

der Basis gewogener Mittelwerte effektive Verzehrmengen von 1086 oder aufgerundet 1100 kcal je Betriebsmittagsmahlzeit.

In einem Ausblick (Tabelle 4) werden einige wichtige Relationen, wie z. B. die Nährstoffanteile an Eiweiß:Fett:Kohlenhydraten im Rahmen der Werkssessenverpflegung in kcal % nachgewiesen.

Literatur

CREMER, H. D., SCHIELICKE, R. und WIRTHS, W., Gemeinschaftsverpflegung (Darmstadt 1958). — DIENST, C., Großküchenbetrieb und Forderungen der heutigen Ernährungslehre. 2. Aufl. (Wiesbaden 1954). — FACHMANN, W., KRAUT, H. und SPERLING, H., Nährstoff- und Nährwertgehalt von Nahrungsmitteln. 2. Aufl. (Leipzig 1953). — GRÄFE, H.-K., Grundlagen und Ergebnisse physiologischer Ernährungsbilanzen. 2. Nachdruck der 2. Aufl. (Berlin 1959); Vollwertige Gemeinschaftsverpflegung nach den drei Werkessenstufen I, II und III. 2. Aufl. (Berlin 1957); Pharmazie **8**, 821—826 (1953); Dtsch. Gesundhwes. **8**, 1059—1066 (1953); Lebensmittelind. N. F. **2**, 59—60 (1955); Pharmazie **10**, 104—116 (1955); Dtsch. Gesundhwes. **12**, 161—176 (1957); Nahrung **2**, 588—605 (1958); Forschg. Fortschr. **32**, 356—359 (1958); Forschg. Fortschr. **33**, 295—298 (1959); Zur effektiven Ernährungssituation der Werktätigen (Berlin 1959); Nahrungsmitteltabelle für Kalorien-, Hauptnährstoff-, Vitamin- und Calciumwerte einiger wichtiger Lebensmittel (Leipzig 1960). — SCHIELICKE, R., Das Fachbuch der Küche. 5. Aufl. (Leipzig 1958). — WIELOCH, E., Gesund durch Gemüse — roh und gekocht. 4. Aufl. (Leipzig 1959). — ZOBEL, M. und WNUCK, F., Neuzeitliche Gemeinschaftsverpflegung. 2. Aufl. (Leipzig 1959).

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. habil. H.-K. GRÄFE, Potsdam-Rehbrücke, Arthur-Scheunert-Allee 114/116

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Lund (Schweden)

Die Bedeutung der mehrfach ungesättigten Fettsäuren, insbesondere für den Cholesterinstoffwechsel und als Schutz gegen die Atherosklerose

Von HAQVIN MALMROS und GERHARD WIGAND

Mit 4 Abbildungen (darunter 2 farbige) und 4 Tabellen

(Eingegangen am 7. September 1959)

Es ist jetzt 30 Jahre her, seit BURR und BURR (1) zeigten, daß wenn man noch nicht ausgewachsenen Ratten eine vollkommen fettfreie Kost gab, bei diesen nach 70—90 Tagen eine Mangelkrankheit auftrat, die sich in folgenden Symptomen äußerte: Die Haut an der Schwanzspitze schilferte ab, und späterhin zeigte sich der Schwanz in seiner ganzen Länge entzündet und geschwollen, in manchen Fällen ging er vollständig in Nekrose. Im Pelz trat Schuppenbildung auf, und die Tiere verloren einen Teil ihres Haarkleides, vor allem auf dem Kopf und zwischen den Zehen. Die Zunahme des Körpergewichts hörte auf, und später verloren die Tiere wieder Gewicht. In manchen Fällen

beobachtete man eine Hämaturie. Wenn die Tiere ein paar Monate später starben, fand man oftmals Steine in der Harnblase, sowie pathologische Veränderungen in den Nieren. Den Mangelsymptomen konnte man vorbeugen, indem man verhältnismäßig geringe Mengen gewisser Fette zuführte. Durch systematische Untersuchungen konnten BURR und Mitarbeiter (2, 3) späterhin zeigen, daß die im Fett vorkommenden wirksamen Stoffe die ungesättigten Fettsäuren Linolsäure und Arachidonsäure waren. Linolensäure war ebenfalls in gewissem Ausmaß wirksam, konnte jedoch nicht vollständig das Auftreten der Hautsymptome verhindern. Weniger als 100 mg Linolsäure oder Arachidonsäure pro Tag waren notwendig, um das Auftreten der Mangelkrankheit bei den Ratten zu verhindern.

Spätere Untersuchungen haben gezeigt, daß man auch bei anderen Versuchstieren, z. B. bei Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen, Hunden, Kälbern, Schweinen und Kücken, ähnliche Krankheitsbilder hervorrufen kann, wenn man diese Tiere mit einer fettfreien Kost füttert [HOLMAN (4), 1958]. Bei diesen Tieren dominieren ebenfalls die Hautsymptome. Die Mangelkrankheit tritt vor allem bei jungen, noch nicht erwachsenen Tieren, und leichter bei männlichen als bei weiblichen Tieren, auf. Sie führt im allgemeinen zur Sterilität. Gravide Ratten können jedoch lebende Junge zur Welt bringen. Bei diesen treten indessen bereits nach ein paar Tagen Mangelsymptome auf, und im allgemeinen leben diese Tiere nur ein paar Wochen.

Da die menschliche Kost unter natürlichen Lebensbedingungen niemals ganz fettfrei ist, hat man a priori damit gerechnet, daß ein Mangel an essentiellen Fettsäuren beim Menschen kaum vorkommen würde. HANSEN und Mitarbeiter (5) haben jedoch gezeigt, daß gewisse Säuglingsekzeme auf einem solchen Fettsäuremangel beruhen können.

BLOOR (6) (1929) dürfte der Erste gewesen sein, der hervorgehoben hat, daß im Organismus eine gewisse Relation zwischen dem Vorkommen von ungesättigten Fettsäuren und dem von Cholesterin vorliegt. Die Fettsäuren, die in Esterbindung mit dem Cholesterin vorliegen, haben eine höhere Jodzahl, als die übrigen Fettsäuren im Körper.

KELSEY und LONGENECKER (7) analysierten 1941 41 Liter Blut von 6 Kühen und konnten dabei zeigen, daß 82% der Fettsäuren, die in der Esterfraktion des Serumcholesterins enthalten waren, ungesättigter Natur waren. Nicht weniger als 62% davon bestanden aus Linolsäure. Im Gegensatz dazu fand man unter den freien Fettsäuren, sowie in den Phospholipid- und Glyzeridfraktionen Fettsäuren mit höherem Sättigungsgrad. Lediglich 18% der in der Glyzeridfraktion enthaltenen Fettsäuren waren Linolsäure.

ALFIN-SLATER und Mitarbeiter (8) untersuchten den Cholesteringehalt des Blutes, der Leber und der Nebennieren von Ratten, die mit einer fettfreien Kost gefüttert worden waren, sowie von Kontrolltieren, die als Zulage zu dieser Kost 12,5% Baumwollöl erhalten hatten. Die mit der fettfreien Kost ernährten Tiere zeigten höhere Cholesterinwerte in Leber und Nebennieren als die Kontrolltiere. Hauptsächlich die Cholesterinesterfraktion war erhöht. Dagegen war der Cholesteringehalt des Blutes niedriger bei den Tieren, die die fettfreie Kost erhielten. Die Erhöhung des Cholesteringehaltes in der Leber war größer, als die Senkung des Plasmacholesterins, und die Verfasser halten für möglich, daß bei einem Mangel an essentiellen Fettsäuren die Gesamtmenge Cholesterin im Körper erhöht ist. Die Ursache hierzu dürfte nach diesen Verfassern darin zu suchen sein, daß bei einem Mangel an essentiellen Fettsäuren das Cholesterin

an andere Fettsäuren gebunden wird, und daß diese Fettsäureester dem normalen Stoffwechsel nicht zugänglich sind. KLEIN (9) ist zu ganz ähnlichen Resultaten gekommen. Dagegen fanden GERSON und Mitarbeiter (10) niedrigere Werte für den Gesamtgehalt an Cholesterin im Rattenkadaver bei solchen Tieren, die eine fettfreie Kost erhalten hatten, als bei Kontrolltieren, die als Zulage zu der fettfreien Kost Linolsäure erhalten hatten.

DAM und Mitarbeiter (11) fanden höhere Cholesterinwerte in der Leber von Hühnern, die eine fettfreie Kost erhalten hatten, als bei Kontrolltieren, die 10% Erdnußöl erhalten hatten.

BIERI und Mitarbeiter (12) haben den Einfluß einer fettfreien Kost sowie verschiedener Nahrungsfasste auf den Cholesterin- und Fettstoffwechsel von Hühnern untersucht. Sie fanden etwas höhere Cholesterinwerte im Serum derjenigen Tiere, die die fettfreie Kost erhalten hatten (131 mg%, verglichen mit 93 mg% der Kontrolltiere). Da sich jedoch in der fettfreien Gruppe nur 2 Versuchstiere befanden, glaubten die Verfasser, aus diesem Versuch keine sicheren Schlußfolgerungen in bezug auf den Einfluß der fettfreien Kost auf den Cholesterinstoffwechsel ziehen zu können.

Die Frage nach der Bedeutung der mehrfach ungesättigten Fettsäuren für den Cholesterinstoffwechsel hat während der letzten Zeit, im Zusammenhang mit der lebhaften Diskussion über die Ursache der Atherosklerose, besondere Aktualität erlangt. Es ist seit langem bekannt, daß das Cholesterin eine entscheidende Rolle für die Entstehung der Atherosklerose spielt. Der Mensch kann selbst, ebenso wie andere Tierarten, Cholesterin aus Azetat bilden, welches seinerseits leicht aus Fett gebildet wird. Bei reichlicher Fettzufuhr steigt das Serumcholesterin an.

KINSELL und Mitarbeiter (13) konnten jedoch 1952 zeigen, daß unterschiedliche Fettarten in der Diät nicht die gleiche Wirkung auf das Serumcholesterin haben. Gewisse vegetabilische Fettarten wirken senkend, tierische Fette dagegen steigernd auf den Cholesteringehalt des Serums. AHRENS und Mitarbeiter (14) bestätigten diese Resultate 1954: Maisöl bewirkt eine Senkung, Milchfett eine Erhöhung des Serumcholesterinspiegels. MALMROS und WIGAND (15), die einen stark senkenden Effekt des Maisöls auch bei der Hypercholesterinämie gefunden hatten und darum begonnen hatten, die Maisöldiät therapeutisch anzuwenden, hoben 1955 hervor, daß dieser Effekt des Maisöls wahrscheinlich seinem hohen Gehalt an Linolsäure zuzuschreiben sei. Dieses Öl enthält nämlich etwa 50% Linolsäure. Auch andere flüssige vegetabilische Öle enthalten große Mengen Linolsäure, während Milchfett und Speck nicht mehr als etwa 6% enthalten. Kokosfett, das nur 1% Linolsäure enthält, hat, obwohl es ein vegetabilisches Fett ist, einen kräftigen cholesterinsteigernden Effekt [AHRENS und Mitarbeiter (16), 1957, MALMROS und WIGAND (17), 1957]. Man hat darüberhinaus zeigen können, daß auch gewisse tierische Fettarten, gewonnen aus Fischen und anderen marinen Tierarten, das Serumcholesterin zu senken vermögen [BRONTE-STEWART und Mitarbeiter (18), 1956, MALMROS und WIGAND, 1957, AHRENS und Mitarbeiter (19), 1959, u. a.]. Derartige Öle enthalten zwar keine Linolsäure, dafür aber andere mehrfach ungesättigte Fettsäuren, welche wahrscheinlich für den cholesterinsenkenden Effekt verantwortlich zu machen sind.

Da viel dafür spricht, daß die Hypercholesterinämie eine der Hauptursachen der Atherosklerose ist, lag es nur nahe, diese so wichtige und weitverbreitete Krankheit in Zusammenhang mit einem Mangel an mehrfach un-

gesättigten Fettsäuren zu setzen. Bisher hat es jedoch an Beweisen dafür gefehlt, daß die Arteriosklerose die direkte Folge eines Mangels an essentiellen Fettsäuren ist. Was den Menschen betrifft, dürfte man, wie oben hervorgehoben, mit einem absoluten Mangel an solchen Fettsäuren selten oder gar nicht zu rechnen haben.

Bei früheren Versuchen, im Tierexperiment den Mangel an essentiellen Fettsäuren zu studieren, hat man vor allem junge Ratten verwendet. Es hat sich dabei gezeigt, daß man bei diesen leicht die für das Mangel-syndrom typischen Hautsymptome hervorrufen kann. Junge Ratten sind jedoch für das Studium der Pathogenese der Atherosklerose keineswegs geeignete Versuchstiere. Atherosklerose tritt bei der Ratte nicht spontan auf und man kann auch experimentell eine Atherosklerose nicht auf die gebräuchliche Weise hervorrufen, indem man der Kost Cholesterin zusetzt. Diese Tiere entwickeln zwar eine mäßige Hypercholesterinämie, doch ist diese offenbar nicht ausreichend, um atheromatöse Gefäßveränderungen hervorzurufen. Erst durch eine Kombination von Cholesteringaben und Zufuhr von Gallensäuren, Butterfett und Thioracil ist es HARTROFT (20) gelungen, Atherosklerose bei Ratten hervorzurufen. — Bemerkenswerterweise konnte man auf diese Weise ebenfalls Koronarthrombosen und Herzinfarkte bei den Versuchstieren hervorrufen, was sich im Tierexperiment bisher als schwierig erwiesen hat.

Seit ANITSCHKOWS (21) grundlegenden Versuchen (1913) ist das Kaninchen das innerhalb der experimentellen Atheroskleroseforschung am meisten angewandte Versuchstier gewesen. Bei solchen Versuchen hat man jedoch so gut wie immer sowohl Cholesterin als auch Fett zugeführt, weshalb man aus früheren Versuchen keine Schlußfolgerungen in bezug auf die Bedeutung der mehrfach ungesättigten Fettsäuren für die Entstehung der Atherosklerose ziehen kann.

Nach HOLMAN kann man bei jungen Kaninchen einen Mangel an essentiellen Fettsäuren hervorrufen, indem man ihnen eine fettfreie Kost verabreicht. Soweit uns bekannt ist, finden sich in der Literatur keine Angaben, daß man im Anschluß hieran atherosklerotische Gefäßveränderungen nachgewiesen hat. Ebensowenig scheint man sich bei derartigen Versuchen am Kaninchen für das Verhalten des Serumcholesterins interessiert zu haben.

An der Medizinischen Universitätsklinik in Lund durchgeföhrte Versuche, über die hier näher berichtet werden soll, haben gezeigt, daß das Kaninchen auf einen Mangel an mehrfach ungesättigten Fettsäuren mit einer deutlichen Hypercholesterinämie reagiert. Es konnte weiterhin klargelegt werden, daß diese dann zu den gleichen Gefäßveränderungen führen kann, wie man sie nach exogener Cholesterinzufuhr sieht.

Eigene Untersuchungen

In den hier beschriebenen Versuchen gelangten erwachsene männliche Kaninchen im Alter von 7 Monaten zur Anwendung, die zuvor ad libitum mit Heu, Grünfutter, zerstoßener Gerste und Futterrüben gefüttert worden waren. Bei einer solchen Kost liegt das Serumcholesterin konstant niedrig, unter 50 mg%.

Bei Beginn des Versuches wurde diese Kost mit einer halbsynthetischen, cholesterinfreien und fettfreien Kost folgender Zusammensetzung ersetzt:

Glucose, Saccharose	16%	Casein	25%
Weizenstärke	22%	Vitamine und Salze	9%
Cellulose (Holzmehl)	19%	Talc, Aerosil	9%

Hieraus wurden Tabletten von etwa 1 g hergestellt und an die Kaninchen in einer täglichen Menge von 25 g pro kg Körpergewicht verabreicht. Darüber hinaus erhielten die Versuchstiere lediglich Leitungswasser.

In einigen wenigen Fällen waren wir gezwungen, die Kaninchen einen oder ein paar Tage hungrig zu lassen, um sie dazu zu bringen, die Tabletten zu fressen. Danach haben sie ohne Ausnahme ihre Tagesportion mit offenbar sehr gutem Appetit verzehrt und haben in Verhalten und allgemeinem Erscheinungsbild keine Besonderheiten gezeigt.

Insgesamt wurden 7 Kaninchen während 21 Wochen mit dieser Diät gefüttert, ohne daß man äußerliche Zeichen eines Fettsäuremangels beobachten konnte. Sowohl Haut als auch Behaarung waren ohne Besonderheiten. Das Körpergewicht zeigte während der Versuchsdauer eine leichte Zunahme. (Tabelle 1) Die Darmfunktion war normal. Die beim Kaninchen normalerweise vorkommende Koprophagie wurde dadurch verhindert, daß die Tiere in Einzelkäfigen gehalten wurden, deren Boden aus einem Gitter bestand.

Tabelle 1

Körpergewicht von 7 Kaninchen,
die während 21 Wochen mit einer halbsynthetischen, fettfreien Diät gefüttert wurden

Versuchsdauer in Wochen	0	3	6	9	12	15	18	21
Körpergewicht in g Mittelwert	2910	3035	3150	3185	3140	3070	3210	3165

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich ist, trat trotz des Nichtvorhandenseins äußerer Symptome, die auf einen Fettmangel hätten schließen lassen können, eine deutliche Störung des Cholesterinstoffwechsels in Form eines Anstiegs des Serumcholesterins auf. In einem Fall war die Hypercholesterinämie ziemlich ausgeprägt, mit einem höchsten Wert von 533 mg%.

Tabelle 2

Gesamtcholesterin im Serum in mg% von 7 Kaninchen,
die während 21 Wochen mit einer halbsynthetischen, fettfreien Diät gefüttert wurden

Kaninchen Nr.	0	3	6	9	12	15	18	21 Wochen
1	48	84	103	175	150	126	128	178
2	85	261	347	359	510	533	435	363
3	33	57	63	228	208	237	132	127
4	56	45	86	137	133	149	166	171
5	29	74	81	291	195	148	252	209
6	57	17	17	52	41	77	75	86
7	45	94	129	239	201	205	237	283
Mittelwert	50	90	118	212	205	211	204	202

Für dieses letzterwähnte Kaninchen wurde der Versuch nach 21 Wochen abgebrochen. Bei der Obduktion wurden in der Aorta deutliche makroskopische Veränderungen gefunden, die das gleiche Aussehen hatten wie diejenigen Gefäßveränderungen, die man bei mit Cholesterin gefütterten Kaninchen sieht. Fig. 1.

Die mikroskopische Untersuchung zeigte, daß die atheromatösen Plaques aus Ansammlungen von mit Lipoiden gefüllten Schaumzellen bestanden, die die Intima anhoben. Fig. 2.

Kontrollversuche mit der gleichen halbsynthetischen Kost, jedoch unter Einschluß von 8 Gewichtsprozent Maisöl, Baumwollöl, Mohnöl, Erdnußöl oder Rapsöl haben gezeigt, daß hierbei das Serumcholesterin nicht nennenswert ansteigt (Fig. 3), und daß man bei den Versuchstieren, die mit einer solchen Diät während 3—4 Monate gefüttert wurden, keinerlei atheromatöse Gefäßveränderungen findet.



Abb. 1

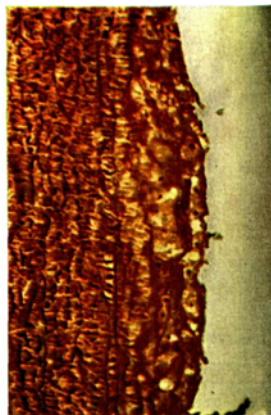


Abb. 2

Abb. 1. Aorta eines Kaninchens, das während 21 Wochen mit einer halbsynthetischen, fett- und cholesterinfreien Diät gefüttert wurde. Die atheromatösen Veränderungen treten als weißliche Flecken auf dem ungefärbten Präparat hervor

Abb. 2. Mikroskopisches Präparat der Aorta von Abb. 1. Anhäufung von mit Lipoiden angefüllten Makrophagen unter der Intima. Freundlichst zur Verfügung gestellt von Herrn Dr. Nils Stormby, Patholog. Inst. d. Univ. Lund

Wie bereits früher von WIGAND (22a., b.) gezeigt, führte im Gegensatz hierzu eine Zulage von 8% gehärtetem Kokosfett zu der halbsynthetischen Grundkost zu einer deutlichen Hypercholesterinämie, und innerhalb von 110 Tagen bei der Mehrzahl der Versuchstiere zu Gefäßveränderungen von gleichem Aussehen wie bei mit Cholesterin gefütterten Kaninchen. Analoge Versuche mit 8% Butter ergaben gleichartige Veränderungen.

Die durch Fettsäuremangel oder Zufuhr von gesättigtem Fett hervorgerufene Hypercholesterinämie ist reversibel. Gibt man als Zulage 8% Maisöl oder ersetzt das gesättigte Fett mit der gleichen Menge eines hauptsächlich ungesättigten Fettes, beginnt das Serumcholesterin abzusinken, und nach einigen Wochen zeigt es eine vollständige Normalisierung (Tabellen 3 und 4).

Diskussion

Wie aus den hier genannten Versuchen hervorgeht, kann man beim Kaninchen durch Verfütterung einer halbsynthetischen, cholesterinfreien und fettfreien Kost eine deutliche Hypercholesterinämie mit darauffolgender Atherosomatose hervorrufen. Diese Störung im Cholesterinstoffwechsel erzielt man in gleicher Weise auch dadurch, daß man eine Kost verfüttert, die als Fettkomponente lediglich gesättigtes Fett enthält. Es ist somit augenscheinlich, daß die Kaninchen auf eine von außen kommende Zufuhr gewisser Mengen ungesättigten Fettes angewiesen sind, damit der Cholesterinstoffwechsel auf

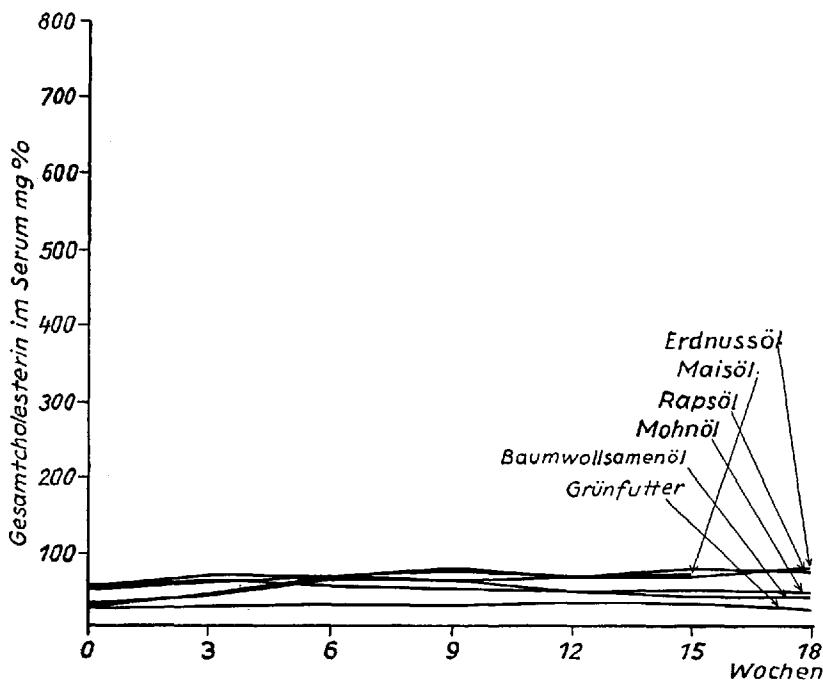


Abb. 3. Gesamtcholesterin im Serum von Kaninchen, die mit einer halbsynthetischen, cholesterinfreien Diät unter Einschluß von 8% verschiedener Fette gefüttert wurden. Die Kontrolltiere erhielten Grünfutter, Futterrüben und Gerste. Mittelwerte

Tabelle 3

Serumcholesterin in mg % eines Kaninchens, das während 24 Wochen mit einer halbsynthetischen, fettfreien Diät gefüttert wurde. Eine Zulage von 8% Maisöl bewirkte während der folgenden 6 Wochen ein Absinken des Cholesterinspiegels auf normale Werte

Diät	Fettfrei										8% Maisöl
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	
Versuchsdauer in Wochen	0	74	81	291	195	148	252	209	254	157	77
Serumcholesterin mg %	29	74	81	291	195	148	252	209	254	157	77

normale Weise vor sich gehen kann. Diese Störung im Cholesterinstoffwechsel und die darauffolgende Atheromatose können auftreten, ohne daß die Tiere andere Zeichen eines Fettsäuremangels aufweisen. Das atheromatöse Mangel-syndrom kann, im Gegensatz zu den Hautsymptomen, auch bei erwachsenen Tieren leicht hervorgerufen werden.

Es scheint, als ob die Zufuhr von gesättigtem Fett in relativ großen Mengen das Auftreten einer Störung des Cholesterinstoffwechsels erleichtern könnte. In früheren Versuchen konnten wir zeigen, daß auch Zufuhr von 8% reinen Fettsäureestern, als einzige Fettkomponente in der Versuchsdiät, eine Hyper-

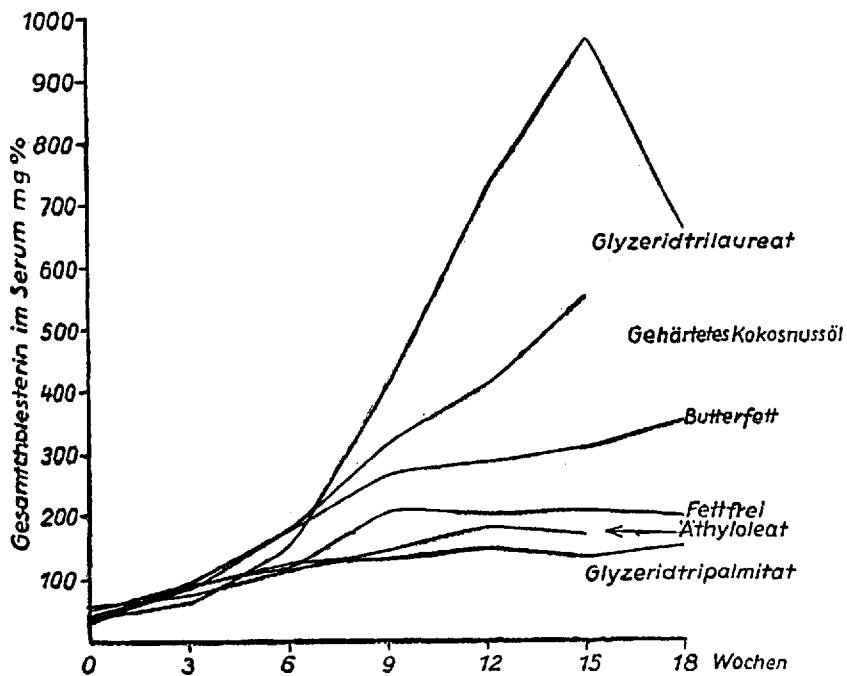


Abb. 4. Gesamtcholesterin im Serum von Kaninchen, die mit einer halbsynthetischen, cholesterinfreien Diät ohne Fett bzw. unter Einschluß von 8% verschiedener Fette oder Fettsäuren gefüttert wurden. Mittelwerte.

Tabelle 4

Serumcholesterinwerte in mg % zweier Kaninchen, die während 51 Wochen 8% Fett in einer halbsynthetischen, cholesterinfreien Diät erhielten. Die Umstellung von gehärtetem Kokosfett auf Maisöl nach 18 Wochen bewirkte ein rasches Absinken des Serum-cholesterins und allmähliche Normalisierung der Werte

Diät	8% gehärtetes Kokosfett							
Versuchsdauer in Wochen	0	3	6	9	12	15	18	
Kaninchen 1	54	183	493	1620	1818	1839	1855	
Kaninchen 2	22	68	94	437	362	686	782	

Diät	8% Maisöl										
Versuchsdauer in Wochen	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
Kaninchen 1	256	226	182	134	123	58	79	132	100	40	28
Kaninchen 2	228	239	373	310	137	172	264	157	180	92	79

cholesterinämie hervorruft [MALMROS und WIGAND (23a., b.), 1958]. Dieses gilt sowohl für die Palmitin- als auch für die Laurinsäure. Die Ölsäure, eine ungesättigte Fettsäure mit nur einer Doppelbindung, hat ebenfalls einen hypercholesterinämischen Effekt (Figur 4).

In den bisher durchgeführten Versuchen wurde der stärkste cholesterinsteigernde Effekt mit dem Triglyzerid der Laurinsäure erzielt. Eine Zulage von 4% Maisöl oder 4% Linolsäure konnte den Effekt von 8% Trilaurin nicht gänzlich kompensieren. Hieraus geht deutlich hervor, daß es sich bei der Störung im Cholesterinstoffwechsel um einen relativen Linolsäuremangel handeln kann. Bei gleichzeitiger Gabe von reichlichen Mengen gesättigten Fettes nützt es offenbar nicht viel, gleichzeitig selbst ziemlich große Mengen ungesättigten Fettes zu verabreichen.

Es spricht vieles dafür, daß die Verhältnisse beim Menschen recht gut denen entsprechen, die wir beim Kaninchen gefunden haben. Gesunde Versuchspersonen haben auf Gaben von verschiedenen Fettstoffen in eben derselben Weise reagiert, wie die Kaninchen. Wie bereits hervorgehoben wurde, führten Milchfett und Kokosfett zu einem Ansteigen des Serumcholesterins, während flüssige Öle, mit hohem Gehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren, ein Absinken des Cholesterins im Serum bewirkten.

Selbstverständlich ist es sehr schwierig, am Menschen Versuche mit einer absolut fettfreien Kost anzustellen. BROWN und Mitarbeiter (24) haben über einen Versuch mit einer hochgradig fettarmen Kost berichtet, der ein halbes Jahr andauerte. Die freiwillige Versuchsperson, einer der Verfasser selbst, erhielt eine aus Zucker, Kartoffelstärke, Apfelsinensaft, sowie Magermilch bestehende Diät. Während der Versuchszeit traten keinerlei Hautveränderungen oder andere, auf einen Fettsäuremangel hindeutende, Symptome auf. Auch konnte keine Hypercholesterinämie beobachtet werden, das Serumcholesterin zeigte eher ein gewisses Absinken.

HATCH und Mitarbeiter (25) haben die Wirkung einer fettarmen Kost, bestehend aus Reis, Früchten und Zucker, auf Patienten mit Hypertonie untersucht. Mit dieser Diät betrug die Gesamtfettzufuhr pro Tag 3 g. In der Mehrzahl der Fälle beobachtete man ein gewisses Absinken des Serumcholesterins. Der Mittelwert sank von 224 auf 191 mg%. Dagegen stieg der Gehalt an Triglyzeriden im Serum von 220 auf 370 mg%. In einigen Fällen war dieser Anstieg sogar ziemlich ausgeprägt.

Hier ist die Bemerkung am Platze, daß die in diesen beiden Untersuchungen verwendete Kost nicht gänzlich fettfrei war. Man darf wohl damit rechnen, daß die geringen Mengen Fett, die zugeführt wurden, überwiegend aus ungesättigtem Fett bestanden, was wahrscheinlich erklären könnte, warum man keine Hypercholesterinämie beobachtete.

Es ist somit ziemlich schwierig, im Direktversuch am Menschen zu beweisen, daß ein totaler Mangel an essentiellen Fettsäuren in der Nahrung eine Hypercholesterinämie hervorrufen kann. Noch weniger ist es möglich zu zeigen, daß ein solcher Mangel zur Entstehung einer Atherosklerose führt. Ziemlich überzeugende Tatsachen sprechen jedoch dafür, daß ein relativer Mangel an mehrfach ungesättigten Fettsäuren, im Verhältnis zu der reichlichen Zufuhr gesättigten Fettes mit der Nahrung, die Ursache der menschlichen Atherosklerose ist.

Selbstverständlich würde diese Annahme eine weitere gute Stütze finden, falls man zeigen könnte, daß analoge Verhältnisse nicht nur beim Kaninchen,

sondern auch bei anderen Versuchstieren vorliegen. Leider sind derartige Versuche bisher noch nicht bekannt geworden. HILL und Mitarbeiter⁽²⁶⁾ ist es zwar gelungen, in der Aorta von Schweinen durch eine Diät, die als einziges Fett gehärtetes Kokosfett enthielt, Gefäßveränderungen hervorzurufen. Dieser Versuch ist jedoch dadurch kompliziert, daß die Versuchskost gleichzeitig auch Cholesterin enthielt. PORTMAN und Mitarbeiter⁽²⁷⁾ haben Cebusaffen eine fettfreie Kost verabreicht, jedoch auch in diesem Versuch hatte man der Versuchskost während der ersten Monate Cholesterin zugesetzt.

Wenn man auch bislang, mittels direkter Versuche, noch nicht hat be- weisen können, daß die menschliche Atherosklerose auf einem relativen Mangel an mehrfach ungesättigten Fettsäuren beruht, scheinen uns dennoch so viele Tatsachen hierfür zu sprechen, daß es gerechtfertigt sein mag, aus unseren Versuchen einige praktische Konsequenzen zu ziehen. Somit erscheint eine Änderung der menschlichen Ernährungsgewohnheiten von der üblichen fettreichen auf eine fettarme Kost hin als nicht geeignet, um der Entstehung der Atherosklerose entgegenzuwirken. Eine rationellere Lösung würde sein, soviel Butter und anderes gesättigtes Fett wie möglich gegen flüssige vegetabilische oder marine Öle mit hohem Gehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren auszutauschen. Wir haben bei der Behandlung von Patienten mit Hypercholesterinämie eine artifizielle Milch verwendet, in der das Milchfett durch flüssiges vegetabilisches Fett ersetzt worden war¹⁾. Auch bei der essentiellen familiären Hypercholesterinämie kann man mit einer Diät, in welcher 40% der Kalorien von Maisöl oder anderen flüssigen Fetten gebildet werden, eine rasche und oftmals markante Senkung des Serumcholesterins erreichen.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden an der Medizinischen Klinik des Universitätskrankenhauses in Lund, Schweden, ausgeführt. Die Durchführung der Arbeit wurde durch die Unterstützung von Svenska Statens Medicinska Forskningsråd ermöglicht. Die Kosten für die Tierversuche wurden von Margarin AB, Stockholm, und von AB Karlshamns Oljefabriker, Karlshamn, getragen. Es ist uns eine angenehme Pflicht, Herrn Dr. G. WODE, Direktor E. OLIN, Ingenieur P. MÖLLER, Magister W. ANDERSSON und Apotheker C. ALFONS unseren besten Dank für wertvolle Hilfe und stimulierende Diskussionen über zahlreiche technische und chemische Probleme auszudrücken.

Zusammenfassung

Schon früher hat man auf experimentellem Wege, durch Verfütterung einer fettfreien Kost eine Mangelkrankheit bei verschiedenen Tierarten hervorrufen können. Dies gelingt am leichtesten bei jungen Tieren.

Frühere Untersuchungen haben ebenfalls ergeben, daß ein gewisser Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von ungesättigten Fettsäuren im Organismus und dem Cholesterinstoffwechsel vorliegt.

Während der letzten Jahre hat man die ursächliche Bedeutung eines eventuellen Mangels an derartigen Fettsäuren für das Auftreten der Atherosklerose diskutiert. Direkt bindende experimentelle Beweise für diese Hypothese sind bisher nicht vorgelegt worden.

Den Verfassern ist es nun gelungen, bei erwachsenen Kaninchen durch Verfütterung einer halbsynthetischen, fettfreien Kost Hypercholesterinämie sowie Gefäßveränderungen vom atheromatösen Typ hervorzurufen. Außer der Hypercholesterinämie und den Gefäßveränderungen zeigten die Versuchstiere keinerlei augenfällige Mangelsymptome.

Es spricht vieles dafür, daß die menschliche Atherosklerose auf einem relativen Mangel an mehrfach ungesättigten Fettsäuren, im Verhältnis zu den in unserer täglichen

¹⁾ Im Handel erhältlich unter dem Namen „Lactovit“ durch AB Mazetti, Malmö, Schweden.

Kost enthaltenen großen Mengen gesättigten Fettes, beruht. Es dürfte unter solchen Umständen rationeller sein, gesättigtes Fett durch ungesättigtes Fett zu ersetzen, als lediglich den Gesamtverbrauch an Fett herabzusetzen.

Literatur

1. BURR, G. O. und BURR, M. M., J. Biol. Chem. **82**, 345 (1929). — 2. BURR, G. O. und BURR, M. M., J. Biol. Chem. **86**, 587 (1930). — 3. BURR, G. O., BROWN, J. B., KASS, J. P. und LUNDBERG, W. O., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **44**, 242 (1940). — 4. HOLMAN, R. T., Nutr. Rev. **16**, 33 (1958). — 5. HANSEN, A. E., KNOTT, E., WIESE, H. F., SHAPERMAN, E. und Mc. QUARRIE, I., Amer. J. Dis. Child. **73**, 1 (1947). — 6. BLOOR, W. R., J. Biol. Chem. **56**, 711 (1923). — 7. KELSEY, F. E. und LONGENECKER, H. E., J. Biol. Chem. **139**, 727 (1941). — 8. ALFIN-SLATER, R. B., AFTERGOOD, L., WELLS, A. F. und DEUEL, H. J., Arch. Biochem. Biophys. **52**, 180 (1954). — 9. KLEIN, P. D., Arch. Biochem. Biophys. **76**, 56 (1958). — 10. GERSON, T., SHORLAND, F. B., LIVINGSTON, M. und BELL, M. E., Arch. Biochem. Biophys. **68**, 314 (1957). — 11. DAM, H., PRANGE, I. und SØNDERGAARD, E., Acta Physiol. Scand. **34**, 141 (1955). — 12. BIERI, J. G., POLLARD, C. J. und BRIGGS, G. M., Arch. Biochem. Biophys. **68**, 300 (1957). — 13. KINSELL, L. W., PARTRIDGE, J., BOLING, L., MARGEN, S. und MICHAELS, G., J. Clin. Endocrin. Metabol. **12**, 909 (1952). — 14. AHRENS, E. H. jr., BLANKENHORN, D. H. und TSALTAS, T. T., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **86**, 872 (1954). — 15. MALMROS, H. und WIGAND, G., Minn. Med. **38**, 864 (1955). — 16. AHRENS, E. H. jr., HIRSCH, J., INSULL, W. jr., TSALTAS, T. T., BLOMSTRAND, R. und PETERSON, M. L., Lancet **I**, 943 (1957). — 17. MALMROS, H. und WIGAND, G., Lancet **II**, 1 (1957). — 18. BRONTE-STEWART, B., ANTONIS, A., EALES, L. und BROCK, J. F., Lancet **I**, 521 (1956). — 19. AHRENS, E. H., jr., INSULL, W. jr., HIRSCH, J., STOFFEL, W., PETERSON, M. L., FARQUHAR, J. W., MILLER, TH. und THOMASON, H. J., Lancet **I**, 115 (1959). — 20. HARTROFT, W. S. und THOMAS, W. A., J. Amer. Med. Assoc. **64**, I. 1899 (1957). — 21. ANITSCHKOW, N. und CHALATOW, S., Zbl. allg. Path. path. Anat. **24**, 1 (1913). — 22a. WIGAND, G., Entry for Ciba Foundation Awards for basic research relevant to the problems of ageing (London 1957). — 22b. WIGAND, G., Acta Med. Scand., Suppl. **351** (1959). — 23a. MALMROS, H. und WIGAND, G., Svensk Kem. Tidskr., **71**, 6 II (1959). — 23b. MALMROS, H. und WIGAND, G., Lancet **II**, 749 (1959). — 24. BROWN, W. R., HANSEN, A. E., BURR, C. O. und MC QUARRIE, J., J. Nutr. **16**, 511 (1938). — 25. HATCH, F. T., ABELL, L. L. und KENDALL, F. E., Amer. J. Med. **19**, 48 (1955). — 26. HILL, E. G., WARMANEN, E. L., HAYES, H. und HOLMAN, R. T., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **95**, 274 (1956). — 27. PORTMAN, O. W., PINTER, K. und HAYASHIDA, T., Amer. J. Clin. Nutr. **7**, 63 (1959).

Anschrift der Verfasser:

Prof. H. MALMROS, Dr. G. WIGAND
Medizinische Universitätsklinik, Lund, Schweden