Experimentelle Studien über intravenöse Fettinfusion unter besonderer Berücksichtigung parenteraler Ernährung.

V. Mitteilung.

Zur Frage des Übertritts intravenös infundierter
Fette in die Lymphbahn.

Von

Dr. Masakichi Kimura.

(木村政吉)

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

I. Einleitung.

Dass die vom Darm resorbierten Fette grösstenteils auf dem Umweg über die Chylusgefässe in die Blutbahn gelangen, lehrt schon die unmittelbare anatomische Betrachtung eines nach einer reichlichen Mahlzeit getöteten Tiers, bei welchem die Chylusgefässe durch die reichhaltige Beimischung von Fettröpfchen weisslich durchschimmern. Manche Untersuchungen an Menschen und Tieren sprechen auch für diese Auffassung (Munk und Rosenstein,¹⁾ Hamburger,²⁾ Fekete³⁾ usw.), wenn es auch neuerdings nicht an Autoren fehlt, die darauf hinweisen, dass ein Teil der Nahrungsfette zweifellos direkt die Blutbahn erreicht (Errico,⁴⁾ Frank,⁵⁾ Bang⁶⁾). Es bleibt noch heute eine ungeklärte Frage, warum die Fette bei diesem Verhalten unter den anderen Nahrungsstoffen, die hauptsächlich die Blutbahn benutzen, eine Sonderstellung einnehmen. Letztere Substanzen gehen auf ihrem Resorptionsweg durch die Leber, die bekanntlich zum Stoffwechselvorgang dieser Substanzen in einem gewissen Zusammenhang steht. Auf der ganzen Strecke des Chylusgefässsystems wird aber kein Organ eingeschaltet, das sich am weiteren Umbau der resorbierten Fette beteiligt. Die Mesenteriallymphdrüsen, durch die der Chylus strömt, leiden ja bei Erkrankungen des Quellgebiets manchmal mit, scheinen aber auf den Fettstoffwechsel keinen besonderen Einfluss auszuüben. Die Eiweisskörper haben bekanntlich vor allem die Artspezifität, deshalb werden deren Ab-

bauprodukte schon sofort nach der Resorption durch die Darmwand wieder in die körpereigenen Proteine umgewandelt. Die Kohlehydrate und Fette, die blossen Brennmaterialien zur Energiebildung, sind eigentlich nicht so differenziert wie die Proteine, die lebendige Bestandteile des Organismus darstellen. Die Kohlehydrate der Nahrung, die hauptsächlich pflanzlicher Abstammung sind, werden jedoch auf ihrem Resorptionsweg zum Teil in der Leber in Glykogen umgewandelt, das dem Tierkörper eigen ist. Was die Fette betrifft, so werden deren Komponenten, d. h. Fettsäuren und Glycerin, nach ihrer Resorption in die Darmwand wieder in die ursprünglichen Neutralfette zurückverwandelt. Diese werden aber immer als körperfremde Substanzen weiter in die Depots befördert, ohne dabei auf ihrem Resorptionsweg irgendeine charakteristische Veränderung zu erleiden, die ihnen einen spezifischen Stempel aufdrückt. Von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet, scheint es dem weiteren Umbau im Körper gegenüber ganz gleichgültig zu sein, ob die Fette auf dem Umweg über die Lymphe oder direkt in die Blutbahn gelangen.

Nomura⁷⁾ hat schon darauf hingewiesen, dass direkt in die Vene eingeführte Fette kurz danach in den verschiedenen Körperorganen aufgestapelt und ev. auch regelrecht zum Stoffwechsel verwertet werden. Es fragt sich dabei noch, ob die infundierten Fette direkt von den Geweben aufgenommen, oder sonst wenigstens zum Teil einmal in die Chylusgefäße übergehen und danach auf dem physiologischen Weg die Gewebe erreichen und dadurch irgendeine, zum weiteren Umbau notwendige Veränderung erleiden. Zu dem letztgenannten Umwegskreislauf bietet auch die intravenöse Infusion von Traubenzucker eine Analogie. v. Brasol⁸⁾ beobachtete bei einem derartigen Versuche die Emigration der injizierten Substanz in die Lymphbahn. Dass einige Krystalloide wie Traubenzucker, Kochsalz und dergleichen, die man mit dem Namen Lymphagoga II. Ordnung belegt, leicht in die Lymphbahn eindringen, ist schon von Heidenhain,⁹⁾ Cohnstein,¹⁰⁾ Asher¹¹⁾ und Starling¹²⁾ festgestellt worden. Um dieses Verhältnis zu klären, habe ich folgende Versuche angestellt, in denen nach intravenöser Infusion von Fettemulsion Traubenzucker und Kochsalz der Gehalt der Duktuslymphe an den betreffenden Substanzen genau untersucht wurde.

II. Versuchstechnik.

Zur Infusion wurden bei diesem Versuche Yanol* (Sankyo), eine sehr fein zerstäubte

* Yanol (Sankyo) enthält: Gesamtfettsäuren = 4,76%, Lecithin = 2,89% und Cholesterin = 0,086%.

Neutralfett-Lezithinemulsion, Glukose (Merck) und Natr. chlor. z. Analyse (Kahlbaum) verwendet.

Die Versuchshunde erhielten 30 Stunden lang kein Futter und wurden dann unter Morphin-Äthernarkose auf dem Operationsbrette gefesselt. Der Ductus thoracicus wurde an der linken Oberschlüsselbeingrube herauspräpariert und eine Kanüle eingelegt, um die Lymphe abzufangen. Die Infusion der zu prüfenden Flüssigkeiten, die ca. 5 Minuten beanspruchte, erfolgte stets in die linke Femoralvene und die Blutentnahme aus der Kanüle, die in die rechte Femoralarterie eingelegt worden war.

Die Fettsäure- und Cholesterinmenge des Bluts und der Lymphe wurde nach Bloor,¹³⁾ der Zuckerwert nach Hagedorn-Jensen¹⁴⁾ und der Cl-Wert nach Rusznayák¹⁵⁾ bestimmt. Um die Phosphatidmenge zu ermitteln, wurde die nach Briggs¹⁶⁾ gefundene Lipoid-P-Zahl mit 26,06 multipliziert (Peritz¹⁷⁾).

III. Versuchsergebnis.

(1) Fettgehalt der Duktuslymphe und des Bluts nach intravenöser Fettinfusion.

Die nebenstehende Tabelle 1 zeigt das Ergebnis der Versuche, bei welchen pro Tier je 100 ccm Yanol infundiert wurden.

Tabelle I.

Vergleich des Fettgehalts der Lymphe und des Bluts nach intravenöser Fettinfusion.

	Zeit	Blut			Lymphe		
		Gesamt-Fettsäure %	Lezithin %	Cholesterin %	Gesamt-Fettsäure %	Lezithin %	Cholesterin %
Hund Nr. 1 8,2 kg (18. I. 1929)	Vor d. Inj.	0,240	0,200	0,100	0,233	0,083	0,045
	100 ccm Fettemulsion in V. femoralis						
	direkt nach d. Inj.	0,480	0,459	0,167	0,233	0,083	0,045
	30' " " "	0,461	0,383	0,154	0,233	0,077	0,045
	1 Std. " " "	0,454	0,334	0,133	0,200	0,071	0,042
	2 " " " "	0,405	0,310	0,118	0,227	0,072	0,029
	3 " " " "	0,272	0,270	0,111	0,219	0,072	0,028
	5 " " " "	0,264	0,235	0,105	0,233	0,083	0,038
	7 " " " "	0,250	0,193	0,095	0,233	0,077	0,045
	10 " " " "	0,235	0,216	0,105	0,209	0,071	0,042
Hund Nr. 2 8,1 kg (29. I. 1929)	Vor d. Inj.	0,234	0,270	0,100	0,220	0,120	0,050
	100 ccm Fettemulsion in V. femoralis						
	direkt nach d. Inj.	0,425	0,469	0,164	0,222	0,114	0,050
	30' " " "	0,417	0,450	0,154	0,220	0,120	0,050
	1 Std. " " "	0,395	0,415	0,143	0,220	0,108	0,050
	2 " " " "	0,368	0,385	0,133	0,222	0,114	0,048
	3 " " " "	0,300	0,372	0,125	0,224	0,120	0,050
	5 " " " "	0,265	0,337	0,111	0,225	0,135	0,055
	7 " " " "	0,230	0,292	0,105	0,223	0,120	0,053
	10 " " " "	0,224	0,270	0,099	0,220	0,120	0,050

Wenn man zuerst die durch Fettinfusion hervorgerufene Schwankung des Blutfettspiegels betrachtet, so bemerkt man schon direkt nach Infusion dessen deutliche Erhöhung, die danach recht langsam, im Verlauf von 7 Stunden vollständig abklingt. Die genannte Art und Weise der Schwankung ist Fettsäuren und Lecithin gemeinsam, nicht aber dem Cholesterin, dessen Gehalt im Blute nach Infusion gemäss dem geringeren Gehalt des Infusionsmaterials an diesem viel schwächer ansteigt und dementsprechend früher wieder abklingt als erstere. Der Gesamtfettsäurewert des Bluts direkt nach Infusion ist annähernd ums 2-fache höher als der Anfangswert, und wenn man die Blutmenge des Versuchstiers nach Harris¹⁸⁾ als ca. 7% des Körpergewichts annimmt, so beträgt die gesamte Blutfettsäurezunahme, durch Fettinfusion bedingt, ca. 24% der infundierten Fettsäuren. Dass ein nicht geringer Teil von Fett bald nach der Infusion aus dem Kreislauf wieder schnell verschwindet, darauf hat schon Nomura⁷⁾ ausdrücklich hingewiesen.

Im Gegensatz zu dieser deutlichen Schwankung des Blutfettgehalts erweist sich der Lymphfettspiegel nach intravenöser Fettinfusion als sehr stabil. Die sämtlichen zur Untersuchung gekommenen Fettarten der Lymphproben, die zu den gleichen Zeitserien wie das Blut abgefangen wurden, bleiben dabei, wie man aus der Tabelle ersieht, auf fast konstantem Niveau. Das Aussehen der abgefangenen Lymphe, deren stärkere Beimischung von Fett leicht nachweisbare Trübung verursacht, war bei allen Serienproben einheitlich klar und durchsichtig.

(2) Verhalten des Fett- und Zuckerspiegels der Lymphe
und des Bluts nach intravenöser Infusion
einer Fett-Zuckermischung.

Wie schon eingangs erwähnt, ist von früheren Autoren festgestellt worden, dass Traubenzucker nach intravenöser Infusion in die Lymphe übergeht. Um bez. dieses Verhaltens den Gegensatz des Fetts und des Zuckers zueinander klar zu beobachten, wurden 5 g Glukose, in 100 ccm Yanol aufgelöst, den Versuchshunden unter der gleichen Versuchsanordnung wie vorher in die Femoralvene infundiert.

Wie Tabelle 2 zeigt, verhalten sich Blut und Lymphe nach der Fettinfusion bezüglich des Fettgehalts ganz gleich wie beim vorigen Versuche. Was den Zuckerspiegel betrifft, so steigt er schon direkt nach Infusion bei beiden Körperflüssigkeiten auf ungefähr das gleiche Niveau, trotzdem dessen Anfangshöhe bei der Lymphe viel höher ist als beim Blut. An den späte-

Tabelle II.

Fett- und Zuckergehalt der Lymphe und des Bluts nach
Fett-Zuckerinfusion.

	Zeit	Blut				Lymphe			
		Gesamt- Fettsäure	Lezithin	Chole- sterin	Zucker	Gesamt- Fettsäure	Lezithin	Chole- sterin	Zucker
		%	%	%	%	%	%	%	%
Hund Nr. 3 ♀ 7,2 kg (13. II. 1929)	30' vor d. Inj.	0,217	0,164	0,105	0,102	0,199	0,090	0,036	0,156
	10' " " "	—	—	—	0,101	—	—	—	0,158
	5 g Glukose + 100 ccm Fettemulsion in V. femoralis								
	direkt nach d. Inj.	0,435	0,360	0,164	0,230	0,199	0,090	0,034	0,238
	5' " " "	—	—	—	0,228	—	—	—	0,232
	10' " " "	—	—	—	0,181	—	—	—	0,228
	30' " " "	0,428	0,337	0,154	0,175	0,198	0,083	0,036	0,200
	1 Std. " " "	0,387	0,270	0,143	0,100	0,199	0,083	0,036	0,158
	2 " " " "	0,366	0,245	0,125	0,102	0,199	0,090	0,033	0,156
	3 " " " "	0,316	0,208	0,118	0,098	0,198	0,090	0,031	0,155
	5 " " " "	0,249	0,159	0,111	0,100	0,200	0,083	0,031	0,152
	7 " " " "	0,208	0,159	0,111	0,096	0,199	0,090	0,033	0,152
	10 " " " "	0,208	0,159	0,105	—	0,199	0,090	0,033	—
Hund Nr. 4 ♂ 8,5 kg (19. II. 1929)	30' vor d. Inj.	0,235	0,300	0,095	0,104	0,211	0,169	0,055	0,136
	10' " " "	—	—	—	0,104	—	—	—	0,136
	5 g Glukose + 100 ccm Fettemulsion in V. femoralis								
	direkt nach d. Inj.	0,414	0,469	0,133	0,222	0,210	0,169	0,050	0,235
	5' " " "	—	—	—	0,199	—	—	—	0,228
	10' " " "	—	—	—	0,167	—	—	—	0,226
	30' " " "	0,393	0,450	0,125	0,128	0,210	0,169	0,050	0,175
	1 Std. " " "	0,346	0,415	0,118	0,105	0,215	0,159	0,055	0,147
	2 " " " "	0,316	0,337	0,111	0,098	0,214	0,166	0,055	0,134
	3 " " " "	0,273	0,317	0,100	0,096	0,213	0,166	0,062	0,134
	5 " " " "	0,237	0,310	0,091	0,097	0,211	0,179	0,055	0,132
	7 " " " "	0,235	0,300	0,095	0,102	0,210	0,169	0,050	0,134
	10 " " " "	0,234	0,284	0,095	—	0,210	0,168	0,045	—
Hund Nr. 5 ♂ 7,7 kg (26. II. 1929)	30' vor d. Inj.	0,223	0,216	0,105	0,098	0,192	0,146	0,045	0,161
	10' " " "	—	—	—	0,096	—	—	—	0,158
	5 g Glukose + 100 ccm Fettemulsion in V. femoralis								
	direkt nach d. Inj.	0,425	0,386	0,129	0,195	0,192	0,146	0,045	0,224
	5' " " "	—	—	—	0,188	—	—	—	0,222
	10' " " "	—	—	—	0,179	—	—	—	0,218
	30' " " "	0,414	0,359	0,125	0,133	0,192	0,146	0,048	0,198
	1 Std. " " "	0,382	0,337	0,118	0,102	0,190	0,142	0,045	0,164
	2 " " " "	0,366	0,284	0,118	0,096	0,187	0,138	0,042	0,153
	3 " " " "	0,355	0,270	0,111	0,100	0,183	0,138	0,042	0,161
	5 " " " "	0,251	0,245	0,105	0,100	0,188	0,136	0,043	0,160
	7 " " " "	0,224	0,204	0,103	0,102	0,191	0,149	0,045	0,161
	10 " " " "	0,220	0,208	0,103	0,108	0,193	0,142	0,042	0,164

ren Zeitpunkten schnellst er auch bei beiden gleichmässig zurück und erreicht fast gleichzeitig den betr. Anfangswert. Der infundierte Zucker scheint also sofort auf beide Körperflüssigkeiten gleichmässig verteilt zu werden, wodurch er sich vom Fett unterscheidet, das dabei niemals in die Lymphe übergeht.

(3) Chlorgehalt des Bluts und der Lymphe nach
Infusion von Kochsalzlösung.

Die Tatsache, dass die Substanz, die die Abweichung der normalen Blutzusammensetzung verursacht, schnell in die Lymphe übergeht, ist nicht allein auf den Zucker beschränkt, sondern gilt wahrscheinlich auch für alle Krystalloide. Um noch ein Beispiel dafür zu geben, habe ich Kochsalz benutzt.

100 cem 0,9%iger Kochsalzlösung wurden den Versuchshunden in die Femoralvene infundiert. Wie man aus Tabelle 3 ersieht, erhöht sich der Chlorspiegel sowohl des Bluts als auch der Lymphe schon im Augenblicke

Tabelle III.

Chlorgehalt des Bluts und der Lymphe nach Kochsalzinfusion.

	Zeit	Chlorgehalt %	
		Blut	Lymphe
Hund Nr. 6 ♂ 7,8 kg (2. III. 1929)	30' vor d. Inj.	5,667	6,731
	10' " " "	5,667	6,731
		100 cem 0,9% NaCl-lösung in V. femoralis	
	direkt nach d. Inj.	6,178	7,242
	5' " " "	5,897	7,149
	10' " " "	5,803	6,965
	30' " " "	5,756	6,825
	1 Std. " " "	5,620	6,731
	2 " " " "	5,667	6,731
	3 " " " "	5,667	6,731
	5 " " " "	5,667	6,731
	7 " " " "	5,620	6,685
Hund Nr. 7 ♀ 7,1 kg (8. III. 1929)	30' vor d. Inj.	5,429	6,895
	10' " " "	5,429	6,895
		100 cem 0,9% NaCl-lösung in V. femoralis	
	direkt nach d. Inj.	5,912	7,298
	5' " " "	5,710	7,156
	10' " " "	5,593	7,078
	30' " " "	5,550	6,997
	1 Std. " " "	5,417	6,876
	2 " " " "	5,429	6,895
	3 " " " "	5,429	6,895
	5 " " " "	5,390	6,795
	7 " " " "	5,390	6,795

der Beendigung der Infusion gleich stark und sinkt nach Verlauf von 30 Minuten wieder zur Norm herab.

Worauf beruht denn der Unterschied der zwischen den Krystalloiden einerseits und dem suspendierten Fett andererseits bezüglich des Übertritts in die Lymphe nach deren intravenöser Infusion besteht, das ist die nächstliegende Frage, die wir hier zu erwägen haben. Zuerst könnte man denken, dass die Fette, mögen sie sich auch im Zustande äusserst feiner Suspension befinden, doch schwerer durch die Gefässwand gehen als die Krystalloidlösungen. Das kann wohl zu einem gewissen Teil zutreffen, aber dadurch kann man nicht das ganze erklären, denn die Durchlässigkeit der Gefässwand für das infundierte Fett ist schon dadurch festgestellt, dass dieses von den Geweben ausgiebig aufgenommen wird. Die folgende Erklärung hat vielleicht mehr Wahrscheinlichkeit für sich. Die Krystalloide bilden mit den Körperflüssigkeiten eine echte Lösung, die osmotisch aktiv ist, und führen so, in der Blutbahn übermässig angehäuft, leicht zur Schädigung der Protoplasmaabstände. Bei Infusion der Krystalloidlösungen strebt deshalb der Organismus, alle möglichen Körpervorrichtungen in Tätigkeit zu setzen, um das Blut vor der Überschwemmung mit diesen Substanzen zu schützen. Demgemäss werden die Krystalloide dabei z. B. durch die Niere eliminiert, in den Verdauungsschläuchen und Körperhöhlen ausgeschieden oder auch, wenn überhaupt, in inaktive Zwischenprodukte umgeformt. Die gesamte Menge der Lymphe wird ungefähr als ebenso gross wie das Blut geschätzt; natürlich wird auch sie in diesem Notfall zu Hilfe gerufen, um die Konzentration der lästigen Krystalloide zu verdünnen. Im Gegensatz dazu ist die Fettsuspension osmotisch ganz inaktiv, somit muss deren Anwesenheit in einer mehr oder minder starken Anhäufung, wie sie durch Infusion verursacht wird, dem Blut und den Geweben fast gleichgültig sein. Deswegen werden Fette von diesen besser vertragen als Krystalloide.

IV. Schlusswort.

Intravenös infundierte, fein zerstäubte Fette werden von den Geweben direkt aufgenommen, ohne dabei irgendwie in die Lymphe überzugehen, was bei Krystalloiden der Fall ist.

Literatur.

- (1) Munk, I. und A. Rosenstein, Virchows Arch., 1891, **123**, 230.
- (2) Hamburger, H. J., Arch. f. Physiol., 1900, 554.

- (3) Fekete, A. v., Pflügers Arch., 1911, **139**, 211.
 - (4) Errico, G. D., Zit. nach Fürths Lehrbuch der physiologischen und pathologischen Chemie, 1928, **2**, 347.
 - (5) Frank, O., Arch. f. (Anatom. u.) Physiol. 1892, 497; Zeitschr. f. Biol., 1898, **36**, 568.
 - (6) Bang, I., Biochem. Zeitschr., 1918, **91**, 383.
 - (7) Nomura, T., Tohoku Journ. of Exp. Med., 1929, **12**, 247 u. 497.
 - (8) v. Brasol, L., Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1884, 211.
 - (9) Heidenhain, R., Arch. f. d. ges. Physiol., 1891, **49**, 209.
 - (10) Cohnstein, W., Arch. f. d. ges. Physiol., 1895, **59**, 508; 1895, **60**, 291; 1896, **62**, 58.
 - (11) Ascher, L., Z. f. Biol., 1892, **29**, 247.
 - (12) Starling, E. H., Journ. of Physiol., 1895, **18**, 30.
 - (13) Bloor, W. R., J. Biol. Chem., 1922, **53**, 13.
 - (14) Hagedorn, H. C. und B. N. Jensen, Biochem. Z., 1923, **135**, 46.
 - (15) Rusznyák, St., Biochem. Zeitschr., 1921, **114**, 23.
 - (16) Briggs, A. P., J. Biol. Chem., 1922, **53**, 13; 1924, **59**, 255.
 - (17) Peritz, G., Z. f. exp. Pathol. u. Therp., 1911, **8**, 255.
 - (18) Harris, L. T., Brit. Journ. of Exp. Pathol., 1920, **1**, 142.
-