

Über Maskierung des Blutfettes und der Blutlipide sowie über Verdauungslipämie beim Menschen.

(Nach gemeinsam mit Dr. H. Reinbach ausgeführten Untersuchungen.)

Von

Johannes Müller.

(Aus dem biochemischen Institut der Düsseldorfer Akademie für Medizin.)

(Der Redaktion zugegangen am 29. Juni 1913.)

Die Biochemie des Blutes, das wie ein Spiegel die Endeffekte aller anabolischen und katabolischen Prozesse aufnimmt, ist ohne Zweifel die gegebene Grundlage für alle Untersuchungen spezieller Organfunktionen. Leider sind unsere Kenntnisse auf diesem Gebiete immer noch sehr elementare und fragmentarische, selbst in Fragen, wo die analytischen Schwierigkeiten nicht mehr unüberwindlich sind. Von den Endprodukten und Zwischenprodukten des Stoffwechsels ganz abgesehen, befinden wir uns noch in den ersten Anfängen selbst gegenüber der qualitativen Chemie der Eiweißkörper, Kohlenhydrate, Fette und Lipide des Blutes, wievielmehr gegenüber ihrem quantitativen Verhalten unter variablen physiologischen und pathologischen Bedingungen.

Wie mir scheint, ist eine der dringendsten Aufgaben die Aufklärung der gegenseitigen Beeinflussung, welche die genannten Körperklassen im Blute aufeinander ausüben, mag diese Beeinflussung nun eine eigentlich chemische, oder eine physikalisch-chemische sein. Von diesem Standpunkte aus dürften die nachfolgenden Untersuchungen für die Physiologie wie die Pathologie nicht ohne Interesse sein.

Am 19. Januar 1912 wurde mir von der medizinischen Klinik der hiesigen Akademie eine größere Menge Aderlaßblut, pleuritische Exsudat und Harn zur Untersuchung übergeben. Das Material stammte von einem Fall von subakuter Nephritis,

die sich durch eine enorme Eiweißausscheidung (40—50 g täglich durch 4 Monate!) auszeichnete.¹⁾

Das aus dem Blutkuchen spontan ausgepreßte Serum war absolut undurchsichtig, sehr stark getrübt, geradezu an Milch erinnernd, opalisierend: es bot also durchaus das Bild einer hochgradigen Lipämie. Während aber in der Literatur für lipämisches Serum meist ein spontanes «Aufrahmen» des Fettes angegeben wird, gelang es in unserm Falle selbst durch stundenlanges Zentrifugieren bei 3000 Touren nicht, auch nur die geringste Entmischung herbeizuführen. Mikroskopisch konnte man auch bei Verwendung stärkster Systeme keine Fetttropfchen erkennen. Eine ultramikroskopische Untersuchung auf «Hämonkonien» (Neumann und Kreidl) wurde leider nicht ausgeführt. Sie würde vermutlich negativ ausgefallen sein. Mit Osmiumtetroxyd reagierte das Serum (im Gegensatz zu einem geprüften normalen Schweineserum) absolut nicht; ein theoretisch, wie wir sehen werden, sehr wichtiger Befund.

Als wir versuchten, mit Äther, bezw. Petroläther auszuschütteln, war die erzielte Klärung, auch nach Zusatz von Kalilauge, nicht nennenswert, und die Menge des so extrahierten «Fettes» betrug, wie die spätere Untersuchung zeigte, nur etwa 15% des tatsächlich vorhandenen Ätherextraktes.

Diese vorläufigen Ergebnisse machten den Fall chemisch derartig interessant, daß mir eine genauere Analyse wünschenswert erschien. Wir machten zwei parallele Analysen, die eine nach der von Shimidzu²⁾ modifizierten Methode von Kumagawa und Suto, die andere nach dem von F. Hoppe-Seyler³⁾ für die quantitative Analyse seröser Flüssigkeiten vorgeschlagenen Analysengang. Die erste Analyse mußte die höheren Fettsäuren und den unverseifbaren Anteil des Petrolätherextraktes (Cholesterin), die zweite den Gehalt an Proteinen, unlöslichen Salzen, in Alkohol löslichen Extraktivstoffen, Cholesterin, Le-

¹⁾ Einen klinischen Bericht über den Fall hat Herr Dr. Friedrich Weil in der Münchener med. W., 1912, Nr. 39 gegeben. Hier sind auch einige unserer chemischen Resultate bereits mitgeteilt.

²⁾ Biochem. Ztschr., Bd. 28 (1910).

³⁾ Hoppe-Seyler und Thierfelders Handbuch der physiologisch-chemischen Analyse. 8. Aufl., S. 662.

eithin (bezw. Phosphatiden) und Fett ergeben. Die Vergleichung beider Methoden bot natürlich auch rein analytisches Interesse.

Auf eine Beschreibung des Analysengangs kann verzichtet werden; es sei nur bemerkt, daß die nach Hoppe-Seyler verarbeitete Portion mit Essigsäure angesäuert einige Zeit bei 60° gehalten wurde. Um denjenigen Lesern, welchen die analytischen Details nicht gegenwärtig sind, die Übersicht zu erleichtern, füge ich den Analysen nach Hoppe-Seyler die in dem zitierten Kapitel seines Handbuchs angewendeten Buchstabenbezeichnungen bei.

I. Analyse nach Kumagawa-Suto.

Gesamtpetrolätherextrakt aus 25 ccm Serum .	0,7953 g
Unverseifbares (Cholesterin)	0,1708 „
Höhere Fettsäuren	0,6245 g

II. Quantitative Analyse des Serums nach Hoppe-Seyler.

In 25 ccm Serum wurden gefunden:

A (Hauptmenge der Proteine und in Wasser unlösliche Salze)	0,8902 g
B ₁ (Rest der Proteinstoffe)	0,0064 „
	0,8966 g
Glührückstand aus A und B ₁	0,0088 „
Gesamtproteine	0,8878 g
B ₂ (in Alkohol unlösliche Extraktivstoffe)	0,1537 „
Glührückstand aus B ₂	0,0746 „
B _{2a} (in Alkohol lösliche Extraktivstoffe)	0,0998 „
Glührückstand aus B _{2a}	0,0872 „
B _{3b} Ätherextrakt	0,9195 „
B _{3ba} Cholesterin	0,2092 „
B _{3bβ} Die letzte wässrige Lösung wurde nach Neumann verascht, die Phosphorsäure nach Neumann alkalimetrisch bestimmt.	
So wurden gefunden 15,15 mg P ₂ O ₅ = Lecithin	0,172 „
Demnach: Neutralfett	0,5383 „

Zur Bequemlichkeit sei der Gehalt an Fetten und Lipiden prozentisch zusammengestellt:

	% Gesamt- extrakt	% Neutral- fett	% Höhere Fettsäuren	% Chole- sterin	% Lecithin
I. Nach Kumagawa-Suto	3,18	—	2,5	0,683	—
II. „ Hoppe-Seyler	3,56	2,15	—	0,836	0,688

Ich lasse noch die in dem übrigen Material ausgeführten Analysen folgen, soweit sie für die physiologisch-chemische Beurteilung des Falles von Wert sind:

III. Untersuchung des pleuritischen Transsudats.

Dieses war 2 Tage vor dem Aderlaß durch Punktion gewonnen. Spez. Gew. 1005. Das Aussehen erinnerte an Seifenwasser, es mußte also auch hier ein erhöhter Gehalt an Fetten und Lipoiden vermutet werden. Bemerkenswert ist, daß eine offen im Laboratorium stehende Probe noch nach 14 Tagen nicht eine Spur von Fäulnis zeigte. Durch Ausschütteln mit Äther war auch hier keine Klärung zu erzielen, ebensowenig konnten mikroskopisch Fetttröpfchen nachgewiesen werden. Die Analyse nach Hoppe-Seyler (s. o.) ergab für 500 ccm angesäuertes und mit 1500 ccm Alkohol abs. versetztes Transsudat:

A (Proteine und unlösliche Salze) . . .	0,3823 g	
B ₁ (Rest der Proteinstoffe)	0,0118	›
Glührückstand aus A und B ₁ . . .	0,0971	›
Also Gesamtproteine	0,297	› = 0,059 ‰
B ₂ (in Alkohol unlösliche Extraktivstoffe)	4,208	›
Glührückstand aus B ₂	3,786	›
B _{3a} (in Alkohol lösliche Extraktivstoffe)	0,6457	›
Glührückstand aus B _{3a}	0,3478	›
B _{3b} Ätherextrakt	0,1178	› = 0,0235 ‰
Lecithin	0,0094	› = 0,0018 ‰

500 ccm des Transsudats nach Kumagawa-Suto analysiert ergaben:

Gesamtpetrolätherextrakt . . .	0,1386 g = 0,0277 ‰
Unverseifbares (Cholesterin) . . .	0,012 ‰ = 0,002 ‰
Höhere Fettsäuren	0,1266 ‰ = 0,0253 ‰

IVa. Untersuchung des Harnes vom 19. I. 12 (2 Tage nach Aderlaß, 4 Tage nach Pleurapunktion).

Gesamteiweiß (gewichtsanalytisch nach Scherer) . . .	4,47 ‰
Globulin nach Hofmeister und Pohl ¹⁾	1,46 ‰
Albumin (durch Subtraktion)	3,01 ‰

¹⁾ A. exp. Path. u. Ther., Bd. 20, 1886.

500 ccm dieses Harns wurden vielfach mit Äther extrahiert. Gesamtätherextrakt 0,1 g = 0,02%. Der Extrakt in Alkohol-Äther gelöst entfärbt rote Phenolphthaleinlösung und verbraucht zur Neutralisierung 0,4 ccm $n/10$ -NaOH.

IVb. Harn vom 29. I. 12 (1 Tag vor 2. Aderlaß und 2 Tage vor dem Tode).

Gesamteiweiß	2,89%
Globulin	1,43%
Albumin	1,46%

Die Relation Albumin: Globulin, der sogenannte Eiweißquotient, welcher nach Hammarsten zwischen 0,66 und 11,2 schwanken kann, hat sich also innerhalb 14 Tagen von 2,04 auf 1,02 erniedrigt. Obwohl, wie die Literatur lehrt, bislang alle Bemühungen vergeblich waren, Beziehungen zwischen dem Eiweißquotienten des Blutes und dem des Harnes aufzufinden, so will ich doch bemerken, daß in dem, am Tage vor dem Tode entnommenen, 2. Aderlaßserum der Quotient 0,27 war, während er normalerweise nach Hammarsten¹⁾ 1,5 beträgt; ein so niedriger Quotient ist meines Wissens bislang nicht bekannt gewesen.

V. 2. Aderlaßserum.

Dieses, eben schon erwähnte, kurz vor dem Tode entnommene Serum sah im Gegensatz zum ersten völlig normal aus. Spez. Gew. 1028. Gesamteiweiß (gewichtsanalytisch nach Scherer) 5,58%; Globulin 4,38%; Albumin 1,2%.

Gesamtätherextrakt	1,11%
Cholesterin	0,28%
Lecithin	0,176%

Wie die mitgeteilten Analysen zeigen, handelt es sich in unserm Falle neben einer Lipämie mittleren Grades um eine sehr starke Lipoidämie: es ist vielleicht die extremste bis jetzt beobachtete Steigerung des Lipoidgehalts im Serum, da der Anteil von Cholesterin und Lecithin am Gesamtätherextrakt 43% beträgt.

¹⁾ Erg. Physiologie, Bd. 1 (1902).

Auf die Zunahme der Lipoide bei diabetischer Lipämie haben wohl zuerst Klemperer und Ueber¹⁾ hingewiesen; vor ihnen hatte B. Fischer²⁾ in einer mit Bleibtreu ausgeführten chemischen Analyse eines lipämischen Leichenblutes (Diabetes) bereits wenigstens für das Cholesterin eine Steigerung nachgewiesen. Seitdem ist eine ziemlich große Literatur von Physiologen und Pathologen über den Gegenstand geschaffen worden, auf die an diesem Orte einzugehen nicht meine Absicht ist. Ich möchte nur einen Punkt kurz besprechen:

Für das Zustandekommen pathologischer Lipämien sind die verschiedenartigsten Erklärungen gegeben worden. B. Fischer (l. c.) nahm eine Störung der «Lipolyse» an. Da es diese nicht gibt, hat seine Hypothese nur historisches Interesse. Andere schuldigen eine Mobilisation des Depotfetts an; eine dritte Meinung, welche das Fett außer auf das Depotfett auch auf die Nahrung zurückführt, sieht das Wesentliche in einer Behinderung des Fettaustritts aus den Kapillaren. So sagt Magnus-Levy:³⁾ «Ohne eine Erschwerung des Fettaustritts aus den Kapillaren kommt die Erklärung nicht aus, sei es, daß man an veränderte Durchlässigkeit der Kapillarwand oder an verlangsamtes Eintreten der physikalisch-chemischen Veränderungen denkt, die das Fett behufs Durchtritt durch die Kapillarwand erfahren muß.» Klemperer und Ueber (l. c.) endlich schließen für die Diabeteslipämie aus der von ihnen konstatierten Lipoidämie auf vermehrten Zellerfall, wobei sie insbesondere auch an das an Lipoiden reiche Zentralnervensystem denken.

Soll man sich zwischen allen diesen Annahmen für eine entscheiden, so liegen die Verhältnisse bei der geschilderten nephritischen Lipoidämie relativ günstig. Das Depotfett können wir wohl sicher ausschließen, weil es keine nennenswerten Mengen von Lipoiden enthält. Auch die Nahrung kommt kaum in Frage. Unser Patient hat in den letzten 5 Monaten seines Lebens 5—7 kg Eiweiß ausgeschieden; er hat während dieser

¹⁾ Ztschr. f. klin. Med., Bd. 61, 1907.

²⁾ Virchows Archiv, Bd. 172, 1903.

³⁾ Hdbch. der Biochemie. Bd. 4, 1., S. 465.

Zeit so gut wie ausschließlich von Kuhmilch gelebt und zwar hat er davon während des letzten Vierteljahres durchschnittlich täglich einen Liter genossen. Die geringen in der Milch enthaltenen Mengen an Cholesterin und Phosphatiden würden, im Laufe von 3 Monaten im Blute aufgespeichert, vielleicht knapp die im Blute bestimmten Lipide decken. Allein es ist doch mehr als gezwungen, anzunehmen, daß die in den 100 l Milch enthaltenen rund 3,5—4 kg Fett so gut wie restlos die Kapillarwandungen passiert haben und in den Zellen verbrannt wurden — im Harn sind sie ja nicht ausgeschieden —, während gerade die Lipide absolut quantitativ im Blute zurückgehalten wurden. Warum soll die Kapillarwand gerade für einen Teil des Ätherextraktes undurchlässig sein? Ich meine, es liegt viel näher, hier ebenso, wie es Klemperer für die diabetische Lipoidämie getan hat, an den Zerfall von Zellen und die Herauslösung ihrer Bestandteile zu denken. Daß ein enormes Zellenmaterial eingeschmolzen worden sein muß, geht ja aus der Harnanalyse klar hervor; auf Fleisch umgerechnet hat der Kranke täglich 250 g seines Körperbestandes zersetzt! Sollte es ein Zufall sein, daß parallel mit der Abnahme des Harneiweißes in den letzten 8 Tagen von 4,5—5% auf 2,89% und weniger eine Abnahme des Fettes und der Lipide im Blute von 3,56% auf 1,1% einherging? Und daß gleichzeitig (von der Nahrung her) eine Ergänzung des Serumeiweißes von 3,55% auf 5,58% erfolgte?

Was aber der Beobachtung erst ihr volles Relief gibt, das ist die konstatierte fast völlige «Maskierung» des Blutfettes und der Blutlipide. Man ist ja heute geneigt, eine derartige Erscheinung, wie die Unmöglichkeit, das Fett mit Äther aus dem Serum zu extrahieren, physikalisch-chemisch bzw. kolloid-chemisch zu «erklären». Ohne die heuristische Berechtigung einer derartigen Annahme zu bestreiten, möchte ich doch sagen, daß bei dem heutigen revolutionären Zustand der Strukturchemie — ich erinnere nur an die Arbeiten von Nef und von Werner — die Existenz von wahren Additionsverbindungen zwischen Proteinen und Fett, bzw. Lipiden mindestens mit gleicher Wahrscheinlichkeit vermutet werden kann.

In dieser letzteren Beziehung lege ich ganz besonderes Gewicht auf das Ausbleiben einer Reaktion mit Osmiumtetroxyd.¹⁾ Es ist so gut wie sicher, daß die Ölsäure oder allgemeiner die Substanzen mit mehrfacher Bindung es sind, welche mit dem Osmiumtetroxyd reagieren; unter Oxydation an den beiden doppelt gebundenen C-Atomen muß z. B. aus der Oleinsäure eine Dioxystearinsäure entstehen. Wenn nun diese Reaktion nicht eintritt, so liegt es — denke ich — nahe, daß eben die Doppelbindung nicht mehr existiert, weil an ihrer Stelle die Verbindung mit dem Eiweiß eingetreten ist. Wenn man sich erinnert, wie leicht ungesättigte Körper besonders Amine addieren, so dürfte die — übrigens ja experimentell angreifbare — Annahme von in der Zelle präformierten wahren Additionsverbindungen doch nicht so unwahrscheinlich erscheinen, wie man nach neueren Darstellungen glauben könnte.

Nicht unmöglich ist es, daß daneben ein Teil des Nahrungsmaterials und zwar derjenige Fett- bzw. Lipoidteil, welcher nicht durch den ductus thoracicus, sondern direkt aus dem Darm ins Blut gelangt ist, innerhalb der Blutbahn eine Maskierung erfahren hat. Ich verweise in dieser Beziehung auf die Arbeiten von Mansfeld²⁾ und G. Rossi³⁾.

Für einen Teil der Lipoidvermehrung kommt übrigens eine von mir gefundene neue Erklärung in Betracht, welche ich weiter unten bei der Darstellung der Versuche über menschliche Verdauungslipämie einfügen will.

Natürlich bleiben der Rätsel in jedem Falle genug: Warum hat das (freie, ungebundene?) «Fett» der Nahrung den Weg in die Zellen gefunden, das gebundene nicht? Warum passieren die angenommenen Additionsverbindungen die Kapillaren nur in der Richtung ins Blut? Warum nimmt gegen das Ende

¹⁾ Die Sache ist natürlich für die morphologische Untersuchung sehr wichtig. Es kann z. B. durch Färbung möglicherweise Fett infolge der Spaltung der Additionsverbindung durch Alkohol oder dergleichen nachgewiesen werden, wo am gleichen zart behandelten Objekt keines nachweisbar ist.

²⁾ Pflügers Archiv, Bd. 129 (1909).

³⁾ Arch. di Fisiol., 1909.

gerade derjenige Eiweißportion, die wir unter dem Sammelnamen Globulin zusammenfassen, im Serum so erheblich zu?

Auf die an sich sehr interessanten Untersuchungsergebnisse des pleuritischen Transsudates gehe ich nicht näher ein. Es charakterisiert sich als ein «pseudochylöser» Erguß; die Literatur hierüber findet man bei Gerhartz.¹⁾ Auch hier nehme ich als Ursache der Trübung eine Lipoid-Eiweißverbindung an.

Über Verdauungslipämie beim Menschen.

Unsere Kenntnisse sowohl des «normalen» Fett- und Lipidgehalts des Blutes wie insbesondere der Verdauungslipämie sind schon bei den Tieren, noch mehr beim Menschen in qualitativer wie quantitativer Beziehung mehr als unbefriedigend. Magnus-Levy²⁾ sagt darüber: «Im ganzen liegen nur spärliche Untersuchungen vor. Bei Hunden ist nach W. Connstein und H. Michaelis der Fettgehalt niedrig und ziemlich konstant (0,1—0,2 % Ausätherung im Soxhlet ohne Säure und Alkoholbehandlung); 0,12—0,27 % gibt M. Engelhardt für den Menschen an (Ausätherung des mit Säure zerkochten Blutes). Bönningers sehr viel höhere Werte (0,75—0,85 %) sind durch Alkoholvorbehandlung des Blutes erhalten und enthalten wahrscheinlich nicht nur die gesamten Lipoide, sondern daneben noch andere Stoffe. Ausführliche vergleichende und exakte Untersuchungen mit verschiedenen Methoden und exakte Untersuchungen der mit ihnen zu erhaltenden Extrakte fehlen noch. Zukünftige Untersuchungen werden in erster Reihe den Gehalt an echten Fetten durch Bestimmen der hohen Fettsäuren festzustellen haben.»

Bei dieser Sachlage dürften die folgenden Untersuchungen, zumal sie an dem für den Physiologen immerhin nicht leicht zugänglichen Versuchsobjekt «Mensch» gewonnen sind, auch abgesehen von der oben angekündigten neuen Beobachtung, wohl auf einiges Interesse Anspruch haben.

Dem Direktor unserer mediz. Klinik, Herrn Prof. A. Hoff-

¹⁾ Handbuch der Biochemie, Bd. 2, 2., S. 160.

²⁾ Hdbch. d. Bioch., Bd. 4, 1., S. 439.

mann, bin ich für die Überlassung des Materials, Herrn Dr. Weil für seine Beschaffung zu lebhaftem Danke verpflichtet.

Für die Feststellung des «Normalgehaltes» an Fett und Lipoiden wurde das Blut den nüchternen Versuchspersonen morgens gegen 8 Uhr, etwa 13 Stunden nach der letzten Mahlzeit entnommen. In den Versuchen über Verdauungslipämie erhielten die Personen morgens ein sehr fettreiches Frühstück, die Zeit der Blutentnahme variierte zwischen 5 und 10¹/₂ Stunden nach der Mahlzeit. Das durch Aderlaß entnommene Blut wurde durch Schütteln mit Glasperlen defibriniert und sofort zentrifugiert. Das abgehobene Serum diente zur Hauptanalyse. Die Blutkörperchen wurden mehrmals mit hypertotonischer NaCl-Lösung gewaschen und zentrifugiert und (mit Ausnahme von Versuch I) analysiert.

Die angewandten analytischen Methoden waren die gleichen wie bei der vorhergehenden Untersuchung. In allen Fällen wurde nach dem modifizierten Verfahren von Kumagawa-Suto die Menge der höheren Fettsäuren und das Unverseifbare (Cholesterin) bestimmt. In den Versuchen an nüchternen Menschen kam außerdem der erwähnte Analysengang nach Hoppe-Seyler zur Anwendung, was interessante methodologische Vergleiche ermöglichte. Fast stets wurde Gesamteiweiß, Globulin und durch Differenz Albumin des Serums bestimmt. Obwohl diese Analysen mit der Verdauungslipämie zunächst nichts zu tun haben, führe ich sie an, weil wir eben keinen Überfluß an solchen Bestimmungen in der Literatur haben.

Versuch I. An leichter akuter Polyarthritiden erkrankter Mann; während der Nacht hat er Salicylsäure bekommen, seit 13 Stunden keine Nahrungsaufnahme.

a) Fettsäurebestimmung nach Kumagawa: Gesamtpetrolätherextrakt 0,643% (0,2566 g aus 40 ccm Serum); Cholesterin 0,0698 g = 0,175%.
Höhere Fettsäuren = 0,468%.

b) Quantitative Analyse nach Hoppe-Seyler: Verarbeitet 12 ccm Serum.
Darin:

A (Proteine und im Wasser unlösliche Salze)	1,022 g
B ₁ (Rest der Proteine)	0,0032 g
Glührückstand aus A und B ₁	0,0056 g
Gesamtprotein	1,0196 g = 8,50%

B _{3a} (in Alkohol lösliche Extraktivstoffe	0,0599 g	
Glührückstand aus B _{3a}	0,0409	
B _{3b} Gesamtätherextrakt	0,0896	= 0,746%
B _{3ba} Cholesterin	0,0233	= 0,194%
c) Gesamteiweiß des Serums gewichtsanalytisch nach Scherer .	8,65%	
Globulin nach Hofmeister-Pohl	4,79%	
Albumin (Differenz)	3,86%	

Versuch II. Mann von 73 Jahren, Bronchiectasie, fieberfrei. Nüchtern seit 14 Stunden.

a) Fettsäurebestimmung nach Kumagawa: In 25 ccm Serum Gesamt- petrolätherextrakt 0,1212 g = 0,485%. Cholesterin 0,0266 g = 0,106%.		
b) Quantitative Analyse nach Hoppe-Seyler (10 ccm Serum):		
A (Proteine und in Wasser unlösliche Salze)	0,7953 g	
B ₁ (Rest der Proteine)	0,0027	
Glührückstand aus A und B ₁	0,0026	
Gesamtproteine	0,7954 g = 7,95%	
B ₂ (in Alkohol unlösliche Extraktivstoffe)	0,0365	
Glührückstand aus B ₂	0,0269	
B _{3a} (in Alkohol lösliche Extraktivstoffe)	0,0575	
Glührückstand aus B _{3a}	0,0426	
B _{3b} Gesamtätherextrakt	0,069	= 0,69%
Cholesterin	0,0162	= 0,16%
c) Gesamtserumeiweiß nach Scherer	8,04%	
Globulin	3,96%	
Albumin	4,08%	

d) Die aus 110 ccm Blut abzentrifugierten und gewaschenen Blutkörperchen ergaben nach Kumagawa:
Gesamtpetrolätherextrakt 0,1784 g. Cholesterin 0,0784 g Höhere Fettsäuren 0,1 g.

Versuch III. N.N. Mann, 30 Jahre, gesund, seit 12 Stunden nüchtern.

a) Bestimmung des Fettsäuren nach Kumagawa in 40 ccm Serum: Gesamt- petrolätherextrakt 0,1778 g = 0,441%. Cholesterin 0,0634 g = 0,158%. Höhere Fettsäuren = 0,1144 g = 0,286%.		
b) Quantitative Analyse von 10 ccm Serum nach Hoppe-Seyler: A + B ₁		
Gesamtprotein	0,803 g = 8,03%	
B ₂ (im Alkohol unlösliche Extraktivstoffe).	0,045 g	
Glührückstand aus B ₂	0,0367	
B _{3a} (in Alkohol lösliche Extraktivstoffe)	0,0525	
B _{3b} Gesamtätherextrakt	0,0532	= 0,532%
Cholesterin	0,0109	= 0,109%

c) Gesamteiweiß nach Scherer	8,348%
Globulin	5,430%
Albumin	2,918%

d) Die aus 140 ccm Blut abzentrifugierten und gewaschenen Blutkörperchen ergaben nach Kumagawa: Gesamtpetrolätherextrakt 0,2215 g. Cholesterin 0,1174 g. Höhere Fettsäuren 0,1041 g.

Versuch IV. Mann. Aorteninsuffizienz. Nahm 8 Uhr morgens: 100 g Butter, 300 g Milch, dazu Brot nach Belieben. Aderlaß $5\frac{3}{4}$ Stunden nach dieser Mahlzeit.

a) Bestimmung der höheren Fettsäuren nach Kumagawa in 20 ccm Serum: Gesamtpetrolätherextrakt 0,1459 g = 0,729%. Cholesterin 0,0502 g = 0,251%. Höhere Fettsäuren 0,0957 g = 0,478%.

b) Gesamtserumeiweiß nach Scherer	9,5%
Globulin	3,45%
Albumin	6,05%

c) Die aus 70 ccm abzentrifugierten und gewaschenen Blutkörperchen lieferten nach Kumagawa: Gesamtpetrolätherextrakt: 0,1296 g. Cholesterin 0,0512 g. Höhere Fettsäuren 0,0784 g.

Versuch V. Mann. Leichte chronische Nephritis. Nimmt morgens dieselbe Fettmenge wie in Versuch IV. $8\frac{1}{2}$ Stunden danach Aderlaß.

a) Bestimmung der höheren Fettsäuren in 35 ccm Serum nach Kumagawa:

Gesamtpetrolätherextrakt	0,3984 g = 1,14%
Cholesterin	0,1373 g = 0,39%
Höhere Fettsäuren	0,2611 g = 0,75%

b) Gesamtserumeiweiß nach Scherer	8,22%
Globulin	2,87%
Albumin	5,35%

c) Die wie oben behandelten Blutkörperchen aus 125 ccm Blut liefern nach Kumagawa:

Gesamtpetrolätherextrakt	0,0859 g
Cholesterin	0,0416 g
Höhere Fettsäuren	0,0443 g

Versuch VI. Mann. Leichte chronische Nephritis. Nimmt morgens 7 Uhr dieselbe Fettmenge wie in Versuch IV und V. Aderlaß 5 Uhr 15 p. m. ($10\frac{1}{4}$ Stunden nach Fettaufnahme).

a) Bestimmung der höheren Fettsäuren nach Kumagawa in 40 ccm Serum:

Gesamtpetrolätherextrakt	0,3536 g = 0,884%
Cholesterin	0,1403 g = 0,35%
Höhere Fettsäuren	0,2133 g = 0,534%

b) Gesamtserumeiweiß nach Scherer	7,22%
Globulin	4,52%
Albumin	2,70%
c) Die Blutkörperchen aus 153 ccm Blut ergeben nach Kumagawa:	
Gesamtpetrolätherextrakt	0,099 g
Cholesterin	0,0438 g
Höhere Fettsäuren	0,0552 g

Versuch VII. Mann. Unfallneurose, sonst gesund. Zur Zeit der Blutentnahme seit 12 Stunden nüchtern.

a) Bestimmung der Fettsäuren im Serum aus 85 ccm Blut. (In diesem und dem nächsten Versuch war des besseren Auswaschens wegen das Blut von vorneherein nach dem Defibrinieren mit NaCl-Lösung versetzt worden. Der relative Gehalt an Serum ist hier also nicht bekannt.)

Gesamtpetrolätherextrakt	0,3358 g
Cholesterin	0,1196 g
Fettsäuren	0,2162 g

b) Die Blutkörperchen dieser 85 ccm Blut liefern nach Kumagawa:

Gesamtpetrolätherextrakt	0,2398 g
Cholesterin	0,0984 g
Höhere Fettsäuren	0,1414 g

Versuch VIII. Mann. Rekonvalescent von akutem Gelenkrheumatismus. Das Versuchsindividuum sollte morgens das oben angeführte Frühstück genießen. Es wurde jedoch versehentlich das gewöhnliche Frühstück (Brot und nur etwa 10 g Butter) gereicht. Der Mann war also bei der Blutentnahme (nach 8 Stunden) praktisch nüchtern.

a) Fettsäurebestimmung im Serum aus 100 ccm Blut (siehe Versuch VII):

Gesamtpetrolätherextrakt	0,3110 g
Cholesterin	0,1056 g
Höhere Fettsäuren	0,2054 g

b) Desgleichen in den aus diesen 100 ccm quantitativ abzentrifugierten und gewaschenen Blutkörperchen:

Gesamtpetrolätherextrakt	0,2362 g
Cholesterin	0,0925 g
Höhere Fettsäuren	0,1437 g

Ich will gleich das meines Erachtens weitaus wichtigste Ergebnis der vorstehenden Versuche vorwegnehmen, indem ich tabellarisch zusammenstelle den Gehalt der in 100 ccm Blut enthaltenen Blutkörperchen an Gesamtpetrolätherextrakt, Chole-

sterin und höheren Fettsäuren und den Prozentgehalt des entsprechenden Serums an denselben Stoffen. Die Resultate von Versuch VII und VIII sind prozentisch für das Serum nicht genau anzugeben, weil hier, wie oben gesagt, nur der absolute Gehalt des verdünnten Serums bestimmt wurde. Die prozentischen Werte für Serum VII und VIII sind also unter der willkürlichen Annahme von 33% Blutkörperchen im Blute berechnet. An den gezogenen Schlußfolgerungen ändert sich aber nichts, selbst wenn man auf 50% Blutkörperchen umrechnen würde. Alle Zahlen beziehen sich auf die Analysen nach Kumagawa. Versuch I scheidet aus, weil hier die Körperchen nicht analysiert sind.

Nr.	Die in 100 ccm Blut enthaltenen Körperchen enthalten in g			Das entsprechende Serum enthält in %		
	Gesamt-petroläther-extrakt	Cholesterin	Höhere Fettsäuren	Gesamt-petroläther-extrakt	Cholesterin	Höhere Fettsäuren
II	0,162	0,076	0,086	0,485	0,106	0,379
III	0,158	0,083	0,075	0,444	0,15	0,294
VII	0,282	0,115	0,167	0,57	0,20	0,37
VIII	0,236	0,0925	0,1435	0,43	0,15	0,28
IV	0,185	0,073	0,092	0,73	0,25	0,48
V	0,076	0,033	0,043	1,14	0,40	0,74
VI	0,065	0,028	0,037	0,884	0,35	0,534

Ein Blick auf die Tabelle zeigt, daß der Gehalt an Fettsäuren, besonders aber an Cholesterin der Blutkörperchen umgekehrt proportional den entsprechenden Werten des Serums ist!

Rechnet man aus den vier «Nüchtern-Versuchen» und ebenso aus den drei Fällen von Verdauungslipämie das Mittel vom Cholesteringehalt der Körperchen in Milligrammen und des Serums an Prozenten Petrolätherextrakt, so erhält man:

	Körperchen mg	Serum %
Normalwert	91	0,482
Lipämie	44	0,918

Wenn der Cholesteringehalt der Körperchen um etwas mehr als die Hälfte abnimmt, wächst der Lipoidgehalt des Serums nahe auf das Doppelte!

Die gezogene Schlußfolgerung ist, abgesehen von der wünschenswerten Vermehrung der Versuche, deshalb noch nicht streng zwingend, weil die absolute Menge der in 100 ccm Blut enthaltenen Körperchen nicht genau bekannt ist. Das muß natürlich nachgeholt werden. Aber ich möchte doch dazu bemerken, daß die Unterschiede in der Blutkörperchenzahl nur dann eine Rolle spielen könnten, wenn die Lipämieversuche zufällig an Personen angestellt wären, welche nur $\frac{1}{4}$ der Blutkörperchenmenge von I, II, III, VII und VIII besitzen. Eine solche höchstgradige Anämie wäre sicher nicht unbemerkt geblieben.

Jedenfalls ist hiermit ein Problem angeschnitten, welches, obwohl es von größter Bedeutung ist, bislang gar nicht bearbeitet wurde, nämlich die Verteilung des Fettes und der Lipoide auf Körperchen und Plasma. Lediglich J. Munk und H. Friedenthal¹⁾ haben in einer kurzen Mitteilung auf diese Frage Rücksicht genommen. Sie fanden, daß die Körperchen während der Verdauung mehr Fett enthalten als das Plasma. Die kurze Mitteilung über die vor 12 Jahren wohl nicht mit einer — vom heutigen Standpunkte aus beurteilt — einwandfreien Methodik angestellten Versuche gestattet keine Experimentalkritik. A priori wäre ja das Resultat von Munk und Friedenthal auf Grund der Lipoidtheorie der Zellpermeabilität plausibel. Um so wichtiger würde es sein, wenn fortgesetzte Versuche meine Befunde bestätigen.

Ohne auf die mögliche Tragweite des Resultats im übrigen hier einzugehen, will ich nur seine wahrscheinliche Bedeutung für die pathologische Lipämie hervorheben. Es könnte nämlich sein, daß die Herkunft wenigstens eines Teiles der bei Lipoidämie im Plasma gefundenen Lipoide einfach auf die Erythrocyten zurückgeführt werden muß.

¹⁾ Zentralbl. Physiol., Bd. 15 (1901).