

*Aus der medizinischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. H. Malmros) und dem pathologischen Institut (Direktor: Prof. Dr. C. G. Ahlström) der Universität Lund (Schweden)*

## **Über den Einfluß von körperlicher Anstrengung auf die experimentelle Kaninchenatheromatose, hervorgerufen durch Zufuhr von gesättigtem Fett und cholesterinfreier Kost**

Von C. L. BRECHTER und N. H. FORSBY

Mit 12 Abbildungen und 5 Tabellen

(Eingegangen am 4. Juli 1962)

### **Einleitung**

Seitdem es ANITSCHKOW (1) in seinen grundlegenden Versuchen 1913 gelungen war, bei Kaninchen durch einen Zusatz von Cholesterin zu der Nahrung atherosklerose-ähnliche Veränderungen hervorzurufen, ist eine bedeutende Anzahl von Untersuchungen durchgeführt worden, die die Bedeutung der Nahrung für die Entstehung der Atherosklerose klarlegen sollten. Die Anzahl der Arbeiten, in denen man versucht hat, die Bedeutung körperlicher Anstrengung aus diesem Gesichtspunkt zu beurteilen, ist wesentlich geringer. Schon 1913 vertraten jedoch WACKER und Mitarb. (2) die Ansicht, daß Muskelaktivität zu einer Erhöhung des Serumcholesterins führe. In späteren Jahren ist der Einfluß physischer Beanspruchung auf den Serumcholesteringehalt und den Grad von Atherosklerose sowohl beim Menschen als auch bei verschiedenen Tierarten untersucht worden. Die verschiedenen Autoren sind dabei zu teilweise divergierenden Resultaten gekommen (3–17).

KIPSHIDZE und MYASNIKOV (6–8) gelang es, an Kaninchen infarktähnliche Myokardveränderungen hervorzurufen, indem die Tiere physischer Anstrengung ausgesetzt wurden und ihnen gleichzeitig durch Cholesterinzufuhr atheromatöse Gefäßveränderungen zugefügt wurden. Nachdem es seit WIGANDS (18, 19) und LAMBERTS (20) Veröffentlichungen bekannt ist, daß man bei Kaninchen durch Verfütterung von gehärtetem Kokosfett in einer im übrigen halbsynthetischen, wohldefinierten, cholesterinfreien Nahrung Erhöhungen des Serumcholesterins und atheromatöse Gefäßveränderungen erhalten kann, schien es uns von Interesse eventuelle Veränderungen des Serumcholesterins, der Gefäße oder des Herzens mit einer solchen Kost und gleichzeitiger physischer Anstrengung zu beobachten.

### **Methodik**

23 männliche, 6 Monate alte Kaninchen verschiedener Zucht wurden verwendet. Mit Ausnahme von 5 Tieren erhielten alle eine halbsynthetische, 20% gehärtetes Kokosfett enthaltende, Kost in Tablettenform. Die Tabletten, deren Zusammensetzung aus den Tab. 1a und 1b hervorgeht, sind eine Modifikation der von WIGAND (19) in seinen Versuchen verwendeten Kost. Die täglich zugeführte Nahrungsmenge stand im Verhältnis zum Körpergewicht jedes einzelnen Tieres und betrug meist 30 g/1000 g. Die Tiere wurden jeweils morgens gefüttert. Die Tabletten wurden in einer Temperatur von  $-20^{\circ}\text{C}$  gelagert und nur der Bedarf weniger Tage wurde in den Ställen bei Zimmertemperatur verwahrt. Die übrigen, oben genannten, 5 Tiere erhielten eine Normalkost, die in Tab. 2 beschrieben ist. Wasser bekamen die Tiere ad libitum, und jedes hatte seinen eigenen Stall.

13 Tiere ließ man auf einem Fließband, das sich mit einer Geschwindigkeit von 40 m/Minute bewegte, springen. Nachdem sich die Tiere nach einigen Tagen an das Springen auf dem Fließband gewöhnt hatten, zeigten sie dabei keinerlei Unruhe. An 5 Tagen in der Woche sprangen sie 2 mal täglich und an einem Tag 1 mal — jedesmal bis man Zeichen starker Ermüdung feststellen konnte. Die dabei täglich zurückgelegten Strecken betrugen 600—1700 m.

Jede dritte Woche wurde den Tieren morgens, nachdem sie in der vorhergegangenen Nacht kein Futter bekommen hatten, aus einer Ohrenvene Blut entnommen, und das Serumcholesterin nach ABELL et al. in einer Modifikation von ANDERSON und KEYS (21) bestimmt.

Die Versuchstiere wurden in drei Gruppen aufgeteilt:

I. 8 Tiere erhielten Tablettenkost (siehe Tab. 1a und 1b) und sprangen auf dem Fließband.

II. 10 Tiere erhielten die gleiche Kost wie Gruppe I und ruhten während des ganzen Versuchs in ihren Ställen.

III. 5 Tiere erhielten Normalkost (siehe Tab. 2) und sprangen auf dem Fließband.

Der Versuch dauerte 7 $\frac{1}{2}$  Monate und die danach noch lebenden Tiere wurden getötet und obduziert.

Die Aorta wurde in ihrem ganzen Verlauf herausgenommen. Nach Formalinfixierung und Färbung mit Scharlach R (Sudan IV) in 70% Äthanolazeton (1:1) wurden die makro-

Tabelle 1a. Zusammensetzung der Experimentkost (Gewichtsprozent)

Casein	17,00
Saccharose	4,00
Weizenstärke	12,00
Glucose	5,00
Cellulose	15,00
Mineralmischung*)	4,89
Cholinchlorid	0,25
Inosit	0,34
Ascorbinsäure	0,42
p-Aminobenzoesäure	0,21
Kaliumacetat	2,10
Magnesiumoxyd	0,42
Kokosnußfett	20,00
Talk	3,34
Aerosil	15,00
Andere Vitamine	mg/100 g
A-palmitat	0,590
$\alpha$ -Tocopherylacetat	1,960
D <sub>2</sub>	0,004
K(Menadion-natriumsulfat)	0,200
Thiaminhydrochlorid	1,590
Pyridoxin-hydrochlorid	1,590
Riboflavin	1,590
Nicotinsäure	19,630
Ca-pantothenat	3,930
Folsäure	0,590
Biotin	0,059
B <sub>12</sub>	0,004

\*) Siehe Tab. 1b.

Tabelle 1b. Mineralmischung (g/kg)

CaCO <sub>3</sub>	12,62
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	7,58
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	6,14
Ca <sub>2</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	11,78
NaCl	7,41
MgSO <sub>4</sub> sicc.	2,78
FeSO <sub>4</sub> sicc.	0,21
MnSO <sub>4</sub> · 4 H <sub>2</sub> O	0,35
KJ	0,03
ZnCO <sub>3</sub>	0,02
CuSO <sub>4</sub> · 5 H <sub>2</sub> O	0,02

Tabelle 2. Zusammensetzung der Kontrollkost, hergestellt von H. Fors &amp; Co., Hälsingborg/Schweden

Protein	minimum	18,0%
Schmelzbares Reinprotein	„	14,5%
Fett	„	3,5%
Cellulose	„	8,0%
Vitamine A		10 IE/g Kost
Vitamine D <sub>3</sub>		2 IE/g Kost
Vitamine B <sub>2</sub>		3 γ/g Kost

skopischen Gefäßveränderungen nach der von WIGAND (19) angegebenen Norm gradiert. Dabei wurden folgende Grade angegeben:

- 0 Normal.
- + Einzelne Flecken oder Streifen, hauptsächlich im Aortabogen oder in der Brust-aorta belegen.
- ++ Etwas größere, ausgebreitetere und oft zusammenfließende Flecken in der Brust- und Bauch-aorta.
- +++ Größere Flächen der gesamten Aorta. die mit erhöhten, zusammenfließenden Flecken bedeckt sind.

Schnitte von veränderten Partien der Aorta wurden mikroskopisch in den folgenden Färbungen untersucht: Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Scharlachrot für Fett und Pranter-Orcein für elastische Bestandteile.

Das Herz wurde in etwa 2 mm dicke horizontale Scheiben geteilt. Ihre Anzahl schwankte je nach der Größe und Form der Herzen zwischen 9 und 12. Nach vorhergegangener Formalinfixierung wurden paraffinierte Teile von jeder Scheibe mit den folgenden Färbungen behandelt: Hämatoxylin-Eosin, MacManus und van Gieson. Zwei Scheiben von jedem Herzen, die Vierte und die Siebente von der Herzspitze aus gesehen, wurden nach der Formalinfixierung erst mit Gefriertechnik und Scharlach Rot behandelt, worauf dann die übrigen, oben genannten Färbungen zur Ausführung kamen. Von Scheiben, die in diesen Färbungen Gefäßveränderungen aufwiesen, wurden außerdem Präparate entnommen, die mit Orcein zum Sichtbarmachen von elastischem Gewebe gefärbt wurden.

Die Anzahl der in jeder Scheibe beobachteten, unzweideutigen Artären- oder Arterioli-veränderungen wurde registriert und die Veränderungen wurden nach der ungefährlichen Größe ihrer Schnittfläche gradiert. Man gelangte dabei zu der folgenden Einteilung:

- 0 Normal.
- + Sehr kleine Veränderungen, bis zu etwa 0,003 mm<sup>2</sup>.
- ++ Gefäßveränderungen von etwa 0,003 mm<sup>2</sup>—0,02 mm<sup>2</sup>.
- +++ Gefäßveränderungen von etwa 0,02 mm<sup>2</sup> und mehr.

Auch Veränderungen im Myocard wurden registriert. Ein Teil der parenchymatösen Organe wurde auch histologisch untersucht. Leber und Nieren wurden mit Scharlach Rot gefärbt.

### Ergebnisse

8 der 23 Versuchstiere starben innerhalb der ersten 4 Monate des Versuchs: 3 Tiere der Gruppe I nach  $1\frac{1}{2}$  Monaten, 4 Tiere der Gruppe 2 zwischen dem 2. und 4. Monat und 1 Tier der Gruppe III nach  $2\frac{1}{2}$  Monaten. Von den Tieren

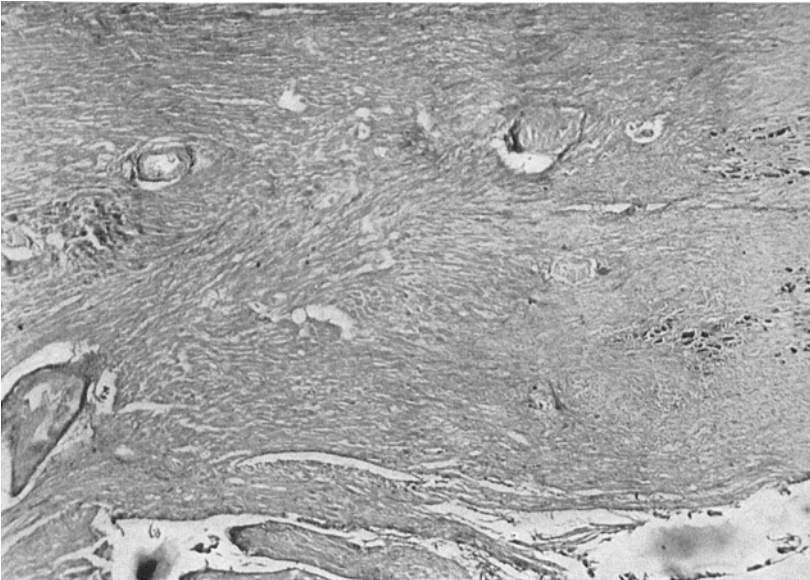


Abb. 1. Myokardinfarkt bei einem Kaninchen, das ruhete gehärtetes Kokosnußfett erhielt. Rechts infarctierte Muskulatur mit Verkalkungen, links Gefäß, dessen Lumen stark eingeengt ist.

der Gruppe II wiesen 3, die  $2\frac{1}{2}$  Monate und länger lebten, Koronargefäßveränderungen verschiedenen Grades und von unten beschriebenem Typ auf. Bei der Mehrzahl der Tiere, auch bei demjenigen, das zur Gruppe III gehörte, fand man einzelne kleine fibröse Herde im Myokardium. In einigen Fällen konnten auch kleine, herdförmige Infiltrate, bestehend aus inflammatorischen, hauptsächlich mononukleären, Zellen, beobachtet werden. Keines der oben genannten, frühzeitig verstorbenen Tiere wies elektrokardiographische, makro- oder mikroskopische Zeichen eines Myokardinfarktes auf. In dem hier folgenden Material sind nur die Tiere miteinbezogen, die die ersten 6 Monate des Versuchs überlebten.

Bei einem Tier der Gruppe II, das nach  $6\frac{1}{2}$  Monaten starb, fand man in der linken Herzkammerwand, vor allem in der Papillarmuskulatur, ausgeprägte sowohl makro- als auch mikroskopische Zeichen älterer und neuerer Myokardinfarkte. Man sah ausgebreitete muskuläre Nekrosen, hier und da mit Verkalkungen und mit einer sehr geringen inflammatorischen Reaktion. An anderen Stellen des Myokards beobachtete man eine ausgedehnte mehr oder weniger

zellenreiche Fibrose. Die Koronargefäße des Tieres waren stark verändert. In unmittelbarer Nähe des veränderten Gewebes war das Lumen einer großen Arterie durch Lipoid-einlagerungen in der Intima und umgebende Fibroblastenproliferation stark eingeengt (Abb. 1). Nur bei diesem Tiere lagen auf einen Myokardinfarkt hindeutende elektrokardiographische Veränderungen mit einer Negativierung von TI vor. Aus verschiedenen Gründen konnte dieses Kaninchen jedoch nicht in das folgende Material aufgenommen werden.

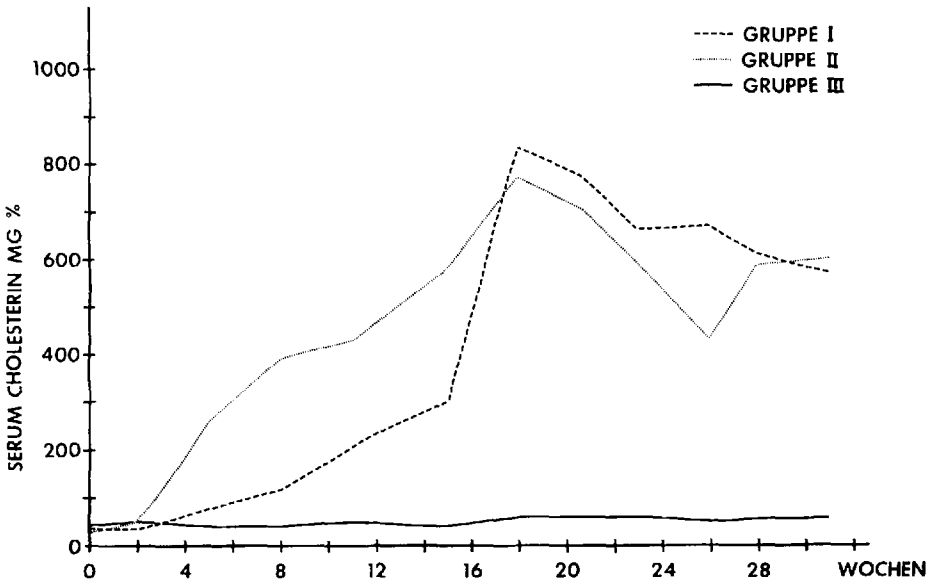


Abb. 2. Diagramm über die durchschnittlichen Cholesterinwerte der einzelnen Gruppen. I: springend, II: ruhend, III: Kontrollen

Von den 14 übrigen Tieren, die somit alle die 6 ersten Monate des Versuchs überlebten, gehörten 5 zu Gruppe I, 5 zu Gruppe II und 4 zu Gruppe III. 7 Tiere starben jedoch bevor der Versuch nach  $7\frac{1}{2}$  Monaten beendet wurde auf Grund verschiedener Krankheiten. Bei keinem dieser spontan verstorbenen Tiere fand man jedoch elektrokardiographische, makro- oder mikroskopische Veränderungen, die auf einen Myokardinfarkt schließen ließen. Die restlichen 7 Kaninchen wurden nach  $7\frac{1}{2}$  Monaten getötet.

Die meisten derjenigen Tiere, die mit der halbsynthetischen, gehärtetes Kokosfett enthaltenden, Tablettenkost gefüttert wurden, bekamen eine trockene, oft mit zahlreichen kleinen Exkorationen bedeckte Haut. Der Pelz einiger Kaninchen lichtete sich und verschwand stellenweise ganz. Man konnte weiterhin feststellen, daß der Durst derjenigen Tiere, die diese Haut- und Pelzveränderungen zeigten, wesentlich größer war, als der der übrigen.

Die Tab. 3 zeigt die Gewichte der Tiere (Streuung und Durchschnitt).

Die Serumcholesterinwerte gehen aus der Tab. 4 (Einzelwerte) und der Abb. 2 (Durchschnittswerte) hervor. Zwischen den Cholesterinwerten der Gruppen I und II besteht kein sicherer Unterschied.

Tabelle 3. Gewichte der Tiere (g)

	I		II	
	Anfang	Ende	Anfang	Ende
Durchschnitt	2770	2360	2360	2330
Streuung	2400—3050	1580—2780	1920—3100	1670—2820

I: springende Tiere; II: ruhende Tiere.

Tabelle 4. Serumcholesterinwerte der einzelnen Tiere (mg%)

Gruppe Nr.	Tier Nr.	Anfang	Wochen										
			2	5	8	11	15	18	21	23	26	28	31
I	1	21	24	90	158	324	756	1172	683	502	628	657	343
	2	54	32	72	149	287	198	1267	1338	904	442	885	—
	3	48	54	95	121	197	152	812	631	904	319	393	598
	4	28	26	53	87	119	273	548	793	452	1150	463	763
	5	37	35	63	77	113	104	356	429	541	780	641	—
II	6	33	61	169	200	429	921	884	1083	1086	575	915	800
	7	24	36	82	86	207	625	1044	603	294	443	561	559
	8	28	46	166	111	—	203	560	430	347	354	335	322
	9	—	76	312	649	510	497	552	602	506	518	478	516
	10	—	38	584	935	523	611	800	762	755	712	663	860
III	11	45	71	63	55	89	51	80	77	67	62	64	61
	12	60	52	53	34	30	30	42	39	65	37	56	49
	13	57	56	48	35	55	49	48	41	60	45	50	42
	14	25	43	47	41	71	51	68	89	71	62	61	75

Die Tab. 5 zeigt die Ausbreitung und Art der Veränderungen in der Aorta und den Koronargefäßen.

Tabelle 5. Veränderungen in der Aorta und den Koronargefäßen

Gruppe Nr.	Tier Nr.	Versuchsdauer (Monate)	Grad der Aorta- veränderungen	Anzahl veränd. Koronargefäße	Grad d. Koronar- gefäßveränd.			Anzahl der Herzscheiben
					+	++	+++	
I	1	7 $\frac{1}{2}$	++	10	1	6	3	11
	2	6 $\frac{1}{2}$	+	19	3	12	4	9
	3	7 $\frac{1}{2}$	++	9	6	1	1	11
	4	7 $\frac{1}{2}$	++	12	1	4	7	11
	5	6	0	3	0	2	1	9
II	6	7 $\frac{1}{2}$	+	31	7	12	12	11
	7	7 $\frac{1}{2}$	++	1	0	0	1	11
	8	7	0	4	0	2	2	10
	9	7	++	7	0	2	5	10
	10	7 $\frac{1}{2}$	+++	32	8	12	12	12
III	11	7 $\frac{1}{2}$	0	0	0	0	0	12
	12	7 $\frac{1}{2}$	0	0	0	0	0	12
	13	7 $\frac{1}{2}$	0	0	0	0	0	10
	14	7 $\frac{1}{2}$	0	0	0	0	0	12

Keines der Tiere, die Kontrollfutter erhalten hatten, zeigte makroskopische Veränderungen in der Aorta. Bei den meisten Tieren der übrigen Gruppen, die mit Kokosfett gefüttert worden waren, fand man dagegen Aortaveränderungen, unterschiedlichen Grades. Die Serumcholesterinwerte der

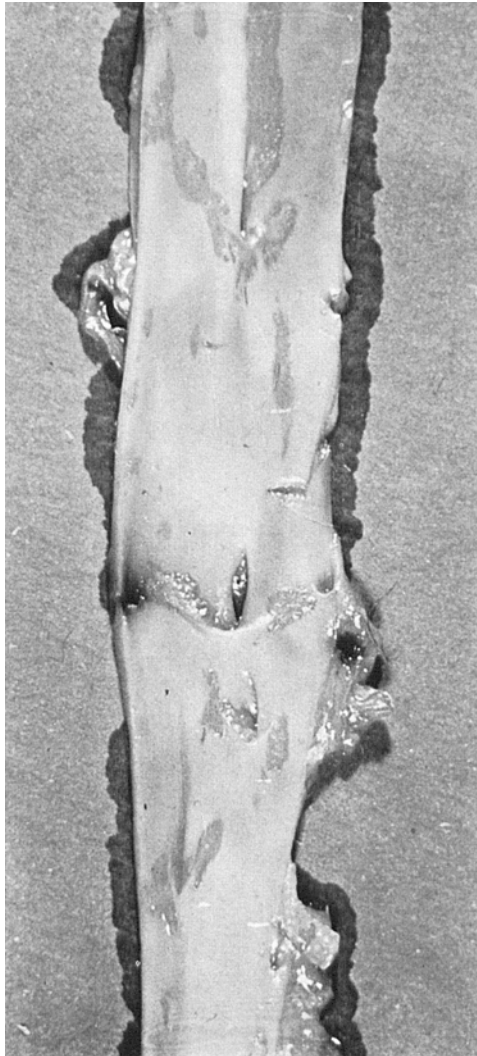


Abb. 3. Atheromatöse Läsionen der Aorta eines Kaninchens, das mit gehärtetem Kokosnußfett gefüttert worden ist.

Kaninchen, bei welchen man makroskopische Aortaveränderungen fand, waren alle während 4 Monaten oder länger auf der Höhe von mindestens 300 mg% und manchmal auch wesentlich höher gelegen. Das Aussehen der Veränderungen stimmte mit dem überein, das man bei der experimentellen Kaninchenatheromatose zu sehen pflegt (Abb. 3).

Mikroskopisch fand man alle Übergänge von einzelnen subendothelialen Lipophagen, über eine ausgebreitetere Deposition von intra- und möglicherweise auch extrazellulär gelegenen Lipoiden bis zu Plaques mit proliferierenden

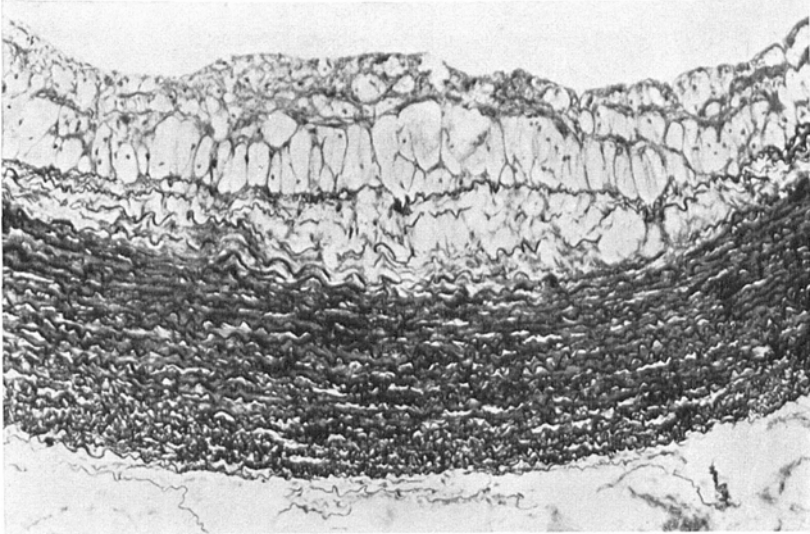


Abb. 4. Aorta eines Kaninchens, das gehärtetes Kokosnußfett erhalten hat. Atheromatöses Plaque mit zahlreichen Lipophagen. Orcein  $\times 130$ .

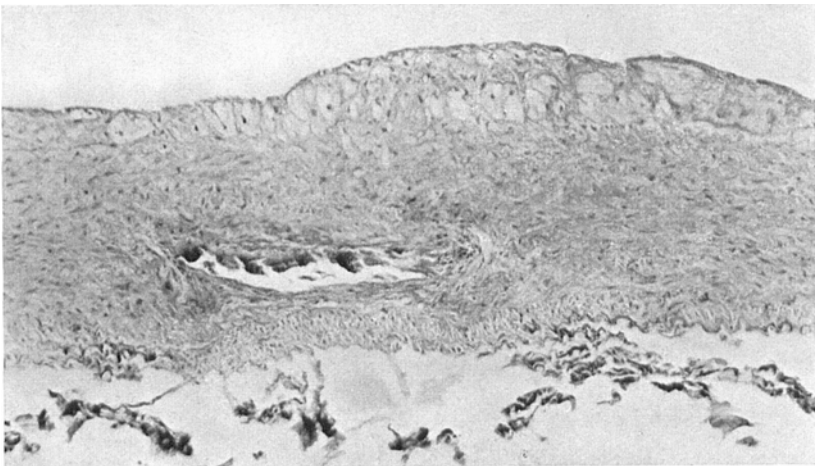


Abb. 5. Aorta eines Kaninchens, das gehärtetes Kokosnußfett erhalten hat. In der Intima ein atheromatöses Plaque mit Lipophagen. In der Media Degeneration mit Verkalkung.  $\times 130$ .

Fibroblasten oder kollagenhaltiger Natur. Meist waren die Veränderungen auf die Intima beschränkt, konnten jedoch auch ab und zu auf die Media übergreifen (Abb. 4). Des öfteren lag eine Verkalkung der Media des Aortabereichs vor, die mit der von KESTEN (22) beschriebenen übereinstimmt, und die wahr-



scheinlich als sekundäre Erscheinung einer Degeneration der elastischen Komponente der Media zu werten ist. Eine solche Degeneration der Media war in unseren Versuchen oft unter intimalen Plaques zu belegen (Abb. 5).

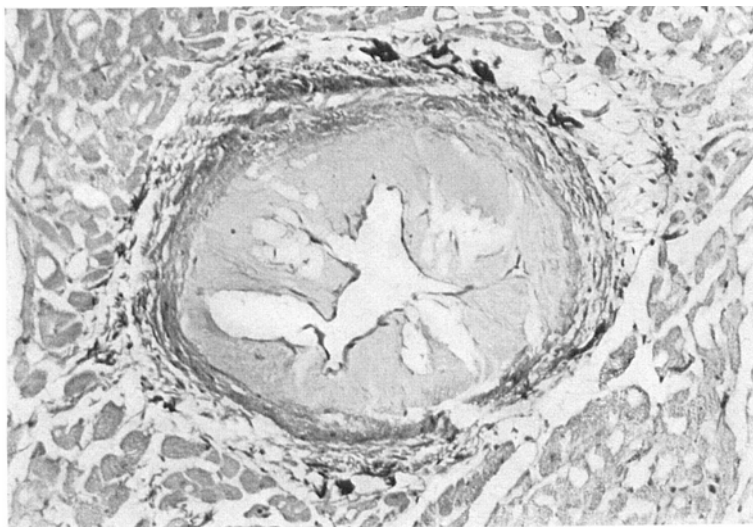


Abb. 6. Koronargefäß eines Kaninchens, das gehärtetes Kokosnußfett erhalten hat. Massive, zellarme Infiltration der Intima.  $\times 170$

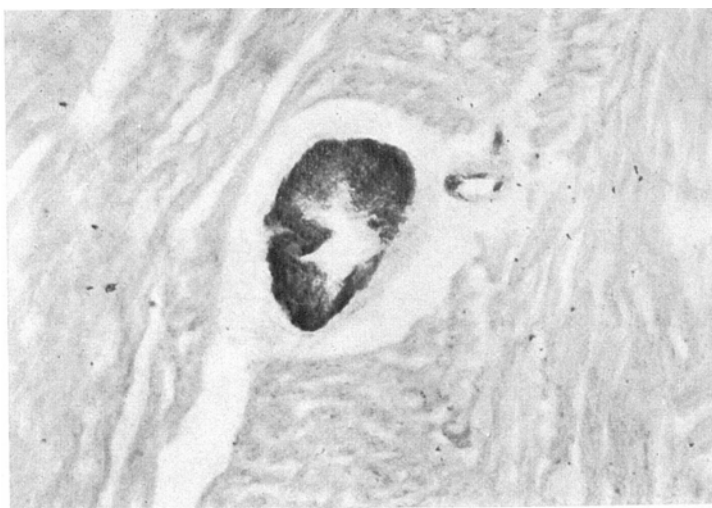


Abb. 7. Koronargefäß eines Kaninchens, das gehärtetes Kokosnußfett erhalten hat. In der Intima massive Lipoidinfiltration. Scharlach Rot  $\times 130$

Bei den Kaninchen, die mit Kontrollkost gefüttert worden waren, fand man keine mikroskopischen Veränderungen der Koronargefäße. Dagegen lagen bei sämtlichen Tieren, welche Kokosfett enthaltende Tablettenkost erhalten

hatten, in diesen Gefäßen Veränderungen unterschiedlichen Grades vor. Es handelte sich dabei im allgemeinen um eine subendotheliale, zellarme Infiltration von sudanpositiven, oftmals doppelt refraktären Lipoiden (Abb. 6, 7).

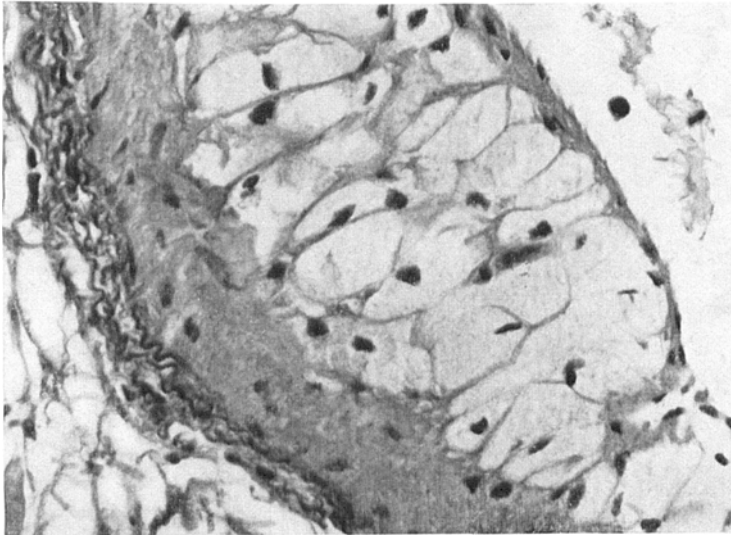


Abb. 8. Koronargefäß eines Kaninchens, das gehärtetes Kokosnußfett erhalten hat. Zahlreiche subendotheliale Lipophagen.  $\times 480$

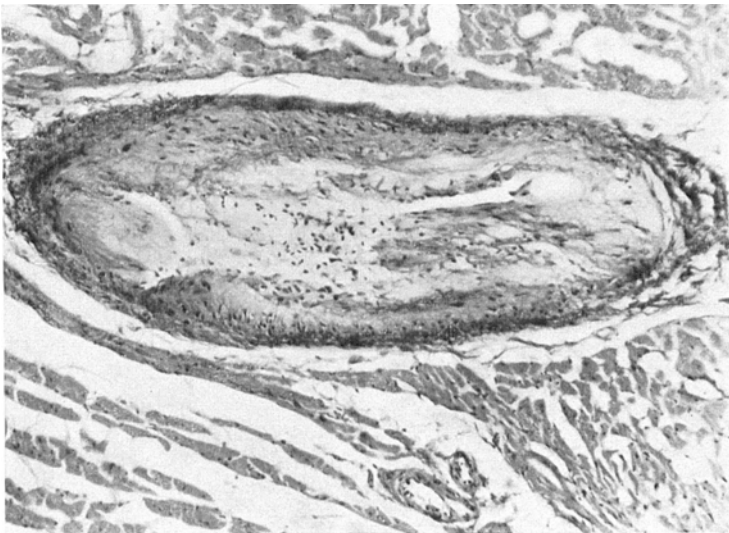


Abb. 9. Koronargefäß eines Kaninchens, das gehärtetes Kokosnußfett erhalten hat. Starke ziemlich fibrotische Gefäßläsionen mit Übergreifen auf die Media und starker Einengung des Lumens.  $\times 180$

Auch hier sah man jedoch Übergänge von einzelnen subendothelialen Lipophagen über eine massivere intra- und eventuell auch extrazelluläre Deposi-

tion von Lipoiden, die manchmal von reaktiver Fibroblastenproliferation umgeben war, bis zu lipoidarmen, ziemlich fibrotischen Plaques (Abb. 8, 9). Im allgemeinen war nur die Intima verändert, aber in einigen Fällen sah man eine

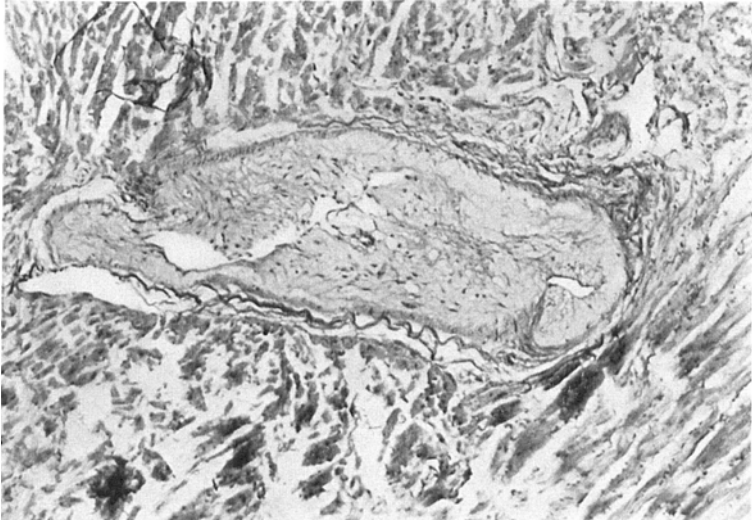


Abb. 10. Koronargefäß eines Kaninchens, das gehärtetes Kokosnußfett erhalten hat. Starke Gefäßläsion mit proliferierenden Fibroblasten und nahezu vollständigem Verschuß des Lumens.  $\times 83$

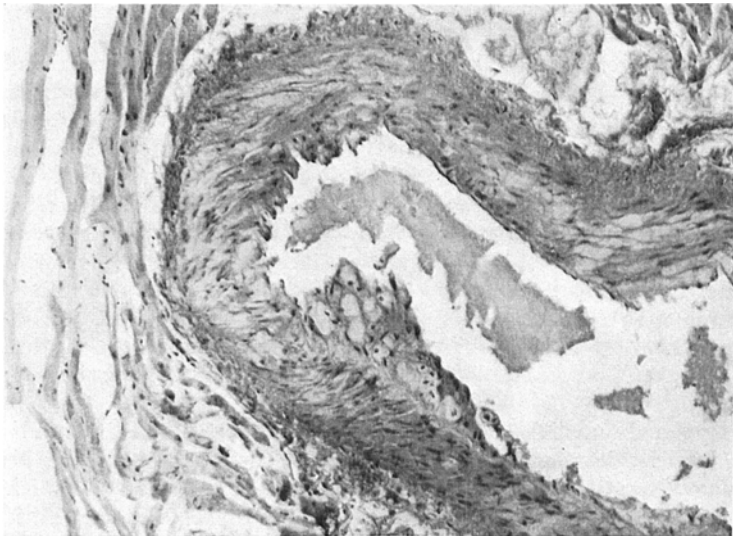


Abb. 11. Großes Koronargefäß eines Kaninchens, das gehärtetes Kokosnußfett erhalten hat. Atheromatöses Plaque mit Lipophagen.  $\times 130$

Aufsplitterung der Lamina elastica interna und einen Übergriff auf die Media, die bisweilen stark angegriffen war. Das Lumen der veränderten Gefäße war

oft eingengt. In einzelnen Fällen war das Gefäß so gut wie verschlossen (Abb. 10). Ein kleines Gefäß wies Kalkeinlagerungen in der Gefäßwand auf und das Lumen eines anderen wurde teilweise durch einen nicht ganz neuen Thrombus eingengt.

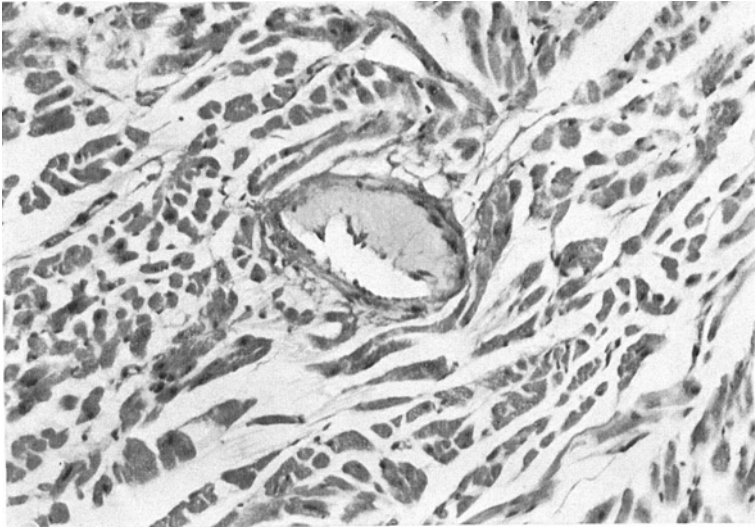


Abb. 12. Arteriole eines Kaninchens, das gehärtetes Kokosnußfett erhalten hat. Subendotheliale Lipoid-einlagerung mit Einengung des Gefäßlumens,  $\times 210$

Den überwiegenden Teil der Gefäßveränderungen fand man in den kleinen Arterien und den größeren Arterioli mit den Gefäßen der Papillarmuskulatur der linken Herzkammer als der dominierenden Lokalisation, in abnehmender Frequenz gefolgt von den intramural belegenen Gefäßen der linken Herzkammerwand, des Septum und der rechten Herzkammerwand. Eine Einlagerung von Lipoiden wurde auch in einzelnen Fällen in größeren, äußerlich belegenen Gefäßen, in den großen Hauptstämmen und an den Aortaklappen beobachtet (Abb. 11). Eindeutige Gefäßveränderungen lagen auch oftmals sehr weit in der Peripherie der Arterienverzweigungen vor. Man stellte somit Lipoid-einlagerungen in Arteriolen mit einem Diameter von  $25 \mu$  fest (Abb. 12). In den Venen konnten keine sicheren Veränderungen beobachtet werden.

Die Gruppen I und II unterschieden sich nicht in der Frequenz der Gefäßveränderungen.

Im Myokard sämtlicher Gruppen sah man sowohl in der linken als auch in der rechten Herzkammerwand kleine fokale Zelleninfiltrate. Diese bestanden meist aus interstitiell gelagerten, inflammatorischen, hauptsächlich mononukleären Zellen und sie hatten in den Schnitten nie eine größere Ausdehnung als etwa  $\frac{1}{2} \text{ mm}^2$  – meist noch geringer. Manchmal waren die Veränderungen jedoch von mehr akuter Natur und es lagen Nekrosen und eine Infiltration polymorphkerniger Leukozyten vor. Ab und zu fand man auch proliferierende Fibroblasten. Abgesehen von diesen kleinen inflammatorischen Herden beobachtete man ebenfalls in sämtlichen Gruppen oftmals fibrotische Partien,

im allgemeinen in der linken Herzkammerwand. Auch diese Herde waren meist von geringer Ausdehnung, konnten jedoch in einigen Fällen eine Größe von 3–4 mm<sup>2</sup> erreichen. Diese Veränderungen ähnelten bei einem Untergang der entsprechenden Muskelzellen manchmal kleinen Narben, aber in der Mehrzahl der Fälle war die Fibrose von einer diffusen und interstitiellen Natur.

Die fibrotischen Herde waren meist kollagenreich, in einigen Fällen jedoch von einer zellenreichen und aufgelockerten Art und manchmal lag eine sparsame Einlagerung inflammatorischer Zellen vor.

Ein Unterschied in der Ausdehnung der Myokardveränderungen zwischen den verschiedenen Gruppen konnte nicht festgestellt werden. In keinem Fall lagen eindeutige elektrokardiographische, makro- oder mikroskopische Zeichen eines Myokardinfarktes vor.

### **Besprechung der Ergebnisse**

Wie in den Versuchen von WIGAND und LAMBERT gelang es auch uns, bei Kaninchen mit einer Kost, die reichliche Mengen gehärteten Kokosfettes enthielt, aber cholesterinfrei war, erhebliche Serumcholesterinsteigerungen hervorzurufen. Es gelang uns jedoch, im Gegensatz zu KIPSHIDZE, nicht den Anstieg des Serumcholesterins durch physische Anstrengung der Tiere zu vermindern. Unsere Ergebnisse stimmen jedoch in dieser Hinsicht mit denen von KOBERNICK et al. (10) überein. Die Zeitdauer, unter der das physische Training unserer Kaninchen vorgenommen wurde, war etwa die gleiche wie in KIPSHIDZES Versuch und die von unseren Versuchstieren zurückgelegten Gesamtstrecken waren in den meisten Fällen länger. Ein Faktor, der bei Versuchen, wie den hier beschriebenen auf die Höhe der Serumcholesterinwerte einen Einfluß haben kann, ist das Maß von unspezifischem Stress, dem die Tiere bei den Versuchen ausgesetzt werden, was auch von KOBERNICK et al. (10) hervorgehoben wird.

Während die von uns verwendete Kost keine essentiellen Fettsäuren enthielt, war das Cholesterin in KIPSHIDZES Versuchen in einem vegetabilischen Öl gelöst, in dem möglicherweise solche Fettsäuren vorlagen. Die Haut- und Pelzveränderungen, die bei einem Teil unserer Kaninchen festgestellt wurden, könnten auf einen Mangel an essentiellen Fettsäuren zurückgeführt werden. Symptome, die auf einem Mangel an essentiellen Fettsäuren beruhen, entstehen schneller, wenn die Kost reichliche Mengen gehärteten Fettes enthält. Was diese Tatsache für unsere Ergebnisse bedeutet, ist schwer zu beurteilen. MALMROS und WIGAND (23) haben an Kaninchen mit einer völlig fettfreien Kost eine Hypercholesterinämie hervorrufen können, während ALFIN-SLATER und BERNICK (24) bei Ratten mit einer mangelhaften Zufuhr von essentiellen Fettsäuren niedrigere Serumcholesterinwerte als bei den Kontrollen erhielten. FISHER et al. (25) haben kürzlich zeigen können, daß Küken, die ohne jegliche Fettzufuhr aufgezogen worden waren, höhere Serumcholesterinwerte, aber einen geringeren Grad von Atherosklerose hatten als die Kontrolltiere.

In Einklang mit LAMBERT (20) sowie STORMBY und WIGAND (26) haben wir bei unseren Versuchstieren mit einer cholesterinfreien und reichlich gehärtetes Kokosfett enthaltenden Kost aortale und koronare Gefäßschäden hervorrufen können, die in ihrem makro- und mikroskopischen Aussehen gut mit der wohlbekannten Kaninchen-atheromatose, die man mit cholesterinhaltiger Nahrung erhält, übereinstimmen.

KIPSHIDZE (6) gelang es zu zeigen, daß Kaninchen, denen durch Cholesterinzufuhr atheromatöse Gefäßschäden zugefügt wurden, einen geringeren Grad von atherosklerotischen Veränderungen zeigten, wenn sie gleichzeitig körperliche Anstrengungen auszuführen hatten. Ähnliche Ergebnisse haben auch KOBERNICK et al. (10) beschrieben. Wir haben dagegen bei unseren Tieren, weder in der Aorta noch in den Koronargefäßen, sichere Unterschiede in der Ausbreitung der Gefäßveränderungen zwischen einerseits denjenigen, die auf dem Fließband zu springen gezwungen worden waren und andererseits denen, die ruhten, feststellen können, und auf diesen Punkt stimmen unsere Versuche mit denen von BROWN et al. (11) überein. Unsere Versuchstiere erhielten eine andere Kost als die von KIPSHIDZE, aber die Höhen der Serumcholesterinwerte waren vergleichbar und die körperliche Anstrengung, zu der die Tiere veranlaßt wurden, war in unserem Versuch oftmals größer. Wir stellen jedoch fest, daß unser Material, um in dieser Hinsicht vollständig sichere Schlüsse zuzulassen, zu klein ist.

Eine sichere Übereinstimmung zwischen der Ausdehnung der Gefäßschäden in der Aorta und in den Koronargefäßen konnten wir nicht beobachten.

In KIPSHIDZES Versuchen hatten sämtliche Tiere, die eine cholesterinhaltige Kost erhalten hatten und gleichzeitig körperlicher Anstrengung ausgesetzt worden waren, Myokardinfarkte erhalten, während man solche bei keinem der ruhenden Tiere feststellen konnte. Bei Letztgenannten fand man trotz Einengung des Lumens der Koronargefäße nur kleine Gebiete mit Myokardfibrose. Nur bei einem unserer Tiere lag ein Myokardinfarkt vor. Dieses Kaninchen, das Tablettenkost mit gehärtetem Kokosfett erhalten hatte, zeigte ausgeprägte Gefäßveränderungen, und war während des ganzen Versuchs in seinem Stall gehalten worden, wo es nur einen geringen Grad von körperlicher Aktivität entwickeln konnte.

Die Myokardveränderungen, welche aus kleinen inflammatorischen und fibrotischen Herden bestanden, und die wir so oft beobachtet haben, sind von uns im allgemeinen als fokale Myokarditiden von dem von MILLER (27) beschriebenen Typ und vermutlich infektiös bedingt betrachtet worden. Für diese Betrachtungsweise spricht, daß auch bei Kaninchen, die eine Normalkost erhalten hatten und bei welchen keine Gefäßschäden nachgewiesen werden konnten, ähnliche Herzmuskelveränderungen vorkamen. In den übrigen Gruppen spricht jedoch mehr für eine hypoxämische Genese, insbesondere in den Fällen, wo fibrotische Herde im Anschluß an Gefäße mit starken atheromatösen Veränderungen beobachtet wurden. Solche Veränderungen wurden mehrmals in der Papillarmuskulatur der linken Herzkammer festgestellt. Die Tatsache, daß die Gefäßveränderungen hauptsächlich in den kleinen peripheren Artären zu finden waren, kann für das Ausbleiben von Myokardinfarkten von Bedeutung gewesen sein.

Es ist in Frage gestellt worden, ob Schlüsse, die von Untersuchungen der experimentellen Kaninchenatheromatose gezogen worden sind, direkt auf humane Verhältnisse übertragen werden können. In der Histogenese liegen gewisse Unterschiede vor. In der Verteilung der Gefäßschäden im Großen, beispielsweise innerhalb der Koronargefäße, liegen gewisse Unterschiede vor.

PRIOR et al. (28) haben sowohl die Gefäßveränderungen als auch die allgemeinen Organveränderungen bei dem hypercholesterinämischen Kaninchen beschrieben und dabei darauf hingewiesen, daß der Vorgang im wesent-

lichen mit dem bei einer Speicherungskrankheit zu vergleichen ist. Sie sind der Meinung, daß Veränderungen, die mit diesen experimentellen Läsionen vergleichbar sind, nur in geringem Umfang beim Menschen vorkommen. STORMBY und WIGAND (26) haben auch mit einer Kost, die unserer Experimentkost ähnelt, eine ausgebreitete Lipoidinfiltration verschiedener Organe gesehen. In Übereinstimmung mit den obengenannten Versuchen fanden wir Lipoideinlagerungen verschiedenen Ausmaßes in den Lebern und Nieren derjenigen Versuchstiere, bei denen durch Zufuhr von gehärtetem Kokosfett eine Hypercholesterinämie hervorgerufen worden war.

Ein häufig vorkommendes Argument, das gegen Analogieschlüsse auf die humane Arteriosklerose angeführt wird, ist die Tatsache, daß die Kaninchenatheromatose bisher nie charakteristische Merkmale einer vorgeschrittenen Arteriosklerose in der Form von kollagenen Plaques gezeigt hat und daß man auch keine Komplikationen wie z. B. Blutungen, Ulzerationen oder Thrombosen zu sehen bekommen hat. CONSTANTINDES et al. (29) haben nun jedoch nachweisen können, daß Gefäßschäden, die durch eine Cholesterinzufuhr hervorgerufen worden sind, progredieren, auch nachdem die Cholesterinzufuhr unterbrochen worden ist. Nach 2 Jahren können dann die oben genannten Komplikationen auch beim Kaninchen beobachtet werden.

### *Zusammenfassung*

Bei den beschriebenen Versuchen galt es den Einfluß körperlicher Anstrengung auf Kaninchen, die eine halbsynthetische, cholesterinfreie, und gehärtetes Kokosfett enthaltende Nahrung erhielten, zu prüfen. Bei sämtlichen Tieren, die mit dieser Kost gefüttert wurden, konnte man eine starke Erhöhung des Serumcholesterins sowie atheromatöse Koronargefäßveränderungen verschiedenen Ausmaßes nachweisen. Bei den meisten lagen auch atheromatöse Aortaschäden vor. Weder in bezug auf die Höhe des Serumcholesterins noch auf die Ausbreitung der atheromatösen Gefäßveränderungen konnte ein Unterschied zwischen den springenden und den ruhenden Versuchstieren festgestellt werden. Es wird jedoch hervorgehoben, daß die Anzahl der Tiere zu klein ist um in dieser Hinsicht sichere Schlüsse zu erlauben. Eines der ruhenden Tiere starb an einem Myokardinfarkt, während bei keinem der übrigen Versuchstiere eine solche Todesursache nachzuweisen war. Es kamen kleine fokale Zellinfiltrate und fibröse Herde vor, deren eventuelle hypoxische Genese besprochen wird. Es wird hervorgehoben, daß die Schäden große Ähnlichkeit mit einer Speicherungskrankheit, aber in gewisser Beziehung auch mit der humanen Arteriosklerose, haben.

### *Schrifttum*

1. ANITSCHKOW, N., Beitr. pathol. Anat. allgem. Pathol. **56**, 379 (1913). — 2. WACKER, L. und W. HUECK, Münch. med. Wschr. **60**, 2097 (1913). — 3. KEYS, A., J. T. ANDERSON, M. ARESU, G. BIÖRCK, J. F. BROCK, B. BRONTE-STEWART, F. FIDANZA, M. H. KEYS, H. MALMROS, A. POPPI, T. POSTELLI, B. SWAHN und A. DEL VECCHIO, J. Clin. Inv. **35**, 1173 (1956). — 4. KEYS, A., M. J. KARVONEN und F. FIDANZA, Lancet **1958 II**, 175. — 5. KEYS, A., J. T. ANDERSON und O. MICKELSON, Science **123**, 29 (1956). — 6. KIPSHIDZE, N. N., Bull. Exp. Biol. Med. **46**, 1316 (1958). — 7. MYASNIKOV, A. L., Circulation **17**, 99 (1958). — 8. MYASNIKOV, A. L., N. N. KIPSHIDZE und E. I. TCHAZOV, Am. Heart J. **61**, 76 (1961). — 9. KOBERNICK, S. D., G. NIWAYAMA und A. C. ZUCHLEWSKI, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **96**, 632 (1957). — 10. KOBERNICK, S. D. und G. NIWAYAMA, Am. J. Pathol. **36**, 393 (1960). — 11. BROWN, C. E., T. C. HUANG, E. L. BORTZ und C. M. McCAY, J. Gerontol. **11**, 292 (1956). — 12. LEWIS, L. A., I. H. PAGE und H. B. BROWN, Am. J. Physiol. **201**, 4 (1961). — 13. UHLEY, H. N. und M. FRIEDMAN, Am. J. Physiol. **197**, 396 (1959). — 14. PELTONEN, L.

und M. J. KARVONEN, *Ann. Med. Exp. et Biol. Fenniae* **34**, 246 (1956). — 15. SCHLÜSSEL, H., M. SCHULTE, W. HEINRICH und J. HAMACHER, *Z. Kreislaufforschg* **48**, 734 (1959). — 16. WARNOCK, N. H., T. B. CLARKSON und R. STEVENSON, *Circulation Res.* **5**, 478 (1957). — 17. WONG, H. Y. C., F. B. JOHNSON und A. K. WONG, *Circulation* **18**, 482 (1958). — 18. WIGAND, G., Entry for the „Ciba Foundation Awards for Basic Research Relevant to the Problem of Ageing“ (London 1957). — 19. WIGAND, G., *Acta med. Scand.* **166**, Suppl. 1959. — 20. LAMBERT, G. F., J. P. MILLER, R. T. OLSEN und D. V. FROST, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **97**, 544 (1958). — 21. ANDERSON, J. T. und A. KEYS, *Clin. Chem.* **2**, 145 (1956). — 22. KESTEN, H. D., *Arch. Pathol.* **20**, 1 (1935). — 23. MALMROS, H. und G. WIGAND, *Lancet* **1959** *II*, 749. — 24. ALFIN-SLATIER, R. B. und S. BERNICK, *Am. J. Clin. Nutr.* **6**, 613 (1958). — 25. FISHER, H., A. S. FEIGENBAUM und H. S. WEISS, *Nature* **192**, 1310 (1961). — 26. STORMBY, N. und G. WIGAND, (Persönliche Mitteilung). — 27. MILLER, C. PH., *J. Exp. Med.* **40**, 543 (1924). — 28. PRIOR, J. T., D. M. KURTZ und D. D. ZIEGLER, *Arch. Pathol.* **71**, 672 (1961). — 29. CONSTANTINIDES, P., J. BOOTH und G. CARLSON, *Arch. Pathol.* **70**, 712 (1960).

Anschrift der Verfasser:

Med. lic. C. L. BRECHTER, Medicinska kliniken, Lasarettet, Lund,  
Med. lic. N. H. FORSUY, Pathologiska Institutionen, Lund (Schweden)

*From the Department of Nutritional Chemistry and the Department of Radiochemistry,  
University of Helsinki (Finland)*

## The Diet of Finnish Lapps

By AILI JOKELAINEN, MALJA PEKKARINEN, PAAVO ROINE  
and JORMA K. MIETTINEN

With 1 figure and 5 tables

(Received July 14, 1962)

The Lapps inhabit the northern parts of Finland as well as those of Sweden, Norway, and the Kola peninsula in the Soviet Union. They form a separate tribe, which is allied to both the Mongolian race and to some European races (1). The Lapps are of short stature, slender build, and have mostly normal or lean bodies. Their muscles are usually well developed owing to their walking long distances, rowing, and carrying heavy loads (2).

On the basis of their anthropological properties, the Finnish Lapps are divided into two groups: Utsjoki-Inari Lapps and Skolt Lapps. The former resemble anthropologically so closely the Lapps of Sweden and Norway that they may be considered Scandinavian Lapps. The Skolts are related to the Lapps of the Kola peninsula (2).

The Lapps earn their livelihood by reindeer breeding or fishing or by both. Besides this, agriculture is practised in some areas. It is, however, mostly limited to growing forage crops for cattle feed and potatoes.

Reindeer breeding is the principal means of livelihood for the majority of the Lappish population, and it determines their way of living. Constant tending of the animals is necessary for successful reindeer breeding, and consequently