

## Einwirkung der chronischen Berauchung auf das kardiovaskuläre System des Syrischen Goldhamsters

W. Dontenwill, H.-J. Chevalier, H.-P. Harke, U. Lafrenz und G. Reckzeh

Forschungsinstitut der Cigarettenindustrie e.V., Hamburg  
(Direktor: Prof. Dr. W. Dontenwill)

B. Schneider

Direktor des Instituts für Biometrie und Medizinische Informatik  
der Medizinischen Hochschule Hannover

Eingegangen am 6. Juni 1973

### The Effect of Long-Term Cigarette Smoke Exposure on the Cardiovascular System of Syrian Golden Hamsters

*Summary.* Syrian Golden Hamsters were exposed to high doses of cigarette smoke throughout lives. Changes in the heart and cardiovascular system in smoke-exposed animals were compared with those in control animals. Inflammatory changes of the heart were predominantly observed in the valves, especially the mitral valves. Moreover, degenerative changes of the myocardium were found as well as a low incidence of myocardial infarction. Arteritis was observed both in the heart and in the large peripheral vessels; in some cases the arteritis was severe. In a few cases, aneurysms were seen in the aorta. Vascular changes morphologically comparable to arteriosclerosis in man were not found. There were no significant differences between experimental animals and control animals in the incidence of vascular diseases.

*Zusammenfassung.* Syrische Goldhamster wurden über die gesamte Lebenszeit mit hohen Dosen Zigarettenrauch beraucht. Die am Herzen und am Gefäßsystem nachweisbaren Veränderungen wurden mit gleichartigen Befunden der Kontrolltiere verglichen. Am Herzen fand sich am häufigsten eine Entzündung der Klappen, insbesondere der Mitralklappe. Außerdem konnten degenerative Veränderungen der Herzmuskulatur und vereinzelt Herzinfarkte nachgewiesen werden. Im Bereich des Herzens als auch an den großen peripheren Gefäßen fand sich eine z.T. erhebliche Arteriitis und vereinzelt Aneurysmen im Bereich der Aorta. Gefäßwandveränderungen im Sinne der Arteriosklerose, die morphologisch denen des Menschen gleichen, konnten nicht beobachtet werden. Zwischen berauchten Tieren und Kontrolltieren zeigten sich keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede beim Auftreten von Gefäßerkrankungen.

Zahlreiche Untersucher haben sich mit der Frage der Wirkung von Rauchinhaltsstoffen auf Herz und Kreislauf befaßt. Während bis vor wenigen Jahren vorwiegend das Nicotin für die beim Menschen angenommene Wirkung (s. Auerbach u. Mitarb., 1965) der Rauchinhaltsstoffe verantwortlich gemacht wurde, wird in zunehmendem Maße durch die Untersuchung von Astrup u. Mitarb. (1970) sowie anderer Untersucher u.a. das CO als wesentlicher Faktor in die Diskussion einbezogen, obwohl die beim Kaninchen erhobenen Befunde bei anderen Tierarten (Affen, Hunden, Ratten und Mäusen) bei z.T. extremen CO-Konzentrationen nicht auftraten (Theodore u. Mitarb., 1971).

Durch chronische Applikation von Nicotin, insbesondere bei Kombination mit einer atherogenen Diät, wurde beim Kaninchen eine Verstärkung der Arterioskleroseneigung beobachtet. Die Untersuchungsergebnisse nach Experimenten mit reiner Nicotinapplikation sind sehr unterschiedlich. Schievelbein u. Eberhardt (1972) zogen den Schluß, „daß Nikotin allein auch in hoher Dosis, selbst bei für die Entwicklung einer Arteriosklerose sehr anfälligen Spezies, keine degenerativen Gefäßveränderungen hervorrufen kann, als zusätzlicher Faktor jedoch eine Wirkung erkennen läßt“. Nach Intoxikation mit CO wurde beim Kaninchen eine Häufung der Arteriosklerose beobachtet (Astrup u. Mitarb., 1967; Lit. in Report of the Surgeon General 1971, 1972; Schievelbein u. Mitarb., 1970). Nach chronischer Berauchung bei Hunden sahen Auerbach u. Mitarb. (1971) eine Zunahme sklerotischer Gefäßveränderungen insbesondere am Herzen. Bei kritischer Beurteilung der gesamten Versuchsergebnisse mit Nicotin, CO und Gesamtrauchbehandlung wird erkennbar, daß die Wirkung von Tierart zu Tierart offenbar außerordentlich schwankt und weitgehend abhängig ist von der angebotenen Nahrung.

Frühere Beobachtungen über entzündliche Gefäßveränderungen nach Nicotineinwirkung (Lit. bei Larson u. Mitarb., 1961) sind schwierig zu beurteilen, weil bei den Versuchen oft ein Vergleich mit gleich alten Kontrollgruppen fehlt. Dies gilt z.T. auch für Untersuchungen nicht entzündlicher Gefäßerkrankungen, zumal z.B. bei größeren Kontrollgruppen von Hunden (Chevalier u. Kersten, 1970) mit zunehmendem Alter Gefäßwandveränderungen (hyalinifibrotische Verquellung) statistisch signifikant gehäuft beobachtet wurden.

Eine Reihe von Untersuchungen hat sich sowohl nach Nicotin- als auch nach Gesamtrauchbehandlung mit dem Fettstoffwechsel der Tiere beschäftigt. Während beim Menschen vorwiegend Erhöhungen der freien Fettsäuren, z.T. aber auch eine Zunahme des Cholesterinspiegels beobachtet wurden, zeigen die experimentellen Untersuchungen bei Einwirkung von Nicotin und Gesamtrauch sehr unterschiedliche Befunde (Lit. in Report of the Surgeon General, 1971, 1972; sowie Kershbaum, 1967).

Bereits früher (Reckzeh u. Dontenwill, 1970) berichteten wir über eine Zunahme der Erythrocyten nach chron. Berauchung beim Goldhamster. Wir führten diese Erythrocytenerrhöhung auf die chron. CO-Intoxikation zurück, die durch die intervallfreie über längere Zeit dauernde Rauchinhalation bei unserer Berauchungsmethode stattfindet. Unsere Untersuchungen (Dontenwill u. Mitarb., 1967) zeigten, daß täglich bei der hochdosierten Berauchung bis zu 20 % CO-Hb entstehen, d.h. Werte, die selbst im Extremfall beim Menschen nicht zu beobachten sind. Das dauernde relative Sauerstoffdefizit wird beim Hamster offenbar durch eine Vermehrung der Erythrocyten kompensiert. Das beweist, daß bei der von uns gewählten Technik eine maximale CO-Inhalation erfolgt und auch mit einer hohen Inhalation anderer Rauchinhaltsstoffe zu rechnen ist.

Da, wie wir (Dontenwill u. Mitarb., 1960) früher beobachten konnten, beim Hamster mit zunehmendem Alter eine schwere Gefäßamyloidose der Nieren mit z.T. erheblicher Schrumpfung auftritt, die zwangsläufig zu einem Widerstandshochdruck führen muß, kommen bei der Versuchsanordnung mehrere Komponenten wie Nicotin- und CO-Wirkung sowie Bluthochdruck zusammen. Aus diesem Grunde erschien es auch aufschlußreich, die Einwirkung der Berauchung auf den

Fettstoffwechsel zu untersuchen, um die erhobenen Befunde besser beurteilen zu können (Dontenwill u. Mitarb., 1973a).

Gefäßwandveränderungen im Sinne einer Arteriosklerose wurden nach „Cholesterin-Diät“ beim Hamster von Altschul (1946, 1950) und Deuel (1947) beobachtet. Andere Autoren, wie Goldman (1950), konnten diese Untersuchungen nicht bestätigen. Ob es sich bei den Beobachtungen von Altschul (1946) um Arteriosklerose handelt, ist zweifelhaft, da ein Teil der Gefäßveränderungen voll den von uns beobachteten spontanen Gefäßamyloidosen entspricht. Handforth (1962) beschrieb nach Behandlung mit Isoproterenol beim Hamster nekrotisierende Arteriitis und Herzinfarkte. Fortner (1957) beobachtete bei Hamstern als Spontanerkrankung perivaskuläre Entzündung, hyaline Gefäßnekrosen der Arteriolen, Gefäßthrombosen sowie entzündliche Erkrankungen des Myo- und Endocards.

### Material und Methode

*Versuchstiere.* Die für die chronischen Berauchungsversuche eingesetzten Tiere waren weibliche und männliche syrische Goldhamster, die von Zucca's Hamstery, Vineland, N. J., USA, bezogen wurden. Die bei ihrer Ankunft 5 Wochen alten weiblichen Tiere hatten ein Mittelgewicht von 56,9 g (Gruppe K, 1—11) und 59,9 g (Gruppe 12—18A); die gleich alten männlichen Tiere hatten ein Mittelgewicht von 58,2 g (Gruppe K, 1—11) und 57,7 g (Gruppe 12—18A). Die Tiere der Gruppen 12—18A wurden 6 Monate nach den Gruppen K, 1—11 geliefert und in den Versuch genommen.

Nach einer 3wöchigen Adaptations- und Beobachtungszeit in der Quarantänestation wurden die Tiere auf die Berauchungslaboratorien verteilt. Die Hamster aller Gruppen waren anfangs zu zweit in Makrolonkäfigen Typ II untergebracht und wurden zwischen der 38. und 50. Woche einzeln gesetzt. Die 600 Hamster der Gruppe K (Kontrolle) wurden während der gesamten Versuchsdauer zu zweit in Makrolonkäfigen Typ II gehalten.

Bei Beginn der Berauchungsversuche waren die Tiere 8 Wochen alt; die weiblichen Tiere hatten zu dieser Zeit ein Mittelgewicht von 80,4 bzw. 84,2 g, die männlichen Tiere ein Mittelgewicht von 81,2 bzw. 80,9 g.

Die Hamster waren bereits bei ihrer Ankunft mit Bandwürmern (*Hymenolepis fraterna*) befallen. Gegen den Bandwurmbefall wurde den Hamstern während der Quarantänezeit einmal Yomesan<sup>®1</sup> (70 mg/kg) mit der Schlundsonde verabreicht. Eine zweite und dritte Gabe erfolgte 1 Monat bzw. 6 Monate später. Dabei wurde das Präparat verfüttert. 6 Wochen nach Versuchsbeginn wurde bei einem Teil der Hamster ein Oxyurenbefall festgestellt. Dagegen erhielten alle Tiere zweimal in Abständen von 6 Monaten jeweils 6 Tage einen Zusatz von 0,25 % Tasnon<sup>®2</sup> im Trinkwasser.

Die Haltung der Tiere erfolgte im „geschlossenen System“ unter Spf-Bedingungen. Einzelheiten über Versuchstierhaltung und Versuchstieranlage s. Dontenwill u. Reckzeh (1968) sowie Reckzeh u. Dontenwill (1969).

Während der gesamten Versuchsdauer wurden die Tiere ausschließlich mit „ssniff H“<sup>3</sup> ernährt. Futter und Wasser wurden ad libitum angeboten.

*Versuchsanordnung.* Eine Gesamtübersicht über die getesteten Zigarettensorten, den Berauchungsrhythmus sowie die zusätzliche Behandlung mit Carcinogenen und der Versuchstiergruppen gibt Tabelle 1. Einzelheiten der Versuchsanordnung und der statistischen Methode werden in der Arbeit Dontenwill u. Mitarb. (1973b) mitgeteilt.

Die chronische Berauchung der Hamster erfolgte 5mal (Montag—Freitag) wöchentlich mit der Berauchungsapparatur Typ Hamburg II (Dontenwill u. Mitarb., 1967; Dontenwill, 1970). Im Gegensatz zu früheren Versuchen konnten durch die Modifikation der Berauchungskammer

1 Yomesan = (N-(2'-chlor-4'-nitro-phenol)-5-chlorsalicylamid), Hersteller: Tropon-Werke, Köln.

2 Tasnon = (Piperazinhexahydrat), Hersteller: Bayer, Leverkusen.

3 Hersteller: Interplast Gesellschaft, Bockum-Hövel.

Tabelle 1. Gesamtübersicht über die Gruppeneinteilung der Tiere und deren Behandlung

Ver- suchs- gruppe	Zigaretten- sorte	Berauchungsart	Zusätzliche Behandlung der Tiere	Tierzahl	
				♀	♂
1	E <sub>2</sub> (Einheitsmischung)	2mal 30 Zig. tägl.	500 $\gamma$ DMBA in CMC intratracheal vor Versuchsbeginn	80	80
2	—	unberaucht	500 $\gamma$ DMBA in CMC intratracheal vor Versuchsbeginn	80	80
3	—	unberaucht	—	100	100
K	—	unberaucht	—	300	300
4	E <sub>2</sub> (Einheitsmischung)	1mal 30 Zig. tägl.	—	80	80
5	E <sub>2</sub> (Einheitsmischung)	2mal 30 Zig. tägl.	—	80	80
6	E <sub>2</sub> (Einheitsmischung)	3mal 30 Zig. tägl.	—	80	80
7	E <sub>2</sub> (Einheitsmischung)	Gasphase von 2mal 30 Zig. tägl.	—	80	80
8	—	2mal 10 min Luft tägl.	—	80	80
9	EN (Einheitsmischung + NaNO <sub>2</sub> )	2mal 30 Zig. tägl.	—	80	80
10	EG <sub>3</sub> (Tabakfolie aus der Einheitsmischung + NaNO <sub>3</sub> nach dem Gerlachverfahren)	2mal 30 Zig. tägl.	—	80	80
11	EG <sub>1</sub> (Tabakfolie aus der Einheitsmischung nach dem Gerlachverfahren)	2mal 30 Zig. tägl.	—	80	80
12	E <sub>2</sub> (Einheitsmischung)	2mal 30 Zig. tägl.	500 $\gamma$ Asbest in CMC intratracheal vor Versuchsbeginn	80	80
13	—	unberaucht	500 $\gamma$ Asbest in CMC intratracheal vor Versuchsbeginn	80	80
14	Z (schwarze Zigarette)	2mal 30 Zig. tägl.	—	80	80
15	A (Zigarette aus der Einheitsmischung mit Acetatfilter)	2mal 30 Zig. tägl.	—	80	80
16	D (Zigarette aus der Einheitsmischung mit Cellulosefilter)	2mal 30 Zig. tägl.	—	80	80
17	K (Zigaretten aus der Einheitsmischung mit Kohlefilter)	2mal 30 Zig. tägl.	—	80	80
18	E <sub>2</sub> (Einheitsmischung)	2mal 30 Zig. tägl.	4mal je 1 mg DÄNA/ 100 g Körpergewicht in 52. und 53. Ver- suchswoche	80	80
18A	—	unberaucht	4mal je 1 mg DÄNA/ 100 g Körpergewicht in 52. und 53. Ver- suchswoche	45 <sup>a</sup>	40 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Eingesetzte Tierzahl in der 52.—53. Woche entsprechend der Zahl der überlebenden Tiere der Gruppe 18 zum gleichen Zeitpunkt.

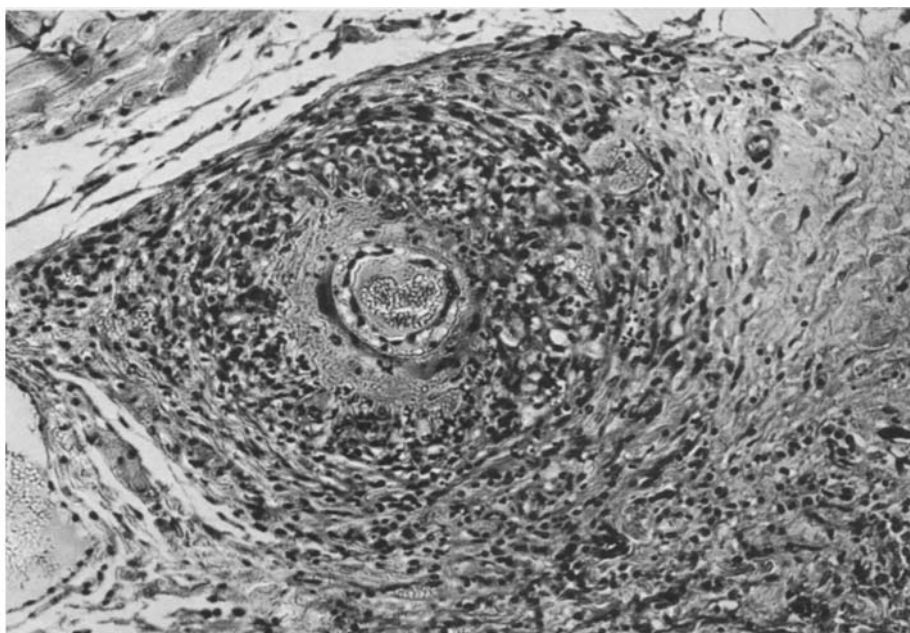


Abb. 1. Panarteriitis der Coronararterien. HE 100 ×

in einem Berauchungsgang jeweils 10 Tiere beraucht werden. Pro Berauchung wurden jeweils 30 Zigaretten in Anlehnung an die üblichen Standardbedingungen (Zugvolumen 35 ml, Zugdauer 2 sec, Zugfrequenz 1/min) abgeraucht. Den Tieren wurde bei einmaliger Berauchung in der Berauchungsapparatur 7–10 min — je nach Abrauchdauer der verwendeten Zigaretten-sorten — der Rauch von 30 Zigaretten angeboten. Um zu gewährleisten, daß die Tiere während der jeweiligen Rauchperioden intervallfrei mit Rauch versorgt werden, wurden die Zigaretten mit konstanter Zugzahl abgeraucht. Dabei sollten im Mittel etwa 23 mm Stummellänge eingehalten werden. Die Zigaretten wurden mit folgenden Zugzahlen abgeraucht:  $E_2=10$ ,  $EN=9$ ,  $EG_1=7$ ,  $EG_3=6$ ,  $A=10$ ,  $D=11$ ,  $K=10$  und  $Z=8$ . Verrauchten einzelne Chargen deutlich schneller oder langsamer, so wurden diese Zugzahlen zur Einhaltung der Stummellänge um einen Zug über- oder unterschritten. Bedingt durch die Konstruktion der Maschine wurden den Tieren mit der Atemluft etwa 40 % des Hauptstromrauches angeboten. Bei mehrmaliger Berauchung der Tiere an einem Versuchstag wurde zwischen den einzelnen Berauchungen jeweils eine Pause von 3 Std eingehalten (Versuchsplanung s. auch Dontenwill, 1970).

Bei den mit der Gasphase des Rauches behandelten Tieren wurde zwischen der 35 ml großen Rauchkammer und der 558 ml großen Rauchexpositions-kammer ein Glasfaserfilter zwischengeschaltet.

### Ergebnisse

Wir haben bei unseren Versuchen vorwiegend vier Gefäßabschnitte untersucht: Gefäße des Herzens und der Lunge, Veränderungen an der Aorta ascendens sowie Bauchaorta und den Beckenarterien.

Bei den beobachteten Gefäßveränderungen aller vier Abschnitte handelt es sich im wesentlichen um entzündliche Gefäßerkrankungen. Diese zeigen ein weitgehend einheitliches Bild. Sie wären zusammenzufassen unter dem Begriff der Thrombangiitis. Alle auch beim Menschen beobachteten morphologischen Ver-

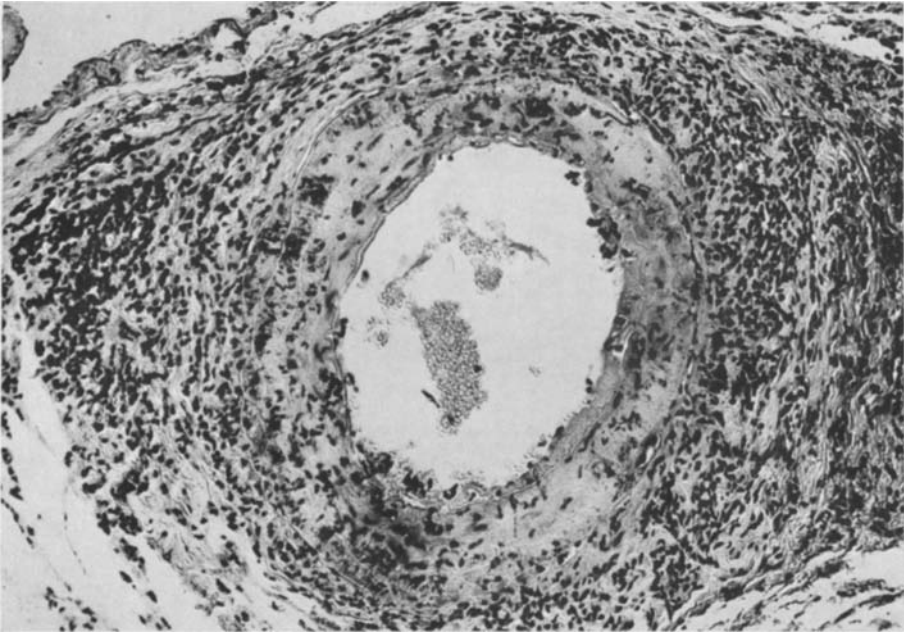


Abb. 2. Panarteriitis der großen Beckengefäße. HE 100  $\times$

änderungen, die unter diesen Krankheitsbezeichnungen beschrieben wurden, wie fibrinoide Verquellung, fibrinoide Nekrose, Proliferation des Endothels, entzündliche Infiltration in der Gefäßwand und der Gefäßumgebung waren ebenso nachweisbar wie beginnende aneurysmatische Ausbuchtung der Gefäßwandung. Dies läßt sich an Hand der Auswertung leicht erkennen (Tabelle 2). In der Lunge waren die entzündlichen Gefäßveränderungen häufiger mit Gefäßthromben kombiniert (Dontenwill u. Mitarb., 1973 b).

Hauptlokalisation der entzündlichen Gefäßerkrankungen waren die großen Coronarien (Abb. 1) und die Beckengefäße (Abb. 2). Entzündliche Veränderungen der Aorta ascendens wurden nur sehr selten beobachtet und traten nur bei den weiblichen Tieren auf. Sie waren aber oft schwerwiegend und mit Aneurysmen bzw. Rupturen der Wand kombiniert. Die relativ geringe Häufigkeit entzündlicher Gefäßerkrankungen erschwert die Beurteilung der Frage, ob die Berauchung zu einer Zunahme der Gefäßerkrankungen geführt hat.

Die entzündlichen Erkrankungen der Coronargefäße waren bei weiblichen Tieren hoch signifikant unterschiedlich häufiger als bei männlichen Tieren ( $X^2 = 54,9$  bei 1 FG;  $P < 1\%$ ). Bei weiblichen Tieren, die eine kürzere Überlebenszeit erkennen lassen — offenbar bedingt durch häufige entzündliche Erkrankungen — ist die Zahl der Coronarentzündungen z.T. bei berauchten Tieren deutlich höher gegenüber den nicht berauchten. Bei männlichen Tieren ist die Zahl der Coronarentzündungen nach Berauchung nicht sicherbar höher. Die Häufigkeit liegt bei fast allen Gruppen etwa bei 1 %. Auch Entzündungen der großen Becken- und Oberschenkelgefäße traten bei weiblichen Tieren häufiger auf ( $X^2 = 37,7$  bei 1 FG;  $P < 1\%$ ). Eine eindeutige Häufigkeitszunahme bei berauchten Tieren gegenüber den Kontrollen (Gruppe K, 3 und 8) war nicht nachweisbar ( $X^2 = 14,73$  bei 5 FG;  $P > 1\%$ ).

Im Gegensatz dazu konnten wir nicht entzündliche Gefäßveränderungen in Form von Gefäßverkalkungen der Media nur bei einem Tier der Gruppe K im

Tabelle 2. Häufigkeit der Entzündungen des Herzens und der Gefäße (No/%)

Gruppe			Throm- ben Herz	Ent- zün- dung Coro- nar- arte- rien	Ent- zün- dung Aorta	Aneu- rysm Aorta	Ent- zün- dung periph. Ge- fäße	Ent- zün- dung Mitra- lis	Ent- zün- dung Aor- ten- klappe	Ent- zün- dung Tricus- pidalis	Ent- zün- dung Herz- muskel
K	Kontrolle (2 Tiere/Käfig)	♂ ♀	25/ 8.3 23/ 7.7	2/ 2.7 3/ 1.0			1/0.3 2/0.7	24/ 8.0 15/ 5.0	4/1.3 5/1.7	1/0.3 1/0.3	1/0.3 3/1.0
1	DMBA/Standard- zig. Dosis II	♂ ♀	3/ 3.8 9/11.3	1/ 1.3 5/ 6.3				6/ 7.5 10/12.5	6/7.5 2/2.5		1/1.3 2/2.5
2	DMBA	♂ ♀	7/ 8.8 7/ 8.8					10/12.5 2/ 2.5	1/1.3	1/1.3	1/1.3 3/3.8
3	Kontrolle (1 Tier/Käfig)	♂ ♀	10/10.0 8/ 8.0					13/13.0 14/14.0	4/4.0 2/2.0	2/2.0 1/1.0	1/1.0 2/2.0
4	Standardzig. Dosis I	♂ ♀	2/ 2.5 4/ 5.0					3/ 3.8 6/ 7.5			1/1.3 2/2.5
5	Standardzig. Dosis II	♂ ♀	4/ 5.0 5/ 6.3					4/ 5.0 12/15.0		1/1.3	1/1.3 1/1.3
6	Standardzig. Dosis III	♂ ♀	2/ 2.5 1/ 1.3	1/ 1.3 5/ 6.3				6/ 7.5 4/ 5.0	2/2.5	2/2.5	
7	Standardzig. II Gasphase	♂ ♀	1/ 1.3 4/ 5.0	1/ 1.3 4/ 5.0				9/11.3 11/13.8	2/2.5 1/1.3		2/2.5
8	Frischlufte	♂ ♀	3/ 3.8 9/11.3					16/20.0 7/ 8.8	2/2.5 1/1.3		
9	Standardzig. Dosis II/NaNO <sub>3</sub>	♂ ♀	3/ 3.8 2/ 2.5	1/ 1.3 3/ 3.8				6/ 7.5 2/ 2.5		1/1.3	1/1.3
10	Folienzig. Dosis II/NaNO <sub>3</sub>	♂ ♀	3/ 3.8 6/ 7.5		1/1.3	1/1.3	5/6.3	9/11.3 6/ 7.5	1/1.3 3/3.8	1/1.3	2/2.5
11	Folienzig. Dosis II	♂ ♀	9/11.3 3/ 3.8					9/11.3 6/ 7.5	4/5.0 3/3.8	1/1.3	2/2.5 1/1.3
12	Standardzig. Dosis II/Asbest	♂ ♀	7/ 8.8 3/ 3.8	1/ 1.3 5/ 6.3	1/1.3	1/1.3	1/1.3 3/3.8	7/ 8.8 9/11.3	1/1.3 3/3.8		2/2.5
13	Asbest	♂ ♀	9/11.3 3/ 3.8	1/ 1.3 1/ 1.3				19/23.8 6/ 7.5			1/1.3
14	Schwarze Zig. Dosis II	♂ ♀	7/ 8.8 2/ 2.5	4/ 5.0 9/11.3	3/3.8	1/1.3	1/1.3	16/20.0 6/ 7.5			1/1.3 1/1.3
15	Acetatfilter- zig. Dosis II	♂ ♀	3/ 3.8 4/ 5.0	1/ 1.3 11/13.8	3/3.8	2/2.5	1/1.3 5/6.3	7/ 8.8 8/10.0	1/1.3		
16	Cellulosefilter- zig. Dosis II	♂ ♀	3/ 3.8 2/ 2.5	2/ 2.5 9/11.3				3/ 3.8 3/ 3.8	1/1.3 1/1.3		2/2.5
17	Kohlefilterzig. Dosis II	♂ ♀	2/ 2.5 2/ 2.5	7/ 8.8				4/ 5.0 2/ 2.5	1/1.3	1/1.3	2/2.5
18	Standardzig. Dosis II/DÄNA	♂ ♀		2/ 2.5 9/11.3	2/2.5	1/1.3 3/3.8	2/2.5	2/ 2.5 4/ 5.0			1/1.3
18A	DÄNA	♂ ♀	3/ 7.5 1/ 2.2		2/4.4	1/2.2	1/2.2	10/25.0 4/ 8.9	1/1.3		2/5.0 1/2.2

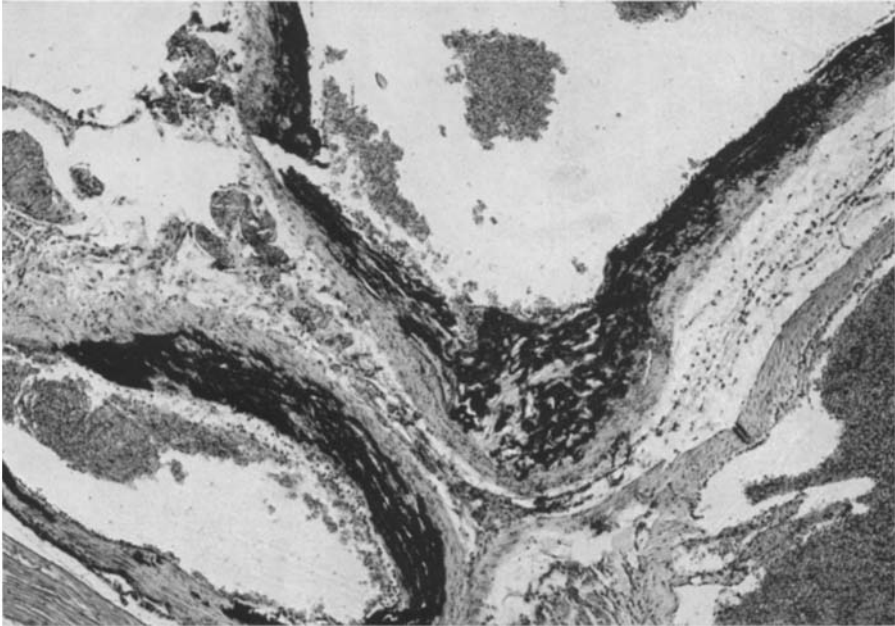


Abb. 3. Ausgedehnte Verkalkung der Media im Bereich des Aortenbogens. HE 40 ×

Bereich der Aorta (Abb. 3) und den großen Beckengefäßen nachweisen. Wir sahen bei Durchmusterung der erwähnten Gefäßabschnitte keine Anhaltspunkte, die auf eindeutige Gefäßveränderungen hindeuten, die mit der Arteriosklerose vergleichbar sind, wie sie in Analogie zum Menschen, beim Affen oder Schwein beschrieben werden.

Unter den beobachteten Erkrankungen des Herzens sind zwei Gruppen zu unterscheiden:

1. entzündliche Herzerkrankungen,
2. degenerative Erkrankungen des Herzmuskels.

Unter den entzündlichen Herzerkrankungen stehen die Erkrankungen der Herzklappen im Vordergrund. Ihre Häufigkeitsverteilung haben wir in Tabelle 2 zusammengefaßt. Bei diesen Herzklappenerkrankungen handelt es sich um alle Grade der Endocarditis (Abb. 4a, b), beginnend von Verquellung der Herzklappen über entzündliche Infiltration bis zu maximaler polypöser Auflagerung von Thromben, die z. T. die Ausflußbahn völlig verlegen. Beobachtet wurden auch chronische Endocarditiden mit Fibrose und Verkalkung. Hauptlokalisation der Endocarditis war in der Reihenfolge wie beim Menschen die Mitralklappe und Tricuspidalis. Vereinzelt griffen die entzündlichen Klappenveränderungen auf das murale Endocard, von der Aortenklappe auch auf die Aorta über. Bei einer großen Zahl von Tieren aller Gruppen fanden sich vorwiegend in der linken Vorkammer umfangreiche Thromben, die oft Vorhof und Herzohr vollständig ausfüllten. Ein offensichtlicher Zusammenhang dieser Thromben mit Klappen-thromben ist nur in einem Teil der Fälle nachweisbar. Es ergibt sich keine Beziehung zur Behandlung.



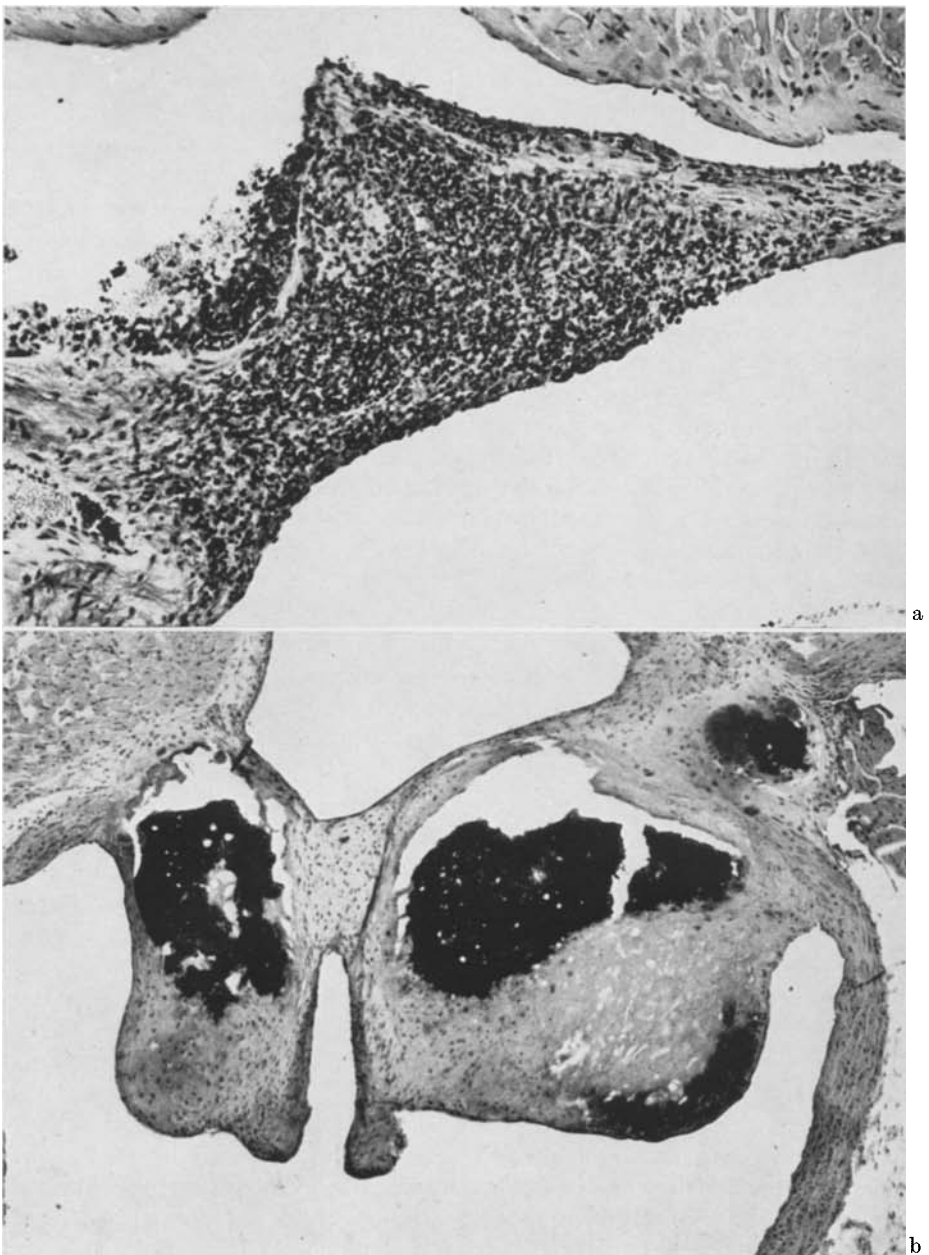


Abb. 4. a Akute Endocarditis der Mitralklappe. HE 40  $\times$ . b Chron. fibröse Endocarditis der Mitralklappe mit Verkalkung. HE 40  $\times$

Neben diesen entzündlichen Klappenveränderungen wurden die bereits beschriebenen Veränderungen im Sinne der Arteriitis und Periarteriitis der Coronarien beobachtet. Dabei haben wir fibrinoide Verquellungen zu den entzünd-

lichen Gefäßerkrankungen gerechnet, da sie nach der allgemeinen Erfahrung als Vorstadien dieser Entzündungsprozesse zu werten sind.

Neben den beschriebenen entzündlichen Gefäßveränderungen standen Gefäßprozesse im Rahmen der generalisierten Amyloidose im Vordergrund, wie wir sie insbesondere in der Leber, Niere, Milz, Nebenniere und im Hoden beschrieben (Dontenwill u. Mitarb., 1973 c).

In diesem Zusammenhang interessierten uns mögliche Korrelationen zwischen Körpergewicht, Herzgewicht, Nierengewicht. Der Vergleich zwischen Körpergewicht und Herzgewicht<sup>4</sup> sowie Nierengewicht sollte einen Hinweis auf eine vorhandene Blutdruckerhöhung geben.

Der Vergleich zwischen dem mittleren Körpergewicht der Tiere mit Mitralendocarditis und dem mittleren Körpergewicht aller Tiere zeigt keinen signifikanten Unterschied. Dagegen war ein signifikanter Unterschied der mittleren Überlebenszeit insofern festzustellen, als diese bei den Tieren mit Entzündung der Mitralis deutlich länger als bei den übrigen Tieren war.

Beim Herzgewicht lag der Mittelwert für die Tiere mit Mitralisentzündung in fast allen Gruppen über dem Gesamtdurchschnitt. Die Unterschiede waren aber meist nicht signifikant.

Noch weniger eindeutig war der Unterschied zwischen dem etwas höheren Nierengewicht bei den Tieren mit Mitralendocarditis. Vorhandene Unterschiede dürften im wesentlichen auf das höhere Lebensalter zurückzuführen sein.

Entzündungen der Aortenklappe fanden sich nur bei 3–4 Tieren einzelner Gruppen. Der Vergleich der Mittelwerte wird bei diesen geringen Tierzahlen naturgemäß sehr unsicher. Es konnten daher auch keine Unterschiede statistisch gesichert werden.

Bei den Tieren mit Entzündung des Herzmuskels fällt auf, daß sie insbesondere in den Gruppen K, 2 und 8 ein wesentlich höheres Körpergewicht als die Gesamtheit der Tiere dieser Gruppen haben. Auch das Herzgewicht und Nierengewicht übersteigen in diesen Gruppen das Mittelgewicht. Hier ist allerdings die Zahl der Tiere in der pathologischen Gruppe zu gering, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen.

Bei den Tieren mit Nekrosen des Herzmuskels ist die mittlere Überlebenszeit signifikant größer als der Mittelwert in der Gesamtgruppe. Auch die Herzgewichte sind in fast allen Gruppen bei den Tieren mit pathologischen Veränderungen größer als bei den übrigen. Bei den Nierengewichten läßt sich keine eindeutige Aussage über die Unterschiede zum Gesamtmittel machen.

Durch die bei allen Tieren durchgeführten Untersuchungen des Herzmuskels und der Herzklappen war es möglich, Klappen- und Herzmuskelerkrankungen als Faktoren der Herzvergrößerungen auszuschließen.

Bei den pathologischen Veränderungen der Herzmuskulatur haben wir grundsätzlich unterschieden zwischen dystrophischen Veränderungen der Herzmuskulatur, die in Parallelität zur Skeletmuskeldystrophie auftreten, und zwischen der Myokarditis und schweren eitrigen Perikarditis (einmal bei Kontrolle, einmal bei behandeltem Tier) bzw. Herzinfarkten. Herzmuskelentzündungen waren bei weiblichen Tieren häufiger und zeigten keine Beziehung zur Behandlung. Größere

<sup>4</sup> Die Werte der statistischen Berechnungen konnten aus Platzgründen nicht abgedruckt werden. Sie können beim Verfasser angefordert werden.

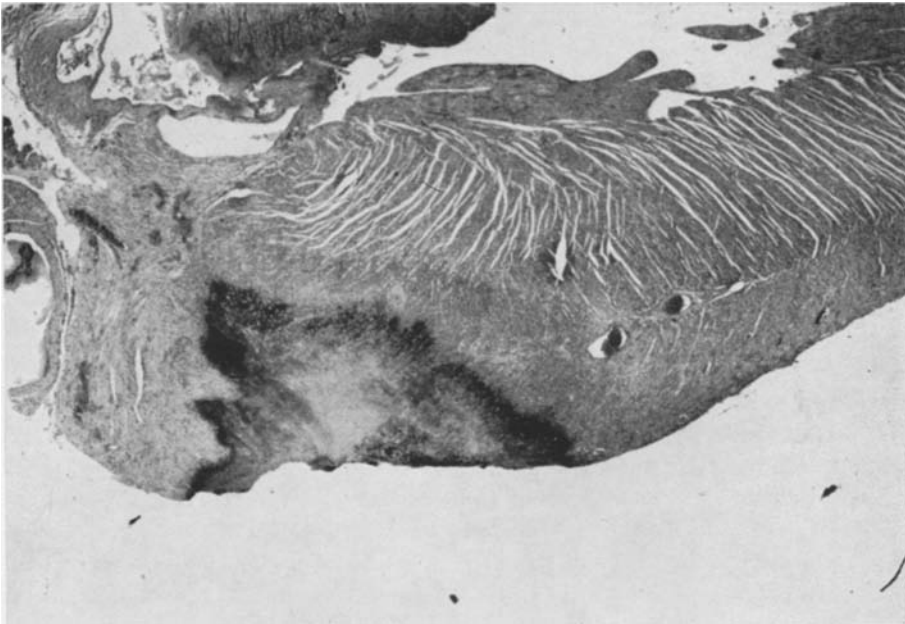


Abb. 5. Größerer Herzinfarkt der linken Ventrikelwand. HE 10 ×

Herzinfarkte (Abb. 5) haben wir bei je einem Kontrolltier und einem behandelten Tier beobachtet.

Bei der Besprechung der Pathologie des Herzens sollen der Vollständigkeit wegen Knochenspangen mit Markbildung und blutbildenden Herden erwähnt werden. Im Myocard des Vorhofseptums befindet sich im Bereich der Aortenbasis normalerweise eine Knorpelplatte. Diese verknöchert gelegentlich bei älteren Tieren, wobei in den Verknöcherungsgebieten Blutbildungsherde auftreten können.

Bei der Beurteilung der Herzveränderungen müssen auch Befunde gesondert bewertet werden, die als dystrophische Myopathie bzw. Kardiomyopathie bezeichnet werden.

Auffallend ist, daß die Häufigkeit der Kardiomyopathien in den Gruppen 12—18A wesentlich größer ist als in den Gruppen K, 1—11. Dagegen unterscheiden sich die Häufigkeiten sowohl für die Kardiomyopathie als auch für die dystrophische Myopathie innerhalb der Gruppen K, 1—11 und innerhalb der Gruppen 12—18A voneinander nicht signifikant. Da alle Tiere (Gruppe K, 1—18A) vom gleichen Züchter und aus der gleichen Kolonie stammen, konnte als Ursache der unterschiedlichen Häufigkeiten nur der zeitliche Versuchsbeginn diskutiert werden. Die Gruppen K, 1—11 wurden im Frühjahr (Februar bis März) geliefert und die Gruppen 12—18A im Herbst (September). Entsprechend wurden auch die Versuche begonnen.

Ein Einfluß der Berauchung auf die Kardiomyopathie ist nicht nachweisbar.

### Diskussion

Die gefundenen Herzveränderungen, sowohl die Veränderungen an den Klappen als auch an der Herzmuskulatur, sind bei berauchten und nichtberauchten Tieren nachweisbar. Auch die Befunde an den Gefäßen im Sinne einer Arteriitis (Herzgefäße und periphere Gefäße) sind in etwa gleicher Häufigkeit bei Kontrollen und berauchten Tieren zu erkennen. Die vorliegenden Versuche zeigen keinen ätiologischen Einfluß des Rauchens auf die Entstehung der beschriebenen Gefäßprozesse.

Bei den schweren Amyloidosen der Niere liegt eine Gewichtszunahme des Herzens vor, insbesondere bei den nichtbehandelten Tieren, was als Blutdruck-erhöhung bei Nierenschrumpfung gedeutet werden kann. Bei dieser Blutdruck-erhöhung hätte beim gleichzeitigen starken Einwirken von Rauchinhaltsstoffen eine Entstehung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen erwartet werden können. Trotz extrem hoher Aufnahme, z. B. von CO und Nicotin, waren aber Gefäßveränderungen unter dem Bild der Arteriosklerose im Bereich der Aorta, der Coronararterien oder der Beingefäße nicht nachweisbar. Es erhebt sich die Frage, ob der Hamster ein geeignetes Versuchstier zur Erzeugung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen darstellt.

Überraschend war die relativ hohe Zahl entzündlicher Herzklappen- und Gefäßerkrankungen. Als Ursache dieser chronischen Entzündungsprozesse könnten die bei dem verwendeten Hamsterstamm häufig auftretenden phlegmonösen Entzündungen der Unterhaut im Bereiche des Kopfes, entzündliche Erkrankungen der Mundhöhle sowie abgelaufene Entzündungen im Ileum (Ileitis terminalis) angesehen werden.

Die beim Hamster zu beobachtende Degeneration der Muskulatur des Skelets und des Herzens wird durch Berauchung oder Carcinogenbehandlung nicht beeinflußt. Ergänzend dazu muß erwähnt werden, daß auch die bei anderen Versuchstieren nachgewiesene Beeinflussung des Fettstoffwechsels durch Rauchinhaltsstoffe beim Hamster nicht nachweisbar waren.

Spontan auftretende degenerative Veränderungen der Skelettmuskulatur des Goldhamsters beobachtete offenbar erstmals Altschul (1946). Über das häufige Auftreten von Muskeldegenerationen des Goldhamsters bei Vitamin E-Mangel war bereits früher berichtet worden (Houchin, 1942). 1962 beschrieben Homburger u. Mitarb. eine primäre degenerative Erkrankung des Herz- und Skelettmuskels bei einem Inzuchtstamm von syrischen Goldhamstern. Später berichteten Homburger u. Bajusz (1970) über ein unterschiedliches Vorkommen der Muskeldystrophie bei verschiedenen Hamsterstämmen. Die degenerativen muskulären Erkrankungen, die oft gleichzeitig in der Skelettmuskulatur und in der Herzmuskulatur vorkommen, zeigen recht unterschiedliche Erscheinungsbilder. Zum Teil erkennt man in den schollig zerfallenen Muskelfasern feine granuläre Kalkablagerungen, z. T. finden sich nebeneinander scholliger Zerfall der Muskulatur, sog. Zenkersche Degeneration, bzw. Muskelfasernekrosen und ausgedehnte regenerationsartige Vorgänge mit Bindegewebs- und Zellproliferation, wie sie auch bei der menschlichen Muskeldystrophie und verschiedenen Myopathien der Haustiere beschrieben sind (Abb. 6a—c). Bei den degenerativen Veränderungen des Herzmuskels erkennt man oft nebeneinander alle Stadien von frischen Muskelnekrosen über Verkalkungen bis zu Bindegewebswucherung und Narbenbildung.

Tabelle 3. Häufigkeit von: (No/%)

Gruppe			Degeneration der Skelettmuskulatur	Kardio-myopathie
K	Kontrolle (2 Tiere/Käfig)	♂	66/22.0	11/ 3.7
		♀	57/19.0	2/ 0.7
1	DMBA/Standardzig. Dosis II	♂	11/13.8	1/ 1.3
		♀	3/ 3.8	1/ 1.3
2	DMBA	♂	17/21.3	1/ 1.3
		♀	11/13.8	1/ 1.3
3	Kontrolle (1 Tier/Käfig)	♂	21/21.0	7/ 7.0
		♀	16/16.0	2/ 2.0
4	Standardzig. Dosis I	♂	10/12.5	4/ 5.0
		♀	7/ 8.8	
5	Standardzig. Dosis II	♂	10/12.5	4/ 5.0
		♀	6/ 7.5	4/ 5.0
6	Standardzig. Dosis III	♂	15/18.8	2/ 2.5
		♀	5/ 6.3	
7	Standardzig. II Gasphase	♂	30/37.5	1/ 1.3
		♀	11/13.8	1/ 1.3
8	Frischlufft	♂	20/25.0	5/ 6.3
		♀	12/15.0	1/ 1.3
9	Standardzig. Dosis II/NaNO <sub>3</sub>	♂	19/23.8	3/ 3.8
		♀	5/ 6.3	4/ 5.0
10	Folienzig. Dosis II/NaNO <sub>3</sub>	♂	24/30.0	2/ 2.5
		♀	8/10.0	
11	Folienzig. Dosis II	♂	16/20.0	9/11.3
		♀	5/ 6.3	1/ 1.3
12	Standardzig. Dosis II/Asbest	♂	35/43.8	24/30.0
		♀	20/25.0	6/ 7.5
13	Asbest	♂	45/56.3	16/20.0
		♀	36/45.0	11/13.8
14	Schwarze Zig. Dosis II	♂	29/36.3	13/16.3
		♀	17/21.3	4/ 5.0
15	Acetatfilterzig. Dosis II	♂	28/35.0	14/17.5
		♀	24/30.0	10/12.5
16	Cellulosefilterzig. Dosis II	♂	25/31.3	16/20.0
		♀	21/26.3	4/ 5.0
17	Kohlefilterzig. Dosis II	♂	21/26.3	14/17.5
		♀	29/36.3	9/11.3
18	Standardzig. Dosis II/DÄNA	♂	19/23.8	13/16.3
		♀	17/21.3	1/ 1.3
18A	DÄNA	♂	17/42.5	4/10.0
		♀	12/26.7	

Das elektronenmikroskopische Bild der Muskulaturveränderungen wurde von Onishi u. Mitarb. (1970) beschrieben.

Nach den Untersuchungen von Homburger u. Bajusz (1970) handelt es sich sowohl bei den Veränderungen der Skelettmuskulatur als auch denen des Myo-

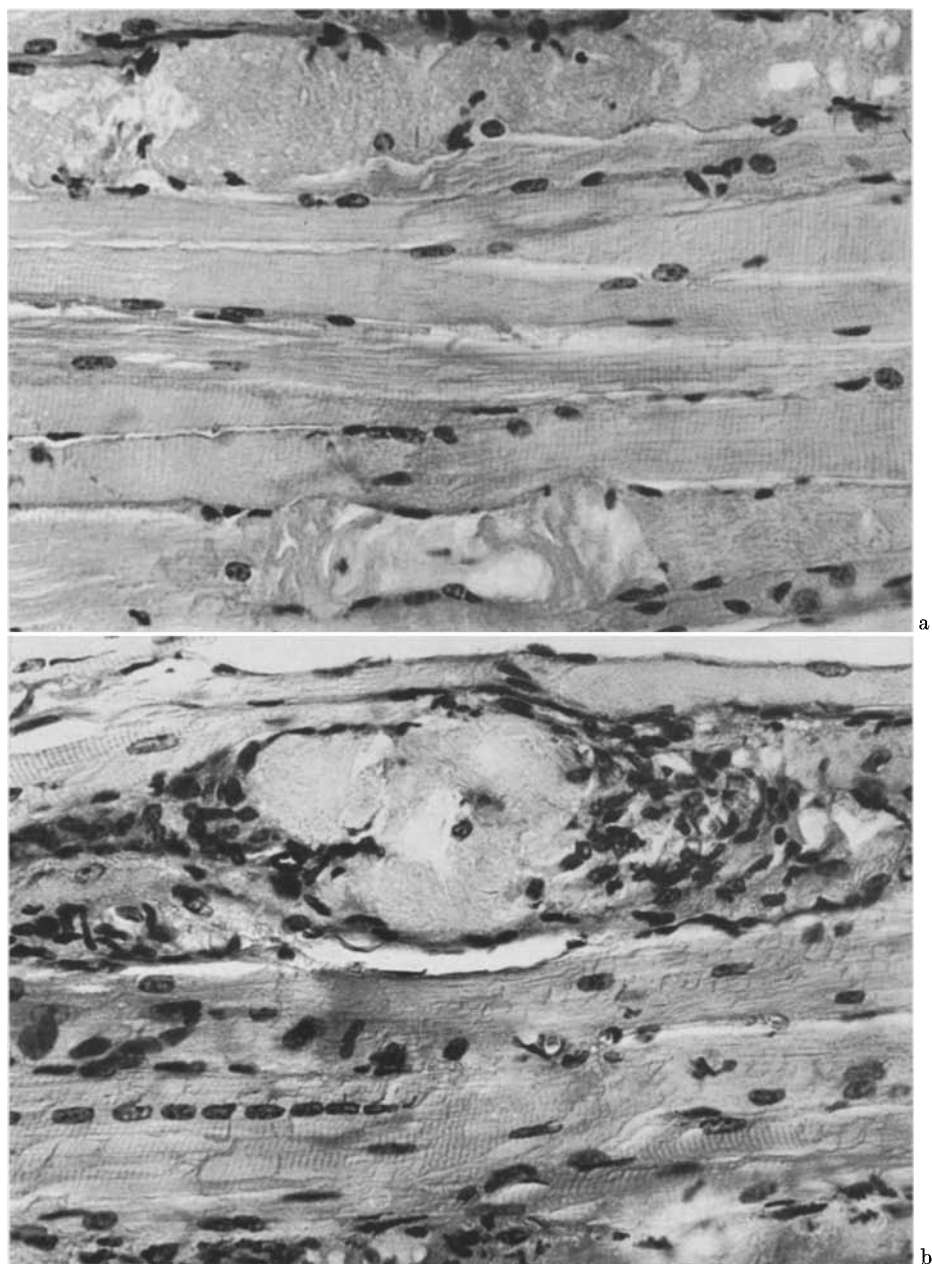
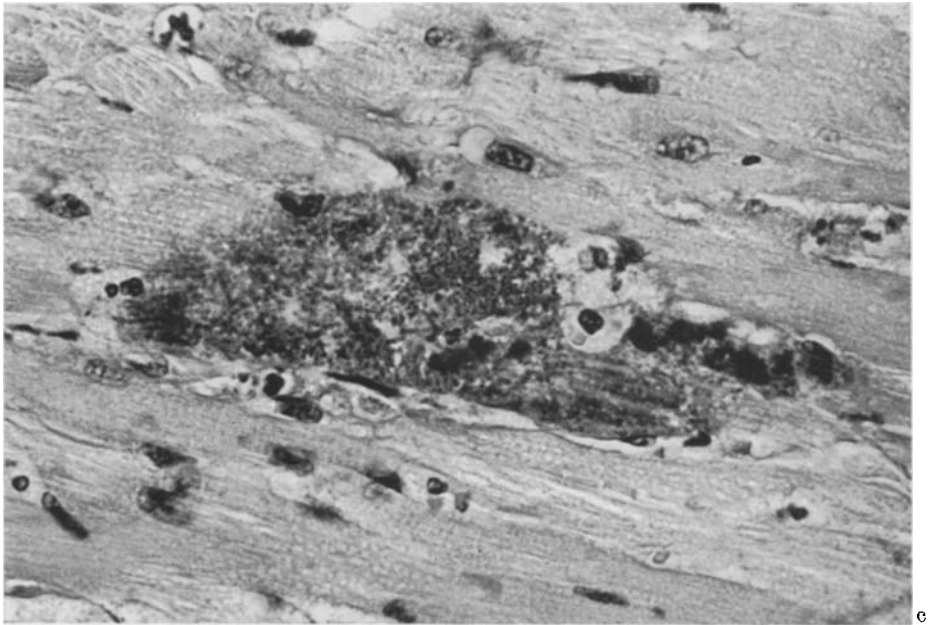


Abb. 6 a Frische hyalinschollige Degeneration des *M. longissimus dorsi* mit erhaltenem Sarkolemm Schlauch ohne entzündliche Infiltration. b Frische hyalinschollige Degeneration des *M. longissimus dorsi* mit erhaltenem Sarkolemm Schlauch und Infiltration von Lymphocyten, Histiocyten und neutrophilen Granulocyten. c Frische hyalinschollige Degeneration des *M. longissimus dorsi* mit fein granulärer Kalkablagerung ohne zellige Reaktion. HE 250 ×



kards um eine genetisch bedingte Erkrankung, die an das X-Chromosom gebunden ist. Tabelle 3 zeigt die Häufigkeit der degenerativen Muskelerkrankungen in der Skelet- bzw. Herzmuskulatur. Eine Beeinflussung dieser hereditären Erkrankung durch die Behandlung konnte nicht nachgewiesen werden. Eine Zunahme des Herzgewichtes bei hereditärer Muskeldegeneration ist von Onishi u. Mitarb. (1970) beschrieben worden.

### Literatur

- Altschul, R.: Experimental cholesterol arteriosclerosis. Changes produced in skeletal muscle. *Arch. Path.* **42**, 277—284 (1946)
- Altschul, R.: Experimental cholesterol arteriosclerosis. II. Changes produced in golden hamsters and in guinea pigs. *Amer. Heart J.* **40**, 401—409 (1950)
- Astrup, P., Kjeldsen, K., Wanstrup, J.: Enhancing influence of carbon monoxide on the development of atheromatosis in cholesterolfed rabbits. *J. Atherosclerosis Res.* **7**, 343—354 (1967)
- Astrup, P., Kjeldsen, K., Wanstrup, J.: Effects of carbon monoxide exposure on the arterial walls. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **174**, 294—300 (1970)
- Auerbach, O., Hammond, E. C., Garfinkel, L.: Smoking in relation to atherosclerosis of the coronary arteries. *New Engl. J. Med.* **273**, 775—779 (1965)
- Auerbach, O., Hammond, E. C., Garfinkel, L., Kirman, D.: Thickness of walls of myocardial arterioles in relation to smoking and age. *Arch. Envir. Hlth.* **22**, 20—27 (1971)
- Chevalier, H.-J., Kersten, U.: Häufigkeit und Art von Herzveränderungen beim Hund mit besonderer Berücksichtigung der Klappenerkrankungen. *Zbl. Vet.-Med., A*, **17**, 398—412 (1970)
- Deuel, H. J., Jr.: Cholesterol metabolism, *Life Insurance Medical Research Fund Annual Report*, 1947, p. 21
- Dontenwill, W.: Experimental investigations on the effect of cigarette smoke inhalation on small laboratory animals. In: *Inhalation carcinogenesis* (Hanna Jr. M. G., Nettesheim, P., Gilbert, J. R., eds.). *AEC Symposium Series* **18**, 389—412 (1970)

- Dontenwill, W., Chevalier, H.-J., Harke, H.-P., Lafrenz, U., Reckzeh, G., Schneider, B.: Biochemical and haematological investigations in Syrian Golden Hamsters after cigarette smoke inhalation. Laboratory animals, im Druck (1973a)
- Dontenwill, W., Chevalier, H.-J., Harke, H.-P., Lafrenz, U., Reckzeh, G., Schneider, B.: Investigations on the effect of chronic cigarette smoke inhalation on Syrian Golden Hamsters. *J. nat. Cancer Inst.*, im Druck (1973b)
- Dontenwill, W., Chevalier, H.-J., Harke, H.-P., Lafrenz, U., Reckzeh, G., Schneider, B.: Die generalisierte Amyloidose des syrischen Goldhamsters bei chronischen Berauchungsversuchen. *Z. Versuchstierk.*, im Druck (1973c)
- Dontenwill, W., Ranz, H., Mohr, U.: XIX. Experimentelle Untersuchungen zur Amyloidentstehung beim Goldhamster. *Beitr. path. Anat.* **122**, 390—405 (1960)
- Dontenwill, W., Reckzeh, G.: Bedeutung von Umwelt- und Wirtsfaktoren für die Tumorinduktionszeit. *Z. Krebsforsch.* **71**, 215—240 (1968)
- Dontenwill, W., Reckzeh, G., Stadler, L.: Berauchungsapparatur für Laboratoriumstiere. *Beitr. Tabakforsch.* **4**, 45—49 (1967)
- Fortner, J. G.: Spontaneous tumors, including gastrointestinal neoplasms and malignant melanomas, in the syrian hamster. *Cancer (Philad.)* **10**, 1153—1156 (1957)
- Goldman, J.: Effect of cholesterol feeding in hamsters. *Arch. Path.* **49**, 169 (1950)
- Handforth, C. P.: Myocardial infarction and necrotizing arteritis in hamsters produced by isoproterenol (isuprel). *Med. Serv. J. Canada* **18**, 506—512 (1962)
- Homburger, F., Bajusz, E.: New Models of human disease in syrian hamsters. *J. Amer. med. Ass.* **212**, 604—610 (1970)
- Homburger, F., Baker, J. R., Nixon, C. W., Wilgram, G.: New hereditary disease of syrian hamsters. *Arch. intern. Med.* **110**, 660—622 (1962)
- Houchin, O. B., Vitamin E and muscle degeneration in the hamster. *Fed. Proc. Amer. Inst. Nutr.* **1**, 117—118 (1942)
- Kershbaum, A.: Smoking and atherosclerosis. In: *Atherosclerotic vascular disease* (Brest AN, Moyer JH, eds.) p. 88—105 New York: Meredith Publishing Co. 1967
- Larson, P. S., Haag, H. B., Silvette, H.: Tobacco. Experimental and clinical studies. Baltimore: Williams & Wilkins 1961
- Onishi, S., Bajusz, E., Büchner, F., Rickers, K.: Herzmuskelhypertrophie bei erbbedingter Myopathie des syrischen Hamsters nach elektronen-mikroskopischen Untersuchungen. *Beitr. path. Anat.* **140**, 119—141 (1970)
- Reckzeh, G., Dontenwill, W.: Versuchstier, Versuchstierhaltung und Tierversuch, Zur Methodik der Untersuchung von Rauchkondensaten im Tierversuch. Wissenschaftliche Forschungsstelle im Verband der Cigarettenindustrie, Hamburg, 1969, S. 1—56
- Reckzeh, G., Dontenwill, W.: Effects of cigarette smoke on hamsters. Experimental studies on skin temperature, body weight, leukocyte and erythrocyte counts. *Arch. environm. Hlth* **20**, 7—15 (1970)
- Report of the Surgeon General: The health consequences of smoking. U.S. Public Health Service, Washington. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare, DHEW Publ. No. (HSM) 71—7513, 1971, 453
- Report of the Surgeon General: The Health Consequences of smoking. U.S. Public Health Service, Washington. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare. DHEW Publ. No. (HSM) 72—7516, 1972 158
- Schievelbein, H., Londong, V., Londong, W., Grumbach, H., Rempik, V., Sehauer, A., Immich, H.: Nicotine and arterioclerosis. *Z. klin. Chem.* **8**, 190—196 (1970)
- Schievelbein, H., Eberhardt, R.: Die Wirkung von Tabakrauch und Coffein auf das Gefäßsystem. *Fortschr. Med.* **90**, 1249 (1972)
- Theodore, J., O'Donnell, R. D., Back, K. C.: Toxicological evaluation of carbon monoxide in humans and other mammalian species. *J. occup. Med.* **13**, 242—255 (1971)

Prof. Dr. W. Dontenwill  
 Forschungsinstitut der Cigarettenindustrie e.V.  
 D-2000 Hamburg 54  
 Gazellenkamp 38  
 Bundesrepublik Deutschland