

(Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik zu Freiburg i. Br. [Direktor:
Prof. Dr. K. Ziegler].)

Über Beziehungen zwischen Komplement und Cholesteringehalt des Serums.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Harry Koenigsfeld**,
Oberarzt der Poliklinik.

Mit 2 Kurven im Text.

(Eingegangen am 20. Mai 1922.)

In früheren, nicht veröffentlichten Untersuchungen, die ich teilweise gemeinsam mit *Bessau* ausgeführt habe, konnte nachgewiesen werden, daß die Anreicherung von Typhusbacillen in Galle nicht nur, wie angenommen wurde, auf eine Wirkung der gallensauren Salze beruhen kann. Schon *Conradi* hatte festgestellt, daß durch Gallenzusatz die baktericide Einwirkung des Blutserums auf die Bacillen verhindert wird. Wir fanden, daß nicht nur die baktericiden Antikörper an sich zerstört werden, sondern daß das Komplement vernichtet wird und dadurch die Baktericide nicht zur Wirkung gelangen. Es ließ sich weiterhin zeigen, daß die Zerstörung des Komplements durch den Cholesteringehalt der Galle hervorgerufen wird.

Nach diesen Feststellungen war es von Interesse, zu untersuchen, wie sich der Komplementgehalt im frischen Serum bei wechselndem Cholesteringehalt des Serums verhielte.

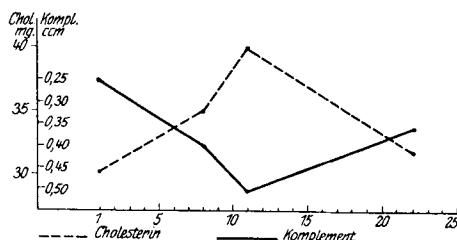
Als nun von *Edelmann* in unserm Institut Versuche über künstlich erzeugte Lipämie bei Tieren durch wiederholte große Aderlässe vorgenommen wurden, habe ich gleichzeitig bei einer Anzahl der *Edelmann*-schen Versuchstiere eine Titrierung des Komplements ausgeführt.

Als Versuchstiere wurden Kaninchen und Meerschweinchen verwandt. Die Technik gestaltete sich so, daß in einem Vorversuch ein Hammelblutambozeptor mit frischem Meerschweinchenserum als Komplement gegen 5 proz. Hammelblut austitriert wurde. Die Einheitsmenge war 0,5 ccm. Die Ablesung erfolgte nach 2stündigem Stehen im Brutschrank bei 37°.

Für den folgenden Hauptversuch wurde die mehr als doppelte völlig lösende Ambezeptormenge angesetzt und das auf den Komplementgehalt auszutitrierende Serum in abgestuften Mengen zugesetzt, immer mit physiologischer Kochsalzlösung auf 0,5 ccm aufgefüllt. Es wurden alle erforderlichen Kontrollen auf Eigenlösung und Eigenhemmung angestellt.

Versuch 1.

Kaninchen 49.	Gesamtcholesterin in 1 ccm Blut (nach Autenrieth-Funk)	Komplement
1. II. 1921 vor Beginn des Versuchs	30,7 mg	0,25 kompl. Lösung
8. II. 1921 deutliche Lipämie	35,0 „	0,4 fast kompl. Lös.
11. II. 1921 Lipämie stärker	40,0 „	0,5 große Kuppe
22. II. 1921 Lipämie zurückgebildet	32,0 „	0,35 kompl. Lösung



Kurve 1.

Versuch II.

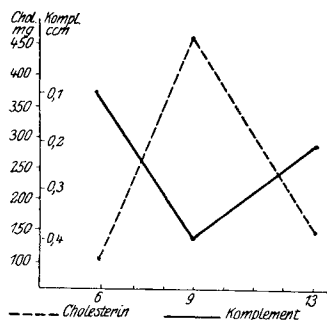
Kaninchen 49.	freies Cholesterin in 1 ccm Serum (nach Bang)	Komplement
24. VI. 1921 vor Beginn des Versuchs	20 mg	0,25 kompl. Lösung
28. VI. 1921 starke Lipämie	416 „	keine Lösung

Versuch III.

Kaninchen 32.	Gesamtcholesterin in 1 ccm Blut (nach Bang)	Komplement
6. XII. 1921 vor Beginn des Versuchs	123 mg	0,1 kompl. Lösung
9. XII. 1921 starke Lipämie	212 „	0,25 „ „
13. XII. 1921 Lipämie zurückgebildet	122 „	0,1 „ „

Versuch IV.

Kaninchen 33.	Gesamtcholesterin in 1 ccm Blut (nach Bang)	Komplement
6. XII. 1921 vor Beginn des Versuchs	107 mg	0,1 kompl. Lösung
9. XII. 1921 starke Lipämie	458 „	0,4 „ „
13. XII. 1921 mäßige Lipämie	150 „	0,2 „ „



Kurve 2.

Versuch V.

<i>Kaninchen 40.</i>	Gesamtcholesterin in 1 ccm Blut (nach Bang)	Komplement
6. XII. 1921 vor Beginn des Versuchs .	116 mg	0,1 kompl. Lösung
9. XII. 1921 starke Lipämie	302 „	0,3 „ „
13. XII. 1921 geringe Lipämie	141 „	0,1 „ „

Versuch VI.

<i>Kaninchen 40.</i>	Neutralfett + Cholesterin in 1 ccm Blut (nach Bang)	Komplement
30. IX. 1921 vor Beginn des Versuchs .	90 mg	0,1 kompl. Lösung
4. X. 1921 deutliche Lipämie	149 „	0,25 „ „

Versuch VII.

<i>Kaninchen 41.</i>	Neutralfett + Cholesterin in 1 ccm Blut (nach Bang)	Komplement
30. IX. 1921 vor Beginn des Versuchs .	59 mg	0,1 kompl. Lösung
4. X. 1921 mäßige Lipämie	80 „	0,1 „ „

Versuch VIII.

<i>Kaninchen 42.</i>	Neutralfett + Cholesterin in 1 ccm Blut (nach Bang)	Komplement
30. IX. 1921 vor Beginn des Versuchs .	76 mg	0,1 kompl. Lösung
4. X. 1921 starke Lipämie	241 „	0,5 fast kompl. Lös.

Versuch IX.

<i>Meerschweinchen 6.</i>	Gesamtcholesterin in 1 ccm Blut (nach Bang)	Komplement
22. XI. 1921 vor Beginn des Versuchs .	20 mg	0,02 kompl. Lösung
25. XI. 1921 makrosk. keine Änderung des Serums	48 „	0,02 „ „
29. XI. 1921 makrosk. keine Änderung des Serums	31 „	0,02 „ „

Versuch X.

<i>Meerschweinchen 12.</i>	Gesamtcholesterin in 1 ccm Blut (nach Bang)	Komplement
22. XI. 1921 vor Beginn des Versuchs .	20 mg	0,02 kompl. Lösung
25. XI. 1921 makrosk. keine Änderung des Serums	39 „	0,03 „ „
29. XI. 1921 makrosk. keine Änderung des Serums	26 „	0,02 „ „

Es ergibt sich also aus den vorstehenden Versuchen eine unmittelbare Beziehung zwischen dem Komplement und dem Cholesteringehalt des Serums: bei steigendem Cholesterin nimmt die Komplementmenge ab bis fast zum völligen Verschwinden. Die beigegebenen Kurven (Ver-

such 1 und 4) zeigen besonders deutlich diese umgekehrte Proportionalität.

Dabei scheint das Gesamtcholesterin, freies und gebundenes, maßgebend zu sein, da in einigen Versuchen nur eine geringe oder gar keine Vermehrung des freien Cholesterins bei Zunahme des Gesamtcholesterins gefunden wurde. In Versuch 2 wurde nur das freie Cholesterin bestimmt, doch zeigt dieses hier eine beträchtliche Vermehrung, so daß auch hier die Gesamtmenge des Cholesterins zugenommen haben muß.

Daß nicht die Aderlässe an sich den Komplementgehalt vermindern, geht aus den Meerschweinchenversuchen (Versuch 9 und 10) hervor, bei denen nach den Aderlässen keine Lipämie auftrat und auch der Komplementgehalt des Serums sich gar nicht oder fast gar nicht geändert hat.

Daß tatsächlich durch das Cholesterin das Komplement zerstört wird, geht aus folgendem Versuch hervor.

Versuch XI.

Frisches Meerschweinchenserum wurde einige Minuten mit gleichen Teilen einer Lösung von Cholesterin in Ol. oliv. geschüttelt. In einer zweiten Probe wurde das Serum mit Ol. oliv. allein in gleicher Weise geschüttelt. Das Serum wurde dann abpipettiert und der Komplementgehalt in dem frischen Serum und den beiden geschüttelten Proben autitriert. Als Amboceptordosis war durch einen Vorversuch 1 : 500 festgestellt worden. Hammelblut wurde in 5 proz. Aufschwemmung benutzt. Einheitsdosis 0,5 ccm. Ablesung nach 2ständigem Stehen im Brutschrank bei 37°. Das Resultat des Versuchs ist folgendes:

I. Meerschweinchenserum.

1 : 4	}	komplette Lösung
1 : 5		
1 : 8		
1 : 10		
1 : 16		
1 : 20	}	große Kuppe
1 : 32		
1 : 40		
1 : 64	}	geringe Lösung
1 : 80		

II. Meerschweinchenserum, mit Ol. oliv. geschüttelt.

1 : 4	}	komplette Lösung
1 : 5		
1 : 8		
1 : 10		
1 : 16		
1 : 20	}	kleine Kuppe
1 : 32		
1 : 40		
1 : 64	}	große Kuppe
1 : 80		

III. Meerschweinchenserum, mit Cholesterin geschüttelt.

1 : 4	}	komplette Lösung
1 : 5		
1 : 8	}	fast komplette Lösung
1 : 10		
1 : 16	}	große Kuppe
1 : 20		
1 : 32	}	keine Lösung
1 : 40		
1 : 64		
1 : 80		

Es findet also tatsächlich eine Zerstörung des Komplements statt. Dabei soll die Frage unerörtert bleiben, ob es sich um eine direkte Vernichtung des Komplements handelt oder ob das Komplement, was wahrscheinlicher ist, infolge Adsorption an das Cholesterin unwirksam wird.

Daß in dem vorstehenden Versuch nicht das Hämolyisin oder die Blutkörperchen in dem System durch das Cholesterin geschädigt werden, geht daraus hervor, daß auf nachträglichen Zusatz von 0,05 ccm Komplement zu den nicht gelösten Proben der Reihe III eine prompte Lösung eintrat. Es besteht also auch nicht die Möglichkeit, daß etwa das Komplement in ein Komplementoid umgewandelt wurde, das das System verstopft.

Diese Beziehungen zwischen Komplement und Cholesterin finden sich auch in manchen experimentellen und klinischen Beobachtungen wieder.

Das Cholesterin wird mit der Nahrung aufgenommen (*Groß*). Der Mensch, die Carnivoren und die Omnivoren nehmen reichlich cholesterinhaltige Nahrungsmittel zu sich. Dementsprechend ist hier der normale Cholesterinspiegel des Blutes ziemlich hoch (beim Menschen 0,1—0,2%). Die Pflanzenfresser genießen eine sehr cholesterinarme Nahrung. Der Cholesteringehalt des Blutes ist bei ihnen gering. Umgekehrt verhält sich das Komplement. Pflanzenfressende Tiere, wie Meerschweinchen usw., haben reichlich Komplement in ihrem Serum, während der omnivore Mensch sehr wenig Komplement besitzt.

Eine Hypercholesterinämie findet man pathologischerweise bei Inanition, bei chronischen Eiterungen und Absceßbildung. Hier ist eine Verminderung oder ein vollständiger Schwund des Komplements festzustellen (*Heimann, Kaumheimer, Koch, Findlay, Fua* und *Noeggerath, Lüdke*).

Gifte, die eine Verfettung erzeugen, wobei es zu einem erhöhten Transport aus den Fettdepots des Körpers und so zu einer Lipämie kommt, wie Phosphor und Alkohol, rufen im Tierversuch eine Verminderung des Komplementgehaltes hervor (*Ehrlich* und *Morgenroth*, *v. Bergmann* und *Savini*, *Abbott* und *Bergey*).

Substanzen, wie gallensaure Salze, Kaliumsalze, Toluylendiamin, die hämolytisch und lipolytisch wirken, dadurch lipoide Stoffe frei machen und eine Erhöhung des Cholesterinspiegels herbeiführen, wirken komplementvermindernd.

Die Ausscheidung des Cholesterins erfolgt durch die Leberzellen in die Galle (*Aschoff, Bacmeister, Bürger und Beumer*). Bei Leberexstirpation muß es also zu einer Hypercholesterinämie kommen. Bei dieser Operation fanden *Friedberger* und *Seelig* einen Komplementschwund.

Beim experimentellen Pankreasdiabetes, bei dem es ja zu einer ausgesprochenen Lipämie kommt, fand *Sweet* eine deutliche Verminderung des Komplements.

Interessant sind auch die Verhältnisse bei der paroxysmalen Hämoglobinurie. Ein Cholesterinzusatz hemmt im Reagenzglas die *Donath-Landsteinersche* Reaktion (*Lindborn*). Deshalb wurden therapeutisch mit Erfolg intramuskuläre Cholesterininjektionen gegen die paroxysmale Hämoglobinurie angewandt (*Pringsheim*). *Moro, Noda* und *Benjamin* fanden, daß in einer anfallsfreien Zeit das Serum der Patienten komplementarm oder vollkommen komplementfrei ist. Wird der Patient einem Kältereiz ausgesetzt, so erscheint Komplement im Serum, es kommt zu einem Anfall von Hämoglobinurie. Nach dem Anfall ist der Komplementgehalt wieder sehr gering oder es ist überhaupt kein Komplement nachzuweisen (vgl. auch *Meyer* und *Emmerich*). Der Anfall ist also offenbar an das Vorhandensein von Komplement gebunden, und man kann sich gut vorstellen, daß durch Cholesterininjektionen das Komplement unwirksam wird und so der Anfall ausbleibt oder wenigstens milder verläuft. Wahrscheinlich wird es diätetisch zweckmäßig sein, Kranken mit paroxysmaler Hämoglobinurie eine Kost zu verordnen, mit der reichlich Cholesterin dem Körper zugeführt wird.

Überall sehen wir also die deutlichen gegensätzlichen Beziehungen zwischen Vermehrung des Cholesterins und Verminderung des Komplements. Die angeführten Beispiele werden sich sicher noch vermehren lassen, wenn erst einmal auf die dargelegten Beziehungen geachtet wird.

Vielleicht wird es auch möglich sein, therapeutisch aus diesen Verhältnissen Nutzen zu ziehen und bei Erkrankungen, bei denen ein niedriger Komplementgehalt auf eine ungünstige Prognose hinweist, wie bei akuten Infektionskrankheiten, besonders etwa bei Typhus und Pneumonie, durch entsprechende diätetische Maßregeln den Cholesteringehalt des Blutes zu vermindern und dadurch den Komplementgehalt zu vermehren. Denn es ist sicher, daß die Komplemente im Kampfe des Körpers gegen eingedrungene Infektionserreger eine wichtige Rolle spielen.

Literaturverzeichnis.

- Abbott* und *Bergey*, Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig., **32**, 260. 1902. — *Aschoff*, Beitrag z. pathol. Anat. **47**. 1909. — *Bacmeister*, Biochem. Zeitschr. **26**, 223. 1910. — *v. Bergmann* und *Savini*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **4**, 817. 1907. — *Bürger*, Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 103. — *Bürger* und *Beumer*, Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 3; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **71**, 311. 1913; Biochem. Zeitschr. **56**, 446. 1913. — *Conradi*, Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 2. — *Donath* und *Landsteiner*, Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 1590; Zeitschr. f. klin. Med. **58**, 171. 1906. — *EdeImann*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1922. — *Findlay*, *Fua* und *Noeggerath*, Jahrb. f. Kinderh. **70**, 732. 1909. — *Friedberger* und *Seelig*, Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig., **46**, H. 5. 1908. — *Gross*, Wiesb. Kongr. f. inn. Med. 1921. — *Heimann*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **5**. 1908. — *Kaumeheiner*, Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig., **49**, 208. 1909. — *Koch*, Arch. f. Kinderheilk. **50**, 384. 1909. — *Lindborn*, Hygiea 1913, Nr. 9. Ref. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 2316. — *Lüdke*, Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig., **40**, 576. 1906. — *Meyer* und *Emmerich*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **96**, 287. 1909. — *Moro*, *Noda* und *Benjamin*, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 545. — *Pringsheim*, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 294. — *Sweet*, Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh. **35**, 259. 1904.
-