Experimentelle Studien über intravenöse Fettinfusion unter besonderer Berücksichtigung parenteraler Ernährung.

II. Mitteilung.

Blutbild- und Blutdruckschwankung nach Fettinfusion.

Von

Dr. Toshiharu Nomura.

(野村利治)

(Aus der medizinischen Klinik von Prof. S. Yamakawa,
an der Universität zu Sendai.)

1. Einleitung.

Die Reaktion des Organismus auf intravenös eingeführte blutfremde Substanzen ist je nach der chemischen und pharmakologischen Natur letzterer verschieden stark ausgeprägt. Die Infusion einer weniger schädlichen Substanz ruft natürlich geringfügige Reaktionen hervor. Nach den Erfahrungen in dieser Klinik, wo schon Hunderte von Kranken mit der bei uns neu hergestellten Fettkörperemulsion „Yanol“ behandelt worden sind, traten selbst nach intravenöser Infusion von 200 ccm solcher Emulsion kaum nachweisbare Nebenerscheinungen ein, wie z. B. Schüttelfrost und hohe Temperatursteigerung, die bei Infusion hypertonischer Traubenzuckerlösungen manchmal auftreten sollen. Unter den verschiedenen Körperreaktionen scheinen indessen Blutbild und Blutdruck recht empfindlich zu sein, da diese auch selbst bei leisesten Eingriffen eine Schwankung erleiden können. Unten werden die Ergebnisse der mit „Yanol“ daraufhin angestellten Tierversuche mitgeteilt.

2 Blutbild nach Fettinfusion.

Die Frage des Leukozytenbildes nach Fettinfusion ist übrigens insofern von Interesse, als sich vor kurzem darüber zwischen Bergel¹⁾ und Okuneff²⁾ eine lebhafte Diskussion erhoben hat, die trotz wiederholter Bemerkungen und Erwiderungen schliesslich zu keiner Einigung geführt hat.

Tabelle I.
Blutbild nach intravenöser Infusion von Fettemulsion „Yanol“

Zeit n. Injekt.	Blutkörper- volumen (%)	Hb (%)	Zahl der Roten (Mill.)	Zahl der Weißen	Pseudoeosino- philen (Abs.) (%)	Lymphozyten (Abs.) (%)	Monozyten (Abs.) (%)	Eosinophilen (Abs.) (%)	Mastzellen (Abs.) (%)
Kaninchen Nr. 1. 1590 g. „Yanol“ 10 ccm pro kg.	Anfangs	43	6,55	8200	3485 42,5	3969 48,4	558 6,8	98 1,2	90 1,1
	5 Min.	42	6,91	8200	4338 52,9	3264 39,8	385 4,7	172 2,1	41 0,5
	30 "	43	6,45	8260	2435 38,9	3456 55,2	69 1,1	88 1,4	213 3,4
	1 Std.	42	6,01	10600	7091 66,9	3031 28,6	127 1,2	127 1,2	123 2,1
	2 "	43	5,85	14800	12877 87,9	2057 13,7	636 4,3	281 1,9	148 1,0
	3 "	45	6,40	16000	10160 63,5	4624 28,9	640 4,0	160 1,0	416 2,6
	5 "	45	6,05	11000	6171 56,1	3872 35,2	638 5,8	132 1,2	187 1,7
	24 "	44	6,90	12100	5869 48,5	5433 44,9	690 5,7	—	109 0,9
	2 Tagen	44	6,23	12800	4442 34,7	7693 60,1	550 4,3	51 0,4	64 0,5
	3 "	43	6,30	17700	4142 23,4	11947 67,5	1363 7,7	124 0,7	124 0,7
	4 "	46	6,55	14300	3561 24,9	9653 67,5	658 4,6	215 1,5	215 1,5
	5 "	45	6,58	13300	4575 34,4	7528 56,6	559 4,2	146 1,1	492 3,7
	6 "	45	6,73	15100	4953 32,8	9000 59,6	740 4,9	45 0,3	362 2,4
	7 "	43	6,26	10540	4458 42,3	5112 48,5	443 4,2	190 1,8	190 3,2
Kaninchen Nr. 2. 1925 g. „Yanol“ 5 ccm pro kg.	Anfangs	45	6,33	8600	4205 48,9	3999 46,5	163 1,9	69 0,8	163 1,9
	5 Min.	46	6,95	4800	1670 34,8	2885 60,1	343 0,9	43 0,9	158 3,3
	30 "	45	6,80	5900	3440 58,3	2177 36,9	82 1,4	82 1,4	118 2,0
	1 Std.	42	6,55	13700	12357 90,2	1164 8,5	—	110 0,8	69 0,5
	2 "	43	6,49	28300	26064 92,1	1896 6,7	85 0,3	170 0,6	85 0,5
	3 "	42	6,27	25600	23936 93,5	1229 4,8	26 0,1	26 0,1	384 1,5
	5 "	42	6,10	18600	12406 66,7	4799 25,8	465 2,5	149 0,8	781 4,2
	24 "	41	6,85	18140	10594 58,4	6149 33,9	762 4,2	127 0,7	508 2,8
	2 Tagen	41	6,10	15800	7473 45,5	7189 45,5	205 1,3	190 1,2	781 4,7
	3 "	42	6,61	12400	3869 31,2	7924 63,9	211 1,7	186 1,5	211 1,7
	4 "	45	6,85	12300	3678 29,9	7478 60,8	344 2,8	49 0,4	750 6,1
	5 "	45	6,65	14400	3859 26,8	9936 69,0	360 2,5	86 0,6	158 1,1
	6 "	45	7,01	13000	5005 38,5	7579 58,3	195 1,5	91 0,7	130 1,0
	7 "	42	7,20	7300	2752 37,7	3679 50,4	248 3,4	124 1,7	350 4,8

Kaninehen Nr. 3. 2425 g. "Yanol" 5 cem pro kg.	Anfangs	45	70	6,86	9040	4393	48,6	4176	46,2	118	1,3	163	1,8	190	21
		46	70	6,71	13400	9058	67,6	3642	27,4	322	2,4	80	0,6	288	20
30	5 Min.	48	70	6,90	7700	5867	76,2	1671	21,7	62	0,8	31	0,4	69	0,9
47	1 Std.	47	70	7,15	8440	4321	51,2	3933	46,6	68	0,8	—	—	118	1,4
2	"	45	70	7,02	13340	11232	84,2	1441	10,8	213	1,6	—	—	454	3,4
3	"	44	65	6,43	17400	13204	75,9	3463	19,9	452	2,6	52	0,3	226	1,3
5	"	44	66	6,58	11000	3872	35,2	6237	56,7	297	2,7	286	2,6	308	2,8
24	2 Tagen	44	65	6,40	10600	3498	33,0	6604	62,3	191	1,8	74	0,7	74	0,7
3	"	45	65	6,38	12600	3049	24,2	8984	71,3	265	2,1	126	1,0	176	1,4
3	"	43	60	5,86	9600	1450	15,1	7920	82,5	96	1,0	67	0,7	67	0,7
4	"	45	65	6,18	8940	1627	18,2	6802	77,2	179	2,0	80	1,9	152	1,7
5	"	42	65	6,05	8300	2274	68,2	5661	68,2	183	2,2	83	1,0	183	2,2
6	"	43	65	6,03	9800	3146	32,1	6125	62,5	255	2,6	78	0,8	196	2,0
7	"	42	65	6,43	8250	3383	41,0	4653	56,4	132	1,6	74	0,9	91	1,1

Bergel behauptete schon früh, dass auf fetthaltige Antigene Lymphozyten als Antikörper reagieren, ebenso wie auf eiweisshaltige Antigene mehrkernige Formen. Diesen allgemeinen Schluss begründete er mit seiner Beobachtung, dass im Peritonealexsudat der Versuchstiere, die vorher Lezithin und Mandelöl in die Bauchhöhle erhalten hatten, in den ersten Stunden hauptsächlich mehrkernige Zellarten neben spärlichen Lymphozyten auftraten, später aber dieses Verhältnis gerade umgekehrt war, sodass 20 Stunden nach Fetteinspritzung die Lymphozyten dominierten, die die Fettröpfchen lebhaft phagozytierten. Okuneff untersuchte später das Blutbild nach intravenöser Infusion vieler Lipoidmaterialien und kam, entgegen der Bergelschen Auffassung, zum Schluss, dass die eingespritzten Fettkörper am meisten die mehrkernigen Formen in Tätigkeit versetzen. In seiner späteren Publikation gab Okuneff²⁾ freilich zu, dass er auch nachträgliche Lymphozytose im Anschluss an vorangehende Polynukleose beobachtet habe, er betrachtete diese jedoch als ganz unwesentlich, wenigstens garnicht als „spezifisch“ im Sinne Bergels. Da sich die Bergelsche Untersuchung nicht auf die Infusion in die Blutbahn erstreckt hatte und anderseits die Menge der von Okuneff zur Untersuchung gebrauchten Lipide verhältnismässig klein (0,01–0,1 g pro kg) gewesen, so gab ich in diesem Versuch reichliche Menge der fein zerstäubten Fett-emulsion „Yanol“ den Versuchstieren intravenös, um zugleich über diese Streitfrage Aufschluss zu bekommen. Betreffs

der übrigen, meist russisch geschriebenen Literatur, die mir nicht zugänglich ist, verweise ich auf Okuneff.

Kaninchen, die seit 24 Stunden gehungert hatten, wurde die Fettemulsion „Yanol“ im Verhältnis von 5 ccm pro kg in die Ohrvene injiziert und danach in verschiedenen, anfangs kürzeren, später aber längeren Zeitabständen Blutuntersuchung vorgenommen. Die ganze Versuchsdauer erstreckte sich auf eine Woche. Die Bestimmung des Hämoglobingehalts geschah nach Sahli, die allgemeine Zählung der Blutzellen auf gewöhnliche Weise durch die Thoma-Zeissche Zählkammer. Die Aufstrichpräparate wurden nach kombinierter May-Giemascher Färbung gefärbt, und aus dem gefundenen prozentualen Verhältnis wurde die absolute Zahl der einzelnen Zellformen entsprechend berechnet.

Die Resultate der drei angeführten einschlägigen Versuche stimmen in charakteristischen Zügen miteinander überein. Das Gemeinsame aus diesen Ergebnissen ist Folgendes:

Das Volum, die Zahl und der Hämoglobingehalt der roten Blutzellen erleiden durch Fettinfusion fast keine Veränderung. Einer ausgesprochenen Schwankung unterliegt nur die absolute Zahl der weissen Blutzellen, vor allem der Pseudoeosinophilen und der Lymphozyten. Die übrigen Formen der Leukozyten weisen auch ziemlich regellose Schwankungen auf.

Der Übersicht halber wurde hier aus dem Ergebnis des zweiten Versuchs die absolute Zahl der Gesamtleukozyten, Pseudoeosinophilen und Lymphozyten als Ordinate und der zeitliche Verlauf als Abszisse einer Figur skizziert. Betrachtet man zuerst die Kurve der Gesamtleukozyten, so zeigt sie kurze Zeit nach Fettinfusion leichte Senkung, die aber nach etwa

30 Minuten rasch wieder verschwindet. Auf diese sog. negative Phase folgt die steile Steigerung der Leukozytenzahl, die beim zweiten Versuch besonders ausgeprägt, aber auch bei den zwei anderen Versuchen mehr oder minder deutlich hervortritt. Diese Leukozytenvermehrung erreicht gegen 2–3 Stunden nach Fetteinspritzung ihr Maximum, um dann wieder rasch nachzulassen, wobei aber die Leukozytenzahl noch einige Tage lang immer in mässiger Höhe bleibt und nach einigen Remissionen schliesslich langsam zur Norm zurückkehrt. Wir betrachten nun die Kurven der einzelnen Zellformen. Die pseudoeosinophilen Zellen weisen ebenfalls in den ersten Stunden nach kurzdauernder Verminderung deutliche Vermehrung auf; diese Zellart nimmt aber meistens schon 5 Stunden nach Fettinfusion sehr ab, und auch in der Minderzahl der Fälle, wenn die Zellvermehrung noch länger fortbesteht, ist sie gewöhnlich nicht so bedeutend. Ganz anders steht es mit den Lymphozyten. Diese Zellart zeigt in den ersten Stunden, wo die andere deutliche Vermehrung aufweist, beständig leichte Verminderung, nimmt aber dann allmählich zu und bleibt während einiger Tage im Vergleich zur Normalzahl mässig vermehrt, d. h. ums 2–3 fache.

Vergleicht man zuletzt die drei genannten Kurven miteinander, so bemerkt man, dass der steile Gipfel der Gesamtleukozytenkurve in den ersten Stunden hauptsächlich die Schwankung der Pseudoeosinophilen wieder-

Tabelle II.

Blutbilder nach intravenöser Infusion einer Lebertranemulsion,
resp. einer Protalbinsiäurelösung.

Kaninchen Nr. 4. 1780 g.					Kaninchen Nr. 5. 1668 g.				
	Zeit n. Injek.	Zahl der Weissen	Zahl der polynucle- ären Zellen (Abs.)	Zahl der Lympho- zyten (Abs.)		Zeit n. Injek.	Zahl der Weissen	Zahl der polynucle- ären Zellen (Abs.)	Zahl der Lympho- zyten (Abs.)
Lebertranemulsion 10 cem pro kg.	Anfangs	8300	3560	4324	Anfangs	8250	3432	4735	
	5 Min.	3800	912	2724	5 Min.	5600	1661	3813	
	30 "	5750	1995	3657	30 "	10400	5522	4669	
	1 Std.	8250	3514	4521	1 Std.	19200	12672	6508	
	2 "	14200	8804	3459	2 "	20750	16413	4202	
	3 "	22000	18722	3234	3 "	17900	15089	2523	
	5 "	29000	25752	2436	5 "	28000	25004	2688	
	10 "	12000	9992	1720	10 "	24450	20770	3117	
	24 "	15950	12522	3300	24 "	20600	17128	2925	
	2 Tagen	9800	5478	3939	2 Tagen	11700	8265	3201	
	3 "	12400	4774	4030	3 "	13900	9910	2682	
	4 "	7050	3073	3405	4 "	13800	8418	4140	
	5 "	—	—	—	5 "	8700	3506	4706	

Kaninchen Nr. 6. 1572 g.					Kaninchen Nr. 7. 2280 g.				
	Zeit n. Injek.	Zahl der Weissen	Zahl der polynucle- ären Zellen (Abs.)	Zahl der Lympho- zyten (Abs.)		Zeit n. Injek.	Zahl der Weissen	Zahl der polynucle- ären Zellen (Abs.)	Zahl der Lympho- zyten (Abs.)
2%ige Protalbinsäure 3 ccm pro kg.	Anfangs	8700	4080	4445	Anfangs		9300	3375	5403
	5 Min.	4700	1767	2233	5 Min.		4750	1719	2835
	30 "	9740	5415	3681	30 "		13150	5830	3285
	1 Std.	9800	6086	3488	1 "		10070	6505	3524
	2 "	15500	13190	2247	2 "		16200	12765	3402
	3 "	26600	22535	3320	3 "		21100	18209	2342
	5 "	35100	30149	4353	5 "		21050	18766	3009
	10 "	26540	21833	4148	10 "		16250	13178	2957
	24 "	17850	12638	4497	24 "		12750	7424	4726
	2 Tagen	7950	4518	3068	2 Tagen		9500	3726	5479
	3 "	—	—	—	3 "		7800	2074	5467

spiegelt und die träge Hyperleukozytose an den späteren Beobachtungstagen hauptsächlich von Lymphozyten beeinflusst wird. Diese ganz charakteristische Verschiebung des Blutbilds nach Fettinfusion deckt sich gut mit der Beobachtung von Okuneff und vielleicht auch mit der von Bergel im Peritonealexsudat gefundenen Erscheinung. Okuneff und Bergel machten also wesentlich die gleiche Beobachtung. Ihre Meinungsverschiedenheit kommt daher, dass Okuneff das Hauptgewicht auf die initiale Polynukleose legte, Bergel diese aber ganz vernachlässigte, hingegen die später eintretende Lymphozytose allein als spezifisch bezeichnete. Mir scheinen beide Auffassungen zu einseitig, denn die Polynukleose sowie die Lymphozytose stellen gemeinsam zwei wichtige Komponenten einer nacheinanderfolgenden Erscheinung dar, die durch Fettinfusion verursacht wird.

Auch Okuneff beobachtete nachträglich eintretende Lymphozytenvermehrung, betrachtete sie aber als unwesentlich, weil er solch schwache Lymphozytose auch sonst bei Caseininfusion hatte beobachten können. Ich habe auch eine gleichartige Untersuchung mit einer Lebertranemulsion angestellt, die mit Hilfe von Protalbinsäure hergestellt wurde und der daher kein Lipoid als emulgierendes Mittel beigemischt war. Bei diesem Versuche war die initiale Polynukleose viel stärker ausgeprägt und dauerte länger als bei Fett-Lezithinemulsion, vielleicht infolge der Anwesenheit von Eiweissabbauprodukten, Lymphozytose blieb aber dabei während der ganzen Versuchsdauer vollständig aus. Die Beobachtung Okuneff's wurde also nicht bestätigt. Ob nachträgliche Lymphozytose ausschliesslich durch Lezithin bedingt ist, darüber kann ich wegen Fehlens geeigneter Emulsion reiner Neutralfette allein nichts Bestimmtes aussagen.

3. Einfluss der Fettinfusion auf Blutdruck und Respiration.

Die Schwankungen des Blutdrucks, die intravenöser Infusion verschiedener, zu therapeutischen Zwecken verwendeter Krystalloid- und Kolloidlösungen folgen, sind schon von vielen Seiten eingehend studiert worden. Grosse Menge hypertotonischer Zuckerlösung kann beim Tiere deutlichen Anstieg des arteriellen Blutdrucks herbeiführen (Albertoni,⁴⁾ v. Brasol,⁵⁾ Starling⁶⁾ u. a.). Bei allen Beobachtungen wurde aber festgestellt, dass diese Blutdrucksteigerung nicht als spezifische Zuckerwirkung anzusehen ist, sondern lediglich auf Hydrämie beruht, die ausser durch die injizierte Flüssigkeit noch durch den Flüssigkeitsstrom aus den Geweben in die Blutbahn hervorgerufen wird. Kochsalz oder Gummi arab. verhält sich in dieser Beziehung ähnlich wie Glukose (Münzer,⁷⁾ Pugliese⁸⁾ u. a.) Bei der Schockerscheinung, die der Infusion von Proteinen und deren Abbau-

Einfluss der Fettinfusion auf Blutdruck u. Respiration.

Kaninchen Nr. 2. 1800 g. Urethannarkose.

- (1) ↓ Beginn der Infusion.
- (2) ↑ Ende der Infusion.
- (3) × 2 St. nach der Beendigung der Infusion.

produkten folgt, z. B. bei unspezifischer Eiweisstherapie, ist natürlich die infundierte Substanz selbst als Ursache anzusehen (Thompson,⁹⁾ Popielski,¹⁰⁾ Schultz,¹¹⁾ Abe¹²⁾ u. a.).

Die Versuche wurden an Kaninchen auf die gewöhnliche Weise unter Urethannarkose (1 g pro kg s.c.) ausgeführt. Der Blutdruck wurde durch ein in die Karotis eingeführtes Quecksilbermanometer und die Atmung durch einen Mareyschen Tambour, der mit einer Nasenkanüle verbunden war, auf ein Kymographion registriert. Das Injektionsmittel, das auf Körpertemperatur vorgewärmt worden war, wurde mittels eines Tröpfkügelchens in eine Ohrvene tropfenweise eingeführt. Infundiert wurden ca. 2 ccm pro Min., und die Beobachtung erstreckte sich auf 2 Stunden nach Beendigung der Infusion.

Zum Versuche standen 3 Kaninchen zur Verfügung. Da das Ergebnis aller Versuche völlig übereinstimmte, wird hier nur das von einem in der Figur angegeben, woraus man ersieht, dass die Fettemulsion „Yanol“, den Tieren in einer Menge von 30 ccm pro kg eingeführt, gar keine Reaktion auf Blutdruck und Atmung hervorruft. Die Beobachtung, dass Infusion selbst einer grossen Menge „Yanol“ für die Atmung ganz indifferent ist, spricht ausserdem noch dafür, dass dabei sehr bedenkliche Lungenembolie nie stattgefunden hat. Letzteres wurde auch durch histologische Untersuchung bestätigt, wovon in einer späteren Mitteilung noch die Rede sein soll.

Zusammenfassung.

1. Intravenöse Infusion einer grossen Menge fein zerstäubter Fettemulsion wird ohne nachweisbaren Einfluss auf Blutdruck und Respiration gut vertragen.

2. Intravenöse Fettinfusion ruft langdauernde Leukozytose nach kurzfristiger Leukopenie hervor.

3. An dieser Leukozytose sind in den ersten Stunden hauptsächlich Mehrkernige, in der späteren Periode, die einige Tage lang dauert, aber Lymphozyten beteiligt.

Literatur.

- (1) Bergel, S., Zts. f. exp. Path. u. Therap., 1920, **21**, 216.
- (2) Okuneff, N., Zts. f. d. ges. exp. Med., 1923, **36**, 70.
- (3) Okuneff, N., Zts. f. d. ges. exp. Med., 1924, **43**, 1.
- (4) Albertoni, P., Ergebn. d. Physiol., 1914, **14**, 464.
- (5) v. Brasol, L., Arch. f. Physiol., 1884, **51**, 211.
- (6) Starling, E. H., J. Physiol., 1899, **24**, 317.
- (7) Münzer, E., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1898, **41**, 74.
- (8) Pugliese, A., Zts. f. Biol., 1910, **54**, 100.
- (9) Thompson, W. H., J. Physiol., 1896, **20**, 455.
- (10) Popielski, L., Pflüger's Arch., 1908, **126**, 483 u. 1909, **128**, 191.
- (11) Schultz, W. H., J. Pharm. and exp. Therap., 1912, **3**, 299.
- (12) Abe, K., Tohoku J. Exp. Med., 1920, **1**, 398.