**Zeitschrift:** Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

**Herausgeber:** Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

**Band:** 13 (1957)

**Heft:** 1-4: Symposium über Arteriosklerose = Symposium sur l'artériosclérose = Symposium on arteriosclerosis

**Artikel:** Beeinflussung der Arteriosklerose durch fettlösliche Vitamine

**Autor:** Weitzel, Günther

**DOI:** https://doi.org/10.5169/seals-307329

**Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

**Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

**Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

**Download PDF:** 17.07.2025

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch**

## c) *Vitaminwirkungen – Influence des vitamines – Influence of vitamins*

D.K. 616.13-002.2-08:577.16

Physiologisch-chemisches Institut der Justus Liebig-Hochschule Gießen

# Beeinflussung der Arteriosklerose durch fettlösliche Vitamine

Von **Günther Weitzel**

Als atherosklerotische Versuchstiere eignen sich cholesteringefütterte Kaninchen oder Hähnchen nicht sehr gut, weil gegen den Widerstand des an sich gesunden Organismus die Arteriosklerose durch enorme Fett- und Cholesterinüberfütterung erst erzwungen werden muß. Mit menschlichen Verhältnissen besser vergleichbar ist die spontane Atherosklerose alter Hühner. Wir konnten in Deutschland bei der Prüfung verschiedener Hühnerrassen feststellen, daß nach dem dritten Lebensjahre eine mehr oder weniger ausgeprägte Atherosklerose beginnt, wobei wir bei der rebhuhnfarbenen Italienerrasse besonders regelmäßigen Befall fanden. Die spontane Atherosklerose alter Hühner hat morphologisch und chemisch große Ähnlichkeit mit der Arteriosklerose des Menschen. Ein Überblick über unsere seit 4 Jahren an einer großen Zahl alter Hühner durchgeführten fettchemischen Fraktionierungen der Aorten zeigt, daß mit dem Ausbruch der Atherosklerose der Cholesteringehalt der Gefäßwände ansteigt und mit der Entwicklung atheromatöser Fett-Plaques fortlaufend zunimmt. Die Lipidanalysen der Aorten spiegeln deutlich den mit bloßem Auge sichtbaren atheromatösen Befall wider.

In langdauernden Fütterungsversuchen (ohne Cholesterinverabreichung!) prüften wir den Einfluß verschiedener Wirkstoffe auf die Atherosklerose des alten Huhns im Vergleich zu einer nur das gewöhnliche Grundfutter erhaltenden Kontrollgruppe. Da wir nach Abschluß des Versuchs von jedem einzelnen Huhn nicht nur die Aorta, sondern auch die Leber und das Serum fettchemisch aufarbeiten, lassen sich Ausssagen machen über etwaige Zusammenhänge zwischen Lipidmenge und Lipidzusammensetzung in der Leber, im Serum und in der Aorta.

Auf der Suche nach Wirkstoffen, welche pathologischen Fettansammlungen in den Gefäßwänden entgegenwirken könnten, hat man

seit langem den sogenannten *lipotropen Faktoren* besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Derartige Substanzen, wie z. B. *Cholin*, *Methionin*, *Inosit*, *Lipocaic* usw. können die Entwicklung von Fettlebern verhindern bzw. erhöhte Leberfettwerte zur Norm zurückführen. Der Analogieschluß, daß lipotrope Faktoren auch Fettablagerungen in den Gefäßwänden verhindern bzw. wieder entfernen könnten, lag daher nahe.

Bei der Prüfung lipotroper Faktoren, wie *Cholin*, *Methionin*, *Inosit* usw. an alten atherosklerotischen Hühnern stellten wir jedoch fest, *daß eine Senkung der Aortenlipide nicht eintrat.* Die langdauernde Verabreichung dieser Stoffe führte in den *Lebern* der Hühner zu Fettwerten, die an der unteren Grenze des für Hühner normalen Bereichs lagen (4–5 % Fett in der Frischleber). Dagegen waren Anzahl und Ausmaß der makroskopisch erkennbaren *Fett-Plaques in den Aorten* gegenüber der Kontrollgruppe nicht vermindert. Die fettchemische Aufarbeitung der einzelnen Aorten zeigte, daß weder die Gesamtlipide noch die Cholesterinfraktionen oder die Phosphatide in der Aorta durch die Behandlung mit lipotropen Faktoren eine Senkung erfahren hatten. *Methionin* hatte sogar einen deutlichen proatherosklerotischen Effekt: Bei niedrigem Leberfettgehalt wiesen die Aorten erheblich stärkeren atheromatösen Befall auf als die Kontrollen; fettchemisch ergab sich eine Steigerung der Gesamtlipide in der Aorta, verbunden mit beträchtlicher Erhöhung der beiden Cholesterinfraktionen. Zusammenfassend ergibt sich daraus, daß man pathologische Lipideinlagerungen in den Gefäßwänden offenbar nicht durch Verabreichung lipotroper Faktoren beeinflussen kann.

Unsere seit längerer Zeit an zahlreichen Fettstoffen durchgeführten *Grenzflächenmessungen monomolekularer Filme* führten uns zur Prüfung der *fettlöslichen Vitamine A, E und* $K_1$ beim atherosklerotischen Versuchstier. Diese Vitamine besitzen ein gemeinsames molekulares Bauprinzip: Einer kleinen wasserfreundlichen Gruppe steht ein großer wasserabweisender, fettfreundlicher Bezirk gegenüber, der im wesentlichen durch den Phytylrest gebildet wird. Damit zeigen diese 3 Vitamine eine für grenzflächenaktive Verbindungen charakteristische Konstitution. Durch Grenzflächenmessungen an monomolekularen Filmen konnten wir zeigen, daß Vitamin A und seine physiologisch wirksamen Derivate sowie die Verbindungen der Vitamin-E-Gruppe hohe Grenzflächenaktivität besitzen, während dies bei Vitamin $K_1$ in geringerem Maße der Fall ist. Es ergaben sich daraus neue Gesichtspunkte für das physiologisch-chemische Verhalten dieser Vitamine, deren Grenzflächeneigenschaften bisher der Vitaminforschung nicht bekannt waren. *Besonders bei den Vitaminen A und E muß man eine besondere Affinität zu den biologischen Grenzflächen erwarten.* Da man die *Intima* der Blutgefäße als eine

lebende Oberfläche an der Phasengrenze fest/flüssig ansehen kann und die an die Serumproteine assoziierten Vitamine A und E der Intima fortlaufend angeboten werden, ist anzunehmen, daß diese beiden Vitamine als monomolekulare Filme auf die Intima übergehen und den Stoffwechsel der Gefäßwand beeinflussen. Dadurch kamen wir zu der Frage, ob die genannten fettlöslichen Vitamine in den Fettstoffwechsel der Gefäßwand regulierend eingreifen können.

Die Prüfung der Vitamine A, E und $K_1$ bei alten atherosklerotischen Hühnern ließ bei $K_1$ keine Veränderungen des atheromatösen Befalls erkennen. Bei Vitamin E machte sich höchstens nach Verabreichung sehr hoher Dosen ein schwacher kurativer Effekt bemerkbar. Dagegen führte *Vitamin A* zu sehr deutlicher *Besserung der Atherosklerose*, die durch beträchtliche Abnahme der Fett-Plaques bereits äußerlich sichtbar war und durch die fettchemische Fraktionierung der Aortenlipide bestätigt wurde. Als besonders wirksam erwies sich die kombinierte Verabreichung der *Vitamine A und E*, wodurch der Vitamin-A-Effekt vor allem hinsichtlich der Verminderung des Aortencholesterins unterstützt wurde. Obwohl Tokopherol allein praktisch keine antiatherosklerotische Wirkung besitzt, zeigt die Kombination von Vitamin A mit Tokopherol Effekte, die über das hinausgehen, was Vitamin A allein zu leisten vermag.

Bei der menschlichen Arteriosklerose steigen mit der Dauer der Erkrankung und mit dem zunehmenden Schweregrad die Aortenlipide und in besonderem Maße die Cholesterinfraktionen fortlaufend an. Von Substanzen mit antiatherosklerotischer Wirkung ist daher zu fordern, daß sie den Gesamtfett- und vor allem den Cholesteringehalt der Aortenwände zu senken und möglichst auf die Norm zurückzuführen vermögen. Unter allen bisher von uns geprüften Stoffen sind es bisher *nur das Vitamin A und die A+E-Kombination, welche diese Forderung weitgehend erfüllen.*

*Vitaminanalysen der Aortenlipide* unserer Hühnergruppen zeigen, daß die mit Vitamin A behandelten Hühnergruppen wesentlich mehr Vitamin A in den Aorten besitzen als die Kontrolltiere. Das verabreichte Vitamin wird also in die Gefäßwände aufgenommen und kann dort physiologische Wirkungen entfalten. Wir fanden jedoch, daß die antiatherosklerotische Wirkung des Vitamins A nicht einen auf die Aortenwände begrenzten Effekt darstellt, sondern daß hier bisher unbekannte Vitamin-A-Wirkungen zugrunde liegen, welche den *gesamten Fettstoffwechsel* betreffen. So macht sich z. B. die Verabreichung von Vitamin A auch in den *Cholesterinfraktionen des Leberfettes* bemerkbar: Während bei den Kontrolltieren die Menge des freien Cholesterins diejenige der Ester

etwa um das 7- bis 9fache übertrifft, kommt es nach Verabreichung von Vitamin A zur Anhebung der Esterfraktion bis zum 1:1-Verhältnis. Bei einigen Tieren erreichte das Estercholesterin sogar höhere Werte als das freie Cholesterin.

Diese bei alten Hühnern beobachteten Vitamin-A-Effekte sind nicht auf das Huhn begrenzt, sondern auch bei Säugetieren nachweisbar. Wir verfütterten an *Ratten* die Vitamine A allein, A+E sowie E allein und analysierten das Leberfett. Der Gehalt der Leber an Gesamtfett war nicht erhöht, doch zeigte sich bei den mit A und A+E behandelten Tieren wie bei den Hühnern eine deutliche Steigerung des Estercholesterins. Bei den unbehandelten Ratten und bei den Vitamin-E-Ratten belief sich das Mengenverhältnis des freien zum veresterten Cholesterin auf 7:1 bis 9:1; bei den mit Vitamin A oder A+E behandelten Tieren lag als Folge des Ansteigens der Ester das Verhältnis bei 1:2,5 bis 1:3.

Zur Deutung des antiatherosklerotischen Effekts von Vitamin A müssen wir annehmen, daß dieses Vitamin bisher unbekannte Aufgaben im Fettstoffwechsel erfüllt. Die Mobilisierung pathologischer Fettansammlungen in der Gefäßwand ist offenbar kein isolierter Effekt, wie aus den gleichzeitig nachgewiesenen Veränderungen im Lebercholesterin hervorgeht. Die antiatherosklerotische Wirkung des Vitamins A wird nicht etwa von parallel ablaufenden Senkungen der Leber- und Serumlipide begleitet. Wie oben ausgeführt wurde, steht bei den lipotropen Faktoren der Senkung des Leberfettes keine entsprechende Wirkung in den Aortenwänden gegenüber, beim Methionin beobachten wir sogar außer dem lipotropen Effekt an der Leber zugleich niedrige Werte des Serumcholesterins, während gleichzeitig in der Aortenwand die Cholesterinablagerungen zunehmen. Das Gegenstück hierzu bildet die Verabreichung von *Vitamin A*, welches an der Leber *keinerlei lipotrope Wirkung* besitzt und die Cholesterinester in der Leber sogar erhöht. Zudem liegen einige Befunde vor über eine vorübergehende *Hyperlipämie* und *Hypercholesterinämie* nach Verabreichung von Vitamin A.

Dessenungeachtet kommt es im Laufe der Vitamin-A-Behandlung zur Entfettung der Aortenwände.

Diese aus unseren Untersuchungen hervorgehende fehlende Parallelität zwischen Leber- und Serumlipiden einerseits und den Lipiden der Gefäßwand andererseits hat uns dazu geführt, der entscheidenden Rolle des *Eigenstoffwechsels der Gefäßwand* mehr Beachtung zu schenken, als es bisher allgemein geschieht. Die Gefäßwand muß durch ihren Stoffwechsel die fortlaufend von ihr aufgenommenen Serumlipide umsetzen oder abtransportieren. Es leuchtet ein, daß eine Arterienwand mit optimaler Wirkstoffausstattung diese Aufgabe leicht bewältigt, auch wenn

ein erhöhtes Lipidangebot aus dem Serum vorliegt. Dagegen wird eine im Wirkstoffmangel befindliche Gefäßwand als Folge der herabgesetzten Stoffwechselkapazität bereits ein normales Angebot an Serumlipiden nicht mehr restlos verarbeiten können, so daß Lipide liegenbleiben und sich ansammeln. Diese Überlegungen, die wir als «Wirkstoffmangelhypothese der Atherosklerose» kennzeichnen, führen in therapeutischer Hinsicht zu dem Schluß, daß die Herabsetzung der Serumlipide auf möglichst niedrige Werte durch diätetische oder medikamentöse Maßnahmen zwar für den Stoffwechsel der erkrankten Gefäßwand eine Erleichterung darstellt, daß aber therapeutisch entscheidend die Auffüllung der Gefäßwand mit allen in Frage kommenden Wirkstoffen ist, um ihr eine möglichst hohe Stoffwechselkapazität zurückzugeben.


*Zusammenfassung*

Die fettlöslichen Vitamine A, E und K zeigen in Modellversuchen ausgeprägte Grenzflächenaktivität; vom Vitamin A ist bekannt, daß es seine biologischen Wirkungen vor allem in den ausgesprochenen Grenzflächenorganen des Tierkörpers entfaltet. Da die Wände der großen Blutgefäße ebenfalls Grenzflächenorgane sind, wurde geprüft, ob die fettlöslichen Vitamine in den Stoffwechsel der Gefäßwände eingreifen können. Man benutzte dazu alte, etwa vierjährige Hennen, welche eine spontane Atheromatose der Aorta aufweisen.

Versuchsgruppen derartiger alter Hennen erhielten 75–100 Tage lang bei gewöhnlichem Grundfutter hohe Dosen der Vitamine $K_1$, A und E oral. Nach Versuchsende wurden die Aorten, die Lebern und das Serum einzeln fettchemisch aufgearbeitet (Bestimmung von Gesamtfett, freiem und verestertem Cholesterin sowie der Phosphatide). Vitamin $K_1$ hatte keinen Einfluß auf die atherosklerotischen Veränderungen, Vitamin E zeigte – wenn überhaupt – nur in sehr hohen Dosen einen geringen antiatherosklerotischen Effekt.

Dagegen rief Vitamin A einen makroskopisch sehr deutlich erkennbaren Rückgang des atheromatösen Befalls hervor, den die fettchemische Aufarbeitung der Aorten bestätigte. Die kombinierte Verabreichung der Vitamine A+E erwies sich als noch beträchtlich wirksamer gegenüber der alleinigen Verabreichung von Vitamin A. Es kommt nach A+E zu einer weitgehenden Rückbildung der Fett-Plaques, verbunden mit einer erheblichen Senkung des Cholesteringehaltes der Aorten. Diese antiatherosklerotische Wirkung von A und besonders von A+E hat sich immer wieder, nunmehr im 4. Versuchsjahr, bestätigt.

Als bisher nicht bekannter physiologischer Effekt des Vitamins A trat bei den mit A oder A+E behandelten Hühnern eine Verschiebung in den

Cholesterinfraktionen der Leber zugunsten des Estercholesterins auf. Dieser Vitamin A-Effekt ließ sich in gleicher Weise auch bei Ratten nachweisen. Die zu Versuchsende gewonnenen Serumlipide der Hühnergruppen zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe keine charakteristischen Abweichungen; die in der Aorta vorgegangenen Veränderungen der Lipide spiegelten sich nicht in den Lipidfraktionen des Serums wider.


*Résumé*

Les études expérimentales montrent que les vitamines liposolubles A, E et K ont une forte activité superficielle; on sait que la vitamine A déploie son activité biologique surtout dans les organes de l'animal formant une limite. Comme les parois des gros vaisseaux peuvent être considérées comme des organes «limites», on chercha à savoir si les vitamines liposolubles pouvaient intervenir dans le métabolisme de ces parois. L'expérience fut faite sur des poules âgées de 4 ans environ et toutes atteintes d'athéromatose spontanée.

En plus de leur nourriture de base, ces poules reçurent de hautes doses de vitamines $K_1$, A et E per os, pendant 75–100 jours. A la fin de l'expérience, le foie, l'aorte et le sérum des animaux furent examinés par rapport à leur teneur en matières lipoïdes (graisse totale, cholestérol libre et estérifié, phosphatides). La vitamine $K_1$ n'avait aucune action sur les altérations athérosclérotiques; pour la vitamine E on ne trouva qu'un effet minime dans quelques cas.

Par contre, la vitamine A provoqua une diminution considérable de l'athéromatose, à l'aspect macroscopique, diminution qui fut confirmée par l'examen lipido-chimique des aortes. Comparée à la vitamine A seule, l'application combinée des vitamines A et E s'avéra encore plus efficace. Dans les cas traités par les deux vitamines, on observa une nette régression des plaques lipoïdiques et une baisse notable de la teneur en cholestérol des aortes. Cet effet anti-athérosclérotique de la vitamine A et, encore plus, des vitamines A et E, a pu être confirmé régulièrement jusque dans la 4e année des expériences.

En outre, on constata un effet physiologique de la vitamine A, inconnu jusqu'à présent: chez les poules traitées par la vitamine A ou A et E, on observa un déplacement dans les fractions du cholestérol en faveur du cholestérol estérifié. Cette action de la vitamine A fut confirmée chez le rat. Par contre, les lipides sériques des poules examinés à la fin de l'expérience ne montrèrent aucun changement caractéristique par rapport à ceux des animaux de contrôle. Les altérations des lipides observées dans la paroi de l'aorte ne purent être trouvées dans les fractions lipoïdes du sérum.

*Summary*

The fat-soluble vitamines A, E and K show a definite surface activity in model tests. Vitamin A is known to exert its biological action particularly in the surface organs of the animal body. Since the walls of the large blood vessels are also surface organs, a test was made of whether the fat-soluble vitamins can influence the metabolism of the vessel walls. For this purpose, old hens of about 4 years old were used which showed a spontaneous atheromatosis of the aorta.

Experimental groups of such old hens were given big doses of vitamins $K_1$, A and E orally for 75–100 days in addition to their usual basal diet. At the end of the test period, the aorta, liver and serum were worked up separately in terms of fat chemistry (the total fat, free and esterified cholesterol and phosphatide were determined). Vitamin $K_1$ had no influence on the atherosclerotic symptoms; vitamin E showed a slight anti-atherosclerotic effect only—if at all—in very high doses.

Vitamin A, on the other hand, produced a macroscopically very distinct regression of the atherosclerotic symptoms, which the fat determinations of the aorta confirmed. The combined administration of vitamin A and E showed a still greater effect than the administration of vitamin A alone. After A and E together, there was a considerable regression of the fat plaques, together with a distinct decrease in the cholesterol content of the aorta. This anti-atherosclerotic effect of vitamin A, and especially of A and E together, has been confirmed repeatedly during the 4 years of these tests.

A physiological effect of vitamin A which was not yet known, was the shift in the cholesterol fractions in the liver in favour of ester-cholesterol, in these hens treated with vitamin A or A and E. This effect of vitamin A was also found in rats. The serum lipids taken at the end of the test period showed no characteristic changes compared with the control group; the changes in the lipids which had occurred in the aorta were not reflected in the lipid fractions of the serum.

*Weitzel, G., Fretzdorff, A. M.*, und *Heller, S.*: Hoppe-Seyl. Z. physiol. Chem. **290,** 32 (1952); **303,** 14 (1956). – *Weitzel, G., Schön, H.*, und *Gey, F.*: Klin. Wschr. **33,** 772 (1955). – *Weitzel, G., Schön, H., Gey, F.*, und *Buddecke, E.*: Hoppe-Seyl. Z. physiol. Chem. **304,** 247 (1956). – *Weitzel, G.*, und *Buddecke, E.*: Klin. Wschr. **34,** 00 (1956).

Bulletin Antonini ff. 522