

JOURNAL OF ATHEROSCLEROSIS RESEARCH

INTERNATIONAL JOURNAL OF FUNDAMENTAL RESEARCH INTO
ATHEROSCLEROSIS AND RELATED SUBJECTS

EDITORIAL BOARD

E. AAES-JØRGENSEN (Copenhagen) - D. ALEKSANDROW (Warsaw)
B. BORGSTRÖM (Lund) - C. J. F. BÖTTCHER (Leiden) - G. S. BOYD
(Edinburgh) - H. BREDT (Mainz) - J. COTTET (Paris) - S. GARATTINI
(Milan) - S. GERÖ (Budapest) - J. D. HAMILTON (Toronto) - E. C. HORNING
(Bethesda) - L. N. KATZ (Chicago) - J. LENÈGRE (Paris) - A. L. MYASNIKOV
(Moscow) - J. C. F. POOLE (Oxford) - W. SCHRADER (Frankfurt/Main)
T. SHIMAMOTO (Tokyo) - M. D. SIPERSTEIN (Dallas) - K. WEBER (Prague)

EDITORIAL SECRETARY

F. P. WOODFORD (Leiden)



ELSEVIER PUBLISHING COMPANY
AMSTERDAM

Printed in the Netherlands by

NOORD NEDERLANDSE DRUKKERIJ N.V. - MEPPEL

SUMMARIES

MORPHOLOGICAL ASPECTS IN THE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS

A general description of the morphological appearances characteristic of atherosclerosis is given. Hypotheses concerning the origin of the fibrous element of the plaques are considered, in particular the thrombogenic hypothesis associated with the name of DUGUID. Theories of the origin of the lipid material in the atherosclerotic plaque and the part played by medial changes in the development of the disease are discussed.

Evidence is surveyed which leads to the impression that different factors may lead semi-independently to mural atherosclerosis and to stenosis of the arterial lumen. The roles played by thrombosis, intimal haemorrhage and atheromas in coronary occlusion are discussed and the possible causes of the phenomenon of sudden death from ischaemic heart disease in the absence of occlusion are outlined.

T. CRAWFORD, *J. Atheroscler. Res.*, 1 (1961) 3

THE THYROID, IODOTHYRONINES AND ATHEROSCLEROSIS

There is a lack of evidence to support unequivocally the thesis that a deficiency of the thyroid hormone leads to the production of atheroma or aggravation of existing atheroma.

Pathologists, nutritionists, biochemists and others must undertake co-operative experiments in order to reach some agreement on experimental procedures designed to induce lesions in animals which are universally accepted as similar to the lesions occurring in man.

A large number of iodothyronines have been produced which are capable of depressing the plasma cholesterol concentration with minimal metabolic stimulant effects.

The efficacy of certain iodothyronines on experimental lesions must be ascertained in order to establish that the thyroxine analogues can at least arrest the experimental atheromatous process, or better, cause regression of existing atheroma. When this point can be answered unequivocally, there should be little impediment to the establishment of a clinical assessment of their usefulness in man.

At present, the case supporting the widespread use of these thyroxine analogues in the treatment of human atherosclerosis requires further experimental study.

G. S. BOYD, *J. Atheroscler. Res.*, 1 (1961) 26

CHANGES IN THE COMPOSITION OF PHOSPHOLIPIDS AND OF PHOSPHOLIPID FATTY ACIDS ASSOCIATED WITH ATHEROSCLEROSIS IN THE HUMAN AORTIC WALL

The increasing percentage of sphingomyelins in the phospholipids of human aorta (intima plus media) with increasing degree of atherosclerosis has been confirmed. A method combining silicic acid chromatography and differential hydrolysis is described which enables the fatty-acid composition of seven phospholipid fractions (two "cephalin" fractions, ethanolamine plasmalogens, lecithins, choline plasmalogens, sphingomyelins and lyso-lecithins) to be determined. It has been established by this means that the different fractions have characteristic fatty-acid compositions and that these compositions change in the direction of increasing saturation with increasing degree of atherosclerosis. This is to be attributed mainly to a decline in the percentages of polyunsaturated acids, especially arachidonic acid. Possible reasons for these changes are discussed.

C. J. F. BÖTTCHER AND C. M. VAN GENT, *J. Atheroscler. Res.*, 1 (1961) 36

FATTY-ACID DISTRIBUTION IN THE LIPID FRACTIONS OF HEALTHY PERSONS OF DIFFERENT AGE, PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS AND PATIENTS WITH IDIOPATHIC HYPERLIPIDAEMIA

The lipids extracted from the blood serum of 30 healthy male subjects of different ages, of 20 male atherosclerotic patients with hyperlipidaemia and of 17 patients with idiopathic hyperlipidaemia were separated into cholesterol esters, phospholipids, glycerides and non-esterified fatty acids. The fatty-acid composition of the four fractions was determined by means of gas-liquid chromatography. Despite great individual variations the four fractions each show a characteristic fatty-acid distribution. With the age-conditioned rise of blood lipids, with hyperlipidaemia of atherosclerotic patients and with idiopathic hyperlipidaemia there is a more marked rise in the percentage of glycerides than of cholesterol esters and of phospholipids.

In all fractions from hyperlipidaemic subjects the relative proportions of palmitic, palmitoleic and oleic acids are greater and those of linoleic and arachidonic acids smaller than they are when the serum lipid content is normal. It seems therefore that in cases of hypercholesterolaemia, hyperphospholipidaemia and hyperglyceridaemia there appear in the serum additional esters which contain more saturated and monounsaturated and fewer polyunsaturated fatty acids. The more pronounced the hyperlipidaemia, the greater are the changes observed.

W. SCHRADER, R. BIEGLER AND E. BÖHLE, *J. Atheroscler. Res.*, 1 (1961) 47

THE LIPID COMPOUND OF ELASTIN

By several methods of hydrolysis a fluorescent polar organic acid can be disconnected from the peptide chains of elastin. The compound is a saturated acid with a carbon chain of about 12 atoms and possibly ketonic functions. Its connection to the peptide chains suggests the presence of lipopeptide units.

F. J. LOOMEIJER, *J. Atheroscler. Res.*, 1 (1961) 62

ROLE OF INTIMAL MUCOID SUBSTANCES IN THE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS. I COMPLEX FORMATION *IN VITRO* BETWEEN MUCOPOLYSACCHARIDES FROM ATHEROSCLEROTIC AORTIC INTIMAS AND PLASMA β -LIPOPROTEINS AND FIBRINOGEN

The interaction between mucopolysaccharides (MPS) isolated from atherosclerotic human aortic intima and the β -lipoprotein fraction of human plasma has been investigated.

The isolated MPS could be separated by paper electrophoresis into two fractions, that with a higher mobility being periodic acid-Schiff negative and containing a considerable amount of sulphate, the other with lower mobility being periodic acid-Schiff positive and containing only traces of sulphate.

Paper electrophoresis of mixtures of the aortic MPS with pure human β -lipoprotein or with fresh human plasma showed that the β -lipoprotein migrates together with the aortic MPS component of lower mobility. This phenomenon points to the formation of specific MPS- β -lipoprotein complexes.

A similar complex-formation takes place between intimal MPS and human plasma fibrinogen.

It is concluded that the deposition of both these plasma components in the intima may have a common cause: chemical or physico-chemical changes in the MPS composition of the intimal ground substance which facilitate the formation of specific MPS- β -lipoprotein and MPS-fibrinogen complexes.

S. GERÖ, J. GERGELY, T. DÉVÉNYI, L. JAKAB, J. SZÉKELY AND S. VIRÁG, *J. Atheroscler. Res.*, 1 (1961) 67

AORTIC RUPTURE IN THE TURKEY

The histo-pathological appearances of dissecting aneurysm in the broad breasted bronze turkeys are described. An intimal plaque found at the site of rupture contained lipid in the region of the internal elastic lamina and it is suggested that this may be the primary lesion. The possible relationship of this lesion to diet is discussed.

G. A. GRESHAM AND A. N. HOWARD, *J. Atheroscler. Res.*, 1 (1961) 75

RÉSUMÉS

LES ASPECTS MORPHOLOGIQUES DE LA PATHOGÉNÈSE DE L'ATHÉROSCLÉROSE

L'auteur donne une description générale des aspects morphologiques caractéristiques de l'athérosclérose. Il considère des hypothèses concernant l'origine de l'élément fibreux des plaques, en particulier l'hypothèse thrombogénique associée au nom de DUGUID. Il discute les théories au sujet de l'origine du matériel lipidique dans la plaque athérosclérotique et le rôle joué par des changements dans la tunique médiale pendant le développement de la maladie.

Il donne un aperçu des faits qui font penser que différents facteurs pourraient conduire semi-indépendamment à l'athérosclérose de la paroi et à la sténose de l'artère. Il discute les rôles joués par la thrombose, l'hémorragie intimale et les athéromes dans l'occlusion coronaire et explique les raisons possibles du phénomène de mort subite par la maladie ischémique du cœur en absence d'occlusion.

T. CRAWFORD, *J. Atheroscler. Res.*, 1 (1961) 3

LE CORPS THYROÏDE, LES IODOTHYRONINES ET L'ATHÉROSCLÉROSE

Il n'y a pas suffisamment de faits à l'appui de l'hypothèse prétendant qu'une déficience d'hormone thyroïdienne conduirait à la formation d'athéromes ou à l'aggravation d'un athérome existant.

Les pathologues, spécialistes de la nutrition, biochimistes et d'autres doivent entreprendre des expériences coopératives afin d'aboutir à un accord sur des procédés expérimentaux destinés à provoquer chez les animaux des lésions qui soient universellement acceptées comme semblables aux lésions trouvées chez l'homme.

Il a été préparé un grand nombre d'iodothyronines capables d'abaisser la concentration en cholestérol du plasma tout en produisant des effets métaboliques stimulant minimum.

L'efficacité de certaines iodothyronines vis-à-vis de lésions expérimentales doit être assurée afin d'établir que les analogues de la thyroxine peuvent au moins arrêter le processus athéromateux expérimental, ou mieux produire une régression d'un athérome existant. Lorsque l'on pourra donner une réponse non équivoque sur ce point, il devrait y avoir peu de raisons pour empêcher d'établir cliniquement leur utilité chez l'homme.

Actuellement l'utilité de l'emploi des analogues de la thyroxine dans le traitement de l'athérosclérose chez l'homme a besoin d'être appuyée par de nouvelles études expérimentales.

G. S. BOYD, *J. Atheroscler. Res.*, 1 (1961) 26

CHANGEMENTS DANS LA COMPOSITION DES PHOSPHOLIPIDES ET DES ACIDES GRAS PHOSPHOLIPIDIQUES ASSOCIÉS À L'ATHÉROSCLÉROSE DE LA PAROI DE L'AORTE HUMAINE

Les auteurs ont confirmé que le pourcentage de sphingomyélines dans les phospholipides de l'aorte humaine (intima plus media) augmente lorsque le degré d'athérosclérose augmente. Ils décrivent une méthode combinant la chromatographie sur l'acide silicique et l'hydrolyse différentielle qui permet de déterminer la composition en acides gras de sept fractions phospholipidiques (deux fractions de "céphalines", éthanolamine-plasmalogènes, lécithines, choline-plasmalogènes, sphingomyélines et lysolécithines). Il a été établi par cette voie que les différentes fractions ont des compositions caractéristiques en acides gras et que ces compositions changent dans le sens d'une saturation augmentante lorsque le degré d'athérosclérose augmente. Il faut attribuer ceci surtout à une diminution des pourcentages d'acides poly-nonsaturés, particulièrement de l'acide arachidonique. Les auteurs discutent des raisons possibles de ces changements.

C. J. F. BÖTTCHER ET C. M. VAN GENT, *J. Atheroscler. Res.*, 1 (1961) 36

LA DISTRIBUTION DES ACIDES GRAS DANS LES FRACTIONS LIPIDIQUES DE PERSONNES DE BONNE SANTÉ ET D'ÂGE DIFFÉRENT, DE PATIENTS ATHÉROSCLÉROTIQUES ET DE PATIENTS ATTEINTS D'HYPERLIPÉMIE IDIOPATHIQUE

Les auteurs ont séparé les lipides extraites du sérum sanguin de 30 hommes en bonne santé et d'âge différent, de 20 patients masculins souffrant d'athérosclérose et de 17 patients atteints d'hyperlipémie idiopathique, en esters du cholestérol, phospholipides, glycérides et acides gras non-esterifiés. Ils ont déterminé la composition en acides gras des quatre fractions par chromatographie gazeuse. Malgré de grosses variations individuelles, chacune des quatre fractions montre une distribution caractéristique des acides gras. Dans les cas d'augmentation de la quantité de lipides du sang conditionnée par l'âge, d'hyperlipémie chez les patients athérosclérotiques et d'hyperlipémie idiopathique, le pourcentage des glycérides augmente davantage que celui des esters du cholestérol et des phospholipides.

Dans toutes les fractions provenant de sujets hyperlipémiques les proportions relatives des acides palmitique, palmitoléique et oléique sont plus grandes, et celles des acides linoléique et arachidonique sont plus petites que dans les cas où la teneur en lipides du sérum est normale. Il semble donc que, dans les cas d'hypercholestérolémie, d'hyperphospholipémie et d'hyperglycémie, il apparaît dans le sérum des esters supplémentaires qui contiennent davantage d'acides gras saturés et mono-nonsaturés et moins d'acides gras poly-nonsaturés. Plus l'hyperlipémie est prononcée, plus les modifications observées sont grandes.

W. SCHRADER, R. BIEGLER ET E. BÖHLE, *J. Atheroscler. Res.*, 1 (1961) 47

LE COMPOSÉ LIPIDIQUE D'ÉLASTINE

Par plusieurs méthodes d'hydrolyse on peut détacher un acide organique fluorescent polaire de la chaîne peptidique de l'élastine. Ce composé est un acide saturé à environ 12 atomes de carbone et contenant peut-être des fonctions cétoniques. Son attachement à la chaîne peptidique fait penser à la présence d'unités lipopeptidiques.

F. J. LOOMEIJER, *J. Atheroscler. Res.*, 1 (1961) 62

LE RÔLE DE SUBSTANCES MUCOÏDALES DE LA TUNIQUE INTERNE
DANS LA PATHOGÉNÈSE DE L'ATHÉROSCLÉROSE. I. FORMATION *IN*
VITRO DE COMPLEXES DE MUCOPOLYSACCHARIDES DE LA TUNIQUE
INTERNE DE L'AORTE ATHÉROSCLÉROTIQUE ET DE β -LIPOPROTÉINES
ET DE FIBRINOGENÈ DU PLASME

Les auteurs ont étudié l'action mutuelle des mucopolysaccharides (MPS) isolés de la tunique interne de l'aorte humaine athérosclérotique et de la fraction β -lipoprotéinique du plasma humain.

Ils ont réussi, par électrophorèse, à séparer les MPS en deux fractions, l'une à mobilité supérieure, à réaction acide périodique-Schiff négative et contenant une quantité considérable de sulfate et l'autre à mobilité inférieure, à réaction acide périodique-Schiff positive et contenant seulement des traces de sulfate.

L'électrophorèse sur papier de mélanges de MPS aortiques avec de la β -lipoprotéine humaine pure ou bien avec du plasma humain frais, a montré que la β -lipoprotéine se déplace avec la composante de MPS aortiques de mobilité plus faible. Ce phénomène fait penser à la formation de complexes spécifiques MPS- β -lipoprotéine.

Une semblable formation de complexes a lieu entre les MPS de la tunique interne et le fibrinogène du plasma humain.

Les auteurs concluent que le dépôt de ces deux composantes du plasma dans la tunique interne pourrait avoir une cause commune: des changements chimiques ou physico-chimiques dans la composition-MPS de la substance de base de la tunique interne qui faciliteraient la formation de complexes spécifiques MPS- β -lipoprotéine et MPS-fibrinogène.

S. GERŐ, J. GERGELY, T. DÉVÉNYI, L. JAKAB, J. SZÉKELY ET S. VIRÁG,
J. Atheroscler. Res., 1 (1961) 67

LA RUPTURE DE L'AORTE CHEZ LE DINDON

Les auteurs ont décrit l'aspect histopathologique de l'anévrisme de l'aorte chez une espèce de dindons appelée "Broad Breasted Bronze" ou "American Mammoth Bronze". Une plaque initiale trouvée à l'endroit de la rupture contenait des lipides dans la région de la lame élastique interne; les auteurs suggèrent l'idée que ce serait là la lésion primaire. Ils discutent les relations possibles de cette lésion avec la diète.

G. A. GRESHAM ET A. N. HOWARD, *J. Atheroscler. Res.*, 1 (1961) 75

ZUSAMMENFASSUNGEN

MORPHOLOGISCHE ASPEKTE DER PATHOGENESE DER ATHEROSKLEROSE

Die charakteristischen morphologischen Aspekte der Atherosklerose werden allgemein beschrieben. Hypothesen über den Ursprung des fibrösen Elementes der "plaques" werden besprochen, insbesondere die thrombogenetische Hypothese die mit dem Namen DUGUID verbunden ist. Theorien über den Ursprung der Lipide in der atherosklerotischen "plaque" und die Rolle von Änderungen in der Media bei der Entwicklung der Krankheit werden erörtert.

Die Tatsachen die darauf hinweisen, dass verschiedene Faktoren halbunabhängig zu Wandatherosklerose und Stenose der Arterien führen können, werden betrachtet. Die Rollen von Thrombose, Hämorrhagie in der Intima und Atherom bei Koronarokklusion werden erörtert und die möglichen Ursachen der Erscheinung des plötzlichen Todes durch ischämische Herzkrankheit ohne Okklusion werden auseinander gesetzt.

T. CRAWFORD, *J. Atheroscler. Res.*, 1 (1961) 3

SCHILDDRÜSE, JODTHYRONINE UND ATHEROSKLEROSE

Die Hypothese, dass Schilddrüsenhormondefizienz zu Atherombildung oder Verschärfung eines bestehenden Atheroms führe, wird nicht eindeutig durch Tatsachen gestützt.

Pathologen, Nahrungsmittelspezialisten, Biochemiker und andere müssen gemeinsam Versuche unternehmen, um sich über die experimentellen Verfahren zu einigen die bei Tieren Schädigungen hervorrufen, welche allgemein als den beim Menschen vorkommenden Schädigungen ähnlich anerkannt werden. Es wurde eine grosse Zahl von Jodthyroninen hergestellt, die die Plasmacholesterolkonzentration herabsetzen können und zwar mit minimaler stimulierender Wirkung auf den Metabolismus.

Die Wirksamkeit gewisser Jodthyronine auf experimentelle Schädigungen muss bewiesen werden, um festzustellen, dass die Thyroxinanalogen experimentelle atheromatöse Prozesse wenigstens aufhalten oder, noch besser, ein bestehendes Atherom zurückgehen lassen können. Wenn diese Frage eindeutig beantwortet wird, dürfte der klinischen Prüfung ihrer Nützlichkeit nichts mehr im Wege stehen.

Gegenwärtig muss der Nutzen der weitverbreiteten Anwendung von Thyroxinanalogen bei der Behandlung von Atherosklerose noch weiter versuchsmässig geprüft werden.

G. S. BOYD, *J. Atheroscler. Res.*, 1 (1961) 26

ÄNDERUNGEN IN DER ZUSAMMENSTELLUNG DER PHOSPHATIDEN UND IHRER FETTSÄUREN IN VERBINDUNG MIT ATHEROSKLEROSE IN DER AORTAWAND

Es wurde bestätigt, dass bei zunehmender Atherosklerose der Prozentsatz der Sphingomyeline in den Phospholipoiden der menschlichen Aorta (intima plus media) zunimmt. Eine aus Siliciumoxydchromatographie und Differentialhydrolyse bestehende Methode wurde beschrieben die es ermöglicht, die Fettsäurezusammensetzung von sieben Phospholipoidfraktionen (zwei "Cephalin"-Fraktionen, Äthanolaminplasmalogene, Lecithine, Cholinplasmalogene, Sphingomyeline und Lysolecithine) zu bestimmen. So wurde festgestellt, dass die verschiedenen Fraktionen charakteristische Fettsäurezusammensetzungen haben und dass sich diese Zusammensetzungen bei zunehmender Atherosklerose nach zunehmendem Sättigungsgrad hin ändern. Dies ist hauptsächlich auf eine Abnahme der mehrfach ungesättigten Säuren insbesondere der Arachidonsäure zurückzuführen. Mögliche Gründe für diese Änderungen werden erörtert.

C. J. F. BÖTTCHER UND C. M. VAN GENT, *J. Atheroscler. Res.*, 1 (1961) 36

FETTSÄUREN-VERTEILUNG IN DEN LIPOIDFRAKTIONEN GESUNDER VERSCHIEDENEN ALTERS, ATHEROSKLEROTIKER UND KRANKEN MIT IDIOPATHISCHEN HYPERLIPIDÄMIE

Der Lipidextrakt des Blutes von 30 gesunden Männern verschiedenen Alters, von 20 männlichen Patienten mit einer Hyperlipidämie bei Atherosklerose und von 17 Patienten mit einer idiopathischen Hyperlipidämie wurde in Cholesterin-Ester, Phospholipide, Glyceride und unveresterte Fettsäuren aufgeteilt. Die Fettsäurezusammensetzung der 4 Fraktionen wurde mittels Gaschromatographie analysiert. Trotz grosser individueller Variationen bieten die 4 Fraktionen eine charakteristische Fettsäuren-Verteilung. Bei dem altersbedingten Anstieg der Blutlipide, bei der Hyperlipidämie der Patienten mit einer Atherosklerose und bei der idiopathischen Hyperlipidämie sind die Glyceride prozentual stärker vermehrt als die Cholesterin-Ester und die Phospholipide.

In allen Fraktionen sind bei den Hyperlipidämien die relativen Anteile der Palmitin-, Palmitolein- und Ölsäure grösser und die der Linol- und Arachidonsäure kleiner als bei normalem Lipidgehalt des Blutes. Die Hypercholesterinämie, Hyperphospholipidämie und Hyperglyceridämie beruht dementsprechend darauf, dass im Blut zusätzlich Ester mit überwiegend gesättigten und einfach-ungesättigten und mit wenig mehrfach-ungesättigten Fettsäuren auftreten. Die Verschiebungen zu Ungunsten der Polyensäuren sind umso stärker, je ausgeprägter die Hyperlipidämie ist.

W. SCHRADER, R. BIEGLER UND E. BÖHLE, *J. Atheroscler. Res.*, 1 (1961) 47

DAS LIPOIDKOMPONENT DES ELASTINS

Mit Hilfe verschiedener Hydrolysemethoden kann eine fluoreszierende polare organische Säure von der Peptidkette des Elastins losgemacht werden. Die Verbindung ist eine gesättigte Säure mit einer Kohlenstoffkette von ca. 12 Atomen und möglicherweise Ketogruppen. Die Bindung dieser Säure an die Peptidkette lässt das Vorhandensein von Lipopeptid-Einheiten vermuten.

F. J. LOOMEIJER, *J. Atheroscler. Res.*, 1 (1961) 62

ROLLE DER MUCOIDALEN STOFFE DER INTIMA IN DER PATHOGENESE DER ATHEROSKLEROSE. I. IN VITRO KOMPLEXBILDUNG VON MUCOPOLYSACCHARIDEN AUS ATHEROSKLEROTISCHER AORTA MIT β -LIPOPROTEINEN UND FIBRINOGEN DES MENSCHLICHEN PLASMAS

Die Verfasser haben die gegenseitige Wirkung von aus der Intima der atherosklerotischen menschlichen Aorta isolierten Mucopolysacchariden (MPS) und der β -Lipoproteinfraktion des menschlichen Plasmas untersucht.

Die isolierten MPS konnten durch Papierelektrophorese in 2 Fraktionen geteilt werden, eine mit höherer Mobilität, die Perjodsäure-Schiff-negativ ist und eine bedeutende Sulphatmenge enthält, und eine andere mit niedrigerer Mobilität, positiver Perjodsäure-Schiff-Reaktion und nur spurenweise Sulphat enthaltend.

Die Papierelektrophorese von Gemischen der Aorta-MPS mit reinem menschlichen β -Lipoprotein oder mit frischem menschlichen Plasma zeigt, dass das β -Lipoprotein zusammen mit der Aorta-MPS-Komponente von niedrigerer Mobilität wandert. Diese Erscheinung lässt die Bildung von spezifischen MPS- β -Lipoprotein-Komplexen vermuten.

Eine ähnliche Komplexbildung findet zwischen Intima-MPS und menschlichem Plasmafibrinogen statt.

Es wird geschlossen, dass die Abscheidung dieser beiden Plasmakomponenten in der Intima eine gemeinsame Ursache haben könnte: chemische oder physikalisch-chemische Veränderungen in der MPS-Zusammensetzung der Intima-Grundsubstanz welche die Bildung spezifischer MPS- β -Lipoprotein und MPS-Fibrinogen-Komplexe erleichtern.

S. GERÖ, J. GERGELY, T. DÉVÉNYI, L. JAKAB, J. SZÉKELY UND S. VIRÁG,
J. Atheroscler. Res., 1 (1961) 67

RUPTUR DER AORTA BEI DER TRUTHENNE

Die histopathologische Aspekte des Aortenaneurysmas bei den sogenannten "Broad Breasted Bronze" oder "American Mammoth Bronze" Truthühnern wird beschrieben. Am Orte der Ruptur wurde eine Platte gefunden die in der Gegend der Lamina elastica interna Lipoide enthielt; es wird angenommen dass dies die primäre Läsion sein könnte. Das mögliche Verhältnis zwischen dieser Läsion und der Diät wird erörtert.

G. A. GRESHAM UND A. N. HOWARD, *J. Atheroscler. Res.*, 1 (1961) 75

SUMMARIES

EXPERIMENTAL ATHEROSCLEROSIS AS OBSERVED IN THE CHICKEN

The main morphologic features of spontaneous, cholesterol-induced and estrogen-induced atherosclerotic lesions in the chicken are described. The results of studies of dietary and hormonal influences on the formation and regression of these lesions are outlined. It is concluded that the results justify the use of this animal species in the study of the pathogenesis of atherosclerosis and the therapeutic value of different procedures and substances prior to their trial in man.

L. N. KATZ AND R. PICK, *J. Atheroscler. Res.*, 1 (1961) 93

HISTOCHEMISTRY OF SOME ENZYMES OF THE VASCULAR WALL IN EXPERIMENTAL RABBIT ATHEROMATOSIS

Alkaline and acid phosphatases were studied histochemically in the aortas of normal rabbits and of rabbits with cholesterol-induced atheromatosis, using GOMORI's technique and azo-coupling methods. For the study of non-specific esterase in the same tissue the azo-coupling and indoxyl methods were used. The activity of "Tween" esterase was also investigated, using Tweens 60 and 80.

Alkaline phosphatase, present in normal tissue only in small quantity in the adventitia (in the endothelium of certain vasa vasorum), appears in some atheromatous plaques in the endothelium of newly-formed vessels and in the membranes of some macrophages. At the sites of media calcification a high activity of this enzyme was demonstrated.

Acid phosphatase, normally demonstrable in the endothelium and in the muscle cells of the media, shows a marked increase during atherogenesis. It is present in an increased quantity in the proliferating endothelium covering the plaque and especially in the plaque macrophages.

Non-specific esterase, normally demonstrable by means of azo-coupling as well as indoxyl methods in the muscle cells of the media and in the endothelium, shows an increase in the proliferating endothelium of the atheromatous aorta, in the plaque macrophages, and in the intermediate cells. The activity in the fibrous plaques is lower. Contrary to what is the case in the normal aorta, the esterase in the atheromatous aorta can be demonstrated also with Tween, especially in the macrophages.

The results indicate that there is significant metabolic activity in the aortic wall especially under conditions leading to the accumulation of lipids in the aorta.

Z. LOJDA AND T. ZEMPLÉNYI, *J. Atheroscler. Res.*, 1 (1961) 101

NON-DEPENDENCE OF PLASMA PHOSPHOLIPIDS ON DIETARY PHOSPHATIDES IN THE RABBIT

Rabbits were fed alcohol-soluble and alcohol-insoluble soybean phosphatides, with or without cholesterol. Both types of phosphatides failed to increase the amount of circulating phospholipids. In animals fed cholesterol plus phosphatides the increase in plasma phospholipids was due entirely to the effect of the cholesterol.

Plasma phospholipids were fractionated into five fractions. No change in percentage composition occurred as the result of phosphatide ingestion. By contrast, cholesterol feeding, with or without phosphatide supplementation, increased the relative contribution of sphingomyelin, decreased the cephalin and lysolecithin fractions and left the total lecithin and inositide fractions unchanged.

Methods are described which simplify the micro-determinations of lecithins and sphingomyelin.

E. VAN HANDEL, *J. Atheroscler. Res.*, 1 (1961) 121

INFLUENCE OF THE GONADS ON AORTIC OXYGEN UPTAKE IN RATS

The endogenous oxygen uptake has been determined in the aorta of male and female rats. Intact, gonadectomized and gonadectomized hormone-injected animals were studied. No differences were found between male and female rats. Orchiectomy and oöphorectomy increased the oxygen uptake, which was reduced to normal values by the injection of estradiol or testosterone into gonadectomized animals. When estradiol or testosterone was added to the aorta *in vitro*, no changes were induced in the aortic Q_{O_2} of normal animals, but when either hormone was added to aortas from gonadectomized rats the Q_{O_2} value was reduced. The possible connection of the gonadal control of aortic metabolism with the development of atherosclerosis is discussed.

M. R. MALINOW, J. A. MOGULEVSKY AND E. BUMASHNY,
J. Atheroscler. Res., 1 (1961) 128

A HISTOCHEMICAL STUDY OF THE HEART AND THORACIC AORTA OF THE CHICK FROM HATCH TO 39 DAYS OF AGE

The high lipid levels in the plasma of the newly-hatched chick are accompanied by a widespread deposition of lipids in the cardiovascular system, namely, in the coronary vessels, myocardium, and thoracic aorta. None of the lipids in these tissues was cholesterol. The lipid deposits completely disappeared from these cardiovascular tissues by the time the bird had attained an age of 39 days.

C. W. NICHOLS, JR., S. LINDSAY AND I. L. CHAIKOFF,
J. Atheroscler. Res., 1 (1961) 133

PLASMA PHOSPHOLIPID AND PHOSPHOPROTEIN TRANSFER ACROSS THE INTIMAL SURFACE OF THE NORMAL AND SLIGHTLY ATHEROSCLEROTIC THORACIC AORTA OF THE COCKEREL

An experimental approach to the determination of the rates of transfer of phospholipid and phosphoprotein across the intimal surface of the thoracic aorta of the cockerel has been developed.

The transfer was most conveniently described by a coefficient defined as the number of μ l of plasma that contained amounts equal to those transferred per cm^2 of the intimal surface per hour.

The coefficients for phospholipid and phosphoprotein were both on the average $0.10 \mu\text{l}/\text{cm}^2$ in the normal aorta and were apparently not changed during early atherogenesis in stilboestrol-treated cockerels.

Neither heparin nor cortisone treatment caused any measurable change in the magnitude of the coefficients.

S. CHRISTENSEN, *J. Atheroscler. Res.*, 1 (1961) 140

THE INFLUENCE OF A NEW *P*-TERT-OCTYLPHENOL DERIVATIVE ON THE CLEARING FACTOR AND ON THE PLASMA LIPIDS OF RABBITS

S16a20, a *para*-octylphenol polymer, accelerates and increases the clearing reaction *in vitro*. It has a pronounced antagonistic action on the clearing inhibition exerted by the detergent Triton. Post-heparin plasma of rabbits injected with S16a20 has a higher clearing activity than controls. The antagonistic action on Triton is also demonstrable in this condition.

By contrast S16a20 causes a slight increase of plasma lipids when injected alone and it acts synergistically with Triton and cholesterol in producing hyperlipaemia. It also retards the removal of intravenously injected fat emulsions.

It can be concluded that clearing activity is of minor importance in the development of these different hyperlipaemias.

J. VAN DEN BOSCH, E. EVRARD, A. BILLIAU, P. DE SOMER AND J. V. JOOSSENS,
J. Atheroscler. Res., 1 (1961) 148

BIOCHEMICAL STUDY OF AN INHIBITOR OF CHOLESTEROL SYNTHESIS: PHENYLETHYLACETIC ACID

1. A study has been made of the variation with time of the distribution of ingested phenylethylacetic acid in the organs of the rat.
2. Phenylethylacetic acid is conjugated with glucuronic acid in the rat, as in man and is eliminated in the urine in both free and conjugated forms.
3. The glucuronide is present *in vivo* in the liver of the animal and is synthesized *in vitro* in rat liver slices.
4. In liver slices phenylethylacetic acid inhibits incorporation of isotopes from ^{14}C -acetate and (^{14}C)glucose into lipids, cholesterol and intermediates of the Krebs cycle.
5. The glucuronide is a considerably more effective inhibitor of cholesterol and lipid biosynthesis than is free phenylethylacetic acid.
6. A higher content of polyunsaturated acids in the diet of the rat reinforces the inhibiting effect of phenylethylacetic acid on the biosynthesis of cholesterol.

G. MILHAUD AND J. P. AUBERT, *J. Atheroscler. Res.*, 1 (1961) 162.

RÉSUMES

L'ATHÉROSCLÉROSE EXPÉRIMENTALE OBSERVÉE CHEZ LE POUSSIN

Les auteurs décrivent les principales caractéristiques morphologiques de lésions athérosclérotiques spontanées provoquées chez le poussin par le cholestérol et l'œstrogène. Ils exposent les résultats d'études portant sur les influences diététiques et hormonales sur la formation et la régression de ces lésions. On conclut que les résultats justifient l'usage de cette espèce d'animaux pour étudier la pathogenèse de l'athérosclérose et la valeur thérapeutique de différentes méthodes et substances avant de les éprouver chez l'homme.

L. N. KATZ ET R. PICK, *J. Atheroscler. Res.*, 1 (1961) 93

LA HISTOCHIMIE DE QUELQUES ENZYMES DE LA TUNIQUE VASCULAIRE DANS L'ATHÉROMATOSE EXPÉRIMENTALE CHEZ LE LAPIN

Les auteurs ont étudié histochimiquement les phosphatases alcaline et acide dans les aortes de lapins normaux et de lapins atteints d'athéromatose induite par le cholestérol en se servant de la technique de Gomori et des méthodes de couplage diazoté. Pour l'étude de l'estérase non-spécifique dans les mêmes tissus ils se sont servis des méthodes de couplage diazoté et à l'indoxyl. Ils ont étudié également l'activité de l'estérase "Tween" à l'aide de Tween 60 et 80.

La phosphatase alcaline qui, dans les tissus normaux, ne se trouve en faibles quantités que dans la tunique adventice (dans l'endothélium de certains vasa vasorum) apparaît dans certaines plaques athéromateuses dans l'endothélium de vaisseaux nouvellement formés et dans les membranes de quelques macrophages. Une forte activité de cette enzyme a été démontrée là où la tunique moyenne est calcifiée.

La phosphatase acide dont on peut normalement démontrer la présence dans l'endothélium et dans les cellules musculaires de la tunique moyenne, montre un accroissement considérable au cours de l'athérogénèse. Elle est présente en quantités plus importantes dans l'endothélium proliférant qui recouvre la plaque et, en particulier, dans les macrophages de la plaque.

L'estérase non-spécifique dont on peut normalement démontrer la présence par les méthodes de couplage diazoté aussi bien que par celles à l'indoxyl dans les cellules musculaires de la tunique moyenne et dans l'endothélium, montre un accroissement dans l'endothélium proliférant de l'aorte athéromateuse, dans les macrophages de la plaque et dans les cellules intermédiaires. Son activité est faible dans les plaques fibreuses. Contrairement à ce qui se passe dans le cas de l'aorte normale, la présence de l'estérase dans l'aorte athéromateuse peut aussi être démontrée par le Tween, en particulier dans les macrophages.

Les résultats suggèrent qu'il existe une activité métabolique significative dans la paroi de l'aorte, particulièrement dans les conditions conduisant à l'accumulation de lipides dans l'aorte.

Z. LOJDA ET T. ZEMPLÉNYI, *J. Atheroscler. Res.*, 1 (1961) 101

LA NON-DÉPENDANCE DES PHOSPHOLIPIDES PLASMATIQUES DE PHOSPHATIDES DIÉTÉTIQUES CHEZ LE LAPIN

On a nourri des lapins de phosphatides du soya, solubles et insolubles dans l'alcool, en ajoutant du cholestérol ou non. Aucun des deux types de phosphatides ne réussissait à augmenter la quantité de phospholipides circulants. Chez les animaux nourris de cholestérol et de phosphatides l'augmentation des phospholipides du plasma était entièrement due à l'effet du cholestérol.

Des phospholipides du plasma ont été fractionnés, donnant cinq fractions. Un changement dans la composition centésimale ne résultait pas de l'ingestion de phosphatides. Cependant, la nutrition de cholestérol, avec des phosphatides supplémentaires ou non, augmentait la contribution relative de sphingomyéline, diminuait les fractions céphalinique et lysolécithinique et ne changeait pas les fractions totales de lécithine et d'inositide.

Les méthodes pour simplifier les micro-dosages des lécithines et de sphingomyéline sont décrites.

E. VAN HANDEL, *J. Atheroscler. Res.*, 1 (1961) 121

L'INFLUENCE DES GONADES SUR LA REPRISE D'OXYGÈNE À L'AORTE CHEZ LE RAT

La reprise endogène d'oxygène à l'aorte de rats mâles et femelles a été déterminée. Les auteurs ont étudié des animaux intacts, des animaux après gonadectomie, et des animaux injectés d'hormones après gonadectomie. On ne constatait pas de différences entre les rats mâles et femelles. L'orchiectomie et l'oophorectomie augmentaient la reprise d'oxygène, qui était réduite aux valeurs normales par l'injection d'œstradiol ou de testostérone aux animaux privés des gonades. L'addition *in vitro* d'œstradiol ou de testostérone à l'aorte ne provoquaient pas de changements dans la Q_{O_2} aortique d'animaux intacts. Cependant, l'addition de l'une des deux hormones aux aortes provenant d'animaux châtrés, amenait une diminution de la valeur de la Q_{O_2} . Les auteurs discutent le rapport éventuel de l'influence gonadale sur le métabolisme aortique avec le développement de l'athérosclérose.

M. R. MALINOW, J. A. MOGUILEVSKY ET E. BUMASHNY,
J. Atheroscler. Res., 1 (1961) 128

RECHERCHES HISTOCHIMIQUES DU COEUR ET DE L'AORTE THORACIQUE CHEZ LE POUSSIN DEPUIS L'ÉCLOSION JUSQU'À L'ÂGE DE 39 JOURS

Les niveaux élevés des lipides plasmatiques chez le poussin sortant de la coquille sont accompagnés d'un dépôt général de lipides dans le système cardio-vasculaire, à savoir, dans les vaisseaux coronaires, le myocarde, et l'aorte thoracique. Aucune des lipides de ces tissus n'était du cholestérol. Les dépôts lipidiques disparaissaient complètement de ces tissus cardio-vasculaires au moment où l'oiseau avait atteint l'âge de 39 jours.

C. W. NICHOLS, JR., S. LINDSAY ET I. L. CHAIKOFF,
J. Atheroscler. Res., 1 (1961) 133

LE TRANSPORT DE PHOSPHOLIPIDES PLASMATIQUES ET DE PHOSPHOPROTÉINE EN TRAVERS DE LA TUNIQUE INTERNE DE L'AORTE THORACIQUE NORMALE ET LÉGÈREMENT ATHÉROSCLÉROTIQUE CHEZ LE COCHELET

On a mis au point une méthode expérimentale pour déterminer la vitesse de transfert de phospholipide et de phosphoprotéine en travers de la tunique interne de l'aorte thoracique chez le cochelet.

Le transfert était bien rendu par un coefficient défini par le nombre de μ l de plasma contenant des quantités égales à celles transportées par cm^2/h .

Les coefficients pour le phospholipide et la phosphoprotéine étaient en moyenne de $0.10 \mu\text{l}/\text{cm}^2/\text{h}$ dans l'aorte normale et apparemment ne changeaient pas pendant l'athérogenèse initiale chez les cochelets traités par le stilboestrol.

L'injection ni d'héparine, ni de cortisone n'amenait un changement mesurable dans la grandeur des coefficients.

S. CHRISTENSEN, *J. Atheroscler. Res.*, 1 (1961) 140

L'INFLUENCE D'UN NOUVEAU DÉRIVÉ DU *p*-TERT-OCTYLPHÉNOL SUR LE FACTEUR CLARIFIANT ET SUR LES LIPIDES PLASMATIQUES CHEZ LE LAPIN

S16a20, un polymère du *p*-octylphénol, accélère et augmente la réaction clarifiante *in vitro*. Il a une action antagoniste prononcée sur l'inhibition de cette réaction produite par le détergent Triton. Le plasma post-héparinique provenant de lapins injectés de S16a20 a une activité clarifiante plus élevée que chez les témoins. Dans ces conditions on peut aussi démontrer l'effet antagoniste sur le Triton. Cependant, injecté seul, le S16a20 provoque une légère augmentation des lipides plasmatiques, et en combinaison avec le Triton et le cholestérol, il agit en synergie pour produire l'hyperlipémie. Il retarde aussi la disparition d'émulsions grasses injectées par voie intraveineuse.

On peut conclure que l'activité clarifiante a peu d'importance dans le développement de ces différentes hyperlipémies.

J. VAN DEN BOSCH, E. EVRARD, A. BILLIAU, P. DE SOMER ET J. V. JOOSSENS,
J. Atheroscler. Res., 1 (1961) 148

ÉTUDE BIOCHIMIQUE D'UN INHIBITEUR DE LA SYNTHÈSE DU CHOLESTÉROL: L'ACIDE PHÉNYLÉTHYLACÉTIQUE

1. La variation en fonction du temps de la répartition de l'acide phényléthylacétique ingéré a été étudiée dans les organes du rat.
2. L'acide phényléthylacétique est conjugué dans l'organisme de l'homme et du rat avec le groupe aldéhydique de l'acide glycuronique. Il est éliminé dans l'urine sous forme libre et conjuguée.
3. *In vivo*, le glycuronide est présent dans le foie de l'animal; il est synthétisé *in vitro* dans des tranches de foie de rat.
4. L'acide phényléthylacétique inhibe dans les tranches de foie de rat l'incorporation de la radioactivité du (^{14}C)acétate et du (^{14}C)glucose dans les intermédiaires du cycle de Krebs, les lipides totaux et le cholestérol.
5. Le conjugué glycuronique est un inhibiteur nettement plus efficace de la biosynthèse du cholestérol et des lipides que l'acide phényléthylacétique.
6. La teneur du régime alimentaire du rat en acides polyéthyléniques renforce l'inhibition de la biosynthèse du cholestérol exercée par l'acide phényléthylacétique.

G. MILHAUD ET J. P. AUBERT, *J. Atheroscler. Res.*, 1(1961) 162.

ZUSAMMENFASSUNGEN

HISTOCHEMIE EINIGER GEFÄSSWANDENZYME BEI DER EXPERIMENTELLEN KANINCHEN - ATHEROMATOSE

In der Aorta von normalen Kaninchen und von Kaninchen mit einer Cholesterinfütterungs-Atheromatose wurde die alkalische und die saure Phosphatase histochemisch mit der Gomori-Technik und der Azo-Kupplungs-Methode, die unspezifische Esterase mit der Azo-Kupplungs- und der Indoxyl-Methode untersucht. Die Aktivität der "Tween"-Esterase wurde gleichfalls geprüft, unter Benutzung von Tween 60 und 80.

Die alkalische Phosphatase, die normalerweise nur in kleinen Mengen in der Adventitia (im Endothel gewisser vasa vasorum) vorkommt, erscheint in manchen atheromatösen Herden im Endothel neugebildeter Gefäße und in den Membranen von Makrophagen. An Stellen von Mediaverkalkung war eine hohe Aktivität dieses Enzyms nachweisbar.

Die saure Phosphatase, die normalerweise im Endothel und in den Muskelzellen der Media vorhanden ist, zeigt während der Entwicklung der Atheromatose eine deutliche Zunahme. Sie ist in vermehrter Menge im proliferierenden Endothel, das die Plaques bedeckt, und besonders in den Plaque-Makrophagen vorhanden.

Die unspezifische Esterase, die normalerweise in den Muskelzellen der Media und im Endothel nachweisbar ist, zeigt eine Zunahme im proliferierenden Endothel der atheromatösen Aorta, in den Plaque-Makrophagen und in den Zwischenzellen. In fibrösen Herden ist ihre Aktivität geringer. Im Gegensatz zur normalen Aorta lässt sich in einem atheromatösen Gefäß die Esterase auch mit Tween nachweisen, besonders in den Makrophagen.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass in der Aortenwand eine bedeutsame Stoffwechselaktivität besteht, besonders unter Umständen, die zu einer Anhäufung von Lipiden in der Gefäßwand führen.

Z. LODJA UND T. ZEMPLÉNYI, *J. Atheroscler. Res.*, 1 (1961) 101