu- rysmata über Ligatur und Diffusionsaneu- rysmata unter Ligatur	150	—
	2	Ligatur verengt die Aortenlichtung bedeutend	10 Tage	—	stärkere Einschränkung	ringförmiges Aneurysma über Ligatur mit Reiß	—	10 Tage vom Anfang der Bewegungs- einschränkung gefallen

4	1	Ligatur verengt die Aortenlichtung mittelmäßig	30 Tage	—	mittelmäßige Einschränkung, Lage ist gezwungen	kein Aneurysma	118	—
	2	Ligatur verengt die Aortenlichtung mittelmäßig	30 Tage	—	mittelmäßige Einschränkung, Lage ist gezwungen	kein Aneurysma	130	—
	3	Ligatur verengt die Aortenlichtung mittelmäßig	30 Tage	—	mittelmäßige Einschränkung, Lage ist gezwungen	kein Aneurysma	116	—
5	1	Ligatur verengt die Aortenlichtung bedeutend	ohne Bewegungseinschränkung bei Kaninchen	—	—	kein Aneurysma	128	—
	2	Ligatur verengt die Aortenlichtung bedeutend	ohne Bewegungseinschränkung bei Kaninchen	—	—	unbedeutende Verbreiterung der Aorta über und unter Ligatur	175	—
	3	Ligatur verengt die Aortenlichtung bedeutend	ohne Bewegungseinschränkung bei Kaninchen	—	—	kein Aneurysma	140	—

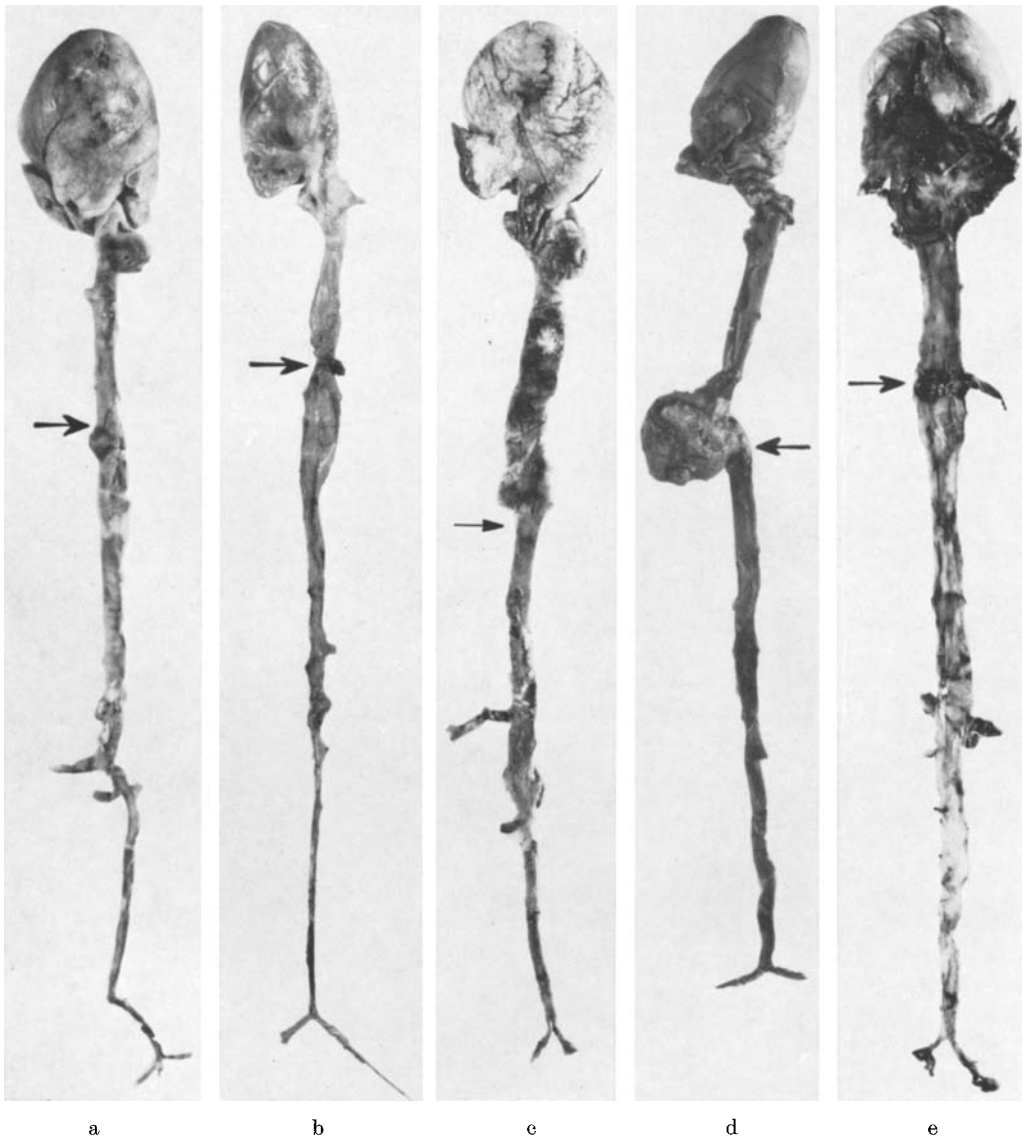


Abb. 1a—e. Aorta und Herz bei Versuchskaninchen. a Kaninchen N 1 der ersten Gruppe. b Kaninchen N 1 der zweiten Gruppe. c Kaninchen N 1 der dritten Gruppe. d Kaninchen N 2 der dritten Gruppe. e Kaninchen N 2 der fünften Gruppe. Erläuterungen sind dem Text und der Tabelle zu entnehmen, die Ligatur-Lokalisationen sind durch Pfeile markiert

Ergebnisse

Über Art und Ausmaß der Veränderungen an der Aorta und die arteriellen Blutdruckwerte gibt die Tabelle Auskunft.

Bei den beiden Kaninchen der ersten Versuchsgruppe wurde unterhalb der Ligatur ein spindelförmiges Aneurysma erzeugt (Abb. 1a).

Derselbe Befund wurde bei dem einen Kaninchen der zweiten Versuchsgruppe erhoben, während bei dem zweiten Tier dieser Gruppe ober- und unterhalb der Ligatur je ein sackförmiges Aneurysma entstand (Abb. 1 b).

Bei einem Kaninchen der dritten Gruppe kam es zur Ausbildung eines sackförmigen Aneurysma unterhalb und eines Diffusionsaneurysma oberhalb der Ligatur (Abb. 1 c). Das zweite Kaninchen dieser Gruppe fiel 10 Tage nach Beginn der Bewegungseinschränkung. Bei der Eröffnung des Tieres fand man nun oberhalb der Ligatur ein großes, ringförmiges Aortenaneurysma, mit einem Riß und einem massiven Hämatothorax (Abb. 1 d). Bei den Tieren der vierten Gruppe sind keine Aneurysmata entstanden.

In der fünften Gruppe kam es nur bei einem Tier zu nicht bedeutsamen Erweiterungen der Aorta ober- und unterhalb der Ligatur (Abb. 1 e).

Besprechung

Die Versuchsergebnisse haben unsere Annahme bestätigt, daß ober- und unterhalb einer Ligatur Aortenaneurysmata entstehen können. Auf Grund der Versuchsergebnisse, hauptsächlich der ersten Gruppe, kann man sich den Entstehungsmechanismus eines Aortenaneurysma unterhalb einer Ligatur, bzw. unterhalb des Zwerchfelles, bei der Bewegungseinschränkung von Kaninchen folgendermaßen vorstellen:

Die stärkere Bewegungseinschränkung der Tiere ruft ein Ödem und einen Aufstau in der Aortenwand und damit eine Vergrößerung des Aortendurchmessers und eine relative Verengung des Hiatus aorticus hervor, welche wiederum eine Kompression der Aorta zur Folge hat. Diese Kompression ihrerseits bedingt eine Zirkulationsstörung in den Vasa vasorum und eine Kreislaufverzögerung der Zwischengewebsflüssigkeit in der Aortenwand. Hierdurch kommt es zu einer Mangelernährung der Gefäßwand, von der die Muskelschicht am meisten betroffen ist. Diese Mangelernährung kann bis zur Nekrose der Lamina muscularis führen und somit die Entwicklung des Aneurysma unter der Ligatur zur Folge haben.

Bei der Aneurysma-Bildung oberhalb der Ligatur scheint der arterielle Blutdruck eine führende Rolle zu spielen. — Bei allen Tieren, die ein Aneurysma oberhalb der Ligatur entwickelt hatten, fand sich ein erhöhter arterieller Blutdruck. Bemerkenswert erscheint uns die Tatsache der autochtonen Hypertonie-Entstehung durch die partielle Aorten-Kompression.

Folglich ist die Erzeugung des Aortenaneurysma in unseren Kaninchen-Versuchen von zwei Faktoren abhängig: 1. Von dem Grad der Bewegungseinschränkung, 2. von dem Grad der ligatur-bedingten Aorten-Kompression. Diese beiden Faktoren sind jedoch als Einheit zu betrachten, da die Versuchstiere der vierten Gruppe, mit mittelmäßiger Bewegungseinschränkung und mittelgradiger Aorten-Kompression, keine Aneurysmata bildeten, während die Kaninchen der zweiten Gruppe, mit starker Bewegungseinschränkung und mittelgradiger Aorten-Kompression, Aneurysmata aufwiesen. Andererseits ist zu bedenken, daß durch eine starke Aorten-Kompression ohne Bewegungseinschränkung ein Aortenaneurysma beim Kaninchen hervorgerufen werden kann.

Literatur

- Tjawokin, W.W.: Über experimentelle Arteriosklerose und Störungen der Coronarblut-zirkulation bei Beweglichkeitsbeschränkung von Kaninchen. In: Arteriosklerose, S. 184. Leningrad 1965.
- Experimentelles Verfahren zur Erzeugung von Coronarinsuffizienz. Path. Physiol. exp. Ther. **1**, 77—78 (1966).
 - Arteriosklerose bei Kaninchen nach Bewegungseinschränkung. Bull. exp. Biol. Med. **2**, 19—22 (1967).
 - Experimentelle Coronarsklerose durch Bewegungseinschränkung beim Kaninchen. Ein neues Modell der Arteriosklerose. Virchows Arch. Abt. A. Path. Anat. **346**, 29—45 (1969).

W. W. Tjawokin
Leningrad, L-207 (UdSSR)
Sina Portnowastr. 13, Wohnung 29