

*Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. W. Seitz)*

Über den zeitlichen Verlauf der Verwertung parenteral zugeführter Fettemulsionen (Verbrennung, Ablagerung, Einbau in Phosphatide) und seine Beeinflussung durch Heparin*)

VON VERA VON BRAND UND NEPOMUK ZÖLLNER

Mit 3 Abbildungen und 3 Tabellen

(Eingegangen am 26. Januar 1961)

Eine Reihe von Autoren (1, 2, 3, 4) hat gezeigt, daß die intravenöse Zufuhr von Heparin bei der Ratte zu vermehrter Bildung von markiertem Kohlendioxyd aus markierten Fettemulsionen führt, gleichgültig ob diese Emulsionen aus Sojaöl, Chylomikronen oder künstlichen Triglyceriden hergestellt waren. Wir (3) haben darüberhinaus über Ergebnisse berichtet, aus denen hervorgeht, daß nach Heparin die relative Aufnahme von Radioaktivität aus markiertem Tripalmitin in die Phosphatide der Leber erhöht ist. In Hydrolysaten aus der Leber von mit markiertem Tripalmitin injizierten Tieren hat VOGELGSANG (5) in unserem Laboratorium neben markierter Palmitinsäure markierte Stearinsäure und eine weitere, als Palmitoleinsäure angesprochene, markierte Fettsäure papierchromatographisch nachgewiesen. Weiterhin zeigen sowohl die Versuche der GROSSMANSCHEN als auch unserer eigenen Arbeitsgruppe, daß durch Heparin [die Ablagerung von markierten Fettemulsionen in den „Depots“ vermehrt wird.

Die bisherigen Ergebnisse erlauben also die Schlußfolgerung, daß bei der Ratte Heparin nicht nur die Fettverbrennung, sondern auch andere Wege der Fettverwertung beeinflußt. Der zeitliche Verlauf dieser Verwertung blieb jedoch noch festzustellen. Gegenstand der folgenden Mitteilung ist die Beschreibung entsprechender Versuche, deren technische Durchführung gemeinsam mit A. HECKELMANN (6) und G. KOCH (7) erfolgte. Ein Teil der Ergebnisse wurde bereits an anderer Stelle kurz mitgeteilt (8).

Methodik

Die Versuchsbedingungen sind an anderer Stelle bereits ausführlich beschrieben (3). Die Messung der Radioaktivität erfolgte jedoch in allen Fällen in einem Methan-Durchflußzähler (Fa. Frieske und Hoepfner, Erlangen) bei 120 Blasen pro Minute, Diskriminatorstellung 7, KV 3,45.

Ergebnisse

Tabelle 1 und Abbildung 1 geben die Ausscheidung von markiertem CO_2 über 180 Minuten, nach intravenöser Zufuhr von markiertem Tripalmitin in

*) Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

inaktiven Tripalmitin-Triolein-Tween-Emulsionen mit und ohne gleichzeitiger Injektion von Heparin (500 E), wieder. Tab. 1 zeigt, daß mit einer Ausnahme (Versuch 15, 30 Min.-Wert) die Ausscheidung von $^{14}\text{CO}_2$ beim heparinisierten Tier größer oder, im Rahmen des experimentellen Fehlers, gleich der beim Kontrolltier ist. Der Mittelwert der Befunde bestätigt die früheren Angaben

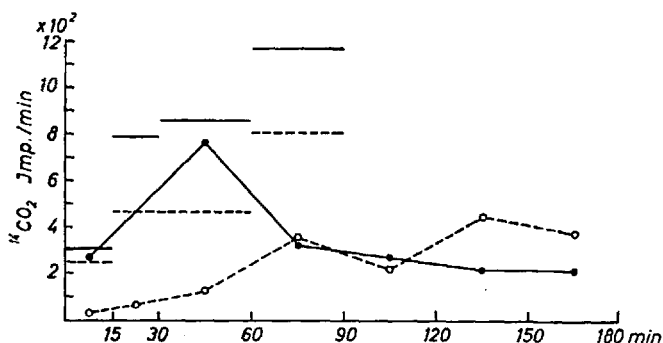


Abb. 1. Die Ausscheidung von $^{14}\text{CO}_2$ (Imp./min) nach Infusion von carboxylmarkiertem Tripalmitin und Injektion von Heparin. Ordinate: mittlere Ausscheidung pro Minute (nicht pro Sammelperiode wie in Tabelle 1). — Heparinversuch — — — Kontrollversuch. Die waagerechten Striche geben die mittleren Ausscheidungsgeschwindigkeiten aller Fälle an, die durchgezogene Linie beschreibt den über 180 Minuten durchgeführten Versuch

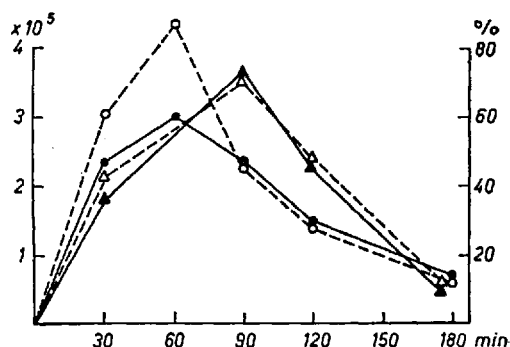


Abb. 2. Radioaktivität der Gesamtlipolde der Leber nach Injektion einer ^{14}C -Tripalmitin-enthaltenden Fettemulsion, nach den Daten der Tabelle 2. ○ — — — ○ und ● — — — ● beziehen sich auf die linke Ordinate und geben die Aktivität (Imp./min) pro g Trockengewicht wieder. Δ — — — Δ und ▲ — — — ▲ stellen die Aktivität in % der Gesamtzufuhr dar (rechte Ordinate). Offene Symbole und gestrichelte Linien Kontrollversuch, geschlossene Symbole und durchgezogene Linien Ergebnisse bei gleichzeitiger Injektion von 500 E Heparin. Der Einstundenversuch für Δ, ▲ aus Versuch V in (3)

(1, 2, 3, 4), daß nach Heparinzufuhr eine vermehrte Verbrennung markierter Fettemulsionen festzustellen sei. Der Verlauf der Ausscheidung von CO_2 aus der markierten Emulsion ist in Abb. 1 deutlicher zu erkennen. Die Abbildung zeigt, daß beim heparinisierten wie beim Kontrolltier die CO_2 -Bildung aus Triglycerid nicht sofort nach Injektion mit maximaler Geschwindigkeit einsetzt; frühestens zwischen 30 und 60 Min., im Durchschnitt erst zwischen 60 und 90 Min. erreicht die Oxydation der Fettsäure aus dem injizierten Triglyce-

rid ihren Höhepunkt. Der Einfluß des Heparins wird in der Zeit zwischen der 15. und 60. Minute nach Injektion deutlich, aber auch zwischen der 60. und 90. Minute ist im Mittel noch ein Effekt des Heparins zu erkennen; später besteht kein verwertbarer Unterschied zwischen Heparin- und Kontrolltier. In einem über drei Stunden fortgesetzten Versuch war die Aktivität des ausgeatmeten Kohlendioxyds bei dem Kontrolltier während der letzten Stunde sogar höher als beim Heparintier, möglicherweise weil beim Heparintier zu dieser Zeit sehr viel markiertes Fett bereits in die Depots und an andere Orte der Verwertung abgewandert war.

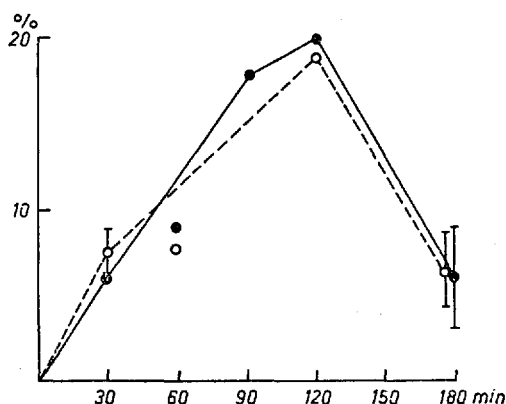


Abb. 8. Radioaktivität der Phosphatide der Leber nach Injektion einer ^{14}C -Tripalmitin-enhaltenden Fett-emulsion nach den Daten der Tabelle 2. Radioaktivität in % der gesamten zugeführten Dosis, ● — ● bei gleichzeitiger Zufuhr von 500 E Heparin, ○ — ○ Kontrollversuch. Der Einstundenversuch gibt die Ergebnisse von Versuch V aus (3) wieder. Der Vergleich mit Tabelle 2 zeigt, daß beim Heparintier nur die relative, nicht die absolute in Phosphatide eingebaute Menge vergrößert ist, der Vergleich mit Abb. 2 ergibt für den Einbau in Phosphatide ein späteres Maximum als für die Aufnahme in die Leber

Die Aufnahme von ^{14}C der markierten Palmitinsäure in die Lipide der Leber ist aus Tabelle 2 und den Abbildungen 2 und 3 zu ersehen. Tab. 2 zeigt, daß die Aufnahme beim Kontroll- wie beim Heparintier zwischen 60 und 90 Minuten ein Maximum erreicht, um bereits nach drei Stunden wieder stark abzufallen. Die Auftrennung in Phosphatide (durch Acetonfällung) und eine Restlipoidfraktion ergibt, daß die in der Leber verbleibende Aktivität in zunehmendem Maß in die Phosphatide eingebaut ist, während die übrigen Lipide rasch an Aktivität verlieren.

Die Aufnahme der Markierung in die Lunge ist in Tab. 3 beschrieben. Auch in diesem Organ liegt das Maximum der Aufnahme zwischen 60 und 90 Minuten. Das aufgenommene Fett wird jedoch langsamer als von der Leber umgesetzt oder wieder abgegeben; nach 180 Minuten sind noch etwa ein Viertel der maximal aufgenommenen Aktivität vorhanden, während in der Leber zum gleichen Zeitpunkt nur noch 10% vorhanden sind. Die Bestimmungen der Aktivitäten in Phosphatiden sind wegen der geringen zur Aufarbeitung zur Verfügung stehenden Lipoidmengen nur mit großer Zurückhaltung zu verwerthen, zeigen aber doch, daß auch in der Lunge ein Teil der Aktivität in die Phosphatide eingebaut wird.

Tabelle 2

Die Aufnahme von radioaktiv markierter Palmitinsäure in die Leber nach Zufuhr markierter Tripalmitin-Emulsionen und ihr Einbau in Leberphosphatide. Die Angaben beziehen sich auf 1 g Frischgewebe. Die in den letzten beiden Spalten in Klammern angegebenen Zahlen sind die Ergebnisse der Versuche III–V aus (3). K Kontrolltier, H Heparintier

Versuchs- dauer Minuten	Aktivität (Imp./min. $\times 10^{-5}$)				Aktivität der Phosphatide in %	
	der injizierten Emulsion	der Gesamtlipotide		der „Restlipide“		Gesamtlipoidaktivität
		K	H	K	H	
30		3,03	2,75	2,73	2,31	K 11 H 31
30	55,63	1,93	1,36	1,66	1,02	K 21 H 28
30	62,2	4,18	1,60	3,97		K 16 H 22 (28)
60		4,35	3,63	3,38	2,11	K 12 (15) H 22 (28)
90	26,68	2,26	2,34		1,51	K 22 H 27
120			2,36		1,90	K 39 H 41
180	24,25	1,37	1,37	0,81	0,73	K 41 H 44
180		0,64	0,57	0,33	0,25	K 41 H 36
180	53,4	0,68	0,55	0,42	0,35	K 41 H 47
180	30,67	0,46	0,71	0,17	0,38	K 70 H 47

Tabelle 3

Die Aufnahme von Radioaktivität in die Lipide der Lunge nach Injektion einer C^{14} -Tripalmitin-enthaltenden Fettemulsion. Die Angaben beziehen sich auf 1 g Frischgewebe. Die in den letzten Spalten in Klammern angegebenen Zahlen sind die Ergebnisse der Versuche III–V aus (3). K Kontrolltier, H Heparintier

Versuchs- dauer Minuten	Aktivität (Imp./min. $\times 10^{-5}$)				Aktivität der Phosphatide in % der Gesamtlipoidaktivität	
	der injizierten Emulsion	der Gesamtlipide		der „Restlipide“	der Phosphatide	
		K	H	K	H	K
30	55,63	0,791	0,737	0,72	0,63	0,16
60		5,78	0,619	3,15	0,50	0,132
90	26,68	4,99	3,52	4,76	2,66	1,99
120	24,25	1,15	4,24		3,03	0,499
180	30,67	1,45	2,15		1,52	0,415
			3,37		2,59	0,805
						20
						34 (4)
						18
						10 (7)
						12
						19
						24

Diskussion

Die Versuche, in denen die Radioaktivität der Ausatemungsluft nach Zufuhr von markiertem Tripalmitin bestimmt wurde, zeigen, daß durch Heparin die Verbrennung des zugeführten Fettes, vor allem in der ersten Stunde, beschleunigt werden kann (Tab. 1, Abb. 1). Auch bei dem heparinisierten Tier dauert es aber eine gewisse Zeit, bis die Verbrennung des zugeführten Fettes mit voller Geschwindigkeit in Gang kommt, wofür wohl die Dauer verschiedener Transportvorgänge und vorbereitender chemischer Reaktionen verantwortlich zu machen ist.

FREDRICKSON und Mitarb. (9) haben gefunden, daß auch beim Hund das Maximum der CO_2 -Bildung aus markiertem palmitinsäurehaltigem Triglycerid bei etwa einer Stunde liegt (in Übereinstimmung mit den hier berichteten Ergebnissen); während aus freien Fettsäuren die CO_2 -Bildung praktisch momentan einsetzt. Diese Befunde sind mit der Hypothese vereinbar, daß die Verwertung der Plasmatriglyceride durch die lipatische Abspaltung freier Fettsäuren im Plasma eingeleitet wird, beweisen diese Hypothesen aber nicht. Manches an unseren Ergebnissen spricht auch gegen eine ausschließliche Bedeutung einer lipatischen Spaltung, so die rasche Akkumulierung eines großen Teiles des injizierten Fettes in den Neutralfetten der Leber (die „Restlipide“ sind wohl in erster Linie als Neutralfette aufzufassen), so vor allem aber die zeitlichen Zusammenhänge zwischen dem Verschwinden der injizierten Radioaktivität aus dem Plasma und ihrem Auftreten in der Ausatemungsluft. Während nach Injektion markierter freier Fettsäuren nach kürzester Zeit (d. h. 10–15 Min.) die maximale Expiration von markiertem Kohlendioxyd festgestellt werden kann (9), war unter unseren Versuchsbedingungen (d. h. nach Injektion von Triglycerid) zwar die Radioaktivität spätestens 30 Minuten nach Versuchsbeginn fast vollständig aus dem Plasma verschwunden, trat aber erst 30 bis 60 Minuten später maximal in expiratorischem Kohlendioxyd auf. Wären freie Fettsäuren obligatorische Zwischenprodukte der Verwertung von Plasmatriglyceriden, dann hätten sie ihre maximale Konzentration im Plasma zwischen 0 und 30 Minuten erreicht und ihre maximale Verbrennung wäre kurz darauf erfolgt. Da dies nicht der Fall war, muß man annehmen, daß mindestens ein Teil der Palmitinsäure im injizierten Tripalmitin ohne vorangehende Spaltung des Glycerides aus dem Plasma entfernt werden konnte. Diese Schlußfolgerung deckt sich mit den Ergebnissen von FREDRICKSON und Mitarb. (9) sowie von STEIN und SHAPIRO (16), die ebenfalls zu zeigen scheinen, daß eine Triglyceridspaltung im strömenden Blut für die Triglyceridverwertung nicht obligatorisch ist.

Die vermehrte Verbrennung von Neutralfett im Plasma nach Zufuhr von Heparin hängt sicher eng mit der durch Heparin hervorgerufenen Lipämieklärung zusammen. Solange der Mechanismus der Lipämieklärungsreaktion nicht genauer bekannt ist, wird man aber nicht angeben können, ob die vermehrte Verbrennung von Plasmaneutralfett nach Heparinzufuhr durch das vermehrte Auftreten freier Fettsäuren oder durch vermehrte Aufnahme feiner emulgierter neutraler Glyceride an den Orten der Verbrennung zu erklären ist.

Die Möglichkeit, zirkulierendes Neutralfett, wie es in den beschriebenen Versuchen vorlag, durch Heparin der beschleunigten Verbrennung zuzuführen, zeigt, daß die fettverbrennenden Zellen bereit sind, Substrat aus dem Plasma mit Vorrang zu verbrennen, wenn es aus dem Plasma in die Zellen gelangen

kann. [Die gleiche Schlußfolgerung ergibt sich aus der Beobachtung eines nach Heparin gesenkten R.Q. (4).] Ohne Heparinzufuhr, d. h. normalerweise, stellt also die Passage von Fett aus dem Plasma an Orte der Verwertung einen geschwindigkeitsbegrenzenden Schritt für den Abbau von Plasmaneutralfett dar. Damit sind die Ursachen für die physiologische Langsamkeit der Fettverwertung etwas weiter eingeeengt; bisher war aus dem Verlauf der Hyperlipämie nach Fettmahlzeiten nicht abzulesen, ob die Langsamkeit der Fettverwertung Ausdruck langsamer Vorbereitungsreaktionen im Plasma bzw. langsam wirkender Transportsysteme oder die Folge träger Einschleusung in die fettabbauenden Reaktionen des Zellstoffwechsels ist.

Der zeitliche Verlauf der Aufnahme der Emulsion in die Leber (Abb. 2) entspricht der bei Betrachtung der Kohlendioxydausscheidung getroffenen Feststellung, daß die Aufnahme von Triglyceriden aus dem Plasma in die Organe der Verwertung ein langsamer Prozeß ist. Je nachdem, ob die vorliegenden Ergebnisse als Aktivität pro Gramm Gewebe oder in Prozenten der von der ganzen Leber aufgenommenen Gesamtaktivität berechnet werden, liegt die maximale Aufnahme bei 60 oder 90 Minuten. (Die je nach Art der Darstellung unterschiedliche zeitliche Lage der Gipfel ist durch die Ungleichheit der Aktivitäten der in den einzelnen Versuchsgruppen injizierten Emulsionen zu erklären; sie ist für die vorliegende Diskussion ohne Belang.) Der Verlauf unserer Kurve für Lipoidaufnahme und -abgabe in der Leber stimmt quantitativ gut überein mit Angabe von BRAGDON und GORDON (11), die zehn Minuten nach Injektion palmitinsäuremarkierter Triglyceride in Chylomikronen 9–13% der injizierten Aktivität, 200 Min. nach Injektion 14–17% in der Leber wiederfanden.

Über den Verbleib der zwischen 90 und 180 Minuten aus der Leber wieder abwandernden Radioaktivität können wir noch keine Angaben machen. Eine Verbrennung erklärt nur den geringsten Teil der verschwindenden Aktivität (vgl. Tab. 1); der größere Teil der markierten Palmitinsäure hat die Leber ohne Abbau der markierten Carboxylgruppe verlassen. Im Zuge der Verwertung injizierten Tripalmitins kommt es also zur vorübergehenden Aufnahme in die Leber. Der Zweck dieser Aufnahme ist ungewiß, möglicherweise dient sie dazu das unphysiologische einfache Triglycerid Tripalmitin mit anderen Fetten in gemischte Triglyceride umzusetzen. Die vorübergehende weitgehende Aufnahme in Leberphosphatide, die ja vorwiegend je eine gesättigte und ungesättigte Fettsäure enthalten, wäre mit dieser Hypothese gut vereinbar.

Unsere früheren Befunde (3) hatten ergeben, daß der Einbau von markierten Fettsäuren in die Phosphatide der Leber durch Heparin verstärkt scheint, wenn man die Aktivität der Phosphatide in Prozenten der gesamten Lipoidaktivität ausdrückt, während die Unterschiede der Absolutwerte geringer waren. Die nun vorliegenden Daten für andere Zeitintervalle bestätigen diese Beobachtung. Tab. 2 zeigt, daß bis zu 60 Minuten der Anteil der Phosphatidfraktion an der Gesamtaktivität der Leberlipotide bei den Heparintieren erhöht ist. In Abb. 3 ist die in die Phosphatidfraktion eingebaute Radioaktivität in Prozenten der Gesamtzufuhr angegeben; zwischen heparinisierten und nicht-heparinisierten Tieren besteht kein wesentlicher Unterschied. Bemerkenswert ist der Zeitpunkt des maximalen Einbaus, 30 Minuten später als der der maximalen Aufnahme von Gesamtaktivität. Dieses Verhalten ist auf Grund der notwendigen Annahme, daß das injizierte Tripalmitin Vorläufer der markierten Phosphatide ist, und daß die Synthese der Phosphatide in der Leber statt-

findet, zu erwarten. Die rasche Abnahme der Aktivität zwischen 120 und 180 Minuten spricht für einen regen Umsatz, mindestens eines Teiles dieser Lipide. LERNER und Mitarb. (12) hatten gezeigt, daß 24 Stunden nach ^{14}C -Tripalmitin-Zufuhr im Mittel 57% der Radioaktivität der Leberlipide in der Phosphatidfraktion gefunden werden; wir finden drei Stunden nach Injektion im Mittel 47%, der von LERNER und Mitarb. beobachtete Einbau ist also schon viel früher vollständig.

Die Beobachtungen über die durch Heparin hervorgerufene Verminderung der Aufnahme der markierten Emulsion in die Leber bestätigen unsere älteren Befunde (3). Für diese Beobachtung sind zwei Erklärungen denkbar, die möglicherweise zusammenwirken. Durch Heparin wird die Ablagerung von markiertem Fett in die Depots beschleunigt (Depot definiert hier als Gesamtkörper abzüglich innerer Organe), so daß beim Heparintier der Plasmaspiegel wesentlich rascher als beim Kontrolltier sinkt und damit weniger Fett zur Aufnahme in die Leber zur Verfügung steht. Darüberhinaus muß berücksichtigt werden, daß die Leber nicht nur ein parenchymatöses Organ ist, sondern viele Zellen aufweist, die dem reticulo-endothelialen System angehören. Da sowohl GROSSMAN (1) als auch wir (3) zeigen konnten, daß beim nicht-heparinisierten Tier auch ein anderes Organ des reticulo-endothelialen Systems, nämlich die Milz, mehr markierte Fettemulsion aufnimmt als beim heparinisierten, ist es denkbar, daß die vermehrte Aufnahme markierten Neutralfettes in die Leber des Kontrolltieres sich zusammensetzt aus einer Aufnahme in die Parenchymzellen und aus einer vermehrten Aufnahme in die reticulo-endothelialen Zellen in der Leber. Diese zweite Erklärung erhält Wahrscheinlichkeit, wenn man vom Verhalten der Phosphatide ausgeht. Aus der Voraussetzung, daß die Leberparenchymzelle zwischen Palmitinsäure aus heparinisiertem und nicht-heparinisiertem Plasma nicht unterscheiden kann, folgt, daß beim nicht-heparinisierten Tier ein Teil des markierten Fettes an Orte gelangt sein muß, an denen es nicht zur Phosphatidsynthese herangezogen werden kann, und als solche kommen in erster Linie die Zellen des reticulo-endothelialen Systems in Betracht. Diese Erklärung wird durch unseren Befund (3), daß von der in die Milz aufgenommenen Aktivität nur ein kleiner Bruchteil in Phosphatide eingebaut wird, gestützt.

Die langsame Aufnahme von markiertem Fett in die Lunge spricht dafür, daß die Aufnahme einer Stoffwechselfunktion des Organs entspricht und nicht durch eine Filterwirkung für Chylomikronen zustande kommt. Auch die Beobachtung, daß Heparin die Aufnahme in die Lunge nur wenig verringert, dürfte diese Deutung unterstützen. Auf der anderen Seite ist es natürlich nicht ausgeschlossen, daß bei den nicht-heparinisierten Tieren die Fetttröpfchen langsam zusammenfließen und dadurch eine geringe Microembolisation auftritt, die den Unterschied in den beiden Versuchsgruppen erklärt. Heparin soll mit Erfolg bei Fettembolien angewandt worden sein (13).

Inwieweit die an der Ratte gewonnenen Ergebnisse auch auf den Menschen zutreffen, kann noch nicht beurteilt werden. Da aber die raschere Verwertung von Nahrungsfett beim Menschen unter dem Einfluß von Heparin bereits früher gezeigt wurde (14), und da neuere Versuche auch für eine Beschleunigung der Verwertung parenteral zugeführter Fettemulsionen sprechen (8, 15), ist damit zu rechnen, daß Heparin in der parenteralen Fetternährung eine Rolle spielen kann. Es ist nicht ausgeschlossen, daß Heparin über die Verbesserung der Verwertung hinaus auch die Häufigkeit der Nebenerscheinungen bei

Fettinfusionen verringert. Bei der Ratte verringert Heparin die Aufnahme von Fetttröpfchen ins reticulo-endotheliale System, beim Menschen können die gelegentlich beobachteten schweren Nebenerscheinungen bei Fettinfusionen als Reaktion des RES gedeutet werden. Auch aus diesem Grunde scheint eine Erprobung des Heparins in der parenteralen Fetterrnährung angezeigt.

Zusammenfassung

1. Nach Injektion einer radioaktiv markierten Emulsion von Tripalmitin-Triolein wird ein großer Teil der Aktivität vorübergehend in die Leber aufgenommen und dort z. T. in Phosphatide eingebaut.
2. Die Verbrennung der markierten Emulsion wird durch den Einfluß von Heparin, vor allem während der ersten 90 Minuten, deutlich vermehrt.

Literatur

1. BECKER, G. H., RALL, T. W. and GROSSMAN, M. I., *J. Lab. Clin. Med.* **45**, 786 (1955). — 2. FRENCH, J. E. and MORRIS, B., *J. Physiol.* **140**, 262 (1958). — 3. v. BRAND, V., DRESCHER, H. und ZÖLLNER, N., *Nutritio et Dieta* **1**, 161 (1959). — 4. MICHAJLIK, A. and BRAGDON, J. H., *J. Lipid Res.* **1**, 164 (1960). — 5. VOGELGSANG, K., Inaug. Diss. (München 1960). — 6. HECKELMANN, A., Inaug. Diss. (München 1960). — 7. KOCH, G., Inaug. Diss. (München 1960). — 8. ZÖLLNER, N. und v. BRAND, V., *Fifth International Congress on Nutrition, Washington 1960, Fed. Proc.* (im Druck). — 9. FREDRICKSON, D. S., Mc COLLESTER, D. L. and ONO, K., *J. Clin. Invest.* **37**, 1333 (1958). — 10. ROBINSON, D. S. and FRENCH, J. E., *Quart. J. Exp. Physiol.* **38**, 233 (1953). — 11. BRAGDON, J. H. and GORDON, R. S. jr., *J. Clin. Invest.* **37**, 574 (1958). — 12. LERNER, S. R., CHAIKOFF, I. L., ENTENMAN, C. and DAUBEN, W. G., *Proc. Soc. Exp. Biol., N. Y.* **70**, 384 (1949). — 13. SAGE, R. H. and TUDOR, R. W., *Brit. Med. J.* 1958/I, 1160. — 14. ZÖLLNER, N. und FRINGS, H.-D., *Z. exp. Med.* **127**, 578 (1956). — 15. ZÖLLNER, N. und LEHMLER, C., (unveröffentlichte Versuche). — 16. STEIN, Y. und SHAPIRO, B., *J. Lipid Res.* **1**, 326 (1960).

Anschrift der Verfasser:

Prof. Dr. NEPOMUK ZÖLLNER und Dr. VERA VON BRAND,
Medizinische Poliklinik der Universität, München 15, Pottenkoferstr. 8a

From the Department of Biochemistry and Nutrition, Polytechnic Institute, Copenhagen (Denmark)

Alimentary production of gallstones in hamsters

8. Influence of dietary fat¹⁾

By HENRIK DAM and FREDERIK CHRISTENSEN

With 5 tables

(Received February 2, 1961)

Previous experiments have shown that artificial diets used for production of gallstones in hamsters became less lithogenic or non-lithogenic when a certain part of their carbohydrate constituents (sucrose or glucose) was replaced by various natural products, the most potent of which were yeast and soybeans

¹⁾ Article no. 1 of this series appeared in *Acta pathol. microbiol. Scand.* **30**, 236–242 (1952); article no. 7 of the series appeared in *Acta chir. Scand.* **118**, 113–116 (1959).