

(Aus dem Institut für pathologische Anatomie und Histologie der kgl. ung. Franz Josef-Universität in Szeged [Direktor: o. ö. Prof. Dr. J. Baló].)

## Lipaseuntersuchungen am Leichenmaterial<sup>1</sup>.

Von

E. Bach und L. Lusztig.

(Eingegangen am 31. Oktober 1930.)

### I.

Über den Zusammenhang zwischen dem Fettstoffwechsel und dem fermentativen Abbau und Aufbau der Fette verfügen wir heute bloß über lückenhafte Kenntnisse. Von dem mit der Nahrung aufgenommenen Fett wissen wir, daß es im Verdauungsschlauch eine Hydrolyse durchmacht, daß es in Fettsäure und Glycerin gespalten wird. Die Spaltprodukte des Fettes werden wahrscheinlich bei der Durchwanderung der Darmwand synthetisiert, so daß im Ductus thoracicus wieder neutrales Fett gefunden wird. Aus dem Ductus thoracicus gelangt das Fett auf dem Wege der Vena subclavia durch das rechte Herz und durch das Blutgefäßsystem der Lunge in den großen Blutkreislauf. Es konnte nachgewiesen werden, daß das aus der Lunge abfließende Blut weniger Fett enthält als das zufließende. Auf Grund dieser Beobachtung schreiben *Roger* und *Binet* der Lunge bei der Fettspaltung eine wichtige Rolle zu und sehen in diesem Organ den Ort der Serumlipasebildung. *Hiruma* hingegen sieht im Pankreas die Quelle der Serumlipase. Diese seine Annahme sieht er durch seine Versuchsergebnisse erhärtet, in denen es ihm gelungen war zu zeigen, daß der Lipasegehalt der Vena pancreatico-duodenalis größer ist als jener der Vena portae und wesentlich größer als jener der Vena und Arteria femoralis. Diese Befunde konnten allerdings von *Jedlicka* und *Kreisinger* nicht bestätigt werden. Nach der Auffassung *Bergels* wird die Lipase des Organismus von den Lymphocyten gebildet. Er nimmt an, daß es durch die Wirkung des Lipoidantigens zu einer Lymphocytose und gleichzeitig zur Bildung der Lipase komme. Im Gegensatze zu der Theorie *Bergels* wird von *Aschoff* und *Kamiya* den Lymphocyten bei der Lipasebildung keine Rolle beigemessen.

Nach der Fettaufnahme besteht im Blute eine vorübergehende Lipämie. Diese kann aber auch unabhängig von der Nahrungsaufnahme

<sup>1</sup> Diese Arbeit wurde mit Unterstützung der wissenschaftlichen Gesellschaft „Széchenyi“ ausgeführt.

bei verschiedenen krankhaften Vorgängen auftreten. Allgemein bekannt sind die Lipämien nach Blutungen, bei Diabetes und bei schwerer Tuberkulose. *Sakai* hält die ungenügende Lipolyse für die Ursache der Lipämie. Es wäre immerhin wertvoll, wenn es gelänge, die Versuchsergebnisse dieses Forschers auch durch Beobachtungen am Menschen bei gewissen Krankheiten zu bekräftigen. Als Analogie der Lipämie bei der Anämie sieht *Clauberg* das Zustandekommen der Fettleber bei Tuberkulose ebenfalls durch die lipolytische Insuffizienz bedingt. Dieser Forscher untersuchte nämlich den Lipasegehalt einerseits bei normalen, andererseits bei tuberkulösen Fettlebern und fand ihn bei diesen wesentlich vermindert.

Wir untersuchten die lipolytische (tributyrinspaltende) Fähigkeit des Serums sowie des Liquors von an verschiedenen Krankheiten verstorbenen Leichen.

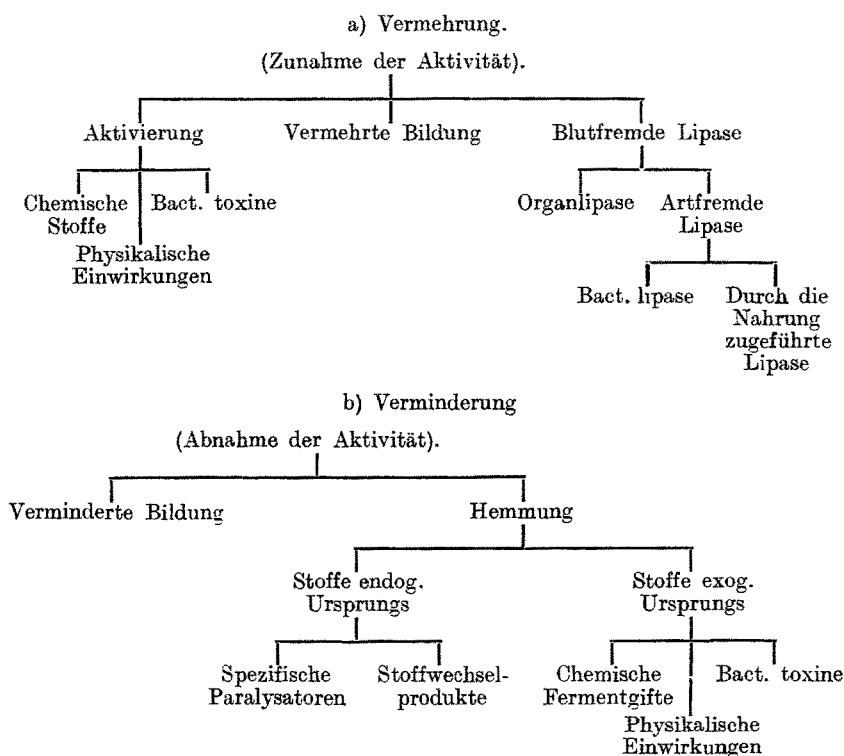
Das Verhalten der Lipase in der Leiche bildete bisher selten den Gegenstand der Forschung. Nach *Frisch* und *Kollert* soll der Lipasegehalt des Blutes vor dem Tode auf einen ganz geringen Wert sinken; sie sind der Ansicht, daß die Spaltungsfähigkeit des Leichenblutes nicht mit jener des Blutes vom Lebenden gleich sei. Bei mehreren Versuchen zeigte sich jedoch, daß das Leichenblut die Fähigkeit besitzt, Tributyrin zu spalten, in einem Versuch fanden diese Verfasser im Leichenblut sogar das 5—6fache der beim Lebenden gefundenen Werte. Ob es sich hier um einen autolytischen Vorgang oder um die Wirkung von Bakterienfermenten handelte, konnte nicht entschieden werden. Auch *Avellone* und *Colajanni* fanden, daß die Serumlipase vor dem Tode auf einen ungewöhnlich niedrigen Stand sinke.

Während uns über den Lipasegehalt des Liquors sehr wenig Angaben zur Verfügung stehen, ist das sich mit dem Lipasegehalt des Serums befassende Schrifttum fast unübersehbar. Die Veränderungen des Lipasegehaltes des Serums werden von verschiedenen Umständen beeinflußt. Es kann zu einer Steigerung oder Verminderung der lipolytischen Fähigkeit kommen. Die Bildung der Fermente ist an gewisse Bedingungen gebunden (*Jakoby*), deren Fehlen eine Störung der Fermentbildung herbeiführen kann. Wahrscheinlich kann die Verminderung der Menge der Lipase auch durch eine Funktionsstörung der Zellen verursacht werden. Scheinbar wird die Lipase-Erzeugungsfähigkeit der Zellen bei kachektischen Zuständen schwer geschädigt. Neben dieser infolge einer primären Ursache entstehenden Verminderung der Lipase kann die lipolytische Wirkung des Serums durch verschiedene Stoffe gehemmt werden. Diese Stoffe können endogener und exogener Natur sein; als endogene Stoffe kommen die Produkte des intermediären Stoffwechsels in Betracht. So fand *Harpuder*, daß die Acetonkörper, die Oxybuttersäure — in einer Konzentration, die auch im Organismus anzutreffen ist — auf eine ganze Reihe der Fermente, so auch auf die

Lipase, eine lähmende Wirkung ausüben können. Eine ähnliche Wirkung kann auch durch spezifisch hemmende Stoffe (Antilipase, Antisteapsin) hervorgerufen werden. So konnten z. B. *Schütze*, ferner *Broekmeyer* im Serum einen die Pankreaslipase hemmenden Stoff nachweisen. Die exogenen Lipasegifte gehören zu der Gruppe der Bakterientoxine oder zu der Gruppe der chemisch gut bestimmbarer Stoffe. *Falkenheim* und *György* untersuchten die Wirkung des Tuberkulins auf die Serumlipase. Nach der Vermengung von Tuberkulin mit Serum konnten sie feststellen, daß nach einer gewisse Zeitlang dauernden Einwirkung des Tuberkulins auf das Serum die Serumlipase inaktiviert wurde. Sie glauben dadurch für den bei schwerer Tuberkulose im allgemeinen gefundenen niedrigen Lipasetiter eine Erklärung gefunden zu haben. *Sieber* konnte in den Organen von mit Tuberkulose infizierten Tieren eine verminderte lipolytische Wirkung nachweisen. Von chemischen Stoffen wird die lipolytische Kraft des Serums durch Atoxyl, Chinin, Strychnin, Cocain, also durch Stoffe, die in der Medizin vielfach Verwendung finden, im Reagensglas stark gehemmt. *Bach* konnte zeigen, daß eine einmalige Einspritzung einer therapeutischen Menge von Atoxyl genügt, um den Serumlipasespiegel auf ein Drittel des ursprünglichen Wertes zu vermindern. Die Erhöhung des Serumlipasespiegels kann ebenfalls von den verschiedensten Umständen abhängen: auch hier kann man sich eine gesteigerte Lipasebildung der Zellen vorstellen. Bei Untersuchungen, die wir zu einem anderen Zwecke ausführten, konnten wir z. B. die Beobachtung machen, daß der Lipasegehalt des Pankreas der mit Mais gefütterten Schweine bedeutend höher ist als der jener Tiere, die mit Kleie gefüttert worden waren. Die Ursache dieser Erscheinung ist in der durch die Nahrung beeinflußten verschiedenen Lipasebildung zu suchen. *Abderhalden* und *Rona* fanden bei mit fettreicher Nahrung gefütterten Hunden eine ausgesprochene Zunahme der Serumlipase. Der Lipasegehalt des Serums kann auch dadurch verändert werden, daß blutfremde Lipase in den Blutkreislauf gelangt. Nach *Horváth* und *Chang* kommt es nach der Fütterung mit Sojabohnen zu einer Steigerung der Blutlipase; ihrer Ansicht nach wird Sojalipase nach der Aufsaugung zu Blutlipase umgewandelt. Aus den Ergebnissen zahlreicher Untersuchungen von *Rona* und seinen Mitarbeitern wissen wir, daß bei der Erkrankung verschiedener Organe, so auch der Leber, des Pankreas usw., bei der Zerstörung des Parenchyms die Lipase des betreffenden Organs im Serum nachgewiesen werden kann. *Hiruma* konnte nach Unterbindung des Pankreasausführungsganges bei Kaninchen eine Zunahme der Blutlipase beobachten. Außer diesen Organlipasen kann es auch bei Infektionskrankheiten durch die Wirkung körperfremder Lipasen zu einer Erhöhung des Serumlipasespiegels kommen. *Baló* konnte bei einer Pyocyaneus und Staphylokokkeninfektion bei normalem Pankreas eine schwere Nekrose des Unterhautfettgewebes

finden, die scheinbar auf die fettpaltende Fermentwirkung der Bakterien zurückzuführen ist. *Sieber* fand bei Staphylokokken- und Diphtherieinfektionen im Knochenmark eine Steigerung der lipolytischen Wirkung. *Großmann* beobachtete nach der Einspritzung von Tetanus-, Diphtherie- und anderen Toxinen im Knochenmark eine Zunahme der Lipase, in anderen Organen in gewissen Fällen eine Abnahme. *Jobling*, *Eggstein* und *Petersen* fanden die Serumlipase bei Chloroformvergiftungen vermehrt. Aus Versuchsergebnissen im Reagensglase ist uns eine Reihe von Aktivatoren bekannt, die auch im lebenden Organismus eine Rolle spielen: Kalksalze, Gallensäuresalze, Albumin und gewisse Polypeptide. Rein physikalische Einwirkungen können auch einen fördernden oder hemmenden Einfluß auf die Aktivität der Lipase ausüben. So fanden *Kollert* und *Frisch*, daß der Lipasegehalt des Serums nach einer einmaligen Röntgenbestrahlung sinkt. *Pinkussen* und *Anagnostu* konnten diese Angabe bestätigen. Dieselben Forscher haben einen fördernden Einfluß elektrischer Ströme auf die Lipase festgestellt.

Die verschiedenen Bedingungen der Zunahme und Abnahme der Lipasewirkung (Aktivität) des Serums sind in den nebenstehenden Abb. a und b zu ersehen.



Im Winter 1929/30 untersuchten wir wahllos an 107 Leichen die Lipasewerte des Serums und des Liquors um die Ergebnisse mit den bei Lebenden gefundenen Werten zu vergleichen. Das Blut wurde mittels Herzpunktion entnommen. Nach dem Zentrifugieren erhielten wir meist klares, manchmal leicht hämolytisches Serum. Blut, das Zeichen der Fäulnis oder stärkerer Hämolyse zeigte, wurde nicht verwendet. Die Bestimmung der Lipase wurde nach dem von *Willstätter* und seinen Mitarbeitern abgeänderten Tributyrinverfahren von *Rona* und *Michaelis* bei Zimmer-temperatur von 18—20° ausgeführt. Da das Substrat der Fermentwirkung das Tributyrin ist, wäre es richtiger von Tributyrase zu sprechen, der Einfachheit halber bedienen auch wir uns des Ausdruckes Lipase, wie die anderen Forscher. Als Maß der Lipase diente uns jedoch nicht die von *Willstätter* und seinen Mitarbeitern empfohlene Butyrase-Einheit, sondern die Gleichung der monomolekulären Reaktion. Mit Hilfe dieser erhält man die Konstante der Geschwindigkeit der Tributyrin-

$$\text{spaltung } k = \frac{1}{t} \log \frac{a}{a-x}, \text{ die im geraden Verhältnis zum Lipasegehalt}$$

steht und daher sowie von *Rona*, *Gyotoku* u. a. auch von uns als relatives Maß der lipolytischen Wirkung verwendet wurde. Das Arbeiten mit dem von uns verwendeten *Ronaschen Stalagmometer* erheischt eine gewisse Übung; bei genügender Erfahrung kann man auch Unterschiede von 1—2 Tropfen verwerten. Das Verfahren gewinnt bedeutend an Empfindlichkeit, wenn man Pipetten verwendet, bei denen sich sehr kleine Tropfen bilden. Auf diese Weise ergibt sich zwischen der Tropfenzahl des destillierten Wassers und der gesättigten Tributyrinlösung ein verhältnismäßig großer Unterschied. Bei unseren Versuchen betrug dieser Unterschied 70 Tropfen. Natürlich ist bei dem Arbeiten mit Pipetten bei einer so hohen Tropfenzahl größte Übung und Vorsicht geboten. Bei der Bestimmung der Serumlipase wurde Serum von geringer lipolytischer Wirkung unverdünnt, Serum von größerem Lipasegehalt in einer 2—4-fachen Verdünnung verwendet, um die Tropfenzahlverminderung in 30—60 Minuten genau bestimmen zu können, dabei aber gewisse Spaltungswerte nicht zu überschreiten. Am zweckdienlichsten erscheint es, wenn die Hydrolyse in 60 Minuten bis zu 30—40% vorgeschritten ist. Bei Verwendung von verdünnten Seren wurden die gefundenen Geschwindigkeitskonstante mit dem Grade der Verdünnung vervielfacht, um so vergleichbare Werte zu erhalten.

Bevor wir mit der Ausführung unserer Versuche begannen, mußten wir uns darüber im klaren sein, in welchem Verhältnis einerseits die bei der Leiche gefundenen Serumlipasewerte zu den Werten vor dem Tode stehen, andererseits ob nicht etwa in der Leiche Änderungen der Lipasemenge vor sich gehen. Zur Klärung der ersten Frage wurde bei sterbenden Kranken meist 1—2 Tage vor dem Tode der Lipasegehalt des Serums bestimmt und mit den wenige Stunden nach dem Tode

gefundenen Werte verglichen. Der Unterschied zwischen den vor und nach dem Tode gefundenen Lipasewerten überschritt nicht die Grenzen der Versuchsfehler. Es wurde dann reihenweise der Lipasegehalt des Serums derselben Leiche 6—12—24 Stunden nach dem Tode untersucht, doch zeigten sich auch hier keine wesentlichen Unterschiede. Im allgemeinen wurde darauf geachtet, die Blutentnahme sobald als möglich nach dem Tode auszuführen. Wie schon erwähnt, wurden die Untersuchungen in den Wintermonaten ausgeführt; bis zur Blutentnahme verblieben die Leichen fast stets in den Kammern, deren Temperatur in der Nähe des Gefrierpunktes lag. Die Lipasewerte im Liquor und im Blutserum der von uns untersuchten Leichen sind aus nebenstehenden Tabellen zu ersehen.

Tabelle 1. Fälle von chronischer Tuberkulose.

Nr.	Diagnose	Ernährungs-zustand	Serum	Liquor
3	Tuberculosis pulmonum et laryng.	abgemagert	0,16	0,21
5	Tuberculosis pulmonum	"	0,20	0,00
20	Tuberculosis pulmonum	"	0,50	0,14
25	Tuberculosis pulmonum, Empyema thor.	"	0,20	0,20
26	Tuberculosis pulmonum et laryng.	"	0,50	0,20
29	Tuberculosis pulmonum	"	0,40	
30	Tuberculosis pulmonum	"	0,00	
36	Tuberculosis pulmonum	"	0,00	0,10
41	Tuberculosis pulmonum et laryng.	"	0,22	0,19
47	Tuberculosis pulmonum et laryng.	"	0,20	0,15
52	Tuberculosis intestini, Pneumon.	"	0,75	0,20
62	Tuberculosis pulmonum	"	0,00	0,00
66	Tuberculosis pulmonum	"	0,50	0,16
67	Tuberculosis pulmonum, Carcinom. pulmonum	"	0,00	0,10
74	Tuberculosis pulmonum et laryng.	38 kg, 164 cm	0,20	0,17
80	Tuberculosis pulmonum	42 kg, 162 cm	0,29	0,00
90	Tuberculosis pulmonum	36 kg, 169 cm	0,64	0,28
102	Tuberculosis pulmonum	36 kg, 144 cm	0,20	0,15
103	Tuberculosis peritonei	49 kg, 160 cm	0,90	
104	Tuberculosis pulmonum	42 kg, 168 cm	0,32	0,24

Um leichter übersichtliche Zahlenwerte zu erhalten, sind die im Serum gefundenen Lipasewerte auf den Tabellen als 1000faches der Konstante der monomolekulären Reaktion angegeben. Über die Bestimmung der lipolytischen Wirkung des Liquors soll im zweiten Teile unserer Arbeit berichtet werden, um jedoch Wiederholungen zu vermeiden, sind die diesbezüglichen Angaben auf denselben Tabellen angegeben. Um unsere Ergebnisse mit den Lipasewerten gesunder Menschen vergleichen zu können, wurde der Lipasegehalt im Serum gesunder Individuen mit demselben Verfahren bestimmt; bei diesen schwankten die Konstante (k) zwischen 4 und 7.

Wir können unser Material nach verschiedenen Krankheiten in mehrere Gruppen teilen, bei denen in bezug auf die Werte des Serumlipasespiegels eine gewisse Regelmäßigkeit zu finden war. Gleich zu Beginn unserer Untersuchungen fiel uns auf, daß wir bei kachektischen Zuständen, was immer auch die Ursache der Kachexie gewesen sein mag, im allgemeinen sehr niedrige Lipasewerte fanden. War trotz Kachexie der Lipasewert höher als zu erwarten, dann war für diesen Umstand meist eine andere Erklärung zu finden. Die niedrigsten Werte zeigten sich bei einer gewissen Gruppe von Tuberkulösen. Von 28 tuberkulösen Leichen war in 16 Fällen die lipolytische Kraft des Serums so gering, daß sie mit Hilfe unseres Verfahrens kaum nachweisbar war. In 4 Fällen trat auf die Einwirkung des Serums überhaupt keine Abnahme der Tropfenzahl auf. Bei allen diesen Fällen mit stark verminderter lipolytischer Kraft des Serums war es bei schwerer Tuberkulose zu kachektischen Zuständen gekommen. Die andere Gruppe der tuberkulösen Leichen umfaßt 8 Fälle, die teils an miliarer allgemeiner Tuberkulose, teils an tuberkulöser Basilarmeningitis gestorben waren. Hier hatte sich bei akutem Verlauf des tödlichen Leidens keine Kachexie entwickelt; der Lipasespiegel war in diesen Fällen fast normal, manchmal sogar erhöht.

Tabelle 2. Fälle von akuter Tuberkulose.

Nr.	Diagnose	Ernährungs-zustand	Serum	Liquor
15	Meningitis basilaris tuberculosa, Tuberculosis miliaris	mittelnährig	28,00	1,85
16	Meningitis basilaris tuberculosa, Tuberculosis miliaris, Peritonitis tuberculosa chronica	abgemagert	3,16	0,96
40	Meningitis basilaris tuberculosa	mittelnährig	3,50	2,60
81	Tuberculosis miliaris	64 kg, 172 cm	25,11	1,44
85	Tuberculosis miliaris subac.	mittelnährig	9,54	
87	Tuberculosis miliaris		7,60	
95	Meningitis basilaris tuberculosa	56 kg, 164 cm	6,13	1,16
100	Meningitis basilaris tuberculosa	10,5 kg, 83 cm	9,40	

Bei allen jenen tuberkulösen Leichen, bei denen hohe Lipasewerte zu finden waren, war der Tod vor Entwicklung der Kachexie eingetreten. Unter diesen Fällen fanden wir bloß bei zweien Lipasewerte, die etwas geringer waren als die Durchschnittswerte im Serum gesunder Menschen. Alle übrigen zeigten Werte, die sich der oberen Grenze des Normalen näherten, in 2 Fällen wurde diese Grenze sogar stark überschritten. Diese Ergebnisse stehen in Widerspruch zu den Angaben der meisten Untersucher, die bei foudroyanter Tuberkulose eine Verminderung der Lipase fanden; eine Ausnahme scheint Garnier zu bilden, der bei miliarer Tuberkulose eine Zunahme der Serumlipase beschreibt. Die Erhöhung der Lipasewerte bei akut verlaufender Tuberkulose ist umso auffallender,

da *Falkenheim* und *György* zeigen konnten, daß das Tuberkulin auf die Serumlipase eine stark hemmende Wirkung ausübe. Es wäre möglich, daß die bei chronischer Tuberkulose gefundene starke Senkung des Lipasespiegels, die bei anderen Krankheitsgruppen in diesem Maße nicht anzutreffen war, außer auf die allgemeine Kachexie auch auf die Tuberkulinisation zurückzuführen ist. Der Umstand, daß in unseren Fällen von miliarer Tuberkulose, wo der Organismus auf einmal durch die Gifte der Tuberkelbacillen überschwemmt wird, diese Senkung nicht zu finden war, dürfte auch noch auf andere Weise zu erklären sein. Man kann annehmen, daß bei akut verlaufender Tuberkulose die Organlipase infolge der Zerstörung der Zellen der parenchymatösen Organe in den Blutkreislauf gelangt. Bekanntlich verhalten sich die verschiedenen Organlipasen gegenüber Giften anders als die Serumlipase. Es ist die Aufgabe weiterer Forschung, zu untersuchen, ob das Tuberkulin bloß auf die Serumlipase oder auch auf die Lipasen der verschiedenen Organe eine giftige Wirkung ausübe. Bei Tuberkulosen mit chronischem, tödlichem Verlauf erleidet auch die fermentbildende Funktion des vollkommen erschöpften kachektischen Organismus eine schwere Schädigung, auch dies ist mit ein Grund für die niedrigen Lipasewerte des Serums.

Sehr niedrige Lipasewerte finden sich auch im Leichenserum an bösartigen Geschwülsten Verstorbener.

Tabelle 3. Fälle von bösartigen Gewächsen.

Nr.	Diagnose	Ernährungs- zustand	Serum	Liquor
7	Carcinoma ventriculi	kachektisch	0,54	0,19
13	Sarcoma multipl. metast. pulmonum et hepatis	„	0,16	0,18
17	Carcinoma bronchi princip.	mittelnährt	1,50	
39	Carcinoma pancreatis	abgemagert	2,00	
59	Carcinoma ventriculi cum metast. pancreatis	„	2,95	
71	Sarcoma medullae spinalis	38 kg, 155 cm	0,66	0,11
77	Carcinoma pylori	31 kg, 170 cm	0,29	0,14
84	Carcinoma uteri	kachektisch	0,59	
91	Sarcoma pulmonum et cerebr.	62 kg, 160 cm	0,97	0,40
93	Carcinoma pulmonum	63 kg, 167 cm	0,60	0,27
101	Carcinoma ventriculi	44 kg, 155 cm	0,35	0,24

Von 11 Fällen dieser Gruppe war bei 8 die Geschwindigkeitskonstante (k) niedriger als 1,00. Von den 3 Fällen mit verhältnismäßig hohen Lipasewerten betrifft Fall 39 einen primären, Fall 59 einen metastatischen Pankreas-Krebs. Der Umstand, daß eben bei diesen beiden Fällen verhältnismäßig hohe Lipasewerte zu finden waren, ist umso bemerkenswerter, da von einigen Forschern das Pankreas als der Ort der Lipase-

produktion bezeichnet wird. Bei Fall 17 handelte es sich um ein Bronchuscarcinom, doch bestand in diesem Falle im Gegensatz zu den anderen Krebsfällen keine Kachexie.

Niedrige Serumlipasewerte erhielten wir bei Nephrosklerosen mit Urämie.

Tabelle 4. Fälle von Nierenkrankheiten.

Nr.	Diagnose	Ernährungs-zustand	Serum	Liquor
1	Nephritis acuta, Uraemia	mittelnährt	3,72	
9	Nephritis chronica, Uraemia, Endocarditis chronica	abgemagert	0,80	0,24
11	Nephritis chronica, Uraemia	"	0,70	0,16
79	Nephrocirrhosis, Endocarditis chron.	47 kg, 152 cm	0,86	0,29
97	Nephritis chronica, Uraemia	35 kg, 150 cm	0,52	0,32
98	Nephritis subacuta, Uraemia	73 kg, 170 cm	1,09	0,36

In Fall 98 handelt es sich um eine mit Urämie vergesellschaftete subakute Nephritis, hier erhielten wir etwas höhere Werte. Bei Fall 1 — akute Nephritis mit Ausgang in Urämie — erreichte der Serumlipasewert fast den normalen Durchschnittswert. *Klein* und *Nonnenbruch* fanden im Blute von urämischen Kranken eine Verminderung der lipolytischen, glykolytischen und diastatischen Fermentwirkung. Ihrer Ansicht nach kann dies auch durch die Umweltsveränderung bedingt sein, doch muß man auch an eine Störung der Fermentbildung in den durch die urämische Toxikose geschädigten Zellen denken.

Tabelle 5. Fälle von chronischen Krankheiten, die in eine andere Gruppe nicht eingeteilt sind.

Nr.	Diagnose	Ernährungs-zustand	Serum	Liquor
23	Otitis media chronica	abgemagert	0,99	
33	Cirrhosis atrophica	"	0,29	
34	Pyonephrosis calculosa	"	0,95	0,18
38	Picksche Cirrhose	"	0,76	0,34
43	Periarteritis nodosa	"	1,15	1,25
51	Coma diabeticum	"	2,40	
53	Sclerosis multiplex	"	0,64	0,85
57	Morbus Basedowii	49 kg, 141 cm	0,37	0,10

Die Tabelle 5 zeigt die Lipasewerte im Serum und im Liquor bei einer Gruppe von 8 Leichen nach lange dauernden, chronisch verlaufenden Krankheiten. Abgesehen von Fall 51 (jugendlicher Diabetes) ist hier die lipolytische Kraft des Serums stets bedeutend geringer als normalerweise.

In Tabelle 6 sind 11 Fälle von chronischer Endo- bzw. Myokarditis angeführt. Auch hier finden sich niedrigere Serumlipasewerte als bei

normalen Fällen, dennoch ist ein Zusammenhang zwischen dem Lipasegehalt des Serums und dem Ernährungszustand zu sehen, der auch bei Gesunden oft zu finden ist.

Tabelle 6. Fälle von chronischen Herzkrankheiten.

Nr.	Diagnose	Ernährungs-zustand	Serum	Liquor
24	Diabetes mellitus, Endocarditis chronica	64 kg, 148 cm	3,10	
27	Endocarditis chronica	90 kg, 148 cm	6,36	
45	Endocarditis chronica, Aortitis luet.	mittelernährt	0,79	0,20
46	Endocarditis chronica, Aortitis luet.	"	1,15	
58	Myodegeneratio cord.	"	1,75	0,32
65	Endocarditis chronica, Epilepsie	abgemagert	1,60	1,64
70	Endocarditis chronica, Eclampsia	47 kg, 148 cm	2,60	1,20
73	Myocarditis chronica	62 kg, 168 cm	1,48	0,30
76	Endocarditis chronica, Aortitis luet.	86 kg, 175 cm	1,67	0,30
88	Endocarditis chronica	78 kg, 169 cm	1,41	0,29
92	Endocarditis chronica	mittelernährt	1,59	0,45

Tabelle 7. Fälle von Gefäßkrankheiten.

Nr.	Diagnose	Ernährungs-zustand	Serum	Liquor
18	Aneurysma rupt.	wohlernährt	6,50	0,75
19	Arteriosclerosis cerebri	"	3,00	0,78
21	Apoplexie cerebri	"	4,20	
22	Apoplexie cerebri	"	4,10	0,34
42	Apoplexie cerebri	"	4,74	
44	Aortitis luetica, Aneurysma	mittelernährt	2,20	0,68
50	Apoplexie cerebri	"	2,00	

Tabelle 8. Fälle von progressiver Paralyse.

Nr.	Diagnose	Ernährungs-zustand	Serum	Liquor
55	Taboparalysis	mittelernährt	4,55	1,15
72	Taboparalysis	52 kg, 154 cm	6,64	1,22
75	Paralysis progressiva	53 kg, 162 cm	4,25	1,40
96	Paralysis progressiva	58 kg, 169 cm	4,60	1,22
105	Paralysis progressiva	mittelernährt	7,02	0,88
106	Paralysis progressiva	"	7,00	0,96

In Tabelle 7 handelt es sich um 7 Fälle von Gefäßerkrankungen mit normalen Durchschnittswerten im Serum.

Tabelle 8 betrifft die Serumlipasewerte von 6 Paralytikern. Die lipolytische Kraft ist hier in jedem Falle hoch, doch wird die obere Grenze der normalen Werte nicht überschritten. Bei den luetischen Erkrankungen des Gefäß- und Nervensystems konnten wir keinen gesetzmäßigen Zusammenhang zwischen den Serumlipasewerten und der

Grundkrankheit finden, obwohl von mehreren Forschern hier eine Zunahme der Serumlipase beschrieben wird, die mit der Wirkung der lipoiden Stoffe der Spirochäten zusammenhängen soll.

Tabelle 9. Fälle von akuten fieberhaften Erkrankungen.

Nr.	Diagnose	Ernährungs-zustand	Serum	Liquor
2	Sepsis puerperalis	überernährt	75,60	4,00
4	Urosepsis	„	16,32	5,57
6	Encephalitis acuta	mager	3,91	
8	Pancreatitis gangraenosa	mittelernährt	5,24	0,48
12	Abscessus multiplex pulmonum	abgemagert	3,28	0,75
14	Empyema thor., Bronchopneumonie	„	0,85	0,58
28	Bronchopneumonie, Epilepsie	mittelernährt	12,45	0,00
31	Croup laryng.	„	3,00	0,84
32	Influenza	abgemagert	0,60	
35	Thrombophlebitis, Embolia pulmonalis	wohlernährt	6,15	0,70
37	Pancreatitis acuta	mittelernährt	3,95	
54	Tetanus	wohlernährt	0,56	
56	Tonsillitis ulcerophlegmonosa	abgemagert	2,30	
60	Croup laryng.	mittelernährt	5,60	2,83
61	Bronchopneumonie	„	2,95	0,42
63	Peritonitis purulenta	51 kg, 172 cm	14,65	
64	Pneumonia crouposa, Endocarditis ulcerosa, Meningitis purulenta	mittelernährt	5,00	4,81
68	Typhus abdominalis	40 kg, 155 cm	17,24	2,25
69	Sepsis puerperalis	60 kg, 154 cm	4,98	
78	Peritonitis, Sepsis	45 kg, 147 cm	6,23	1,34
83	Croup laryngis	27 kg, 100 cm	4,62	1,94
86	Peritonitis purulenta	mittelernährt	11,30	
89	Gangraena cruris, Sepsis	41 kg, 155 cm	5,93	1,40
94	Cholangitis purulenta	57 kg, 150 cm	7,77	0,70
99	Pancreatitis acuta	mittelernährt	15,93	2,43

Unter unserem Sektionsmaterial findet sich eine ziemlich große Zahl von Leichen nach septischen und anderen akuten Infektionskrankheiten. Bei dieser Krankheitsgruppe fällt die Seltenheit niedriger Werte auf, hingegen sind einzelne Fälle anzutreffen, bei denen die Serumlipasewerte ein Mehrfaches der normalen Werte betragen. In den Fällen, bei denen auffallend hohe Lipasewerte anzutreffen sind, können mehrere Umstände hierzu beitragen. Bei Infektionen, die durch Bakterien mit lipolytischer Wirkung verursacht worden sind, kann man im Serum auch die eigene Lipase des Erregers nachweisen, diese kann sich auch nach dem Tode vermehren und kann irrtümlicherweise als Serumlipase angesehen werden. Bei erhöhtem Zellzerfall, mit dem man bei akuten fieberhaften Krankheiten zu rechnen hat, gelangen auch die Lipasen der einzelnen Organe in den Blutkreislauf. Das Ergebnis dieser verschiedenen Faktoren ist der bei der diesbezüglichen Untersuchung gefundene Lipasewert. Besitzt die exogene (Bakterien-)Lipase eine hohe Aktivität, dann kann man

auch dann normale oder erhöhte Werte finden, wenn die Lipasebildungsfähigkeit des Körpers abgeschwächt ist. Solange es jedoch nicht zur Entwicklung der Kachexie gekommen ist, führt — unserer Erfahrung nach — der Zellzerfall in den meisten Fällen zur Steigerung der Serumlipase. Die Aktivität der Serumlipase kann, wie obenerwähnt, von verschiedenen Giften gehemmt oder auch gefördert werden. Diese spielen besonders bei dieser Krankheitsgruppe in bezug auf die Gestaltung des Serumlipasetitors eine entscheidende Rolle.

Tabelle 10. Fälle von Pankreaserkrankungen.

Nr.	Diagnose	Ernährungszustand	Serum	Liquor
8	Pancreatitis gangraenosa	mittelernährt	5,24	0,48
37	Pancreatitis acuta	"	3,95	
39	Carcinoma pancreatis	abgemagert	2,00	
59	Carcinoma ventriculi cum metast. pancreatis	"	2,95	
99	Pancreatitis acuta	mittelernährt	15,93	2,43

In Tabelle 10 wurden die auch in den anderen Tabellen angeführten Pankreasfälle zusammengefaßt. Es handelt sich um 3 Fälle von Pankreasfettnekrose, um einen primären und einen metastatischen Pankreas-Krebs. Von den 3 Fällen mit akuter Pankreatitis zeigte bloß ein Fall sehr hohe Serum- und Liquor-Lipasewerte. Wahrscheinlich gelangt im Anfangsstadium viel Lipase in den Blutkreislauf, dies hört jedoch mit dem Fortschreiten der Zerstörung des Drüsengewebes wieder auf. Bei den beiden Krebsen war die Serumlipase nicht vermehrt, es fanden sich jedoch auch nicht so niedrige Werte, wie dies sonst bei bösartigen Gewächsen der Fall ist.

Bei Lebenden wurde von *Caro* festgestellt, daß der Lipasegehalt des Serums bei fetten Individuen größer ist. Auch in der Leiche konnte ein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen dem Ernährungszustand und dem Lipasegehalt des Serums gefunden werden: bei fetten Leichen fanden wir im allgemeinen höhere Serumlipasewerte.

Unsere Untersuchungen über den Lipasegehalt des Serums an Leichen ergaben demnach, daß die von mehreren Forschern beschriebene Abnahme des Lipasegehaltes vor dem Tode nicht als allgemein gültig zu erachten sein kann. Der Lipasegehalt des Serums der Leiche ist denselben und oft noch stärkeren Veränderungen unterworfen wie der Serumlipasegehalt des Lebenden. Die Erhöhung bzw. Verminderung des Lipasegehaltes läßt sich in bezug auf die verschiedenen Krankheiten bei der Leiche ebenso nachweisen wie im Serum des Lebenden. Diese unsere Feststellung besitzt insofern praktische Bedeutung, daß dadurch die Untersuchung gewisser pathologischer Zustände, wie Verfettung, verschiedene Arten von Fettnekrose u. dgl. m. auf humoropathologischer Grundlage bei der Leiche möglich erscheint.

## II.

Gleichzeitig mit unseren Serumlipase-Untersuchungen untersuchten wir auch die Lipasewerte des Liquors in 76 Fällen. Die Quelle der Stoffe des Liquors ist das Blut. Aus dem Blutkreislauf gelangen manche Stoffe leichter, andere schwerer in den Liquor, je nachdem diese Stoffe die „barrière hémato-encéphalique“ leichter oder schwerer durchbrechen können. Wir wollen uns hier nicht mit der biologisch-chemischen und physikalischen Seite dieser Frage befassen, wir wollten bloß jene Einflüsse kennen lernen, welche die Veränderungen der lipolytischen Fähigkeit des Liquors beeinflussen. Die Erforschung der lipolytischen Fähigkeit des Liquors verdient auch deshalb besondere Beachtung, weil bei dem Aufbau und Abbau der fettartigen Stoffe des Zentralnervensystems gewiß auch fermentative Vorgänge eine Rolle spielen. Die Fermente des Liquors und unter diesen auch die Lipase wurden von *Kafka* systematisch untersucht. Er konnte zeigen, daß auch der normale Liquor eine lipolytische Kraft besitzt und daß bei der progressiven Paralyse der Lipasegehalt des Liquors erhöht ist. Die Ergebnisse *Kafkas* wurden durch *Szabó* bestätigt. Mit dem Lipasegehalt des Liquors befaßte sich ferner *Hiller* in eingehender Weise; er sieht einen Zusammenhang zwischen dem Lipasegehalt und dem Zellreichtum des Liquors. *Resch* konnte bei seinen Untersuchungen keinen regelmäßigen Zusammenhang zwischen den Lymphocyten und dem Lipasegehalt des Liquors nachweisen. Wir bedienten uns bei der Untersuchung des Lipasegehaltes des Liquors ebenfalls der Tributyrinmethode, konnten jedoch das sich bei den Serumuntersuchungen bewährte Verfahren nicht gebrauchen, da es für die geringen Lipasemengen des Liquors zu wenig empfindlich ist. Wahrscheinlich ist es diesem Umstand zuzuschreiben, daß *Nicolau* und *Antinescu* das Vorkommen der Lipase im Liquor bestreiten. Um unser Verfahren empfindlicher zu gestalten, wurde einerseits die Menge des zur Untersuchung verwendeten Liquors erhöht, andererseits die Menge des Substrates (Tributyrin) vermindert. Dadurch konnten wir auch im Liquor eine deutliche Lipasewirkung nachweisen. Unser Verfahren gestaltete sich folgendermaßen: 10 cm<sup>3</sup> gesättigter Tributyrinlösung wurden mit 0,5 cm<sup>3</sup> Pufferlösung (1 Teil n/NH<sub>4</sub>OH + 8 Teile n/NH<sub>4</sub>Cl) und 2 cm<sup>3</sup> Liquor vermengt. Aktivatoren wurden nicht verwendet, da durch diese nach unserer und der Erfahrung *Hillers* die lipolytische Wirkung des Liquors bloß unwesentlich beeinflußt wird. Als Maß der lipolytischen Wirkung diente auch hier die Konstante der monomolekulären Reaktionsgleichung. Auch hier beziehen sich die in der Tabelle angeführten Werte auf das 1000fache der Konstante. Die auf diese Weise berechneten Werte lassen sich mit den bei den Serum-Untersuchungen erhaltenen nicht vergleichen, da bei den beiden Verfahren verschiedene Ferment- und Substratmengen verwendet worden waren. Mit Hilfe besonderer Versuche konnten wir feststellen, daß die Liquor-Lipasewerte 200—300mal kleiner sind als die Serum-Lipasewerte.

Das Verhalten der Liquorlipase bei den verschiedenen Krankheitsgruppen zeigt im allgemeinen einen Parallelismus zu dem Verhalten der Serumlipase. Bei kachektischen Tuberkulösen sowie bei bösartigen Geschwülsten kann die tributyrinspaltende Wirkung des Liquors kaum nachgewiesen werden. Bei akut verlaufender Tuberkulose, bei septischen und anderen akuten Infektionskrankheiten fanden wir im allgemeinen neben erhöhten Serumwerten auch erhöhte Liquorwerte. Bei Paralytikern, deren Serumlipase die obere Grenze der normalen Werte erreicht, konnten wir keine deutliche Zunahme der Liquorlipase nachweisen. Zytologische Untersuchungen des Liquors wurden nicht ausgeführt, so daß wir die Ansicht *Hillers*, daß die Liquorlipase mit dem Zellreichtum des Liquors zusammenhängt, nicht nachprüfen konnten. Aus unseren Ergebnissen darf mit Wahrscheinlichkeit darauf geschlossen werden, daß die Menge der Liquorlipase im allgemeinen mit dem Lipasespiegel des Serums Schritt halte. Unter gewissen pathologischen Verhältnissen kann sich das Verhältnis zwischen der Serumlipase und der Liquorlipase ändern. Auffallend war, daß wir unter den wenigen von uns untersuchten Nervenfällen in je einem Falle von Epilepsie, multipler Sklerose und Eklampsie im Vergleiche zum Serum sehr hohe Lipasewerte im Liquor antreffen konnten. Dasselbe konnten wir auch in 2 Diphtheriefällen wahrnehmen, ein Umstand, der mit zu der Erklärung der bei Diphtherie vorkommenden Veränderungen im Nervensystem beitragen kann. Zu erwähnen sind noch die verhältnismäßig hohen Werte in einem Falle von Periarteriitis nodosa.

#### Zusammenfassung.

1. Die Veränderungen des Lipasegehaltes im Serum lassen sich bei der Leiche in ähnlicher Weise nachweisen wie beim Lebenden. Die Lipasewirkung wurde mit Hilfe der Tributyrinspaltung bestimmt.
2. Der Lipasegehalt des Leichenserums steht in engem Zusammenhang mit dem Ernährungszustand. Bei fetten Individuen findet sich ein höherer, bei mageren ein niedrigerer Lipasegehalt im Serum.
3. Im Serum kachektisch Verstorbener ist die lipolytische Kraft vermindert.
4. Bei Leichen nach akuter Tuberkulose (miliare, Meningitis bas.) findet sich im Serum normale oder vermehrte lipolytische Fähigkeit. Nach chronischer, zu Verkäusungen neigender, mit schwerem Verfall einhergehender Tuberkulose ist die Serumlipase in der Leiche wesentlich vermindert oder ganz verschwunden.
5. Nach urämischen Zuständen zeigt sich im Leichenserum meist eine Abnahme der Lipase.
6. Nach akuten fieberhaften Infektionskrankheiten ist die lipolytische Wirkung des Leichenserums meist erhöht und kann in vielen Fällen ein Mehrfaches der normalen Werte erreichen.

7. Bei der Verwendung von größeren Liquormengen sowie geringeren Tributyrimmengen konnten wir mit Hilfe der obenbeschriebenen Reaktion im Liquor eine deutliche Lipasewirkung nachweisen.

8. Zwischen dem Lipasegehalt des Serums und des Liquors besteht im allgemeinen ein enger Zusammenhang; erhöht sich der Lipasespiegel des Blutes, dann nimmt auch der Lipasegehalt des Liquors zu. Es kann aber auch eine Veränderung im Lipasegehalt des Blutes oder des Liquors unabhängig voneinander auftreten.

9. Die Lipaseuntersuchungen im Serum und Liquor der Leiche können in bezug auf den Entstehungsmechanismus krankhafter Verfettungen, Giftwirkungen und vielleicht auch gewisser Erkrankungen des Nervensystems wertvolle Ergebnisse bringen.

---

#### Schrifttum.

*Abderhalden u. Rona: Z. physiol. Chem.* **75**, 30 (1911). — *Aschoff u. Kamiya: Dtsch. med. Wschr.* **48**, 794 (1922). — *Avellone u. Colajanni: Ber. Physiol.* **44**, 664 (1928). — *Bach: Z. klin. Med.* **95**, 103 (1922). — *Baló: Ref. Klin. Wschr.* **7**, 1347 (1928). — *Bauer: Wien. klin. Wschr.* **25**, 1376 (1912). — *Bergel: Dtsch. med. Wschr.* **49**, 51 (1923). — *Broekmeyer: Klin. Wschr.* **3**, 1526 (1924). — *Caro: Z. klin. Med.* **78**, 286 (1913). — *Clauberg: Virchows Arch.* **253**, 452 (1924). — *Falkenheim u. György: Beitr. Klin. Tbk.* **53**, 250 (1922). — *Frisch u. Kollert: Beitr. Klin. Tbk.* **47**, 146 (1921). — *Garnier: C. r. Soc. Biol. Paris* **55**, 1423 (1903). — *Großmann: Biochem. Z.* **41**, 181 (1912). — *Gyotoku: Biochem. Z.* **193**, 27 (1928). — *Hiruma: Biochem. Z.* **139**, 336 (1923). — *Harpuder: Med. Ges. Kiel; Klin. Wschr.* **4**, 283 (1925). — *Hiller: Z. Neur.* **109** (1927). — *Jakoby: Klin. Wschr.* **1**, 184 (1922). — *Jedlička u. Kreisinger: Z. exper. Med.* **47**, 513 (1925). — *Jobling, Eggstein, Petersen: J. of exper. Med.* **22**, 707 (1915). — *Kafka: Neurol. Zbl.* **31**, 627 (1912). — *Klein u. Nonnenbruch: Z. exper. Med.* **68**, 222 (1929). — *Kollert u. Frisch: Beitr. Klin. Tbk.* **43**, 305 (1920). — *Nicolau u. Antunescu: Arch. roum. Path. exper.* **1**, 437 (1928). — *Oppenheimer: Die Fermente.* Leipzig 1925. — *Pinkussen u. Anagnostu: Biochem. Z.* **128**, 268 (1922). — *Resch: Z. klin. Med.* **92**, 160 (1921). — *Rona u. Ebsen: Biochem. Z.* **39**, 21 (1912). — *Rona: Fermentmethoden.* Berlin 1926. — *Sakai: Biochem. Z.* **62**, 387 (1914). — *Schütze: Dtsch. med. Wschr.* **30**, 308 (1904). — *Sieber: Biochem. Z.* **32**, 108 (1911). — *Szabó: Z. Neur.* **17**, 145 (1913). — *Willstätter, Waldschmidt-Leitz, Memmen: Z. physiol. Chem.* **125**, 93 (1922). — *Willstätter, Memmen: Z. physiol. Chem.* **129**, 1 (1923).