

## ÜBERSICHTEN.

### ÜBER DIE WICHTIGKEIT DER LIPOIDSTOFFE UND IHRE BEZIEHUNGEN ZUM HAUSHALT DER ZELLE.

Von

Geheimrat M. RUBNER, Berlin.

Ich habe an anderer Stelle den Begriff der „Zellfüllung“ des näheren erläutert und auf die damit zusammenhängende Wichtigkeit der Ernährungsvorgänge hingewiesen. Sind diese schon für den gesunden Organismus von ausschlaggebender Bedeutung, so wächst ihre Wichtigkeit für den Kranken und weiterhin für den durch Krankheit geschwächten und heruntergekommenen Organismus außerordentlich. In diesem Zusammenhang sprach ich davon, daß in den wechselseitigen Beziehungen des Ernährungsvorganges ein wichtiger, sicherlich der wichtigste Teil des Geheimnisses des Lebens beruht. Der Wiedergängung des zu Verlust gegangenen Eiweißes, als eines primären Zellbestandteiles, muß bei Wiederherstellung normaler Zellfüllung an erster Stelle Aufmerksamkeit gewidmet werden, damit die erforderlichen Gewebstoffe überhaupt an den nötigen Stellen zur Einlagerung gelangen.

Die Nährstoffe der Zufuhr sind nicht immer so beschaffen, daß sie sich für die vorliegenden Zwecke richtig eignen, vielmehr werden die Zufuhren elektiv verwendet, das Brauchbare von dem Unbrauchbaren geschieden. Daraus folgt, daß es auch eine optimale Form der Ernährung für den Aufbau geben muß. Schon unter den Eiweißarten haben nicht alle den gleichen Wert und bedürfen der Umformung.

Die Proteine des Zelleibes sind zugleich Reservestoffe, die im Notfalle angegriffen und energetisch verwertet werden können. Die lebende Substanz besteht aber sicher nicht allein aus Eiweißstoffen, sondern gliedert sich auch noch andere Stoffkomplexe an, Körper, welche in energetischer Hinsicht eine völlig untergeordnete, ihrer Konstitution wegen aber besondere Bedeutung haben. Dazu gehören die *Lipide*, ein Ausdruck, der allerdings nicht eindeutig ist. Man hat darunter die in Äther löslichen Substanzen im allgemeinen verstanden, also Neutralfett, daneben Fettsäuren, Seifen, weiter die Cholesterine, Lecithine und Phosphatide verschiedener Art oder Verbindungen, die ähnlich dem Lecithin gebaut sind, aber statt der Phosphorsäure Galaktose als Kern des Aufbaues besitzen.

Mit dieser Definition werden zwei ungleiche Gruppen zusammengefaßt. Die Neutralfette und Reservestoffe sind Energieträger von quantitativ größter Bedeutung, während das Cholesterin und die Phosphatide Bausteine sind; zwar gelegentlich auch verbrannt werden, aber in dieser Hinsicht keine Bedeutung haben. Es ist sicher, daß man zur Zeit eine vollkommene Scheidung auch der Lipide im engeren Sinne noch nicht erreicht hat. Nur sicher steht: Zugehörige zu den Lipiden findet man in allen Zellen, von den Bakterien angefangen bis zu den Warmblütern, wie auch im Pflanzenreich bei den einzelligen und hochentwickelten Spezies.

Der Aufbau der Organe ist wahrscheinlich außer durch die stofflich bedeutsamen Lipide noch durch die Beteiligung mancher Verbindungen, die wir den Extraktivstoffen zuzählen, kompliziert. Große Mengen, beispielsweise von Kreatin, lassen sich nur schwer vom Muskel scheiden. Von den anorganischen Stoffen sei vorläufig abgesehen. Der Zellaufbau erschöpft sich nicht mit der Mischung einer Reihe chemisch wohl charakterisierter Verbindungen, diese letzteren finden ihre besondere Ordnung in kolloidaler Zusammenfügung. Damit kommen neue besondere Kräfte zur Entstehung und Verbindungen, die dem Charakter der Adsorptionen ent-

sprechen. Die Lipide sind wesentliche Vermittler kolloidaler Verbindungen, auch wenn sie nicht, obwohl dies auch vorkommt, in direkte Beziehung zu den Proteinen treten. Ihre geringe Oberflächenspannung bestimmt sie im räumlichen Sinne zu den Grenzschichten, die biologisch ganz besondere Eigentümlichkeiten entfalten.

Im Tier- und Pflanzenreich ist die Rolle im Aufbau grundsätzlich dieselbe. In den höheren Pflanzen bildet sich z. B. Lecithin in den grünen Blättern und wandert durch den Stengel zu den Blüten und Früchten. Kommen auch die Lipide überall vor, so ist ihre Mischung und Menge in den verschiedenen Organen wechselnd. Sehr gut bekannt ist uns der Aufbau der Blutkörperchen. Weiße wie rote enthalten Lipide. Das Stroma der roten enthält Lecithin, Cholesterin und andere Phosphatide, das Cholesterin ist in ihnen nicht verestert. Mit dem Stroma hängt das kolloidal geordnete Hämoglobin zusammen, das man in dieser Form durch Ausfrieren in flüssiger Luft leicht abscheiden kann.

Auf Trockensubstanz bezogen enthalten an Phosphatiden:

Extremitätenmuskeln . . . . .	4%
Herzmuskel . . . . .	8%
Leber . . . . .	8%
Eidotter . . . . .	10%
Menschenhirn . . . . .	20%

Der gewaltige Reichtum an Phosphatiden liegt klar zutage. Für das Gehirn und die Nervensubstanz sind sie ja schon frühzeitig als funktionell wichtig erkannt worden. Die Bedeutung im Eidotter liegt offenbar nicht allein in einer Reserve für den weiteren organischen Aufbau, sondern es liegt nahe, in einem Teil der Phosphatide eine Speichermöglichkeit für Phosphorsäure zu sehen.

Im Laufe der Entwicklung überwiegt besonders in der ersten Zeit Gehirn und Nervensubstanz außerordentlich im jugendlichen Körper, sie eilt anderen Geweben in der anatomischen Entwicklung voraus, ist doch das Gehirn schon frühzeitig befähigt für die Periode geistiger Ausbildung. Während das Gewicht des fötalen Gehirns 14–15% des Körpergewichts ausmacht, das der Neugeborenen 12,3%, beträgt das Gehirn beim Erwachsenen nur noch 2,16% (die Leber 2,75%) vom Gesamtgewicht.

Wie schon die bloßen Organgewichte die Verschiebungen der anatomischen Verhältnisse von der Kindheit bis zum Ablauf des Wachstums dartun, zeigt sich das gleiche nach den Untersuchungen von Glikin bei der Verteilung der Phosphatide. Es treffen von den Gesamtphosphatiden des Körpers auf das Gehirn und die Nervensubstanz

im 13. Monat . . . . .	29,24%
im 16. Monat . . . . .	24,93%
im 24. Monat . . . . .	13,38%
beim Ausgewachsenen . . . . .	2,4% (für das 24.–88. Jahr).

Wenn auch feinere Veränderungen der Gehirnschubstanz der chemischen Analyse unzugänglich sind, hat man doch da, wo etwas erheblichere Veränderungen eintreten, auch Unterschiede im Phosphatidgehalt gefunden. Glikin sah bei Dementia paralytica starke Verminderung bis völligen Schwund dieser Verbindungen im Mark, und CARBONE und PIGHINI beobachteten z. B. bei progressiver Paralyse Minderung der ungesättigten Phosphatide des Gehirns (bis um die Hälfte) bei gleichzeitiger Zunahme des Wassergehaltes der Hirnmasse. Selbstverständlich sind die einzelnen Lipide untereinander nicht gleichwertig für die im Körper ausübenden Funktionen; jede dieser Verbindungen, die wir übrigens kaum schon alle kennen, wird bestimmten Aufgaben angepaßt sein; bei den zumeist gleichzeitig vorkommenden Lipoidkomponenten besteht die Möglichkeit verschiedener

Mischungen. BRINKMAN und v. DAM fassen das Verhältnis von Cholesterin und Phosphatid als eine für den Wassergehalt der Zelle wichtige Zellkonstante auf.

Wie meine Untersuchungen gezeigt haben, ist der Wechsel im Wassergehalt für den Kolloidalzustand in der Wachstumsperiode von ausschlaggebender Bedeutung. Erst mit dem Erwachsensein treten für alle Lebewesen konstante Endwerte im Wassergehalt auf. Auch die Ionenfiltration u. a. m. hängt von den Beziehungen zwischen Cholesterin und Phosphatiden ab. Nach ANDRÉ MEYER und GEORG SCHÄFFER soll auch das Verhältnis Cholesterin : Gesamtfettsäuren eine ziemliche Konstanz aufweisen. Nach den Untersuchungen von HEFTER nimmt der Lecithingehalt der Gewebe bei funktionellen Störungen ab, was bei dem Zusammenbruch des Organeiwisses von vornherein zu erwarten war. In der Leber kann der Gehalt an Lecithin von 3,07% auf 1,39% absinken, wobei es aber immer noch mehr als die Hälfte des Gesamtätherextraktes der Leber ausmacht. Ebenso schwindet der Lecithingehalt bei konsumierenden Krankheiten. Der Wiederersatz und Aufbau der Gewebe bedarf daher auch der ausreichenden Zufuhr dieser Stoffe.

Läßt man keimende Pflanzen im Dunkeln, wobei der Stoffwechsel, wie bei den Tieren, abbauender Natur ist, so findet man auch einen Abbau z. B. des Lecithins in Cholin und Phosphorsäure, wahrscheinlich eine Folge des Zusammenbruchs des Organeiwisses unter vorheriger Lösung des Kolloidalverbandes. Das Material für den Bezug von Lipoiden bieten unsere Nahrungsmittel tierischer wie pflanzlicher Herkunft. Unter den ersteren haben wir die lipoidreichsten Vertreter im Ei und Gehirn. Da die täglich verzehrten Nahrungsmengen pro Kilogramm je nach der absoluten Größe der Tiere ungeheuer verschieden sind und die Kleinsten relativ am meisten verbrauchen, gestalten sich dementsprechend die Lipoidmengen pro Kilogramm in der Aufnahme grundverschieden. Mit Bezug auf Wachstum und Wiederersatz, die entsprechend der Stoffwechselgröße variieren, mag uns dies angemessen erscheinen, es ist aber anzunehmen, daß auch im einfachen Betriebsstoffwechsel die Bedürfnisse nach Lipoiden so verschieden sind, wie eben die Oxydationsvorgänge überhaupt. Die logische Betrachtung führt uns also zur Annahme eines ständigen, dem Stoffwechsel angepaßten Verbrauches an Lipoiden. Der Lipoidverbrauch steht auch im engen Konnex mit dem Stickstoffminimum, an dem auch die Zerstörung roter Blutkörperchen wesentlich beteiligt ist. Die Menge der täglichen Aufnahme von Lipoiden mit der Nahrung dürfte wesentliche Schwankungen aufweisen, wie man leicht durch Schätzung finden kann. Überschüsse werden entweder durch Oxydation zerstört oder auch, wie Cholesterin, wohl mit den festen Ausscheidungen beseitigt. Die Nahrung besteht meist, soweit Zellen in Betracht kommen, aus abgestorbenem Material; ob hier nicht bereits Änderung der Lipoidbindungen vorkommen, ist nicht bekannt. Sicherlich aber können wir annehmen, daß die Erhaltung der Nahrungsmittel Veränderungen der Bindungen schaffen wird. Alle Schwankungen im Fettbestand — Ablagerung oder Auflösung — sind mit Veränderungen der Lipoidmengen im Körper verbunden, da die Fette stets kleine Mengen „unverseifbarer Anteile“ enthalten.

Von dem Lipoidgehalt der Säfte war schon oben die Rede. Im Blutplasma finden sich Neutralfette, Fettsäuren, Cholesterin und seine Ester und Phosphatide. Bei 0,6% Lipoidgehalt treffen 0,15 auf Cholesterin, 0,20% auf Phosphatide und Neutralfette. So klein im ganzen diese Substanzmenge auch ist, so kommt ihr doch eine wichtige Bedeutung zu. Die Lipoide lösen emulsiertes Fett auf und beseitigen die Trübung. Im Plasma findet sich sichtbares Fett nur während der Zeit einer reichlichen Fettverbrennung, die von einem niedrigen respiratorischen Quotienten begleitet wird, also bei Zufuhr von viel Fett und im Hungerzustande, wobei an 90% des Energieverbrauches durch Körperfett gedeckt sein können.

Über die Art und Weise des Fettransportes im Körper selbst konnte man sich früher keine näheren Vorstellungen machen. Wie es scheint, vermitteln die Lipoide diese Verbrei-

tung des Fettes etwa so, daß ein Molekül Cholesterin dem Triglycerid ein Molekül Fettsäure entzieht, und die restierenden 2 Moleküle Fettsäure an Cholin und Phosphorsäure gebunden werden. Dann würde man auch annehmen können, daß in ähnlicher Weise die Auslösung des Neutralfettes aus dem Körperdepot vor sich geht. Ob die Lipoide bei den Pflanzen, besonders den Ölfrüchten, sich am Fettransport beteiligen, scheint bis jetzt nicht geprüft zu sein. Der Nahrungsstrom gelangt durch den Saftstrom an die Zellen und muß dort deren Wandungen durchsetzen. Von deren Beschaffenheit wurde schon oben gesprochen. Seit den Untersuchungen von OVERTON und seinen Mitarbeitern über den Einfluß narkotischer Mittel auf die Zellen wissen wir, daß sich diese mit Bezug auf die Diosmose löslicher Stoffe ähnlich verhalten, als wenn sie von einer lipoiden, fettähnlichen Membran nach außen abgeschlossen wären. Fettlösliche Stoffe dringen in die Zelle ein, um so rascher und besser, je größer ihre Fettlöslichkeit ist. Zu diesen fettlöslichen Stoffen gehören im engeren Sinne die unter dem Namen Lipidstoffe bekannten Sterine, Phosphatide, Cerebrine usw.

Von einer Reihe von Medikamenten ist bekannt, daß ihre Wirksamkeit wesentlich nur von ihrer Löslichkeit in Fetten abhängig ist und daß die Wirkung von dem experimentell leicht festzustellenden Löslichkeitsverhältnis abhängt. Die echten Nährstoffe sind aber nicht fettlöslich und gelangen durch die Zellwand trotzdem hindurch. Die Zellwand darf man sich ja nicht als eine etwa gleichartige Membran vorstellen. Bei dieser Nahrungsaufnahme kommen, wie ich an den Hefezellen habe zeigen können, zunächst Adsorptionserscheinungen sowohl für das Eiweiß wie für den Zucker in Betracht, und von dem angelagerten läßt je nach Bedarf die Zellwand die Stoffe eintreten. Die Annahme, daß an der Zusammensetzung der Plasmahaut derartige Lipidstoffe, teils als solche, teils in Verbindung mit Eiweiß in hervorragender Weise beteiligt seien, ist sicher.

Insbesondere sind uns auf dem Gebiete der Immunitätsbiologie eine ganze Reihe wichtiger Tatsachen erschlossen worden, die mit zwingender Notwendigkeit für eine derartige Struktur der Plasmahaut sprechen. In isotonischer Kochsalzlösung suspendierte Blutkörperchen lösen sich nach Zugabe von Äther unter Austritt des Hämoglobins, und ebenso wie Äther verhalten sich eine ganze Reihe anderer indifferenten organischer Lösungsmittel; ihr Hämolysevermögen steigt in dem Maße, wie die Öllöslichkeit zunimmt. Nichts liegt näher als die Erklärung, daß bei dem Vorgang durch das Lösungsmittel die Lipidstoffe aus dem Gefüge herausgelöst sind und dadurch erst dem Farbstoff der Austritt ermöglicht wurde. Die hämolytische Wirkung verschiedener Blutgifte beruht darauf, daß das Gift (Saponin, Cobragift usw.) mit einzelnen Lipoiden der Blutkörperchenstromas Verbindungen eingeht und erstere aus dem Gefüge herauszieht. RANSOM hat dies für die Beziehungen der Saponine zum Cholesterin, KYES durch die stark aktivierende Wirkung des Lecithins auf das Cobragift und durch die entgegengesetzte des Cholesterins nachgewiesen. Gegen die hämolytische Saponinwirkung können umgekehrt Blutkörperchen geschützt werden durch Erhöhung der Cholesterinkonzentration in der umgebenden Flüssigkeit. Auf die Gegensätzlichkeit der Wirkungen von Cholesterin und Lecithin wird noch weiter unten verwiesen.

Diese wechselseitigen Beziehungen wurden in der Folge von PASCUCCI an künstlichen, mit Cholesterin und Phosphatiden imprägnierten Membranen studiert und bestätigt gefunden. Cholesterin erwies sich hierbei als widerstandsfähiger gegenüber der Saponinwirkung als Lecithin, Mischungen der beiden Lipidstoffe sind um so resistenter, je mehr Cholesterin sie enthalten. Hammel- und Rinderblutkörperchen sind aus gleichem Grunde widerstandsfähiger gegen hämolytische Einflüsse.

Auf die eminente Bedeutung des Cholesterins bei Infektionen weisen die schönen Untersuchungen LEUPOLDS und BOGENDÖRFERS aus dem Jahre 1922 hin. Bakterientoxine, insbesondere Diphtherietoxin, geben mit dem Blutcholesterin neutrale Verbindungen, zugleich schwindet aber das Cho-

lesterin aus dem Blut. Die Widerstandsfähigkeit des Organismus Bakterientoxinen gegenüber hängt nach LEUPOLD ab

a) von der Menge Toxin, welches den Körper in der Zeiteinheit überschwemmt,

b) von der Menge Cholesterin, die der Körper zur Bindung der Giftstoffe zur Verfügung hat.

In diesem Zusammenhang sei noch auf die wichtige Beobachtung von WINDAUS hingewiesen, wonach das Cholesterin mit dem giftigen Digonin eine schwerlösliche kristallinische Verbindung liefert, die zum Nachweis, bzw. zur quantitativen Bestimmung des Cholesterins ausgedehnte Verwendung gefunden hat. Berücksichtigt man, daß die Glykoxide, sowie die Kröten- und Schlangengifte, das Bufotalin und Crotalotoxin, alle das Gemeinsame haben, cholesterinähnliche Verbindungen zu sein, so muß man unwillkürlich an die Fähigkeit der Gifte, Antikörper zu bilden, denken: wobei spezifische Atomgruppen des Giftkomplexes zu bestimmten Radikalen oder Atomgruppen des Antitoxinkomplexes eine besondere Verwandtschaft aufweisen und sich leicht in diese einfügen.

ABDERHALDEN und COUNT konnten nachweisen, daß das Vorhandensein der alkoholischen Hydroxylgruppe für die antitoxischen Wirkungen des Cholesterins notwendig ist, wobei keine esterartigen, sondern anscheinend salzartige Additionsprodukte entstehen. Bei dem geringen Gehalt der Gewebe, sowie der üblichen Nahrungsstoffe an Cholesterin und bei seiner Wichtigkeit für den Zellorganismus ist es, wie GLIKIN richtig bemerkt, überhaupt fraglich, ob das Cholesterin zur Deckung des Bedarfes ausreicht. Vermutlich gleicht die Leber aus irgendwelchen Reserven den Bedarf ab, wie und woraus sie ihre Depots auffüllt, ist noch unklar.

So überraschend und vielseitig auch die Rolle des *Cholesterins* ist, so wenig läßt sich über sein Verhalten im Stoffwechsel sagen. STEPP äußert sich hierüber wie folgt: Cholesterin wird als primärer Zellbestandteil mit der Nahrung dauernd aufgenommen. Aus dem Darm resorbiert, gelangt es ins Blut, dessen Cholesterinspiegel bei vermehrter Zufuhr sofort ansteigt. Als Ausscheidungsorgan kommt ausschließlich die Leber in Betracht, die das Cholesterin mit der Galle an den Darm wieder abgibt. Jede Mehrzufuhr von Cholesterin mit der Nahrung wird mit einer Mehrausscheidung durch die Galle beantwortet. Eine einseitige Cholesterinspeicherung war also nicht nachzuweisen. Arteigenen Charakter hat das Cholesterin nicht. Ebenso wie das Glykogen, z. B. kommt es im Tierreich nur in der einen Form — eben als Cholesterin — vor, in das auch das pflanzliche Phytosterin in tierischen Stoffwechsel umgewandelt wird.

Als Therapeuticum hat es sich besonderen Eingang nicht verschaffen können, obwohl es verschiedentlich gegen Anämien Hämoglobinurie, Schwarzwasserfieber, Tetanus, Tuberkulose usw. empfohlen wurde. Verschiedene diesbezügliche Nachprüfungen durch PRIBRAM haben bislang zu eindeutigen Ergebnissen nicht geführt. Seine Wichtigkeit beruht hauptsächlich in der Beteiligung am Aufbau der Plasmahaut gemeinsam mit den Phosphatiden, wobei seine Unquellbarkeit mit Wasser im Gegensatz zu den letzteren von ausschlaggebender Bedeutung sein dürfte, sowie in seiner ausgesprochenen Schutzwirkung gegen zellstörende Einflüsse.

Ich möchte nicht unterlassen, in diesem Zusammenhang die interessanten Beobachtungen von STUBER über Phagocytose zu erwähnen. Danach hemmt Cholesterin schon in kleinen Mengen fast völlig die phagocytäre Kraft der Leukozyten; durch Zusatz einer Lecithinemulsion wurde die Hemmung restlos aufgehoben, sobald der Zusatz vom Lecithin zum Cholesterin wie 2 : 1 erfolgte. Wichtig ist die weitere Beobachtung, wonach das Lecithin schon durch knappes Erhitzen auf 70° inaktiviert, und zur Bindung des Cholesterins im Versuch unfähig wird.

Ähnlich wie das Lecithin heben nach STUBER auch die Gehirncerebroside die hemmende Wirkung des Cholesterins auf, wie denn ganz allgemein, wie später gezeigt werden soll, ein inniger Zusammenhang in den Wirkungen der Phosphatide und Cerebroside zu bestehen scheint.

Ölsäure- und Palmitinsäureester des Cholesterins verhalten sich ähnlich, werden aber durch Lecithin nicht inaktiviert, woraus geschlossen werden muß, daß bei diesen Verbindungen den Fettsäurekomponenten die Wirkung zugeschrieben werden muß, da durch Radikale in der Hydroxylgruppe verschlossenes Cholesterin sonst keine phagocytären Eigenschaften mehr aufweist.

Einen nicht minder wichtigen Beitrag für die beobachtete Gegensätzlichkeit der beiden Stoffklassen ergeben die Untersuchungen von LEUPOLD über die Bedeutung des Cholesterin-Phosphatidstoffwechsels für die Geschlechtsbestimmung. Auf Grund seiner Versuche am Kaninchen kommt LEUPOLD zum Ergebnis, daß die Eizelle des Kaninchens nur dann weiblich differenziert wird, wenn Phosphatid in genügender Menge im Blutserum vorhanden ist bzw. wenn unter Wahrung einer bestimmten Lecithinkonzentration eine Cholesterin-Lecithinvermehrung im Serum gegenüber der Eizelle eintritt, während eine männliche Differenzierung bei entsprechender Lecithinarmut des Serums bzw. bei einem Verlust des Blutserums an Cholesterin-Lecithin gegenüber der Eizelle eintritt. Nach LEUPOLD sind die physikalischen Vorgänge im Austausch der Lipide zwischen Blut und Eizelle die Grundlage für die Geschlechtsbestimmung.

Im Gegensatz zum hydrophoben Cholesterin mit seinem festen, äußerst widerstandsfähigen Molekulargefüge sind die Phosphatide in Anpassung an die besondere Rolle, die sie im Chemismus der Zelle auszuüben haben, wesentlich labiler zusammengesetzt. Ihre integrierenden Bestandteile, Phosphor, stickstoffhaltige Radikale, gesättigte und ungesättigte hochmolekulare Fettsäuren, weisen zwingend auf eine vielseitige Betätigung und Inanspruchnahme dieser Stoffe in der Zelle hin und insbesondere hier bei Auslösung der die Lebenstätigkeit der Zelle charakterisierenden chemisch-physikalischen Vorgänge.

Gemeinsam mit dem Cholesterin sind sie wie erwähnt an der Bildung der Plasmahaut der Zellen hervorragend beteiligt. Bei den Blutzellen bilden diese Lipide nach BECHOLD gemeinsam mit Eiweiß ein netzartiges Gerüstgerippe, das von einer zähflüssigen Hämoglobinsalzmischung erfüllt ist. Das Gerüst der Außenhaut ist hierbei ganz allgemein mit einem adsorbierten Lecithin-Cholesteringemisch ausgefüllt. Was hier für die Blutzellen gesagt wird, gilt wohl allgemein für die Zellen, insonderheit auch für die pflanzlichen. Nach den Untersuchungen von HANSTEN und CRANNER sind die Außenmembranen zahlreicher Pflanzenzellen mit Lipoidstoffen durchtränkt. Legt man derartige Pflanzenteile in destilliertes Wasser, so tritt Trübung ein, unter Ausscheidung von Lipoidstoffen, während die Zellmembranen anschwellen und allmählich, je nach Widerstandsfähigkeit, mehr oder minder rasch desorganisiert werden.

Hier sei im Zusammenhang auf die Arbeiten von J. LOEB und BEUTNER über die Entstehung bioelektrischer Potentialdifferenzen an der Oberfläche unversehrter pflanzlicher Organe verwiesen, die qualitativ und quantitativ sich als nahezu identisch erwiesen, mit den an Grenzschichten von Phosphatiden in organischen Lösungsmitteln und wässrigen Lösungen beobachteten. Sie schließen hieraus, daß gewisse pflanzliche Organe an ihrer Oberfläche eine Schicht von Lecithinen oder sonstigen Phosphatiden bzw. ähnlich wirkender Stoffe aufweisen, die für die beobachteten elektrischen Erscheinungen verantwortlich gemacht werden müssen. Variationen in der Natur dieser Stoffe und ihrer Lösungsmittel sind wohl für die quantitative Verschiedenheit im elektromotorischen Verhalten der verschiedenen Organe bestimmend.

Für die Lebensäußerung der Zellen sind die Lecithine und Phosphatide ganz allgemein wichtig durch ihre Fähigkeit, ähnlich den Eiweißstoffen, als hydrophile Kolloide in wässriger Aufschwemmung dem Zellinhalt die erforderliche Viscosität und Oberflächenspannung zu erteilen, sich vermöge ihrer ungesättigten Fettsäureradikale intensiv am Sauerstoffwechsel der Zelle zu beteiligen, die Diösmose des Wassers zu ermöglichen und schließlich durch Adsorption die Aufnahme der für die Zelltätigkeit wichtigen Stoffe und Bestand-

teile, insbesondere von Krystalloiden, zu ermöglichen. LÖWE hat nachgewiesen, daß die Lipoide in organischen Lösungsmitteln nicht echt, sondern im allgemeinen kolloidal löslich sind und bezeichnet derartige Lösungen als Organosole der Lipoide. Hierauf beruht ihre Eigentümlichkeit, andere an sich unlösliche Körper aufzunehmen. Die Aufnahme ist, wie LÖWE an organischen Farbstoffen und Lösungsmitteln nachwies, keine lineare Funktion der Konzentration, also keine einfache Lösung, sondern ein richtiger Adsorptionsvorgang.

Eine Stütze und Erweiterung erfahren diese Beobachtungen durch Untersuchungen von LÜERS, der nachweisen konnte, daß in organischen Lösungsmitteln gelöste Phosphatide reichliche Mengen von Zucker aufnehmen, der in dem betreffenden Lösungsmittel an sich selbst unlöslich war. Die Aufnahme erfolgte gemäß der Ostwald-Freundlichschen Adsorptionsformel, während Stärke und Amylodextrin unter gleichen Bedingungen nicht aufgenommen wurden.

Entsprechend ihrer ganzen Zusammensetzung sind also die *Phosphatide* am Stoffwechsel der Zelle eng beteiligt; die per os eingeführten werden im Darm aufgespalten und jenseits der Darmwand aus den Bruchstücken, im Gegensatz zum Cholesterin, in artemer Form von der Zelle nach Bedarf synthetisiert. Nach DEPREZ und ZACKY, DANILEWSKY, SERONO, MASSATSCH, SLOWTZOFF, STEPP u. a. üben die Phosphatide der Nahrung einen ausgesprochen günstigen Einfluß auf das Wachstum aus, wobei sowohl der Phosphor- als auch der Stickstoffansatz begünstigt werden. ZUNTZ und eine Reihe seiner Mitarbeiter haben dies in gutbegründeten Arbeiten ebenfalls bewiesen, JOSHIMOTO konnte die Wirkung selbst bei Darreichung kleinster Mengen beobachten. Sicherlich wird bei der Dosierung der Phosphatide als Therapeuticum eine große Auswahl und Systematik erforderlich sein, um eine Überflutung und zum mindesten unnütze Vergeudung wertvollen Materials zu verhüten. In diesem Zusammenhang möchte ich auf die wichtigen Beobachtungen von KÜTTNER hinweisen, demzufolge sehr kleine Dosen Lecithin auf die Pepsinwirkung hemmend, größere wiederum fördernd, weitersteigende aber erneut hemmend einwirken.

Verschiedentlich ist auch die Frage erörtert worden, ob die Phosphatide der Nahrung an sich entbehrlich sind, mit Rücksicht darauf, daß ja die Zelle nachweislich sich solche je nach Bedarf selbst herstellen kann. Mit Bezug auf die nicht abzustreitende Bedeutung dieser Stoffe für die gesamte Zelltätigkeit, speziell in der Wachstumsperiode, erscheint mir die Fragestellung nur theoretische Bedeutung zu haben, nachdem STEPP in einwandfreien Versuchen nachgewiesen hat, daß seine Tiere bei notorisch lipoidfreier Nahrung zugrunde gingen. In biologischer Beziehung sind die Phosphatide, ebenso wie das Cholesterin, als lebenswichtig zu bezeichnen. Unter den Phosphatiden hat sich das Lecithin zufolge seiner günstigen Beeinflussung des Phosphor- und Stickstoffansatzes, wie oben erwähnt, einen gewissen Eingang als Therapeuticum verschafft. Können deswegen die diesbezüglichen im Handel befindlichen Lecithinpräparate als lebenswichtige Stoffe noch angesehen werden?

Als lebenswichtig erscheint mir am Lecithin die von STUBER beobachtete Eigenschaft, die hemmende Wirkung des Cholesterins auf die Phagocytose der weißen Blutkörperchen aufzuheben; lebenswichtig weiter die Eignung seiner ungesättigten Fettsäureradikale zur Sauerstoffaufnahme und Übertragung. Unsachgemäße Behandlung, kurze Überhitzung, selbst bei mäßigen Temperaturen während der Herstellung, und ungeeignete Lagerung tragen dazu bei, dem labilen Stoff seine Eigentümlichkeiten, die er im Zellkomplex aufweist und zur Geltung bringt, völlig zu vernichten. Dies ergibt sich im übrigen auch aus den Arbeiten von TIERFELDER und STERN, die schon bei Ausschaltung von Luft- und Lichteinwirkung während des Extraktionsvorganges Phosphatide mit ganz anderen physikalischen Eigenschaften erhalten haben. Zur näheren Erläuterung dieser wichtigen Fragen mögen die Steppschen Versuche nochmals kurz erörtert werden. Bekanntlich gediehen seine Tiere bei einer konstant zusammengesetzten Nahrung, gingen aber zugrunde, als der letzteren

die Lipidstoffe durch Äther entzogen wurden. Das gleiche trat ein, als er der entfetteten Nahrung einzelne der bekannten Lipidstoffe und Phosphatide (Lecithin) zusetzte. Die Tiere gingen bei diesem Kunstgemisch ebenfalls zugrunde, nicht aber, sobald der entfetteten Nahrung der ursprüngliche Ätherextrakt oder auch nur Bruchteile desselben einverleibt wurden. Der physikalische Zustand und die chemische Beschaffenheit der in letzteren vorhandenen Bestandteile waren allem Anschein nach grundverschieden von demjenigen der als Ersatz der entfetteten Nahrung zugesetzten Lipoide.

Die Steppschen Versuche sind der Ausgangspunkt für die Annahme des fettlöslichen Vitamins geworden. Dieses gehört also nach unserer heutigen Annahme zu den Lipoiden, deren Scheidung in all ihre Bestandteile noch nicht gelungen ist. Die möglichste Erhaltung aller in den lipoidartigen Auszügen enthaltenen Körper ist also dringend nötig. Wie wenig die Zusammenhänge richtig erkannt worden sind, geht schon daraus hervor, daß man sogar ganz stabiles Lecithin unter möglichster Ausscheidung ungesättigter Radikale durch katalytische Reduktion als sog. Hydrozithine herzustellen versucht hat.

Je unveränderter die Stoffe in den Körper gelangen, desto wahrscheinlicher erfüllen sie ihre physiologische Aufgabe. Man darf sich übrigens nicht immer vorstellen, daß eine gefütterte Substanz ihre Bedeutung für den Organismus erkennen lassen wird. Sind die Zellen des Organismus an und für sich von normaler Beschaffenheit, so wird eine über das Maß des Zweckmäßigen hinausgehende Zufuhr funktionell ohne Wirkung sein und eine Aufspeicherung wird wohl auftreten können, aber keineswegs auftreten müssen, da die Speicherungsmöglichkeiten sehr verschieden sind.

Sehr wichtig erscheinen mir die Versuche, die angestellt wurden, die Frage zu prüfen, wie sich die Phosphatide verschiedener Provenienz im Körper verhalten, und wenn überhaupt, an welcher Stelle sie besonders zur Ablagerung gelangen. Nachdem auf Veranlassung von SALKOWSKI durch FRANCHINI festgestellt wurde, daß Eilecithin hauptsächlich in der Leber zur Ablagerung gelangt und dort die Lecithinerhöhung noch 14 Tage nach Abschluß der Verfütterung beobachtet werden konnte, griff SALKOWSKI, angeregt durch die oben bereits erwähnten Beobachtungen von CARBONE und PIGHINI, die Frage wieder auf, ob es möglich wäre, durch orale Einverleibung von Kephalin eine direkte Erhöhung der Gehirnpheosphatide zu erreichen.

Die Versuche lieferten das bemerkenswerte Ergebnis, daß im Gegensatz zu den Feststellungen FRANCHINIS das neue Phosphatid in der Leber nicht zur Ablagerung gelangte. Bezüglich der Aufnahme im Gehirn äußert sich SALKOWSKI vorsichtig, immerhin ließen die mit Kephalin gefütterten Tiere eine deutliche Phosphorzunahme im Gehirn gegenüber den Kontrolltieren erkennen.

Über Tierversuche mit gleichem Ergebnis berichtete auch WEYGANDT, der für die orale Zufuhr der Gehirnpheosphatide das Präparat Promonta gewählt hatte.

Hier scheinen also elektive Wirkungen zum Ausdruck zu kommen. Im Zusammenhang damit sind auch die Beiträge über die Beeinflussung des Stoffwechsels der Nervensubstanz durch Gehirnbestandteile, welche WINTERSTEIN und ELSA HIRSCHBERG ausgeführt haben, in hohem Maße bemerkenswert.

Aus diesen Untersuchungen ist zu entnehmen, daß der Fettgehalt des überlebenden Rückenmarks in einer Sauerstoffatmosphäre dauernd abnimmt, innerhalb der ersten 24 Stunden um rund  $\frac{1}{3}$  des Anfangsgehaltes. Daß es sich in der Tat um Oxydationsvorgänge handelte, wurde durch ihre Hemmung bei Sauerstoffmangel erwiesen, sowie durch ihre bedeutende Steigerung bei elektrischer Reizung. Die weiteren Versuche ergaben, daß es sich hierbei nicht um die Oxydation einfacher Fette handeln konnte, sondern um Phosphatide bzw. Phosphatid-Eiweißverbindungen, was sich aus dem ständigen Vorhandensein von Phosphorsäure in der Versuchsflüssigkeit ergab.

Im Stoffwechselversuch der peripheren Nerven, die in ähnlicher Weise überprüft wurden, wird Zucker aus der

umgebenden Flüssigkeit, Fett und Stickstoffsubstanz der eigenen Gewebe verbraucht und der Verbrauch durch elektrische Reizung bedeutend gesteigert. Phosphatide, Protogone, Cerebrine, ganz allgemein Gehirnschubstanz, die in passender Form der Versuchsflüssigkeit zugesetzt wurden, erwiesen sich als vorzügliche Stickstoffsparer und drückten den Stickstoffumsatz teilweise bis auf die Fehlergrenzen herab, ein weiterer Beweis für die Wichtigkeit dieser Verbindungen, speziell im Stoffwechsel der Nervenzelle, der, wie sich aus den Versuchen ergibt, im Zentralnervensystem etwa doppelt so kräftig verläuft wie in den peripheren Nerven.

In den Veröffentlichungen des Reichsgesundheitsamtes 1918, S. 204 wird der besondere Wert von Rückenmark und Gehirn betont und Verwahrung gegen die Verarbeitung dieser Stoffe zu allgemeinen Volksnahrungsmitteln (Wurst u. dgl.) gelegt.

In den Arbeiten des Reichsgesundheitsamtes 1919, S. 390 hebt WEITZEL die Wichtigkeit von Gehirn und Rückenmark als Nahrungsmittel in besonderen Krankheitsfällen hervor und weist auf die Schwierigkeiten geeigneter Aufbereitung und Konservierung dieser Ausgangsmaterialien insonderheit mit Bezug auf ihren Lipoidreichtum hin. Nach Mitteilungen von FEIGL widmet sich die chemische Fabrik Promonta, Hamburg in technisch vollkommener Weise der Aufbereitung frischer Gehirnmassen, zwecks Ausnutzung ihrer Lipide in großem Maßstabe bei der Herstellung des bekannten Lipoidpräparates Promonta, das nach MUCH „fast einen Siegeslauf angetreten hat.“ Soweit sich aus der Literatur über das Präparat Promonta ersehen läßt (über eingehende Untersuchungen des Präparates haben kürzlich SCHITTENHELM und MASSATSCH berichtet), wäre hier, entgegen der bisher üblichen Praxis, zum erstenmal der Gedanke verwirklicht, einen Lipoidkomplex unverändert zur Wirkung zu bringen, ohne Abtrennung einzelner Bestandteile desselben. Die bereits erwähnten Versuche von STEPP lassen den Schluß berechtigt erscheinen, daß einem solchen Komplex Wirkungen zuerkant werden müssen, die über diejenigen einzelner aus dem Gefüge abgetrennter Stoffindividuen hinausgehen, vor allem wenn dieselben dabei Gefahr laufen, schon bei dem Abtrennungsprozeß in biologisch wichtiger Beziehung verändert zu werden. Wie empfindlich gerade die Phosphatide in dieser Beziehung sind, erkennt man den oben zitierten Versuchen von STUBER und TIERFELDER.

Die günstige Kritik, die das Präparat Promonta durch Kliniker wie NONNE, SCHITTENHELM, BRAUER, NOCH, MÜHLENS, DENEKE, REICHE, RUMPEL u. a. gefunden hat, scheint diese Erwägungen zu bestätigen.

In Nr. 6, Jg. 1923 der Mededeelingen des holländischen Reichsinstitutes für pharmako-therapeutische Untersuchung werden Untersuchungsergebnisse wiedergegeben, denen zufolge in dem Präparat Promonta entweder gar keine Lipoidstoffe oder nur in ganz belanglosen Mengen vorhanden sein sollten. So wurde beispielsweise im Ätherextrakt einer Probe nur 2,4 mg P und 5,6 mg N gefunden, Glycerophosphorsäure fehlte in allen untersuchten Präparaten.

Unter diesen Umständen schien es mir doch von Interesse, eine Nachprüfung der wesentlichen Bestandteile des Präparates Promonta ausführen zu lassen. Die an 2 verschiedenen Stellen vorgenommene Untersuchung je einer aus dem Handel bezogenen Probe (Nr. 2701 und 2734) ergab folgendes:

	Präparat Nr. 2701	2734
Im Ätherextrakt aus 100 g Originalsubstanz . . . . .	45,5 mg P 37,4 mg N	49,4 mg P 29,0 mg N
im Alkoholextrakt . . . . .	41,6 mg P 217,0 mg N	35,7 mg P 208,0 mg N

	Präparat Nr. 2701	2734
im Acetonextrakt ermitteltes Cholesterin . . . . .	0,818 g	0,998 g
im Alkohol-Rückstand ermittelte, an Glycerin gebundene Phosphorsäure aus dem Lipoidphosphor berechnetes Lecithin . . . . .	0,550 g 2,18%	0,542 g 2,19%

Die Ergebnisse stimmen also mit Rücksicht auf die im Großbetrieb zu erwartenden Schwankungen sehr gut überein und die widersprechenden Befunde des holländischen Amtes bleiben mir unverständlich.

Daß tatsächlich den Gehirnlipoiden bzw. ihren Spaltlingen eine Beeinflussung des nervösen Stoffwechsels nicht abzuspüren ist, könnte aus den bereits zitierten Arbeiten von WINTERSTEIN und ELSA HIRSCHBERG gefolgert werden. Hier liegt zweifellos ein wissenschaftlich noch sehr wenig erschlossenes Gebiet vor, das aber sicherlich bei genügender und sachgemäßer Erforschung uns noch manche wichtige Erfahrungen und Fingerzeige mit Bezug auf die Zellernährung und spezifische Beeinflussung im Sinne meiner früheren Äußerungen bringen wird.

Ich habe zu Beginn meiner Ausführungen auf die Unterschiedlichkeit der Zellfunktionen hingewiesen, das vorgetragene Material gibt nur einen kurzen, aber genügend anschaulichen Überblick über die Verschiedenartigkeit derjenigen Arbeitsleistungen, die im Haushalt der Zelle ausgeführt bzw. vorgeesehen werden müssen, um das Getriebe dauernd im Gange zu erhalten.

Literatur: I. BANG, Chemie und Biochemie der Lipide 1911 u. Die Lipide als Nahrungstoff 1911. — GLIKIN, Chemie der Fette, Lipide und Wachstern 1912/13 mit ausführlicher, älterer Literatur. — KÜTTNER, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1906/07, Lipide als Enzymaktivatoren. — S. LÖWE, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1907. — LÜERS, Beiträge zur Kenntnis der Lipide des Malzes. Diss. München 1914. — C. SAKAKI, Phosphatide aus menschlicher Placenta. Biochem. Zeitschr. 1913, S. 317. — FRANCHINI, Biochem. Zeitschr. 1912, S. 451. — FRANCHINI, Biochem. Zeitschr. 1907, S. 6. — E. SALKOWSKI, Biochem. Zeitschr. 1913, S. 407. — B. STUBER, Blutlipide und Phagocytose. Biochem. Zeitschr. 1913, S. 223 u. 498. — PRIBRAM, Klinische Bedeutung des Cholesterins. Med. Klinik 1914, S. 1195. — W. STEPP, Biochem. Zeitschr. 1909, S. 452 u. Zeitschr. f. Biol. 1911 u. 1912; Untersuchungen über die Unentbehrlichkeit der Lipide für das Leben. Zeitschr. f. Biol. 1913, S. 405; Lipoidhunger und Beri-Beri. Zeitschr. f. Biol. 1916, S. 339; Unentbehrlichkeit der Lipide für das Leben. Zeitschr. f. Biol. 1916, S. 365. — S. J. THANNHÄUSER, Cholesterinstoffwechsel. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1922. — W. STEPP, Cholesteringehalt des Blutserums. Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 718. — H. SCHMIDT, Zur Biologie der Lipide 1922 (Leipzig). — F. KLOPSTOCK, Natur der spez. Hämolyse. Dtsch. med. Wochenschr. 1925, S. 592. — A. KLOPSTOCK, Verwendbarkeit des Cholesterins zu serologischen Reaktionen. Klin. Wochenschr. 1925, S. 1023. — K. DRESEL und R. STERNHEIMER, Rolle der Lipide im vegetativen System. Klin. Wochenschr. 1925, S. 816. — E. LEUFOLD, Bedeutung des Cholesterin-Phosphatidstoffwechsels für die Geschlechtsbestimmung. — SCHITTENHELM und MASSATSCH, Rationelle Zusammensetzung von Nährpräparaten. Dtsch. med. Wochenschr. 1925, S. 683. — W. WEYGANDT, Tierversuche und klinische Beobachtungen bei Darreichung von Zentralnervensubstanz. Med. Klinik 1922, Nr. 7. — JOH. FEIGL, Verwertung des Gehirns der Schlachttiere in der Krankenkost. Therap. Halbmonatshefte 22. 1922. — HANS MUCH, Lipoidtherapie. Dtsch. med. Wochenschr. 1924, H. 30.

## ORIGINALIEN.

### ÜBER DIE ZUNAHME DES PRIMÄREN LUNGENKREBSES.

Mit Bemerkungen über die Diagnose.

Von

Prof. R. STAEHELIN, Basel.

In Nr. 19 dieser Wochenschr. hat BERBLINGER auf Wunsch der Schriftleitung einen Aufsatz veröffentlicht<sup>1)</sup>, in dem er auf Grund des Jenenser Materials und der Literatur zum

Schluß kommt, daß die primären Lungenkrebs (d. h. fast ausschließlich Bronchialcarcinome) in den letzten Jahren an verschiedenen Orten zugenommen haben. Er spricht, allerdings sehr vorsichtig, die Vermutung aus, daß die Schädigung der Atmungsorgane durch die Grippeepidemie an dieser Vermehrung schuld sein könnte. Zum Schluß gibt er der Hoffnung Ausdruck, daß dieser Aufsatz „auch zur Nachprüfung meiner Befunde in weiterem Kreise der Fachgenossen“ Veranlassung gebe.