

Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Acetylsalicylsäure, hochgradiger Bewegungseinschränkung und cholesterolreicher Diät auf die Atheromatose der Kaninchenaorta*

W.-W. Höpker, W. Hofmann, J. Weiß,
R. Zimmermann, E. Walter, H.-A. Dittmar und A. Weizel

Pathologisches Institut der Universität Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. W. Doerr)
und der Medizinischen Klinik (Ludolf-Krehl) der Universität Heidelberg
(Direktor: Prof. Dr. G. Schettler)

Eingegangen am 15. Mai 1975

The Effect of Acetylsalicylic Acid, Extremely Restricted Movement and a Cholesterol-Rich Diet on Atheromatosis of the Rabbit Aorta: Comparative Investigations

Summary. A multifactorial model for demonstrating the pathogenesis of the diet-induced atheromatosis of the rabbit is described. We examined the effect of various diets (atherogenic, rich in fibre, mixed, normal) and of extreme restriction of movement, with and without doses of acetylsalicylic acid. The aorta showed uniform morphological findings;

1. Acetylsalicylic acid had no influence on the cholesterol-induced atheromatosis of the rabbit;
2. An atherogenic diet and a diet rich in raw fibre caused different degrees of sclerosis of the aorta; this was related to the cholesterol content of the mixed diet, which was 50% less than the cholesterol content of the atherogenic diet;
3. Macro- and microscopic examination showed that extreme restriction of movement alone has no demonstrable effect on the aorta of the rabbit;
4. The cholesterol-induced atheromatosis showed significantly less involvement of the aorta when there was extreme restriction of movement in addition to the diet;
5. In none of the test groups could we demonstrate any effect of PAT I on platelet adhesiveness;
6. The test conditions did not result in an activation of the contact phase of the haemocoagulation system.

Key words: Diet-induced atheromatosis — Acetylsalicylic acid — Restriction of movement — Haemocoagulation factors — Platelet adhesiveness.

Zusammenfassung. Es wird ein Mehrfaktorenmodell zur Beschreibung der Pathogenese der Fütterungsatheromatose des Kaninchens vorgestellt. Neben unterschiedlichen Diäten (atherogen, faserreich, gemischt, normal) wird die Auswirkung extremer Bewegungseinschränkung mit und ohne Gabe von Acetylsalicylsäure geprüft. Die morphologischen Befunde der Aorta sind einheitlich.

1. Acetylsalicylsäure hat einen Einfluß auf die cholesterolinduzierte Atheromatose des Kaninchens;
2. atherogene und rohfaserreiche Diät zeigen unterschiedliche Grade der Aortensklerose; diese sind auf den um 50% verminderten Cholesteringehalt der Mischdiät zu beziehen;
3. hochgradige Bewegungseinschränkung allein zeitigt keinen makroskopisch oder mikroskopisch nachweisbaren Effekt auf die Kaninchenaorta;

* Mit teilweiser Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

4. die durch cholesterinreiche Diät induzierte Atheromatose zeigt durch den zusätzlichen Faktor einer hochgradigen Bewegungseinschränkung einen signifikant geringeren Befall der Aorta;
5. in keiner der Versuchsgruppen konnte mit dem PAT I eine Veränderung der Plättchenklebrigkeit nachgewiesen werden;
6. die Versuchsbedingungen führten nicht zu einer Aktivierung der Kontaktphase des Gerinnungssystems.

Einleitung

Das Modell der Fütterungatheromatose des Kaninchens ist seit Anitschkow (1913, 1914) durch zahlreiche Modifikationen und zusätzliche Untersuchungen ergänzt worden (Cavallero *et al.*, 1973; Francois und Nettens, 1966; Funch und Kristensen, 1962; Haimovici und Maier, 1973; Imai *et al.*, 1966; Moore, 1969; Moore und Williams, 1964; Prior und Ziegler, 1965; Saxena und Nagehauduri, 1969; Wu und Huang, 1971; Übersicht bei W. W. Meyer, 1969).

Die Auswirkungen verschiedener Diäten auf den Serumlipidspiegel und die Aortensklerose haben Wu und Huang (1971) beschrieben. Agostini *et al.* (1974) geben Hinweise zur chemischen und ultrastrukturellen Beschaffenheit der Fettkörper. Die möglicherweise verschiedenen Auswirkungen der gebräuchlichen atherogenen Diät und einer zellulosereichen Kost (durch Änderung der Resorptionsverhältnisse im Darm) auf den Serumlipidspiegel und die Aortensklerose werden bei dem (Pflanzenfresser) Kaninchen nicht beschrieben.

Die Stärke des Faktors körperlicher Aktivität ist in der Vergangenheit sicher überschätzt worden (Heyden, 1974). Ein direkter positiver Effekt ist nur bei den Grundkrankheiten Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie, nicht aber bei Hypercholesterinämie oder völligem Fehlen dieser Risikokriterien gegeben (Cassel *et al.*, 1971; Heyden, 1974). Im Tierexperiment haben verschiedene Autoren unterschiedliche Ergebnisse erzielt: Kobernik *et al.* (1957) fanden, daß Ausdehnung und Lipidgehalt atheromatöser Beete der Kaninchenaorta nach längerem Training abnehmen. In einer ähnlichen Versuchsanordnung hat Myasnikov (1961) nach Erzeugung einer Fütterungatheromatose Herzinfarkte erzeugt. Tjawokin (1969) berichtete, daß durch hochgradige Bewegungseinschränkung beim Kaninchen nicht nur Herzinfarkte und hochgradige Aortensklerosen nachweisbar wären, sondern auch das Serumcholesterin signifikant gegenüber den Kontrolltieren angestiegen sei.

Wood (1972) und Baumgartner (1974) forderten die prophylaktische Gabe von Acetylsalicylsäure (ASA) zur Verringerung des Arteriosklerose- und Thromboserisikos des Menschen. Die thrombocytenaggregationshemmende Wirkung der ASA wurde von vielen Autoren belegt (Weiss *et al.*, 1968; Zucker und Peterson, 1968; Breddin, 1971; Knappmann, 1971; Mühe *et al.*, 1971; Pütter und Bauer, 1970; Scharrer, 1971). Da die bisher beschriebenen Modelle sich ausschließlich auf die Verhinderung von Thrombosen beschränken, bleibt die Frage einer evtl. zusätzlich bestehenden anti-atherogenen Wirkung (auch im Tierexperiment) offen. Soll ASA als anti-atherogener Faktor eingesetzt werden, so sind folgende Wirkungsmechanismen zu diskutieren:

1. Hemmung der Thrombocytenaggregationsfähigkeit;
2. Hemmung der Proliferation der glatten Muskelzellen der arteriellen Gefäßwand;
3. Induktionshemmung der Proliferation der glatten Muskelzellen, wobei die Induktion als solche auf die Wirkung der Thrombozyten oder Anteile derselben zurückzuführen ist.

Material und Methode

1. Versuchstiere

40 männliche Kaninchen der Zucht Grausilber (Kreuzung zwischen männlichen Chinchilla und weiblichen weißen Neuseeländern), zu Versuchsbeginn 13—15 Wochen alt und einem anfänglichen Durchschnittsgewicht von 2,7 kg, wurden in Gruppen zu je 5 Tieren streng zufällig auf 8 Versuchsgruppen verteilt. Die Gruppen unterschieden sich nach Diäten (Normalkost: ALTROMIN-Kaninchen-Erhaltungsdät®; zellulosereiche Diät: Spezialmischung mit 27% Rohfasergehalt (Fa. ALTROMIN); atherogene Diät: 50 g reines Cholesterin und 150 g Erdnußöl in Diäthyläther gelöst und mit 5 kg Normalfutter vermischt; Mischdiät: Je 50% atherogenes und zellulosreiches Futter), der Größe und Art der Käfige sowie der Gabe von Acetylsalicylsäure (ASA) (Tabelle 1). Für die bewegungsarm gehaltenen Versuchsgruppen

Tabelle 1. Versuchsplan mit 8 Versuchsgruppen zu je 5 Tieren, gegliedert nach den Faktoren Diät, Art des Käfigs und Gabe von Acetylsalicylsäure

VERSUCHS- GRUPPE	DIÄT			KÄFIG		ACETYL- SALICYL- SÄURE
	normal	atherogen	faserreich	normal	eng	
I (5)	+			+		
II (5)		+			+	+
III (5)		+			+	
IV (5)	+				+	+
V (5)	+				+	
VI (5)			+		+	
VII (5)		+	+	+		
VIII (5)		+				

wurden Spezialkäfige angefertigt, die eine Bewegung der Tiere um jede Körperachse verhinderten. Entsprechend dem Wachstum der Tiere konnten jeweils zwei der vier Seitenwände verstellbar bzw. ausgetauscht werden. ASA (COLFARIT®) wurde mit dem Trinkwasser verabreicht, wobei es zunächst in Äthanol gelöst wurde. In 300 ml Trinkwasser waren 250 mg Acetylsalicylsäure gelöst, Futter und Wasser wurden ad libitum gegeben. Je nach Gewicht lag die tägliche Dosis von ASA zwischen 250 und 450 mg, insgesamt bei durchschnittlich mindestens 100 mg/kg täglich. Dieser Wert entspricht der doppelten beim Menschen verabreichten maximalen Dosis (ca. 50 mg/kg). Die Tiere wurden regelmäßig gewogen sowie mittels Stichelektroden EKG-Kontrollen durchgeführt (Standardableitungen I, II und III).

2. Blutuntersuchungen

Während des gesamten Versuches von 90 Tagen wurde in regelmäßigen Abständen 4 mal Blut (12 ml) über die Ohrvene entnommen. Es erfolgte die Bestimmung von Cholesterin, Triglyceride, Hämatokrit und Leukocyten. An gerinnungsanalytischen Untersuchungen

wurde die spontane Thrombocytenaggregationsneigung (PAT) nach Breddin (1968), die Thrombocytenzählung nach Feissly und Lüdin (1949), die Thromboplastinzeit mit dem NORMOTEST-Reagenz (Fa. NYEGAARD, Oslo) und der Faktor VII nach Dahlmann (1967) durchgeführt. Die Bestimmung der Aktivität der Kontaktfaktoren erfolgte durch Messung des Kontaktaktivierungsproduktes mit und ohne maximale Aktivierung mit Celite sowie Celite-Eluat nach Barth *et al.* (1969).

3. Morphologische Untersuchungen

Nach Töten und Ausbluten der Tiere wurden die Aorten aufgespannt, die gesamte Intima fotografiert, das Gefäß anschließend gürtelartig aufgerollt (Abb. 1) und in Formalin fixiert. Der üblichen Einbettungs- und Schneidetechnik schlossen sich Färbungen nach Hämatoxylin-Eosin, Elastica van Gieson, Masson-Goldner sowie die kombinierte Elastica-Masson-Goldner-Färbung an. Die Schnitte wurden mit einem Projektionsmikroskop vergrößert, Intima und Media bei konstanter Vergrößerung gezeichnet und ebenso wie die makroskopischen Fotogramme der Aorten- planimetrisch (OTT-Planimeter) vermessen. Zur Beschreibung des Sklerosierungsgrades der Aorta waren demnach zwei Meßwerte vorhanden: Die Flächenausdehnung der Intimabeete über die gesamte Innenoberfläche der Aorta sowie Höhe und Aus-

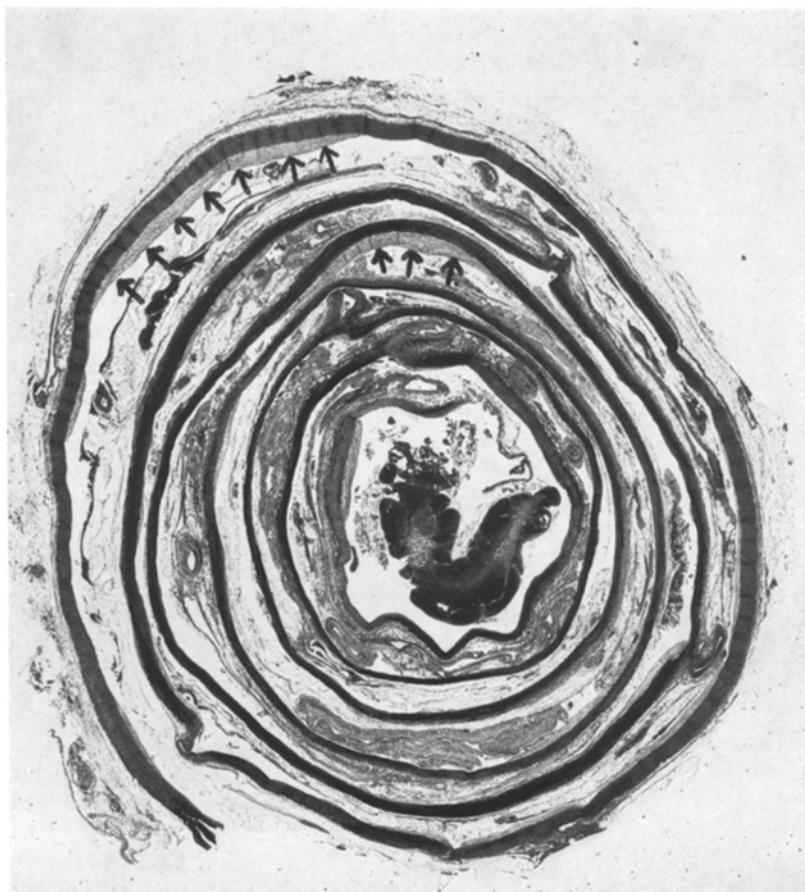


Abb. 1. Totallängsschnitt der (aufgerollten) Aorta: Aufsteigender Teil der Brustaorta innen, unterer Abschnitt der Lendenaorta außen. Mäßiger Befall der Intima (einige Beete durch Pfeile markiert; Gruppe II, Tier 1). Vergrößerung: 60×20

dehnung der Plaques über dem gesamten Längsschnitt der dorsalen Auflagefläche der Aorta. Schnitte mit den gleichen Färbungen wurden angefertigt von Herz, Leber, Milz, Nebenniere und Lunge.

Die morphologischen Meßwerte wurden klassifiziert ($- = 0\%$; I = $- 10\%$; II = $- 50\%$; III = $- 100\%$) nach dem Anteil der befallenen Ober- bzw. Schnittfläche. Der Stichprobenvergleich erfolgte nach dem U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney (Sachs, 1969).

Ergebnisse

Die Zunahme des *Körpergewichtes* der Versuchstiere ist in den verschiedenen Gruppen nicht signifikant verschieden. Die Tiere mit atherogener und gemischter Diät haben etwas mehr, die mit Normaldiät bewegungsarm gehaltenen Tiere etwas weniger zugenommen. Das *Serumcholesterin* wies in allen Gruppen (verglichen mit den Meßwerten anderer Laboratoriumstiere) erhebliche Schwankungen auf, wobei sich jedoch erhöhte Werte nur in den Versuchsgruppen fanden, die eine atherogene Diät erhielten (Abb. 2). Erhöhte Cholesterinwerte fanden sich nicht bei den Tieren, die ohne atherogene Diät in engen Käfigen gehalten wurden. Die *Serumtriglyceride* zeigen unabhängig vom Cholesterinspiegel keine Gruppenunterschiede (Abb. 3). Die Leukocytenzählungen sind ebenfalls gleichbleibend. Die Bestimmungen des *Hämatokritwertes* haben gesicherte Unterschiede zwischen den cholesterin- und fettreich ernährten Tieren und den Versuchsgruppen mit normaler bzw. faserreicher Diät ergeben. Die Messung der spontanen *Thrombocytenaggregation* (PAT; Breddin, 1968), zeigte weder in den Gruppen, welche kein ASA erhalten haben noch in denjenigen mit atherogener Diät Verschiebungen zu patho-

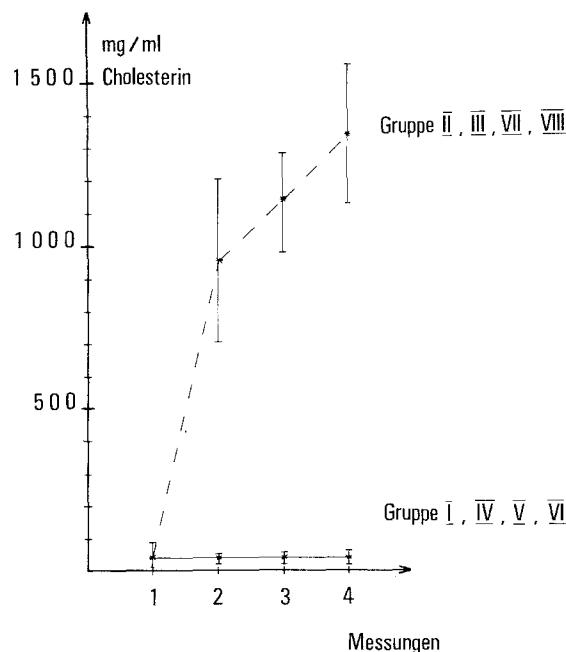


Abb. 2. Serumcholesterinspiegel der Versuchsgruppen II, III, VII und VIII sowie I, IV, V und VI jeweils zusammengefaßt. Die Streuung ist insbesondere bei den Gruppen mit atherogener Diät erheblich; zwischen den Gruppen selbst fanden sich keine Unterschiede

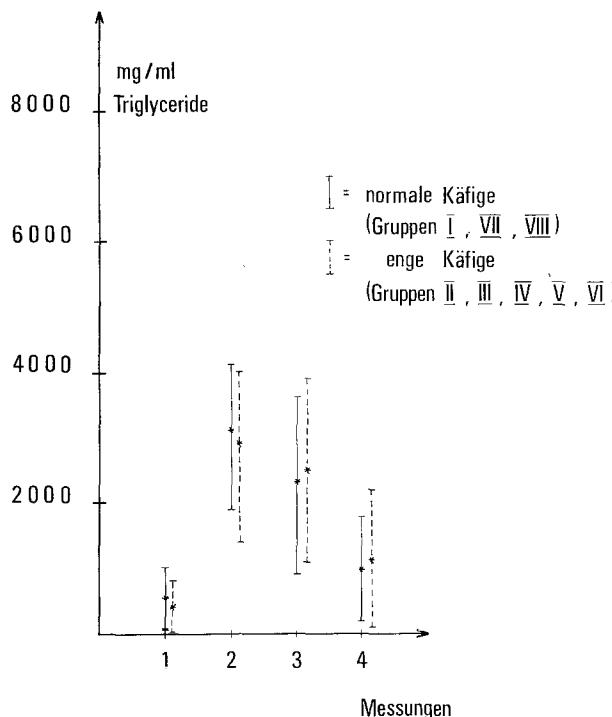


Abb. 3. Serumtriglyceridspiegel der Gruppen I, VII und VIII (normale Käfige) gegenübergestellt den Gruppen II, III, IV, V und VI (enge Käfige). Weder hier noch unter Berücksichtigung der Diätformen fanden sich Unterschiede. Auffallend ist auch hier die große Streuung der Meßwerte

logischen Werten. Auch die *Thrombocytenzählungen* sind weder innerhalb der Gruppen noch nach dem zeitlichen Verlauf signifikant verschieden. Die mit dem NORMOTEST-Reagenz gemessene Thromboplastinzeit, die ein Maß für die Aktivität der Faktoren II, VII und X darstellt, zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Versuchsgruppen. Die Konzentration des *Faktors VIII* blieb in allen Gruppen konstant. Die Bestimmung des *Kontaktaktivierungsproduktes*, gemessen mit und ohne maximale *Celite-Aktivierung* sowie mit *Celite-Eluat* ergab keine Aktivitätsveränderungen gegenüber der Kontrollgruppe. Lediglich wurde in allen Versuchsgruppen ein Aktivitätsabfall zum Versuchsende registriert (Abb. 4 und 5). In allen Versuchsgruppen hat die Gerinnungszeit im Mittel von 23 auf 29 sec zugenommen. Die Tiere, die ASA erhalten haben, zeigen gegenüber den Kontrolltieren keine Unterschiede.

Die EKG-Befunde zeichnen sich durch zwei Charakteristika aus: Zum einen die sehr wechselnde Pulsfrequenz zwischen 156 und 300 Schlägen pro Minute, zum anderen die insgesamt fehlenden Zeichen für eine Coronarinsuffizienz oder Myocardinfarkt (ST-Senkung bzw. Hebung; R-Verlust; Q-Veränderungen, negatives T). Ein negatives T mit R-Verlust fand sich gegen Versuchsende bei nur einem Tier der Versuchsgruppe VI (Abb. 6) allerdings ohne histomorphologisch nachweisbares Korrelat.

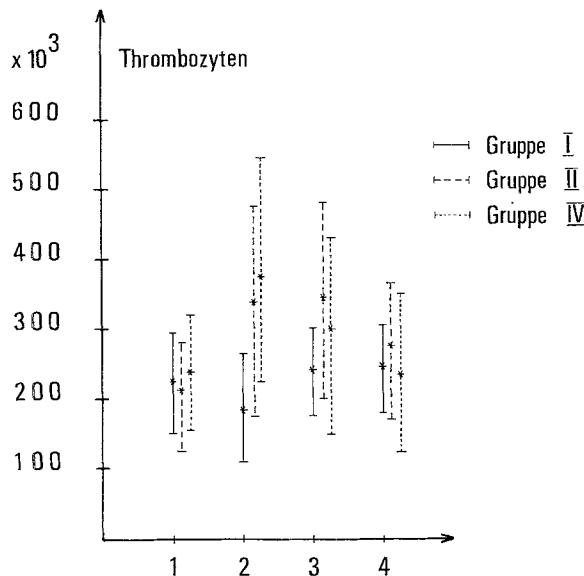


Abb. 4. Thrombozyten (Gruppen I, II und IV). Es fällt auf, daß die Werte der mit Acetylsalicylsäure behandelten Tiere (II, IV) höher als die der Kontrolltiere liegen (I). Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant

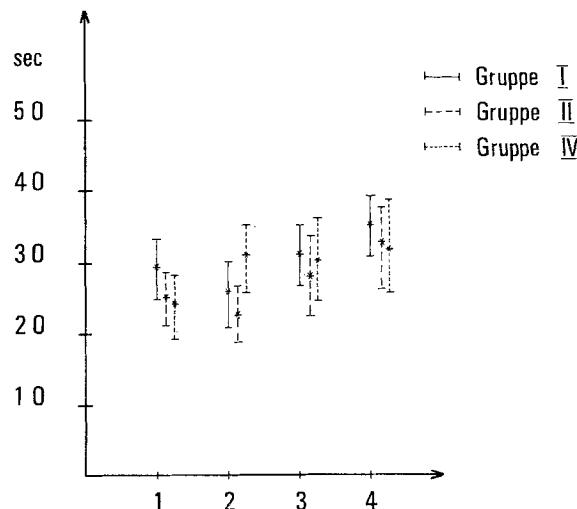


Abb. 5. Gerinnungszeit (Normotest) der mit Acetylsalicylsäure behandelten Tiere (Gruppen II und IV) gegenüber den Kontrolltieren (Gruppe I). Die Gerinnungszeiten sind während der gesamten Versuchsdauer angestiegen, Gruppenunterschiede finden sich nicht

Die Ergebnisse der makroskopisch und mikroskopisch erhobenen Aortenveränderungen sind in Tabelle 2 wiedergegeben. Hierbei bezieht sich der makroskopische Befund auf die Flächenausdehnung der Intimaplaques in Prozent der

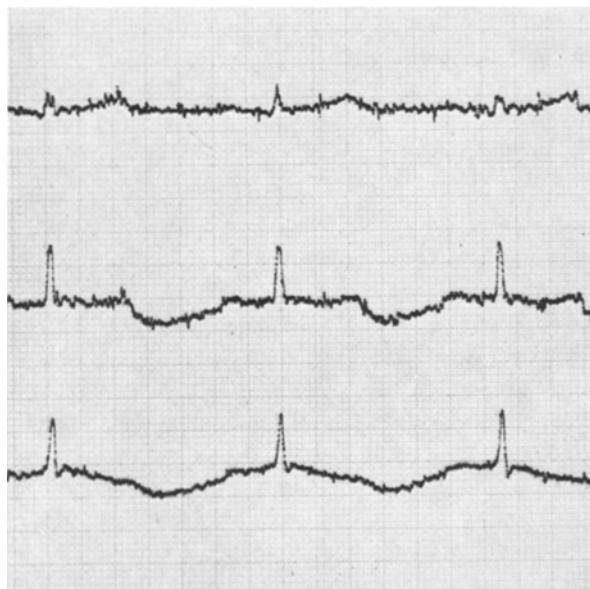


Abb. 6. Pathologisches EKG mit R-Verlust (Ableitung I) und ST-Senkung (Ableitung II und III). Versuchsgruppe VI, Tier 4

Tabelle 2. Morphologische Befunde der Aorta (Makroskopisch (*ma*) und mikroskopisch (*mi*)): Planimetrische Vermessung in Flächeneinheiten [in % der befallenen Gesamtfläche (*ma*) oder in % des befallenen Intimaanteiles im Vergleich zu Intima und Media (*mi*)]. Zeichenerklärung: / = 0%, I = -10%, II = -50%, III = -100%

	I		II		III		IV		V		VI		VII		VIII	
	ma	mi	ma	mi	ma	mi	ma	mi	ma	mi	ma	mi	ma	mi	ma	mi
1	-	-	I	I	II	II	-	-	-	-	-	-	I	I	III	III
2	-	-	II	I	III	II	-	-	-	-	-	-	II	I	III	III
3	-	-	II	II	II	I	-	-	-	-	-	-	II	III	III	II
4	-	-	II	II	II	I	-	-	-	-	-	-	II	II	III	III
5	-	-	II	III	II	I	-	-	-	-	-	-	II	II	III	III

Gesamtfläche, der mikroskopische Befund auf die Schnittfläche der Intima im Vergleich zur Gesamtschnittdicke (Intima und Media) ebenfalls in Prozent. Die Testergebnisse (Tabelle 3) zeigen, daß sich makroskopischer und mikroskopischer Befund weitgehend decken. Die Versuchsgruppen, die atherogene Diät erhalten haben (II, III, VII, VIII) zeigen signifikante Unterschiede gegenüber den Gruppen mit faserreicher oder normaler Diät ($P \leq 0,01$): Die Versuchstiere, welche über-

Tabelle 3. Gruppenvergleich der morphologischen Aortenbefunde (obere Hälfte: mikroskopischer Befund; untere Hälfte: makroskopischer Befund). Die wichtigen Ergebnisse (Versuchsgruppen II, III, VII und VIII) sind zusätzlich eingerahmt. Zeichenerklärung:
 / = nicht signifikant; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

mi ma	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
I		**	**	/	/	/	**	**
II	**		/	**	**	**	/	**
III	**	/		**	**	**	/	**
IV	/	**	**		/	/	**	**
V	/	**	**	/		/	**	**
VI	/	**	**	/	/		**	**
VII	**	/	/	**	**	**		*
VIII	**	**	**	**	**	**	**	

haupt Intimaproliferate aufweisen, haben alle atherogene Diät erhalten! Die in engen Käfigen gehaltenen Tiere ohne atherogene Diät (V, VI) sind frei von Aortenveränderungen. ASA hat bei atherogener Diät und engen Käfigen (II, III) in dieser Versuchsortordnung keinen Einfluß auf den Stärkegrad der Atheromatose der Aorta. Mit und ohne ASA sind bei Normaldiät und engen Käfigen Gruppenunterschiede nicht zu erkennen (IV, V). Enge Käfige erzeugen bei Normalkost keine Veränderungen an der Aorta (I, V) gegenüber Käfigen von normaler Größe. Diese Aussagen gelten für den makroskopischen wie mikroskopischen Vermessungsbefund gleichermaßen. Mischdiät und atherogene Diät jedoch führen zu unterschiedlichen Veränderungen (makroskopischer sowie mikroskopischer Befund) an der Aorta ($p \leq 0,01$ bzw. $p \leq 0,05$), wobei die Tiere mit Mischdiät eine signifikant geringere Atheromatose ausbilden (diese Tiere erhielten 50% atherogenes und 50% faserreiches Futter). Erstaunlicherweise zeigt diese Gruppe keine Unterschiede gegenüber den Tieren, die in engen Käfigen mit atherogener Diät gehalten wurden (II, III; makroskopischer und mikroskopischer Befund). Signifikante Unterschiede sind jedoch gegeben zwischen der Gruppe VIII (normale Käfige, atherogene Diät) und den beiden Gruppen II und III (enge Käfige, atherogene Diät, mit und ohne ASA; $p \leq 0,01$ in beiden Fällen). Da zwischen den Untersuchungsgruppen II und III (atherogene Diät, enge Käfige, mit und ohne ASA) keine Unterschiede darzustellen waren und auch die Gruppen IV und V

keine Veränderungen zeigten, sind die Unterschiede zwischen der Gruppe VIII einerseits und den beiden Gruppen II und III andererseits mit einer Wirkung der engen Käfige zu erklären: Bei atherogener und gemischter Diät sind die Veränderungen zwar bei reiner atherogener Diät stärker ($p \leq 0,01$), jedoch zeigt die Gruppe VII keine, die Gruppe VIII signifikante Unterschiede gegenüber II und III ($p \leq 0,01$). Demnach ist die Aortensklerose der Gruppe VIII stärker als die der Gruppe VII, letztere aber gleichstark mit den Gruppen II und III. Die in engen Käfigen gehaltenen Tiere haben weniger an Gewicht zugenommen als die Kontrolltiere, doch sind diese Werte statistisch nicht abzusichern.

Diskussion

Die spontanen Formen der Aortensklerose beim Kaninchen sind sehr selten und können (angesichts des jungen Alters der hier verwendeten Kaninchen) vernachlässigt werden (Haam, 1931; Hofmann, 1971; Schermer, 1958; Seegal, 1927; Smith und Gaman, 1959; Wegelius *et al.*, 1970). Den immer wieder beschriebenen großen Schwankungen der Laborwerte (vor allem Haam, 1931 und Schermer, 1958) stehen unsere recht einheitlichen morphologischen Befunde gegenüber. Von Wegelius (1970) stammt der Einwand, daß die Rate der spontanen Formen der Arteriosklerose signifikant bei Infektionen ansteigt. Die von uns regelmäßig geprüften Leukocytenzahlen ergeben jedoch hierfür keine Hinweise.

Unterschiedliches Anfangskörpergewicht oder Änderungen des Körpergewichtes während des Versuches haben keinen Einfluß auf das Ausmaß der Aortensklerose (Firstbrook, 1950; Kobernik *et al.*, 1964; McMillan *et al.*, 1954). Läßt man die Tiere jedoch zuerst hungern und verfüttert dann atherogene Diät, so wird eine verstärkte Aortensklerose beobachtet (Goldner *et al.*, 1954). In unserer Versuchsanordnung spielt dieser Effekt jedoch keine Rolle.

Clarkson (1972) weist darauf hin, daß die durch fettreiche Diät erzeugte Atheromatose der Kaninchenaorta nur ein Symptom einer exogen erzeugten Fett-speicherungskrankheit sei (Abb. 7—9). Versucht man zum Gesamtbefund beim Kaninchen Analoga beim Menschen zu finden, so sind diese eher bei den Speicherungskrankheiten als bei der Arteriosklerose zu suchen. Dies macht auch verständlich, daß signifikante Unterschiede des Stärkegrades der Aortensklerose zwischen den Gruppen VII und VIII (atherogene und gemischte Diät) morphologisch nachgewiesen werden konnten, die Serumcholesterinwerte sich aber gleichsinnig verhielten (Abb. 2). Hier spielen Faktoren wie Fett-speicherungs- und Abbauvermögen eine Rolle, für die der Serumcholesterinspiegel alleine keinen Hinweis gibt.

Im Tierexperiment erzeugte Renaud und Lecompte (1970) am Kaninchen mit cholesterinreicher Kost starke atherosklerotische Läsionen und konnte eine Verkürzung der Recalcifizierungszeit im Plättchen-reichen Plasma nachweisen. Die in unseren Untersuchungen mit dem NORMOTEST-Reagenz bestimmte Thrombo-plastinzeit, der Faktor VIII und das Kontaktaktivierungsprodukt als Maß für die Aktivität der Gerinnungsfaktoren XI und XII zeigten keine Veränderungen gegenüber der Kontrollgruppe. Somit besteht aufgrund unserer Untersuchungen kein Anhalt dafür, daß eine Aktivierung der Kontaktphase des Gerinnungssystems nach atherogener Diät beim Kaninchen erfolgt.

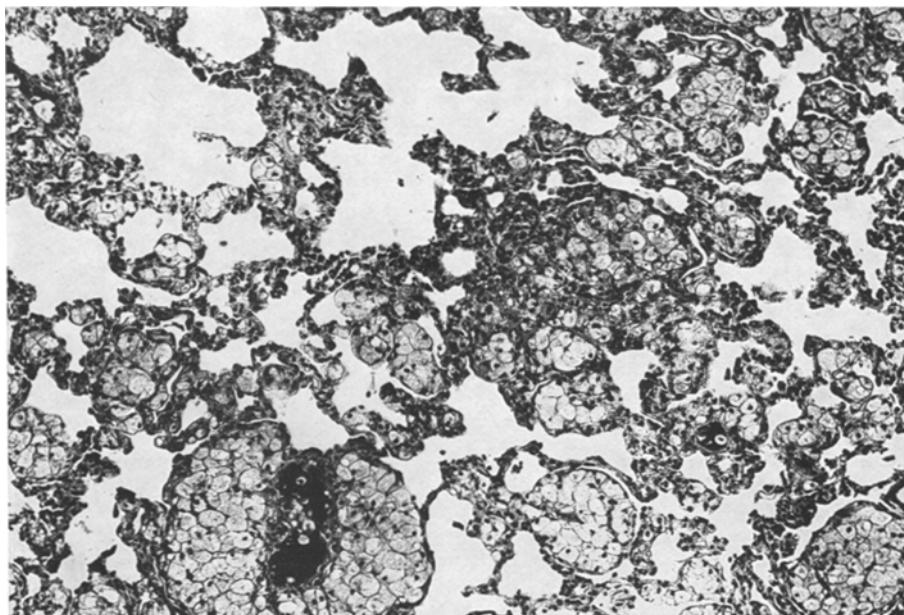


Abb. 7. Dichte, weit in die Alveolen hineinreichende Schaumzellproliferate der Lunge, welche sich auch in den perivasalen Lymphbahnen ausbreiten. Gruppe VIII, Tier 4. Masson-Goldner, Vergrößerung ca. 140 ×

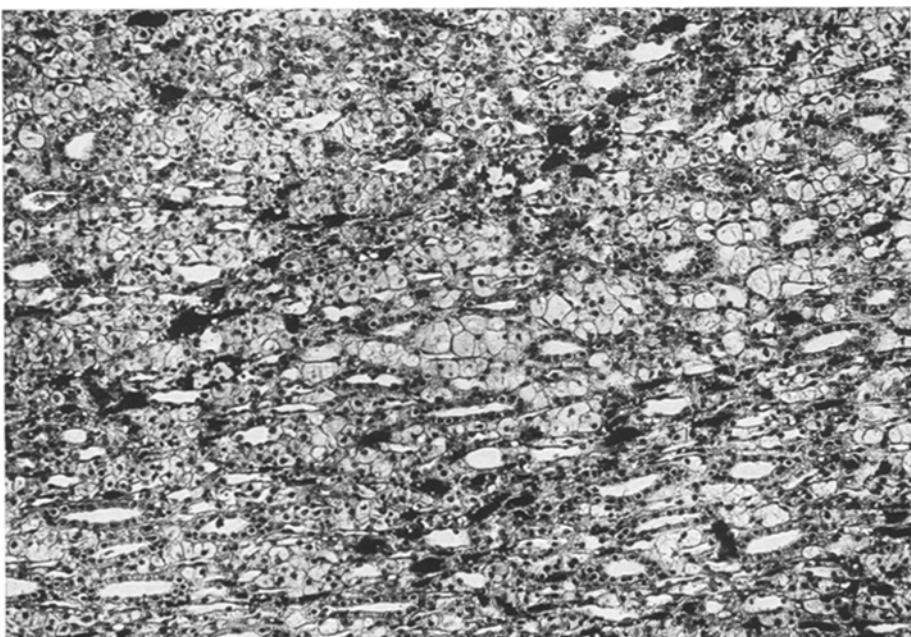


Abb. 8. Nierenmark: Interstitielle Schaumzellproliferate mit Verdrängung und Kompression des Kanälchensystems. Gruppe VIII, Tier 1. Masson-Goldner, Vergrößerung ca. 140 ×

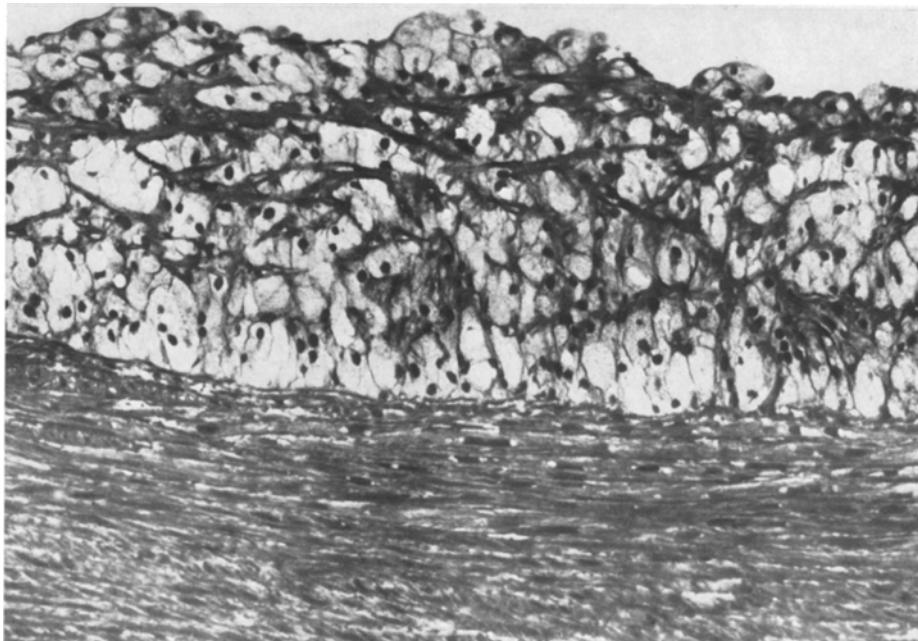


Abb. 9. Brustaorta: Schaumzellenreiches Intimabeet bei nur gering sklerosiertem Interstitium. Versuchsgruppe II, Tier 3. Masson-Goldner, Vergrößerung ca. 240×

Geht man von der Vorstellung aus, daß vielfältige Reize die Thrombocytenklebrigkeit zu ändern vermögen (wie z.B. Kollagen, Basalmembrananteile, Mikrofibrillen, Endotoxine, ADP, Antigen-Antikörperkomplexe u.a.), so sprechen einige Versuchsergebnisse dafür, daß das Grundphänomen der Thrombocytenaggregation bzw. Adhäsion an der Gefäßwand durch Strömungsbedingungen des Blutes und den Effekt aktiverter Substanzen des plasmatischen Gerinnungssystems modifiziert werden kann (Bleyl, 1969; Crawford, 1964; Baumgartner, 1974; Hovig, 1963; Mustard, 1968; Zucker, 1967). Initiale Plättchenablagerungen können Endothelveränderungen mit einer Steigerung der Permeabilität auch für die Serumlipide setzen (Caro *et al.*, 1970), diese in die Gefäßwand einschleusen und zu einer Proliferation glatter Muskelzellen führen (Bertelsen, 1949; Ross, 1975). Die Gabe von ASA soll durch Verminderung der Plättchenklebrigkeit die initialen Plättchenablagerungen verhindern (Weiss *et al.*, 1968; Baumgartner, 1974 b) und so die Frühstadien wie auch die Komplikationen der Arteriosklerose verzögern oder ganz vermeiden (Moschos *et al.*, 1973; Scharrer, 1971; Wood, 1972).

Die orale Gabe von ASA beim Kaninchen führt in der von uns gewählten Dosis zu einer reproduzierbaren Serumkonzentration (Kalcak *et al.*, 1970; Smith, 1950), so daß von der Voraussetzung ausgegangen werden kann, daß die mit dem Trinkwasser angebotene ASA auch tatsächlich resorbiert wird. Ein antithrombotischer Effekt der ASA auf experimentell induzierte Thromben beim Kaninchen konnte im arteriellen und venösen Gefäßbereich mehrfach nachgewiesen werden (O'Sullivan und Vellar, 1972; Peterson, und Zucker, 1970; Zeckert und Gottlob, 1973; Zimmermann *et al.*, 1974).

Die hier vorgestellten Untersuchungen lassen keine protektive Wirkung der ASA auf die fettinduzierte Fütterungsatheromatose des Kaninchens erkennen. Die Ergebnisse stehen damit in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Kramsch und Hollander (1973), bei denen das Ausmaß atheromatöser Veränderungen durch ASA-Anwendung nicht beeinflußt werden konnte. Eine Hemmung der Bindegewebsproliferation ließ sich jedoch durch Gabe von ASA, Colchicin und Cortison demonstrieren.

Dies erlaubt die Frage, ob nicht doch ein anderer pathogenetischer Faktor bei der Fütterungsatheromatose des Kaninchens diskutiert werden muß, der dem Phänomen der generalisierten Speicherungskrankheit (Clarkson, 1972; Seifert, 1963), dem von Bertelsen (1963) demonstrierten Proliferationsphänomen der Intima nach lokaler Cholesterinjektion und den von Ort zu Ort unterschiedlichen Strömungseigenschaften des Blutes (Caro *et al.*, 1970) gerecht wird. Wäre dieser Faktor allein an die Funktion der gesteigerten Thrombocytenklebrigkeit gebunden, hätte er über einen der Laborteste oder über die Wirkung der ASA nachweisbar sein müssen. Da dies nicht der Fall ist, muß gefolgt werden:

1. Die Fütterungsatheromatose des Kaninchens ist durch Gaben von ASA in einer Dosis von mindestens 100 mg/kg pro Tag über einen Zeitraum von 90 Tagen nicht zu beeinflussen;

2. dem Anteil der unter den hier vorgestellten, Versuchsbedingungen medikamentös beeinflußten Thrombocytenklebrigkeit kommt in der Pathogenese der Fütterungsatheromatose des Kaninchens offenbar *keine entscheidende* Bedeutung zu; bei gleichen Versuchsbedingungen hat sich der Faktor „enger Käfig“ als stärker erwiesen.

Insofern ist anzunehmen, daß unter den vorgegebenen Versuchsbedingungen eher Einflußfaktoren der Fütterungsatheromatose des Kaninchens zu diskutieren sind, welche mit der Perfusionstheorie (Doerr, 1963, 1970) beschrieben werden, als solche, welche ausschließlich dem Gerinnungssystem zuzuordnen sind. Bisher ist auch die Frage ungeklärt geblieben, ob die zellreichen Intimabeete der Aorta von Populationen glatter Muskelzellen der Intima oder aber von denen aus der Media stammen. Leiten sie sich von der Intima her, so sind die atheromatösen Plaque als echte Proliferate anzusehen. Gehen sie jedoch auf Zellen der Media zurück, so müssen zwei Möglichkeiten diskutiert werden:

1. Die Plaques stellen echte, nach „intimawärts“ abgeschobene Proliferate glatter Muskelzellen dar;

2. die Schaumzellen der Plaques sind glatte Muskelzellen (und leiten sich nicht nur von diesen her), die durch übermäßige Aufnahme von Fettsubstanzen aus dem Lumen oder die Vasa vasorum ihre Gestalt geändert haben und entsprechend ihrer Volumenzunahme intimanah zu liegen kommen, jedoch noch immer Zellen der Media sind. Hierfür spricht das schichtweise Wachstum der Intimabeete, wobei die Schichtgrenzen durch die elastischen Platten der Media markiert werden. Die oberste noch erhaltene elastische Platte der Media wird fälschlicherweise als Lamina elastica gedeutet. Offensichtlich stellen die elastischen Lamellen ein relatives Diffusions- oder „Perfusionshindernis“ dar.

Die Versuchsgruppen VII und VIII erhielten eine Diät, deren Cholesterin- und Erdnußölzusatz gegenüber der atherogenen Diät durch Rohfaserzugabe um die Hälfte vermindert war, der beobachtete Grad der Aortensklerose entspricht dem

der in den Gruppen II und III registrierten (enge Käfige, atherogene Diät). Die engen Käfige haben in dieser Versuchsanordnung nicht zu einer Verstärkung sondern zu einer gegenüber den Kontrollgruppen vermindernden Ausbildung der Aortensklerose geführt. Dieses Ergebnis widerspricht den Mitteilungen von Tjawokin (1967, 1969). Tjawokin (1969) hat Kaninchen durch Eingipsen vollständig bewegungslos gehalten und neben elektrokardiographischen Hinweisen für eine Coronarinsuffizienz, eine Erhöhung des Serumcholesterinspiegels, morphologisch nachweisbare Herzinfarkte und eine hochgradige Aortensklerose gefunden. Die Bewegungseinschränkung der Versuchstiere in der Untersuchungsgruppe dauerte bei keinem Tier länger als 29 Tage. Neben Endothelrauhigkeiten und Intimabeeten werden „atheromatöse Exulcerationen“ und „Aneurysmata“ mitgeteilt. Die Tiere unserer Versuchsgruppen II, III, IV, V and VI zeigten derartige Veränderungen nicht; tatsächlich weisen die Gruppen II und III eine signifikant geringere Atheromatose gegenüber der Gruppe VIII auf.

Ein Bewegungsmodell wurde von Kobernik *et al.* (1957) mitgeteilt: Kaninchen wurden durch Stromstöße gezwungen, zweimal täglich 5 min ein Bewegungsrad anzutreiben. Die Autopsiebefunde sprachen für eine signifikant geringere Aortensklerose bei gleichbleibender Cholesterindiät. Auch Grünberg (1966) vertritt die Ansicht, daß im Tierexperiment und vor allem bei Zootieren der Bewegungsmangel ein entscheidender Faktor in der Pathogenese der Aortensklerose sei.

Tjawokin (1967, 1969) und Grünberg (1966) konnten mit den eigenen Untersuchungen nicht bestätigt werden. Offensichtlich hat die künstlich erzeugte hochgradige Bewegungseinschränkung unter unseren Versuchsbedingungen bei gleichzeitig exogen induzierter Atheromatose den gleichen Effekt auf die Aorta wie regelmäßiges körperliches Training der Kaninchen. In beiden Fällen spielen wohl unspezifische Effekte verschiedener „Faktoren“ eine Rolle, deren *Ätiologie* von untergeordneter Bedeutung ist, jedoch gleichermaßen zu einer Reduzierung der Aortensklerose führen. Ob der Wirkungsmechanismus über die Katecholamine oder das breite Spektrum der Nebennierenrindenhormone vorgestellt werden muß, soll weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Dieses experimentelle Ergebnis läßt sich nicht nur mit großen Vorbehalten auf die Pathologie des Menschen übertragen. Kaninchen sind einerseits Pflanzenfresser, der Intermediärstoffwechsel ist nur grob dem der Allesfresser oder dem Menschen ähnlich. Außerdem muß die besondere Reagibilität dieses Versuchstieres berücksichtigt werden mit der doch nicht unerheblichen Streuung der Laborwerte. Andererseits hat die cholesterininduzierte Atheromatose des Kaninchens so wenig Ähnlichkeit mit der Arteriosklerose des Menschen, daß beim Kaninchen, wenn nicht gänzlich andere pathogenetische Faktoren, so doch eine andere Gewichtung derselben vorgenommen werden muß. Dies stellt nicht in Abrede, daß für Einzelprobleme sehr wohl verallgemeinerungswürdige Ergebnisse erarbeitet werden können. Spezifischen, genau definierten Einflüssen müssen jedoch reproduzierbare Methoden gegenüberstehen.

Literatur

- Agostini, B., Stange, E., Höpker, W.-W., Papenberg, I.: Diät-induzierte Lipoproteinveränderungen und ihre mögliche Bedeutung in der Atherogenese beim Kaninchen. Verh. dtsch. Ges. Path. 58, 555 (1974)

- Anitschkow, N.: Über die Veränderungen der Kaninchenaorta bei experimenteller Cholesterinsteatose. *Beitr. path. Anat.* **56**, 329 (1913)
- Anitschkow, N.: Über die Atherosklerose der Aorta beim Kaninchen und über deren Entstehungsbedingungen. *Beitr. path. Anat.* **59**, 306 (1914)
- Barth, P., Komerell, B., Oswald, M.: Über einen Einstufentest zur Bestimmung des Kontaktaktivierungsproduktes des Gerinnungssystems. *Thrombos. Diathes. haemorrh.* (Stuttg.) **21**, 508 (1969)
- Baumgartner, H. R.: The subendothelial surface and thrombosis. *Thrombos. Diathes. haemorrh.* (Stuttg.) *Suppl.* **59**, 91 (1974a)
- Baumgartner, H. R., Muggli, R.: Effect of acetylsalicylic acid on platelet adhesion to subendothelium and on the formation of mural platelet thrombi. *Thrombos. Diathes. haemorrh.* (Stuttg.) *Suppl.* **60**, 345 (1974b)
- Bertelson, S.: The role of ground substance, collagen, and elastic fibres in the genesis of atherosclerosis. In: *Atherosclerosis and its origin*. (Eds., M. Sandler and G. Bourne), p. 119. New York: Academic Press 1963
- Bleyl, U.: *Arteriosklerose und Fibrininkorporation*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969
- Breddin, K.: Die Thrombozytenfunktion bei hämorrhagischer Diathese. *Thrombos. Diathes. haemorrh.* (Stuttg.) **27**, 114 (1968)
- Breddin, K., Scharrer, I., Schepping, M.: Inhibition of platelet aggregation with acetylsalicylic acid. Experimental and clinical results. *Münch. med. Wschr.* **113**, 1284 (1971)
- Caro, C. G., Fitz-Gerald, J. M., Schroter, R. C.: Vascular factors and thrombosis. Wall shear rate in arteries and distribution of early atheroma. *Thrombos. Diathes. haemorrh.* (Stuttg.) **40**, 111 (1970)
- Cassel, I., Heyden, S., Bartel, A. G., Kaplan, B. H., Tyroler, H. A., Corononi, I. C., Hames, C. C.: Occupation and physical activity and coronary heart disease. *Arch. intern. Med.* **128**, 920 (1971)
- Cavallero, C., Tondo, di U., Mingazzini, P. L., Pesando, P. C., Spagnoli, L. G.: Cell proliferation in the atherosclerotic lesions of cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* **17**, 49 (1973)
- Clarkson, Th. B.: Animal models of atherosclerosis. *Advances in Vet. Sciences* **16**, 151 (1972)
- Crawford, T.: Thrombotic occlusion and the plaque. In: *Evolution of the atherosclerotic plaque*. (Ed.: R. J. Jones). University of Chicago: Chicago press 1964
- Dahlmann, W.: Über eine neue Methode zur Bestimmung des Faktors VIII. Thesis. Bonn 1967
- Doerr, W.: *Perfusionstheorie der Arteriosklerose. Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiet der normalen und pathologischen Anatomie*. Stuttgart: Thieme 1963
- Doerr, W.: Allgemeine Pathologie der Organe des Kreislaufes. *Handbuch der allgemeinen Pathologie* Bd. II, Teil 4: Die Organe. Die Organstruktur als Grundlage der Organleistung und Organerkrankung. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970
- Evans, G., Packham, M. A., Nishizawa, E. E., Mustard, J. F., Murphy, E. A.: The effect of acetylsalicylic acid on platelet function. *J. exp. Med.* **28**, 877 (1968)
- Feissly, R., Lüdin, H.: *Microscopie par contacts de phase*. *Rev. Hématol.* **4**, 481 (1949)
- Firstbrook, J. B.: The effect of changes in body weight on atherosclerosis in the rabbit. *Science* **111**, 31 (1950)
- Francois, J., Neetens, A.: Vascular manifestations of experimental hypercholesterinaemia in rabbits. *Angiologica* **3**, 1 (1966)
- Funch, J. P., Kristensen, G., Dam, H.: Effects of various dietary fats on serum cholesterol, liver lipids and tissue pathology in rabbits. *Brit. J.* **16**, 497 (1962)
- Goldner, M. G., Loewe, L., Lasser, R., Stern, I.: Effect of caloric restriction on cholesterol atherogenesis in the rabbit. *Proc. Soc. exp. Biol.* **87**, 105 (1954)
- Grünberg, W.: Umwelteinflüsse auf die Pathogenese degenerativer Arteriopathien beim Tier. *Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch.* **32**, 12 (1966)
- Haam, E.: *Das Kaninchen*. In: R. Jaffé, *Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere*. Berlin: Julius Springer 1931
- Haimovici, H., Maier, N.: Correlative study of degree of canine experimental coronary atherosclerosis with that of other visceral and major systemic arteries. *J. cardiovas. Surg. (Torino)* **14**, 463 (1973)
- Heyden, S.: *Risikofaktoren für das Herz*. Boehringer Mannheim GmbH. 1974

- Hofmann, W.: Zur vergleichenden Pathologie nichtentzündlicher Gefäßerkrankungen bei Mensch und Tier. *Ärzt. Forsch.* **25**, 154 (1971)
- Hovig, T.: Release of a platelet aggregation substance (adenosine diphosphate) from rabbit blood platelets induced by saline "extract" of tendons. *Thrombos. Diathes. haemorrh.* (Stuttg.) **9**, 264 (1963)
- Imai, H., Lee, K. T., Pastori, S., Panlilio, E., Florentin, R., Thomas, W. A.: Atherosclerosis in rabbits. Architectural and subcellular alterations of smooth muscle cells of aortas in response to hyperlipemia. *Exp. molec. Path.* **5**, 273 (1966)
- Kalczak, M., Gutowska-Gregegorezyk, G., Maldyk, E.: The effect of chronic administration of acetylsalicylic acid on the rabbits liver. *Pol. med. J.* **9**, 128 (1970)
- Knapppmann, J.: Erfahrungen mit dem Acetylsalicylsäure-Präparat Colfarit. *Med. Welt* **22**, 1929 (1971)
- Kobernik, S. D., Hashimoto, Y.: Histochemistry of atherosclerosis. I. Induced lesions of the aorta of cholesterol-fed exercised, and sedentary rabbits. *Lab. Invest.* **12**, 638 (1963)
- Kobernik, S. D., Niwayama, G., Zuchlensky, A. C.: Effect of physical activity on cholesterol atherosclerosis in rabbits. *Proc. Soc. exp. Biol.* **96**, 623 (1957)
- Kramsch, D. M., Hollander, W.: Supression of fibrous plaque formation by antiinflammatory agents. IV th Int. Congress on Thrombosis and Haemostasis: Wien (Österreich) 1973
- McMillan, D. C.: Effect of salicylates on human platelets. *Lancet* **1968**I 1151
- McMillan, G. C., Whiteside, J. H., Duff, G. L.: The effect of undernutrition on cholesterol atherosclerosis in the rabbit. *J. exp. Med.* **99**, 261 (1954)
- Meyer, W. W.: Die Arteriosklerose im Tierexperiment. In: Kaufmann und Staemmler, Lehrbuch der speziellen Pathologischen Anatomie: Ergänzungsband I, 1. Hälfte, S. 591 Berlin: Walter de Gruyter & Co 1969
- Moore, J. H.: The effect of diets containing different proportions of butterfat and maize oil on plasma lipids and aortic atherosclerosis in rabbits. *Brit. J. Nutr.* **23**, 125 (1969)
- Moore, J. H., Williams, D. L.: The effect of diet on the level of plasma cholesterol and the degree of atheromatous degeneration in the rabbit. *Brit. J. Nutr.* **18**, 253 (1964a)
- Moore, J. H., Williams, D. L.: The relationship between diet, plasma lipid composition and aortic atherosclerosis in rabbit. *Brit. J. Nutr.* **18**, 431 (1964b)
- Morris, C. D. W.: Acetylsalicylic acid and platelet stickiness. *Lancet* **1967**I 273
- Moschos, Ch. B., Lahiri, K., Lyons, M., Weisse, A. B., Oldewurtel, H. A., Regan, T. J.: Relation of microcirculatory thrombosis to thrombus in the proximal coronary artery: Effect of Aspirin, dipyridamole, and thrombolysis. *Amer. Heart J.* **86**, 61 (1973)
- Mühe, E., Emde, J. von der, Raithel, D.: Zur Prophylaxe der Thrombocytenaggregation an künstlichen Herzklappen durch Acetylsalicylsäure. *Med. Welt* **22**, 1335 (1971)
- Mustard, J. F.: Hemostasis and thrombosis Seminars Hemat. **5**, 91 (1968)
- Myasnikov, A. L., Kipschidze, N. N., Tchazow, E. I.: The experimental induction of myocardial infarction. *Am. Heart J.* **61**, 76 (1961)
- O'Brien, J. R.: Aspirin and platelet aggregation *Lancet* **1968**I 204
- O'Brien, J. R.: Effects of salicylates on human platelets. *Lancet* **1968**I 770
- O'Sullivan, E. F., Vellar, D. A.: Assessment of the efficacy of antiplatelet drugs in the prevention of experimental venous thrombosis in the rabbit. III th Int. Congress Thrombosis and Haemostasis Washington 1972
- Peterson, J.: The effect of adenosine monophosphate, arcaine and antiinflammatory agents on the thrombosis and platelet function in rabbits. *Thrombos. Diathes. haemorrh.* (Stuttg.) **23**, 148 (1970)
- Prior, J. T., Ziegler, D. D.: Regression of experimental atherosclerosis. Observations in the rabbits. *Arch. Path.* **80**, 50 (1965)
- Pütter, J., Bauer, K.: Die Resorption von Acetylsalicylsäure nach oraler Gabe. *Drug. Res.* **20**, 1718 (1970)
- Renaud, S., Godu, J.: Thrombosis prevention by acetylsalicylic acid in hyperlipemic rats. *Cannad. med. Ass. J.* **103**, 1037 (1970)
- Renaud, S., Lecompte, F.: Hypercoagulability induced by hyperlipemia in rat, rabbit and man. *Circulat. Res.* **27**, 1003 (1970)
- Ross, R.: Smooth muscle cell and atherosclerosis. 81. Tagung Dtsch. Ges. Innere Med. Wiesbaden, 7.—10. 4. 1975

- Sachs, L.: Statistische Auswertungsmethoden. Springer: Berlin-Heidelberg-New York 1969
- Saxena, P. D., Nagchaudhuri, J.: A study of the acid mucopolysaccharides of the rabbit aorta during cholesterol-induced atherosclerosis. Indian. J. med. Res. **57**, 96 (1969)
- Scharrer, J.: Die Behandlung thromboembolischer Prozesse mit Acetylsalicylsäure. Wirkungsweise und Klinik. Radiologie **11**, 456 (1972)
- Schermer, S.: Blut und blutbildende Organe. In: Cohns-Jaffé—Meesen, Pathologie der Laboratoriumstiere Bd. I, 176. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958
- Schneider, W., Doenecke, C., Scheurlen, P. G., Gross, R.: Hemmung der Thrombocytenfunktion durch Acetylsalicylsäure. Med. Welt **22**, 1262 (1971)
- Seegal, B., Seegal, D.: Spontaneous bone and marrow formation in the aorta of the rabbit. Arch. Path. **3**, 73 (1927)
- Seifert, K.: Über die experimentelle Atheromatose der Kaninchenaorta. Z. Zellforsch. **61**, 276 (1963)
- Smith, M. J., Talbot, J. M.: The estimation of plasma-salicylate levels. Brit. J. exp. Path. **31**, 65 (1950)
- Smith, H. de Witt, Gaman, E.: Breed susceptibility in rabbits to hypercholesterolemia and atherosclerosis. Circulation **20**, 973 (1959)
- Tjawokin, W. W.: Experimental atherosclerosis in rabbits with motility restriction. Cor et vasa **9**, 68 (1967)
- Tjawokin, W. W.: Experimentelle Coronarsklerose durch Bewegungseinschränkung beim Kaninchen. Virchows Arch. Abt. A **346**, 29 (1969)
- Wegelius, O., Jokinen, E. J., Knorring, J. V., Friman, C.: Spontaneous and experimental induced aortic media sclerosis in rabbits. Ann. Med. exp. Fenn. **48**, 111 (1970)
- Weiss, H. J., Aledort, L. M., Kochwa, S.: The effect of salicylates on the hemostatic properties of platelets in man. J. clin. Invest. **47**, 2189 (1968)
- West, G. B.: The influence of diet on the toxicity of acetylsalicylic acid. J. Pharm. Pharmacol. **16**, 788 (1964)
- Wood, L.: Treatment of atherosclerosis and thrombosis with Aspirin. Lancet **1972 II** 532
- Wu, C. C., Huang, T. S.: The induction of spontaneous myocardial infarction in fat-fed rabbits and the effect of pyridinol-carbamate on the prevention and therapy of coronary atherosclerosis and myocardial infarction in cholesterol-fed rabbits. In: Shimoto and Nuano, Atherogenesis; International Congress Series, No. 201, 65 Amsterdam: Excerpta Medica Foundation 1969
- Zekert, F., Gottlob, R.: Eine einfache experimentelle Methode zur quantitativen Bestimmung der antithrombogenen Wirkung von Thrombocyten-Aggregationshemmern. Dtsch. med. Wschr. **98**, 1004 (1973)
- Zimmermann, R., Barth, P., Ehlers, W.: Effect of acetylsalicylic acid, heparin and phenprocoumon on formation of experimental red thrombi. Int. Symp. on Blood Platelets. Istanbul (Turkey) 1974
- Zucker, M. B.: ADP- and Collagen-induced platelet aggregation in vivo and in vitro. Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) **26**, 175 (1967)
- Zucker, M. B., Peterson, J.: Inhibition of adenosine diphosphate-induced secondary aggregation and other platelet functions by acetylsalicylic acid ingestion. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **127**, 547 (1968)

Priv. Doz. Dr. W.-W. Höpker
 Pathologisches Institut der Universität
 D-6900 Heidelberg 1
 Im Neuenheimer Feld 220—221
 Postfach 104340
 Bundesrepublik Deutschland