

Zusammenfassung

Eine fettfreie Nahrung mit Glucose als Kohlenhydratkomponente ist besonders geeignet um Cholesterin-Gallenstein-Bildung in jungen Hamstern regelmäßig und in kurzer Zeit zu entwickeln.

Die Prüfung von Substanzen auf Schutzwirkung gegen alimentäre Cholesterin-Gallenstein-Bildung ist besonders scharf, wenn die Grundnahrung nach dem oben erwähnten Prinzip zusammengesetzt ist.

In einem Versuch von diesem Typ zeigte Hyodesoxycholsäure in einer Menge von 0,1% der Grundnahrung sehr gute Schutzwirkung, während Cholsäure, Desoxycholsäure, Dehydrocholsäure und Lithocholsäure in der Menge von 0,1% der Nahrung keine sichere Schutzwirkung erkennen ließen.

In früheren Versuchen, wo die Grundnahrung 2% Schweineschmalz enthielt, und die Kohlenhydratkomponente aus Saccharose bestand, zeigte Desoxycholsäure in einer Menge von 0,1% der Nahrung gute Schutzwirkung, während die mit 0,1% Cholsäure erreichte Schutzwirkung weniger sicher war.

References

1. DAM, H. and CHRISTENSEN, F., Z. Ernährungswiss. 2, 36 (1961a). — 2. DAM, H. and CHRISTENSEN, F., Z. Ernährungswiss. 2, 91 (1961b). — 3. KOLLER, S., Beurteilung von Häufigkeiten, in: Biochemisches Taschenbuch, herausgegeben von H. M. RAUEN, p. 1210 bis 1213 (Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956). — 4. HOWE, E. E., BOSSHARDT, D. K. and HUFF, J. W., J. Nutr. 72, 379 (1960).

Authors' address:

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

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Bonn
(Direktor: Prof. K. Wachholder †)*

Die Einwirkung einer fettreichen Mahlzeit auf die Gerinnbarkeit des Blutes

I. Bei fettarm und bei fettreich sich ernährenden (fettungewohnten und fettgewohnten) jungen Leuten*)

Von K. WACHHOLDER †, H. EGLI, K. KESSELER, H. BUSCHA und E. FELDERHOFF

Mit 5 Tabellen

(Eingegangen am 26. Januar 1962)

Einleitung und Fragestellung

Die starke, seit einer Reihe von Jahren anhaltende Zunahme von Herzinfarkten hat zu einer Flut von Veröffentlichungen mit Überlegungen und Untersuchungen über die Gründe dieser auffälligen Erscheinung geführt. In diesen spielt die Arteriosklerose (Atherosklerose, Atheromatose) eine besondere Rolle, für deren Pathogenese Einflüsse seitens eines erhöhten Lipoid- bzw. Cholesteringehaltes des Blutes im Sinne der alten Imbibitionstheorie der

*) Durchgeführt dank einer Unterstützung seitens der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

ASCHOFF'schen Schule verantwortlich gemacht werden. So kam 1955 HIRSCH in einer auf 2400 Publikationen sich stützenden Übersicht zu der Feststellung, daß unter den verschiedenen angeschuldigten Faktoren Stoffwechseleinflüsse im genannten Sinne mit 28,2% weit an der Spitze stehen. Dabei wird dem gesteigerten Fettverzehr und einer hierdurch bedingten Erhöhung des Cholesterinspiegels des Blutes die Hauptbedeutung zugemessen. Diese Auffassung wird auch heute noch vertreten, z. B. von KEYS sowie BANSI; doch ist ihr in den letzten Jahren verschiedentlich auch energisch widersprochen worden. Nicht nur haben unter anderen FRIEDMAN und ROSENMAN; RAAB, sowie SCHETTLER und EGGSTEIN vor einer einseitigen Überschätzung und vor übereilten Schlußfolgerungen gewarnt, sondern es wurden auf Grund entsprechender Untersuchungen andere Faktoren als ein hoher Fettverzehr in den Vordergrund gerückt, so von FRIEDMAN und ROSENMAN ein Ansteigen des Serumcholesterins in Zeiten psychischer Belastung und von RAAB körperliche Inaktivität bei starker geistiger Betätigung und der mit dieser verbundenen ständigen Erregung des Sympathikus. Vor allem aber haben GLATZEL, BÖHM und ZIMMERMANN, ausgehend davon, daß alle bisherigen Ernährungsversuche nur kurzfristig waren, die Versuchsdauer auf 91 Tage ausgedehnt und während dieser Zeit den Versuchspersonen eine an tierischem Fett sehr reiche Kost verabreicht. Sie fanden einen anfänglichen deutlichen Anstieg des Blutcholesteringehaltes, dann jedoch trotz Beibehaltens der Kost ein Wiederabsinken desselben bis auf das Ausgangsniveau. Nach alledem kommt GLATZEL 1960 in einem Referat auf der Therapiewoche in Karlsruhe zu dem Schluß, daß für die Entstehung der Atherosklerose fettreiche Kost nicht verantwortlich gemacht werden könne. Es bleibe aber, so betont er kurz, eine offene Frage, ob eine solche Kost die klinischen Symptome einer bestehenden Atherosklerose nicht verschlimmern könne. Als Möglichkeiten, über die fettreiche Kost in dem genannten Sinne wirksam werden kann, nennt er die alimentäre Hyperlipämie, die Verkürzung der Gerinnungszeit, die Hemmung der Fibrinolyse, die Beeinflussung der Funktion des Heparin-Klärsystems und die als „sludge-Phänomen“ bezeichnete, im strömenden Blut zu beobachtende Sedimentation der Erythrozyten.

Damit ist an ein noch jetzt bestehende große Streitfrage geführt; denn wie die ebenfalls aus dem vergangenen Jahre stammende gute Übersicht von WITTE erkennen läßt, stehen sich in allen diesen Punkten — die letzten weniger untersuchten ausgenommen — zahlreiche, einander völlig widersprechende Aussagen gegenüber. Wenn so etwas derart gehäuft der Fall ist wie hier, dann kann eine Klärung nur von einer eingehenden kritischen Analyse der bisherigen Untersuchungen — sowohl hinsichtlich ihrer Durchführung als auch ihrer Ergebnisse — erhofft werden. Erst die Berücksichtigung der dabei gewonnenen Erkenntnisse läßt neue Untersuchungen lohnenswert erscheinen. Was den besonders umstrittenen Teilkomplex der fraglichen Beeinflussung der Gerinnbarkeit des Blutes im Sinne einer Verkürzung der Gerinnungszeit nach Fettverzehr betrifft, — und dieser Teilkomplex wird im folgenden allein ausführlich behandelt werden — so ist eine solche Analyse bisher aber nur ganz unvollständig vorgenommen worden. Sie hat sich stets nur an das Technische gehalten, also an Mängel der benutzten Methoden und deren Anwendung, und sich nicht auch auf das Gedankliche erstreckt, also auf die gedanklichen Voraussetzungen, von denen man — meist wohl mehr oder minder unbewußt — bei der Durchführung der bisherigen Untersuchungen und der Auswertung ihrer Ergebnisse ausgegangen ist. Gerade in letzteren liegen aber, wie gleich zu

zeigen sein wird, wesentliche Quellen der bestehenden Diskrepanzen. Deshalb sei im folgenden der Versuch einer vor allem auch hierauf sich erstreckenden kritischen Analyse der bisherigen Befunde anderer Autoren der Schilderung unserer eigenen Untersuchungen und ihrer Ergebnisse vorangestellt.

Beschränken wir uns, was das Technische betrifft, auf die globale Bestimmung der Gerinnungsneigung, so sind verschiedene Verfahren angewandt worden, von denen die älteren unter ihnen heute nicht mehr als vollwertig angesehen werden können. Dies gilt vor allem für die schon in den ersten Untersuchungen zu dieser Frage von BÜRGER und SCHRADER benutzte Bestimmung der Reaktionszeit der Gerinnung nach BÜRGER, aber auch für die später meist benutzte Messung der Gerinnungszeit nach LEE-WHITE. Diese methodischen Unzulänglichkeiten sowie auch die Tatsache, daß in einigen Arbeiten wichtige Einzelheiten der methodischen Durchführung unterschiedlich berücksichtigt worden zu sein scheinen, dürfte zur Divergenz der Ergebnisse beigetragen haben, ohne diese jedoch hinreichend erklären zu können. Divergierende Befunde finden sich nämlich ebenso in Arbeiten, welche sich der neuesten, nach allgemeiner Auffassung den älteren Verfahren überlegenen Methode zur Messung der Gerinnbarkeit des Blutes, der Thrombelastographie nach HARTERT, bedienen. Auch hier stehen negative Angaben z. B. von SHEEHY und EICHELBERGER positiven z. B. von HAMMERL und SIEDEK gegenüber.

Der nähere Vergleich dieser beiden paradigmatisch genommenen Arbeiten enthüllt nun zwei weitere mögliche Ursachen widersprechender Ergebnisse. Die erste Ursache kann in der unterschiedlichen Zahl der Blutentnahmen erblickt werden. So haben SHEEHY und EICHELBERGER nur 1 und 4 Std., in anderen Untersuchungen mit negativem Ergebnis sogar nur 4 Std., nach dem Fettverzehr Blutproben entnommen. HAMMERL und SIEDEK haben dagegen in der gleichen Zeitspanne 5 Blutentnahmen vorgenommen. Dieser Punkt scheint, oberflächlich gesehen, ein rein technischer zu sein, indem die negativen Ergebnisse einfach bedingt gewesen sein können durch zu wenige und dazu zeitlich ungünstige Blutentnahmen. Die Verkürzungen der Gerinnungszeit könnten sich möglicherweise nach 1 Stunde noch nicht richtig entwickelt haben, nach 4 Stunden jedoch schon abgeklungen sein.

Im Kern liegt jedoch der geringen Zahl an Blutentnahmen und ihrer zeitlichen Wahl eine bestimmte gedankliche Voraussetzung zugrunde, nämlich diejenige, daß eine Beeinflussung, wenn sie einträte, eine lang ununterbrochen anhaltende Verkürzung der Gerinnungszeit sein müsse mit umso früherem Beginn und umso längerer Dauer, je größer die verzehrte Fettmenge sei. Daher auch z. B. von SHEEHY und EICHELBERGER die hohe Fettgabe von 250 ml 38% iger Sahne. Die Richtigkeit dieser gedanklichen Voraussetzung ist nun aber nach der allgemeinphysiologischen Charakteristik unseres vegetativen Geschehens äußerst fraglich; denn dessen Grundform ist die Rhythmik, ist periodisches, phasisches Ablaufen (WACHHOLDER). Dabei pflegt auf rein vegetative Belastungen das phasische Verhalten besonders ausgeprägt zu sein im Sinne der Wahrung des vegetativen Gleichgewichtes, der sog. Homöostasis. Erst bei einer übermäßigen, unphysiologischen Belastung (sei es absolut oder relativ für den Betreffenden) oder, was auf dasselbe herauskommt, bei einer übertriebenen Reizbarkeit schon bei mäßiger Belastung geht die phasische Einregulierung auf die Homöostasis verloren, und es kommt zu einer Dauerabweichung. Physiologischerweise kommt es zu einer solchen nur, wenn das Vegetativum zur Erfüllung einer animalen Beanspruchung des Organismus,

Tabelle 1

Gruppe A Fett-Ungewohnte					Gruppe B Fett-Gewohnte					
	Ausgangs- mittel	Stunden nach Fettverzehr			Ausgangs- mittel	Stunden nach Fettverzehr				
		1/2	1 1/2	2 1/2		3 1/2	1/2	1 1/2	2 1/2	3 1/2
Thrombozyten Tausend/mm ³	207,3	+ 0,1	+ 13,2	+ 11,9	+ 10,9	196,3	+ 16,2	+ 8,8	+ 25,6	+ 23,3
Lipämie	88,9	— 4,3	— 35,2	— 46,0	— 34,4	84	— 8,2	— 41,7	— 38,1	— 34,2
Lichtdurchl. %	14'45"	— 1'40"	— 1'15"	— 1'29"	— 1'40"	13'36"	— 38"	— 1'02"	— 1'15"	— 1'05"
TEG	7'38"	— 34"	— 2"	— 31"	— 37"	7'36"	+ 7"	— 4"	— 59"	— 10"
r	22'23"	— 2'15"	— 1'17"	— 2'	— 2'17"	21'12"	— 31"	— 1'06"	— 2'14"	— 1'15"
k	7'01"	— 6,1"	— 2,9"	— 1,8"	— 40,0"	6'51"	— 3"	+ 12"	— 2,5"	— 35"
r + k	8,7"	— 0,1"	+ 0,2"	+ 0,6"	+ 0,1"	8,8"	± 0	+ 0,3"	+ 0,1"	+ 0,1"
TBZ	100,8	+ 2,8	+ 6,4	+ 8,2	+ 5,4	99,0	+ 2,75	+ 3,6	+ 7,0	+ 5,0
TA Plasma	95,6	+ 5,7	+ 6,5	+ 6,0	+ 10,8	95,4	+ 0,5	+ 5,5	+ 3,2	+ 3,0
Prothrombin %	100	+ 4,4	+ 3,6	+ 8,8	+ 7,5	100	— 0,3	+ 1,4	+ 5,3	+ 5,3
Faktor V %	99,8	+ 6,2	+ 4,3	+ 17,5	+ 19,8	99,3	— 5,3	+ 5,7	+ 13,4	+ 18,4
Faktor VII %	97,9	+ 11,4	+ 3,6	— 0,5	— 0,4	103	+ 15,0	+ 6,8	— 4,0	— 1,5
Faktor VIII %	106	— 4,9	— 1,5	— 2,6	— 1,8	100,8	— 2,7	+ 0,5	+ 2,3	— 2,5
Faktor IX %	31,0"	+ 3,4"	+ 4,5"	+ 3,7"	+ 3,3"	31,2"	+ 19,5"	+ 2,5"	+ 2,7"	+ 2,6"
Faktor X %										
Progressiv-Antithrombin (III)										
Thrombinzeit (Antithrombin II)	13,8"	± 0	± 0	± 0	+ 0,1"	14,3"	± 0	+ 0,2"	± 0	+ 0,2"

wie etwa zur körperlichen Arbeitsleistung, mitbelastet wird. Dann wird das hierfür nicht genügende Ruhgleichgewicht funktionell aufgegeben; doch auch dann geht der phasische Grundcharakter des vegetativen Geschehens nicht ganz verloren, sondern zeigt sich in bremsenden Rückschlägen, die sogar bis über den Ruhezustand hinausgehen können.

Nun hat man sich bislang keine Gedanken darüber gemacht, ob und wie weit diese vorzugsweise auf das Verhalten des Kreislaufs, der Atmung und des Energieumsatzes, aber auch auf dasjenige der weißen Blutkörperchen sich gründende Auffassung von der allgemeinen vegetativen Funktionsstruktur sich auch im Verhalten des Gerinnungssystems zeigt, obwohl es deutliche Hinweise hierfür gab, z. B. in der Tabelle 1 von MANNING und WALFORD. Der Grund für dieses Übersehen dürfte darin liegen, daß man allein auf eine statistische Gesamtbeurteilung eingestellt war. Wir selbst fanden in früheren Untersuchungen mit Belastungen durch körperliche Arbeit (KESSELER und EGLI) Anzeichen von phasischem Verhalten des Gerinnungsgeschehens in der späteren Erholungszeit, viel stärkere neuerdings bei Belastungen mit Adrenalin und Noradrenalin (WACHHOLDER, EGLI, KESSELER, BUSCHA und FELDERHOFF). Von unseren im folgenden zu schildernden Ergebnissen sei vorweggenommen, daß sich dieses auf Fettbelastung noch viel ausgeprägter zeigte, indem thrombelastographisch nur der kleinere Teil unserer Versuchspersonen einphasisch mit einer durchgehenden Verkürzung der Gerinnungszeit reagierte. Die spezielle Form des sogenannten vegetativen „Dreitaktschemas“ von SIEDEK, welche HAMMERL und SIEDEK kürzlich als auch für das Gerinnungsgeschehen typisch angegeben haben, fand sich bei unseren viel jüngeren Vpn. allerdings nur relativ selten. Wie die Verhältnisse im einzelnen auch liegen mögen, unterliegt es jedoch keinem Zweifel, daß auch das Verhalten des Gerinnungssystems nach Fettbelastung phasischen Charakter zeigt, dessen jeweilige Rhythmik aber niemals durch 1 oder 2 Kontrollen des Gerinnungssystems erfaßt werden kann. Damit wird aber zugleich auf eine der möglichen Erklärungen für die Widersprüche früherer Befunde hingewiesen.

Die zweite Ursache für die widersprechenden Befunde anderer Autoren, die die paradigmatisch vorgenommene Gegenüberstellung der beiden Arbeiten von SHEEHY und EICHELBERGER sowie von HAMMERL und SIEDEK dokumentiert, liegt in der Verschiedenartigkeit des Menschenmaterials, aus dem sich die Vpn. rekrutierten, unter denen sowohl junge gesunde Soldaten als auch ältere (38—67 J.) klinische Patienten vertreten waren. Die an diesen Vpn. erhaltenen Befunde wurden von den Autoren unbedenklich als für alle Menschen gültig hingestellt, ein Vorgehen, das unseres Erachtens als typisch für so gut wie alle Arbeiten auf diesem Gebiet angesehen werden muß.

Dabei geht man offenbar von der gedanklichen Voraussetzung aus, daß es sich, wenn es ihn gäbe, um einen allen Menschen gemeinsamen Vorgang handeln müsse, wie etwa die sog. spezifisch-dynamische Stoffwechselsteigerung. Selbst die naheliegende Möglichkeit starker quantitativer Unterschiede hat man erst neuerdings in Betracht zu ziehen begonnen. So wurden bei Menschen höheren Alters teils ausgiebigere (GREPPI), teils häufigere Reaktionen (PEZOLD), teils keine unterschiedlichen Ergebnisse erhalten (BARRERO, SHEPPARD und WRIGHT), wobei aber die Autoren zugeben, daß die von ihnen angewandte Methode der Gerinnungszeit-Bestimmung (LEE-WHITE) relativ grob sei. Ebenso wurde nach Unterschieden des Reagierens zwischen Gesunden und Patienten mit Erkrankungen der Koronargefäße gesucht, wobei teils solche

vermißt (MATHUR, WAHI und MALHOTRA), teils solche gefunden wurden (O'BRIEN), wenn auch nicht mit hoher Signifikanz.

Nach PEZOLD scheinen Arteriosklerotiker häufiger zu reagieren; wenn auch die Unterschiede keineswegs schon als gesichert angesehen werden dürfen, so muß man doch wohl WITTE beipflichten, welcher sich einer Annahme von MANDEL, MERMALL, PRESTON und SILVERMAN anschließend betont, daß die Divergenz in der Frage der Gerinnungsbeeinflussung durch Fettverzehr sich vermutlich auf eine unterschiedliche Zusammensetzung der untersuchten Personenkreise zurückführen lasse.

Dabei sind andere möglicherweise auch Unterschiede bedingende Faktoren wie das Geschlecht und zumal die gewohnte Ernährung noch gar nicht in Betracht gezogen worden. An letzteres haben unseres Wissens bisher nur FIDANZA und Mitarb. gedacht, die in einer jüngsten, nach Abschluß unserer Versuche erschienenen Arbeit eine signifikante Verkürzung der Gerinnungszeiten nur bei einer gewohnheitsgemäß kalorien- und fettreich ernährten Gruppe von Personen fanden, nicht dagegen bei einer Gruppe fett- und kalorienärmer ernährter körperlich Arbeitender. Neben dem Einfluß verschieden reichlicher Nahrungszufuhr ist hier also noch derjenige verschieden starken Verbrauches durch körperliche Arbeit herangezogen.

Nun ist aber alles dieses noch nicht der letzte Grund für die bestehenden Divergenzen. Vielmehr besteht offenbar auch innerhalb eines hinsichtlich Alter, Gesundheit, Geschlecht, Ernährung und Arbeitsbeanspruchung einheitlichen Personenkreises noch eine erhebliche unterschiedliche Reaktionsweise des Gerinnungssystems auf Fettzufuhr. Dies ergibt sich daraus, daß, wie verschiedene Autoren, z. B. BORRERO, SHEPPARD und WHRIGT, es selbst schildern oder wie man es aus den von SHEEHY und EICHELBERGER angegebenen Tabellen entnehmen kann, die statistische Auswertung der *Durchschnittswerte* keine signifikante Verkürzung der Gerinnungszeit nach dem Fettverzehr erkennen ließ, obwohl sich eine solche in nicht unerheblichem Ausmaß bei einzelnen Versuchspersonen gezeigt hatte. Eine solche interindividuelle Unterschiedlichkeit hätte man eigentlich von vornherein erwarten müssen, ist sie doch sonst sowohl aus dem objektiven als auch aus dem subjektiven Reagieren auf reichliche Fettzufuhr sehr wohl bekannt. Man hat ihr auffälligerweise aber in Bezug auf das Gerinnungsgeschehen bisher keine Beachtung geschenkt, selbst nicht, nachdem sich — wie eben ausgeführt — ihre Existenz gezeigt hatte. Es ist wohl einleuchtend, daß eine solche Nichtbeachtung der auf reichliche Fettzufuhr bekanntlich besonders großen individuellen Verhaltens- und Reaktionsunterschiede zum guten Teil mit schuld sein dürfte an den „Widersprüchen“ der bisherigen Untersuchungen.

Jedenfalls ist eine Klärung durch neue Untersuchungen nur dann zu erhoffen, wenn bei deren Durchführung und Auswertung alle die eben angeführten technischen und gedanklichen Fehler- und Täuschungsquellen berücksichtigt werden. Dies ist in den eigenen Untersuchungen geschehen. Mit ihnen wurde bereits im Sommer 1959 begonnen; doch erfuhren sie mehrfach längere Unterbrechungen. Diese waren z. T. dadurch bedingt, daß sich die Hinzunahme weiterer Gerinnungsfaktoren, wie vor allem diejenige der Faktoren VIII und IX als wünschenswert erwies, wofür allerdings erst die methodischen Voraussetzungen erarbeitet werden mußten. Nachfolgend wird als erstes über die bei jungen Leuten erhaltenen Ergebnisse berichtet.

Methodik

Versuchspersonen waren 31 Studierende im Alter von 21 bis 26 Jahren (eine 35 Jahre), die ohne Ausnahme körperlich nur mäßig beansprucht wurden. Wir gliederten das Gesamtkollektiv in 2 Gruppen: Die Gruppe A umfaßte 15 Versuchspersonen (8 ♂ und 7 ♀), die sich aus verschiedenen Gründen fettarm zu ernähren pflegten, meist weil sie eine Abneigung gegen ein fettreiches Essen hatten, aber auch aus finanziellen Gründen. Die Gruppe B umfaßte 16 Versuchspersonen (14 ♂ und 2 ♀), die sämtlich an eine fettreiche Nahrung gewöhnt waren. Sie waren angewiesen, um 8 Uhr morgens nüchtern ins Institut zu kommen und sich dabei möglichst wenig anzustrengen. Um jegliche vorausgegangene Erregungswirkung abklingen zu lassen, mußten die Vpn. vor der ersten Blutentnahme mindestens $\frac{1}{2}$ Stunde ausruhen. Anschließend erhielten sie ein Frühstück, bestehend aus 200 g Kartoffeln, die in 75 g Butterschmalz gebraten worden waren. Das Butterschmalz wurde zur Erzielung einer konstanten Zusammensetzung selbst aufbereitet*). Zusätzlich wurden 25 g Weißbrot ($\frac{1}{2}$ Brötchen) und eine Tasse Malzkaffee mit 10 g kondensierter ungezuckerter Milch verabreicht. Insgesamt erhielt die Vp. somit 76 g Fett und 932 kcal mit einem Fettanteil von 73,6%. Vier der Vpn. der Gruppe B erhielten in einem zweiten Versuch vergleichsweise ausschließlich 75 g Butterschmalz.

Die fettungewohnten Vpn. der Gruppe A empfanden die Versuchsmahlzeit alle als sehr reichlich bis überreichlich. Nur einige von ihnen verzehrten sie mit wirklichem Behagen, die meisten mit mehr oder minder Abneigung, die vereinzelt bis zum Widerwillen ging, wobei dann anschließend ein leichtes Übelsein angegeben wurde. Die fettgewohnten Vpn. der Gruppe B hingegen verzehrten die Versuchskost alle mit gutem Appetit und bezeichneten mehrfach das Mahl doch als „gar nicht so fett“. Die meisten von ihnen fühlten sich dadurch gut gesättigt, doch hielt das Sättigungsgefühl im Gegensatz zur Gruppe A mehrfach nicht über die ganze Versuchsdauer an. Einzelne erklärten sogar von vornherein, daß sie davon noch mehr hätten essen können.

Die weiteren Blutentnahmen wurden $\frac{1}{2}$, $1\frac{1}{2}$, $2\frac{1}{2}$ und $3\frac{1}{2}$ Stunden nach der Mahlzeit vorgenommen. Zwischendurch saßen die Vpn. ruhig und lasen oder schrieben.

Die Blutentnahmen erfolgten unter Silikontechnik abwechselnd aus den beiden V. cubitales. Dabei wurde auf guten Blutfluß aus der Kanüle nach einmaliger glatter Punktion geachtet. Nach Verwerfung der ersten 2—3 ml Blut wurde das nächstfolgende für das Thrombelastogramm genommen. Außer diesem wurde als Globaltest der Thrombinbildungstest von PITNEY und DACIE durchgeführt, in der von KESSELER angegebenen Modifikation, bei den letzten Versuchen außer im Plasma auch unter Verwendung von Nativblut. An Einzelfaktoren wurden bestimmt: das Prothrombin und der Faktor VII nach KOLLER, LOELIGER und DUCKERT; der Faktor V nach BIGGS und MACFARLANE; die Faktoren VIII und IX nach GEIGER, DUCKERT und KOLLER; der Faktor X (Stuart-Prower-Faktor) nach BACHMANN, DUCKERT, GEIGER, BAER und KOLLER und das Progressiv-Antithrombin sowie die Thrombinzeit nach QUICK, wie bei KESSELER und EGLI näher angegeben.

Die Zahl der Thrombozyten wurde ermittelt im Venenblut nach der Methode von FEISSLY und LÜDIN bei gleichzeitiger Prüfung ihrer Haftneigung nach 20 Min. Rotation des Blutes in einem Glasgefäß (PARCHWITZ und WACHHOLDER).

Ergebnisse

1. Thrombozyten (Th)

Die Zahl der Th im Venenblut erfuhr im Gesamtmittel nur eine mäßige Steigerung bis auf + 18% nach $2\frac{1}{2}$ — $3\frac{1}{2}$ Stunden, was übrigens ungefähr der „Verdauungsleukozytose“ nach einer fettreichen Mahlzeit entspricht (WACH-

*) 100 g enthaltend 34,0% Ölsäure, 5,9% Linolsäure und 55,1% gesättigte Säuren nach dankenswerterweise von Herrn Prof. Dr. H. P. KAUFMANN, Direktor d. Deutschen Instituts für Fettforschung, Münster, durchgeführter Analyse.

HOLDER, BECKMANN und WALTHER). Die Steigerung war erheblich geringer als die von uns auf eine mittelstarke körperliche Beanspruchung gefundene (WACHHOLDER, PARCHWITZ, EGLI und KESSELER). Besseren Einblick als das Gesamtmittel ergibt die Differenzierung nach den Eßgewohnheiten. In der Gruppe A der Fettgewohnten kam es nur bei etwa $\frac{1}{3}$ der Personen zu Steigerungen, in der Gruppe B der Fettgewohnten hingegen fast doppelt so oft. Dazu kam es in A vereinzelt sogar zu reinen Senkungen, nicht dagegen in B, wo lediglich mehrfach Senkungen als Vorschlag zu den Steigerungen auftraten. Dementsprechend sind im Mittel die Steigerungen bei B größer als bei A (Tab. 1). Bemerkenswert ist, daß bei den Steigerungen die Zahl von 300 000/mm³ und damit die obere Grenze des Normbereiches nur vereinzelt etwas überschritten wurde. Nach der Rotation des Blutes zeigten sich noch größere Unterschiede zwischen A und B. Während bei A die Zahl der nicht adhärennten *Th* in den meisten Fällen dieselbe blieb wie vor der Nahrungsaufnahme, stieg sie bei B in $\frac{2}{3}$ der Fälle mit einem mittleren Maximum von + 35% nach $2\frac{1}{2}$ Stunden an. Insgesamt nahm aber auch die Zahl der adhärennten *Th* in gut $\frac{2}{3}$ der Fälle zu, wobei es des öfteren zu anfänglichen Abnahmen der Thrombozytenzahl kam.

2. Lipämie

Hinsichtlich der Lipämie fanden sich zwischen den Personengruppen A und B, im Mittel gesehen, keine nennenswerten Unterschiede, außer daß sich die Lipämie bei den Fettgewohnten (Gruppe B) schneller entwickelte, $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Fettaufnahme zwar noch gering war, aber doch schon fast doppelt so groß wie in Gruppe A, und nach $1\frac{1}{2}$ Stunden bereits ihr Maximum erreicht hatte, während dies bei A erst nach $2\frac{1}{2}$ Stunden der Fall war (Tab. 1). Bei der letzten Entnahme nach $3\frac{1}{2}$ Stunden hatte sie in beiden Gruppen schon deutlich abgenommen, bestand aber noch in erheblichem Ausmaße. Die genannten zeitlichen Unterschiede in der Entwicklung der Lipämie zeigten sich nicht bei den Frauen. Im Gegenteil, bei unseren allerdings nur 2 weiblichen Vpn. der Gruppe B war diese noch mehr verzögert. Im einzelnen erreichte die Lipämie in beiden Gruppen eine von Person zu Person sehr verschiedene Stärke. Hierauf wird gleich im Zusammenhang mit den individuellen Unterschieden in der Stärke der Verkürzung der Gerinnungszeit noch zurückzukommen sein.

3. Thrombelastogramm (TEG):

Die Reaktionszeit *r* erfuhr im Gesamtmittel bei den beiden ersten Entnahmen nach dem Fettverzehr eine Verkürzung um gut 1 Min. gleich etwa 7% des mittleren Ausgangswertes von 14 Min. Eine primäre Verlängerung von *r* im Gesamtdurchschnitt, wie sie HAMMERL und SIEDEK beschreiben, war also bei unserem andersartigen Personenkreis nicht zu beobachten. Die Verkürzung erhöhte sich in den beiden letzten Entnahmen auf $1'20'' = 10\%$.

Die Gerinnselbildungszeit *k* änderte sich hingegen im Gesamtdurchschnitt nur wenig. Lediglich nach $2\frac{1}{2}$ Stunden zeigte sich eine stärkere Verkürzung um $\frac{3}{4}$ Min., was 10% des mittleren Ausgangswertes entspricht. Damit erwies sich die Gesamtzeit *r* + *k*, welche nach DELLA SANTA und DURROFOURD ein besseres Kriterium für die Gerinnungstendenz darstellen soll als *r* und *k* allein im Gesamtmittel zunächst um $1'15''$ bis $1'30''$ verkürzt, nach $2\frac{1}{2}$ Stunden um gut 2' und nach $3\frac{1}{2}$ Stunden um $1'45''$. Dies sind zwar maximal nur knapp

10% des mittleren Ausgangswertes, die jedoch schon außerhalb der methodischen Fehlerbreite liegen und das Bestehen einer länger anhaltenden verstärkten Gerinnungstendenz anzeigen. Wenn sich hierfür im Gesamtdurchschnitt keine statistische Signifikanz ergibt, so liegt das an den relativ großen mittleren Fehlern der Mittelwerte. Diese sind erstens durch die uneinheitliche Zusammensetzung unserer Vpn. in Bezug auf ihre Ernährungsgewohnheiten und zweitens durch sehr erhebliche individuelle Reaktionsunterschiede bedingt.

Was den Einfluß unterschiedlicher Ernährungsgewohnheiten betrifft, so ergab sich (Tab. 1) zwar hinsichtlich der maximalen Verkürzung kein erheblicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen A und B. Wohl ist die maximale Verkürzung der Reaktionszeit r in der Gruppe A mit 1'40'' um 25'' größer als in der Gruppe B, doch wird dies durch eine stärkere Verkürzung der Gerinnungselbildungszeit k nach 2½ Stunden so kompensiert, daß die maximal erreichten Verkürzungen der Gesamtzeit $r + k$ praktisch gleich sind. Dabei fanden sich jedoch — und das ist bemerkenswert — ganz erhebliche zeitliche Unterschiede (Tab. 1). Während nämlich die Verkürzung bei der Gruppe A (fettungewohnte Vpn.) schon ½ Std. nach der Mahlzeit (pp. postprandial) maximal war, sich 1½ Std. pp. als stark abgeschwächt erwies, um schließlich 2½ und 3½ Std. pp. wieder in voller Höhe nachweisbar zu sein, war bei der Gruppe B (fettgewohnte Vpn.) die Verkürzung zunächst nur gering, erreichte das Maximum erst bei der 3. Entnahme 2½ Std. pp. und war 1 Std. später bei der 4. Entnahme bereits wieder stark zurückgegangen.

Aber auch diese Aufschlüsselung nach den Ernährungsgewohnheiten erlaubt noch keine signifikante Durchschnittsbeurteilung unseres Versuchsmaterials. Das liegt an den starken inter-individuellen Unterschieden innerhalb der Gruppen A und B. Die Tab. 2 demonstriert an je 5 aus jeder Gruppe ausgewählten Vpn., daß diese inter-individuellen Unterschiede nicht nur gleichsinnig-quantitativer, sondern auch gegensätzlicher Art sind, so daß neben Verkürzungen bei anderen Vpn. hingegen Verlängerungen der Gerinnungszeit zu beobachten sind. Wenn auch für die Tab. 2 besonders krasse unterschiedliche Fälle ausgewählt wurden, zumal auch solche mit verlängerten Gerinnungszeiten, wodurch deren Anteil an der Gesamtversuchszahl übertrieben groß erscheinen muß, so bleibt doch gar kein Zweifel, daß beim Vorhandensein derartiger inter-individueller Differenzen eine ausschließlich statistische Beurteilung der Durchschnittswerte, wie sie von anderen Autoren bisher so gut wie stets vorgenommen wurde, widersprechende Ergebnisse liefern mußte.

Auch eine vielfache Vergrößerung der Versuchspersonenzahl würde noch kein den tatsächlichen Verhältnissen gerechtwerdendes Bild ergeben. Dieses kann nur von einer Berücksichtigung der verschiedenen individuellen Reaktionsweisen erwartet werden.

Die Tabelle 2 bringt die wesentlichen bei unserem Versuchsmaterial beobachteten Reaktionsformen, nämlich

- a) während der ganzen Beobachtungszeit eine fortwährende (wenn auch schwankende) starke Verkürzung sowohl der Reaktionszeit r als auch der Gesamtzeit $r + k$ (Gruppe A: Vp.: Da und Gruppe B: Vp.: Fr)
- b) zwischenzeitliche Verlängerungen unter 1 Min. (Gruppe A: Vp.: Le und Vp.: Na, hier nur von $r + k$)
- c) stärkere Verkürzung beginnend 1½ Std. pp. (Gruppe B: Vp.: Bu)

- d) Abklingen einer anfänglichen Verkürzung bereits $2\frac{1}{2}$ Std. pp. (Gruppe B: Vp.: Be)
- e) völliges Ausbleiben stärkerer Reaktionen (Gruppe A: Vp.: Lu)
- f) Umschlagen von anfänglicher stärkerer Verkürzung in Verlängerungen (Gruppe A: Vp.: Ne)
- g) das umgekehrte, von HAMMERL und SIEDECK beschriebene Verhalten einer anfänglichen Verlängerung mit späterem Umschlagen in stärkere Verkürzung (Gruppe B: Vp.: Bo) und
- h) ausschließliche Verlängerungen der Gerinnungszeit (Gruppe B: Vp.: Rö).

Es sei ausdrücklich betont, daß hiermit nur die besonders charakteristischsten von uns gefundenen Reaktionstypen geschildert wurden, ohne Rücksicht auf deren Häufigkeit.

Was die Häufigkeit der geschilderten Reaktionstypen betrifft, so war bei der Gruppe A die Reaktionszeit r bei allen 15 der fettgewohnten Vpn. mindestens zeitweise eindeutig stark verkürzt, davon aber nur bei 7 von Anfang an, bei 3 erst $1\frac{1}{2}$ Std. pp. Bei 1 Vp. war die Verkürzung $3\frac{1}{2}$ Std. pp. bereits wieder abgeklungen. Bei 4 Vpn. erreichte die Verkürzung der Reaktionszeit r zeitweise wieder den Ausgangswert.

Auch in der Gruppe B war bei 15 von 16 fettgewohnten Vpn. eine starke Verkürzung feststellbar, die jedoch auch hier nur bei 6 Vpn. die ganze Versuchsdauer anhielt. Bei den restlichen Vpn. trat die Verkürzung der Reaktionszeit r erst verspätet ein, teils war sie vor Versuchsende bereits abgeklungen. Im Gegensatz zur Gruppe A zeigten in der Gruppe B $\frac{1}{3}$ der Vpn. Verlängerungen der Reaktionszeit r . Bei 2 dieser Vpn. schlug die anfängliche Verlängerung in eine Verkürzung um, bei 2 weiteren Vpn. war das Umgekehrte der Fall. Eine Vp. reagierte schließlich nur zeitweise mit einer Verlängerung der Reaktionszeit r .

Die Gerinnselbildungszeit k war hingegen in beiden Gruppen erheblich seltener verkürzt und häufiger verlängert. So kam es zu zeitweilig stärkeren Verkürzungen überhaupt nur bei $\frac{2}{3}$ (10) aller Vpn. Eine anhaltende Verkürzung der Gerinnselbildungszeit k war dagegen bei $\frac{1}{5}$ (3) aller Vpn. zu beobachten. Demgegenüber traten Verlängerungen wesentlich häufiger auf, und zwar jeweils etwa in der Hälfte der Fälle. Durch dieses Verhalten der Gerinnselbildungszeit k erscheint die Gesamtzeit $r + k$, obwohl diese im allgemeinen durch r wesentlich stärker bestimmt wird als durch k , weniger häufig verkürzt, dagegen des öfteren verlängert. Zwar war eine Umkehr von $r + k$ aus anfänglicher Verkürzung in nachfolgende Verlängerung, wie sie in Tabelle 2 (Gruppe A) die Vp. Ne erkennen läßt, nur ein Einzelfall. Das Umgekehrte, also das von HAMMERL und SIEDECK so betonte Umschlagen der Reaktionszeit r von primärer Verlängerung in sekundäre Verkürzung fand sich in der Gruppe B bei 3 Vpn. und in der Gruppe A bei einer Vp. Schließlich gab es in B noch 2 Fälle, in denen die Gesamtzeit $r + k$ lediglich zeitweilig verlängert war. Insgesamt trat bei $r + k$ in einem guten Viertel aller Fälle eine zeitweilige Verlängerung auf. Dennoch blieb aber auch für $r + k$ mit 28 der insgesamt 31 Fälle das zeitweise Zustandekommen einer starken Verkürzung die ganz überwiegende Reaktion. Allerdings war diese nur in 9 Fällen während der ganzen Versuchsdauer durchgehend zu beobachten.

Tabelle 2

Gruppe	Vp.	Thrombelastogramm					Lipämie Lichtdurchlässigkeit in %				
		Ausgangs- wert	Stunden nach Fettverzehr				Ausgangs- wert	Stunden nach Fettverzehr			
			1/2	1 1/2	2 1/2	3 1/2		1/2	1 1/2	2 1/2	3 1/2
A)	Da.	r r + k	14'30" 24'	-3' -4'30"	-2' -3'15"	-4' -8'	92,5	-7,2	-39,3	-40,5	-35,5
	Le.	r r + k	14'30" 22'	-2'30" -3'45"	-30" -30"	-1' -2'30"	89,0	-0,5	-45,0	-79,0	-47,5
	Na.	r r + k	18' 27'	-4'15" -3'45"	-1'15" -15"	-4'30" -4'	89,0	-2,5	-28,8	-32,5	-30,0
	Lü.	r r + k	14' 21'30"	± 0 ± 0	± 0 + 2'	-1' + 30"	95,2	-3,4	-52,2	-55,0	-49,7
	Ne.	r r + k	13'45" 19'15"	-3' -2'45"	-15" + 1'45"	-1'45" + 15"	90,5	-12,5	-29,5	-56,7	-20,2
B)	Fr.	r r + k	14' 22'	-1' -2'	-1'30" -3'	-1' -2'30"	80,8	-3,5	-52,4	-34,5	-17,0
	Bu.	r r + k	14'45" 23'30"	-15" -30"	-1'45" -2'30"	-1'15" -3'30"	89,2	-2,7	-24,2	-25,0	-22,7
	Be.	r r + k	12'15" 17,15"	-1'30" -45"	-1'45" -1'30"	-15" + 15"	69,8	-25,3	-53,1	-43,5	-27,0
	Bo.	r r + k	15' 24'30"	+ 2'30" + 3'	± 0 ± 0	-1'30" -2'15"	89,5	-10,0	-63,0	-64,3	-33,0
	Rö.	r r + k	15'15" 23'30"	+ 30" + 45"	+ 1'15" + 2'30"	+ 1'15" + 2'15"	87,2	-1,2	-26,9	-64,0	-52,0

Dabei bestand nun, wie aus Tabelle 2 ersichtlich, keine genaue zeitliche Übereinstimmung zwischen den Gipfeln der Gerinnungsbeschleunigung und denjenigen der Lipämie. Auch fehlten feste quantitative Beziehungen zwischen dem Ausmaß der Verkürzung (bzw. Verlängerung) der Gerinnungszeit und denjenigen der Lipämie.

Was schließlich die maximale *Thrombuselastizität me* betrifft, so erscheint diese, wenn man den Gesamtdurchschnitt betrachtet, weder in der Gruppe A noch in der Gruppe B beeinflusst. Im einzelnen hingegen gab es bei den späteren Entnahmen einige Fälle mit eindeutigen Steigerungen oder Senkungen von *me*. So ging unter den in Tab. 2 in Gruppe A aufgeführten Personen bei Vp. Da die starke Verkürzung von $r + k$ um 8 Min. mit einer Steigerung der maximalen Thrombuselastizität um 14% einher und die Verlängerung von $r + k$ bei Vp. Ne mit einer Senkung derselben um 13%. In Gruppe B war die durchgehende Verlängerung von $r + k$ bei Vp. Rö von einer ebenso durchgehenden Senkung von *me* um — 8 bis — 13% begleitet, während bei der Vp. Bu die maximale Verkürzung von $r + k$ um 8 Min. mit einer Steigerung von *me* um + 38% einherging. Letzteres war aber nun die bei weitem stärkste Steigerung der maximalen Thrombuselastizität, die sonst nicht über 10—17% des Ausgangswertes hinausging. Damit war sie bei gleich großen Verkürzungen der Gerinnungszeit wesentlich geringer als diejenige, die bei Arbeitsleistungen und nach Adrenalingaben von uns gefunden worden war. Dies mag auf die gleichfalls geringere Steigerung der Thrombozytenzahl zurückzuführen sein, die nach HARTERT einen wesentlichen Einfluß auf die Stärke der maximalen Thrombuselastizität besitzt.

4. Thrombinbildungstest (TBT)

Die *Thrombinbildungszeiten* (TBZ) ließen ebenfalls keine allgemein übereinstimmende und gleichsinnige Reaktion erkennen. Bei der Bestimmung im Oxalatplasma ergab sich im Gesamtdurchschnitt allenfalls bei der letzten Bestimmung eine außerhalb der methodischen Fehlerbreite liegende Verkürzung. Auch bei isolierter Betrachtung der Gruppen A und B traten keine wesentlichen durchschnittlichen Unterschiede zutage. Stärkeren Verkürzungen standen ebenso viele Verlängerungen der TBZ gegenüber. Auch bei der Bestimmung im Nativblut schließlich ließen die Durchschnittswerte keine signifikanten Abweichungen erkennen, wenn man auch bei etwa der Hälfte der Vpn. doch den Eindruck gewann, daß Verkürzungen der Bildungszeiten die Verlängerungen überwogen. Es sei noch erwähnt, daß die sowohl im Plasma als auch im Nativblut ermittelten Werte nur teilweise mit den Veränderungen der Reaktionszeiten des Thrombelastogramms übereinstimmten und nicht selten sogar gegensätzliche Verläufe zeigten.

Hinsichtlich der *Thrombinaktivität* (TA) ergab sich im Gesamtdurchschnitt der Werte ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis. Sowohl bei Bestimmung im Oxalatplasma als auch im Nativblut, als auch bei getrennter Betrachtung der beiden Gruppen A und B fanden sich nach beiden Richtungen stärkere Reaktionen. Dabei war das Verhalten von Thrombinaktivität und Thrombinbildungszeit in vielen Fällen durchaus gegensätzlich.

5. Einzelfaktoren

a) *Fördernde Faktoren*. Nimmt man als Maß einer sicheren Änderung der Aktivität dieser Faktoren eine solche um mindestens $\pm 10\%$, dann ergab sich

Tabelle 3

Gruppe A				Gruppe B							
	nüchtern	Stunden postprandial				nüchtern	Stunden postprandial				
		1/2	1 1/2	2 1/2	3 1/2		1/2	1 1/2	2 1/2	3 1/2	
Prothrombin	Durchschnitt % Fälle Zunahme Abnahme < \pm 10%	100,8 + 2,8 1 0 14	+ 6,4 4 0 11	+ 8,0 5 0 9	+ 5,4 3 0 12	99	+ 2,8 4 1 12	+ 3,6 3 2 12	+ 7,0 3 1 9	+ 5,0 6 3 8	
Faktor V	Durchschnitt % Fälle Zunahme Abnahme < \pm 10%	95,6 + 5,7 5 1 9	+ 6,5 5 1 9	+ 6,0 4 3 7	+ 10,8 7 2 6	95,4	+ 0,5 3 1 13	+ 5,6 9 1 7	+ 3,2 6 2 5	+ 3 4 2 11	
Faktor VII	Durchschnitt % Fälle Zunahme Abnahme < \pm 10%	99,9 + 4,4 4 1 10	+ 3,6 3 0 12	+ 8,8 5 0 9	+ 7,5 4 0 11	100	- 0,3 0 1 16	+ 1,4 2 2 13	+ 5,3 5 2 6	+ 5,3 5 3 9	
Faktor VIII	Durchschnitt % Fälle Zunahme Abnahme < \pm 10%	99,8 + 6,2 3 2 4	+ 4,3 3 1 5	+ 17,5 4 1 4	+ 19,8 3 2 4	99,3	- 5,7 2 3 2	+ 5,7 3 4 0	+ 13,4 3 4 0	+ 18,4 3 3 1	
Faktor IX	Durchschnitt % Fälle Zunahme Abnahme < \pm 10%	97,9 + 11,4 5 1 2	+ 3,6 3 1 4	- 0,5 1 3 4	- 0,4 2 2 4	103	+ 15 4 0 2	+ 6,8 2 0 4	- 4 2 2 2	- 1,5 1 1 4	
Faktor X	Durchschnitt % Fälle Zunahme Abnahme < \pm 10%	106 - 4,9 1 5 9	- 1,5 3 6 6	- 2,6 3 3 8	- 1,8 3 6 6	100,8	- 2,7 2 3 12	+ 0,5 4 4 8	+ 2,6 5 5 3	+ 2,3 4 6 7	

Aktivitätsänderungen gerinnungsfördernder Faktoren

aus dem Gesamtdurchschnitt lediglich für die Faktoren VIII und IX eine sichere Beeinflussung im Sinne einer Steigerung und zwar bei Faktor VIII $2\frac{1}{2}$ und $3\frac{1}{2}$ Std. pp. mit + 15,7% bzw. + 19,2%, sowie bei Faktor IX nur gleich bei der ersten Entnahme $\frac{1}{2}$ Std. pp. mit + 12,9%. Die Aufgliederungen in die beiden Ernährungsgruppen zeigte, daß diese Durchschnittssteigerungen bei beiden Gruppen in etwa gleicher Stärke zu finden waren (Tab. 3). Sonst ergab diese Aufgliederung, was die Durchschnittswerte betrifft, kaum mehr (Tab. 3), nämlich lediglich für den Faktor V in Gruppe A nach $3\frac{1}{2}$ Std. mit + 10,8% eine leichte, doch sichere Aktivitätssteigerung, dazu allenfalls noch für den Faktor VII, ebenfalls in Gruppe A nach $2\frac{1}{2}$ Std. mit + 8,8% eine wahrscheinlich echte. Daß in den Mittelwerten sich relativ wenig zeigt, ist nicht erstaunlich, wenn man berücksichtigt (Tab. 3), wie groß im einzelnen die Zahl der Fälle ist, die Änderungen über $\pm 10\%$ nicht erreichen. Dies galt in Gruppe A allerdings auch für den Faktor VIII. Wenn trotzdem hier im Durchschnitt die Steigerung gegenüber dem Ausgangswert 10% überschritt, so liegt das an dem beträchtlichen Ausmaß einzelner Aktivitätssteigerungen (s. u.) dieses Gerinnungsfaktors.

Im übrigen überwogen in den *Durchschnittswerten*, soweit diese Veränderungen die mit mindestens $\pm 10\%$ reichlich hoch angesetzte methodische Sicherheitsgrenze übertrafen, die Aktivitätssteigerungen an Häufigkeit weitaus die Aktivitätsverminderungen. Überwiegende Aktivitätsverminderungen fanden sich nur bei den Faktoren VII und VIII in Gruppe B bei der Erstentnahme nach der Fettmahlzeit, beim Faktor IX in den beiden Spätentnahmen, sowie in der Gruppe A vor allem beim Faktor X während der gesamten postprandialen Kontrollzeit.

Die Gründe für das Überwiegen schwach positiver Durchschnittsabweichungen liegen einmal darin, daß beim Prothrombin und bei den Faktoren V und VII mehr positive als negative Abweichungen nahe obiger Sicherheitsgrenze liegen, während beim Faktor X das Umgekehrte der Fall ist. Ein wesentlicher Grund für das gegenteilige Verhalten liegt weiter darin, daß bei unserem Personenkreis in einem Falle die Zahl der eindeutig starken Aktivitätszunahmen die Zahl der Abnahmen überwog, während es im anderen Falle umgekehrt war. Dazu fanden sich schließlich noch Unterschiede im Ausmaß der Änderungen. So kam es beim Faktor X mehrmals zu einem Absinken der Aktivität bis etwas unter 70%, dem nur eine einzige, allerdings sehr starke, zeitweise bis zu + 95% gehende Steigerung gegenüberstand. Beim Faktor VIII war ein solches Endergegnis überstehen starker Steigerungen und Senkungen der Aktivität grundsätzlich auch zu beobachten, jedoch fanden sich Aktivitätsverminderungen des Faktors VIII bei der allerdings geringeren Zahl unserer als einwandfrei anzusehenden Untersuchungen dieses Faktors in jeder Gruppe nur einmal. Demgegenüber zeigte sich in je einem Falle der Gruppen A und B eine maximale Aktivitätssteigerung des Faktors VIII von 160% bzw. 155%. Da es neben diesen extremen Fällen noch bei einigen weiteren Vpn. zu stärkeren Steigerungen der Faktor VIII-Aktivität kam, fanden sich solche für diesen Faktor auch in den Durchschnittswerten.

Bei den Faktoren V, VII und X (hier nur $\frac{1}{2}$ Std. pp.) gingen die Aktivitätssteigerungen nur bis zu 40% oder wenig darüber hinaus. Beim Prothrombin waren sie noch geringer, erreichten nur je einmal 28% und 34%. Hier hatten auch die Abnahmen das geringste Ausmaß. Bei unserem Personenkreis

war also das Prothrombin der durch die Fettmahlzeit am geringsten beeinflusste fördernde Gerinnungsfaktor.

Es fragt sich, ob diese Aktivitätssteigerungen für die festgestellte Verkürzung der Reaktionszeit r im TEG von Bedeutung sein können. Hierfür ergab der synoptische Vergleich mit den Veränderungen des TEG keinen Anhaltspunkt. Zwar fanden sich bei Vpn. mit stärkeren Aktivitätssteigerungen der Faktoren V, VII und X auch über den Durchschnitt hinausgehende Verkürzungen der Reaktionszeit r . Bei anderen Personen mit ebenso starken Verkürzungen der Reaktionszeit r waren jedoch Aktivitätssteigerungen nur bei einzelnen dieser Faktoren zu finden.

So zeigten die einzelnen Komponenten des Gerinnungssystems die unterschiedlichsten Reaktionsweisen, so daß Aktivitätssteigerungen einzelner fördernder Gerinnungsfaktoren nicht als der entscheidende Grund für Verkürzungen der Gerinnungszeit nach Einnahme einer Fettmahlzeit angesehen werden können.

In ähnlicher Weise korrespondierten auch nicht die Ausgangswerte der fördernden Gerinnungsfaktoren mit denen des TEG. In der Tab. 4 sind in jeder der beiden Ernährungsgruppen die jeweils 5 Fälle mit den kürzesten und längsten Ausgangswerten für die Reaktionszeit r bzw. für die Gesamtzeit $r + k$ den zugehörigen Ausgangswerten der Einzelfaktoren gegenübergestellt. Wie ersichtlich, entsprachen den kürzesten Gerinnungszeiten keineswegs die höchsten Aktivitäten für das Prothrombin, die Faktoren V und VII und, soweit sich dies bei unseren bisher wenigen einwandfreien Bestimmungen sagen läßt, auch für die Faktoren VIII und IX. Vielmehr sind diese für Prothrombin und Faktor V im Mittel sogar deutlich niedriger. Lediglich in Gruppe A finden sich für den Faktor X im Mittel höhere Ausgangswerte.

b) *Hemmfactoren.* Unter diesen Umständen liegt die Frage nahe, ob nicht vielleicht Aktivitätsminderungen von Hemmfaktoren eine entscheidende Rolle für die Verkürzungen von r bzw. $r + k$ auf eine Fettmahlzeit spielen. In der Tat hat man auch schon mehrfach solche Aktivitätsminderungen für eine zu beobachtende postprandiale Hyperkoagulabilität mitverantwortlich gemacht (LASCH 1958, 1961). In diesem Sinne legten z. B. LASCH und SCHIMPF sowie EGGSTEIN und MAMMEN einer von ihnen gefundenen Abnahme des Antithrombins III (Progressivantithrombins) Bedeutung bei. Dieser Befund konnte von anderen Autoren jedoch nicht bestätigt werden. So fanden WITTE und SCHMIDT eine unterschiedliche Reaktion und KOMMERELL und BERGER häufig eine Erhöhung dieser Antithrombinaktivität.

In unseren eigenen Untersuchungen ergab sich, wie schon die Tab. 1 zeigt, im Gesamtdurchschnitt bei allen Entnahmen pp. eine Verlängerung der gemessenen Zeiten, was einer Aktivitätssteigerung des jeweiligen Hemmfaktors gleichkommt. Diese erwies sich in Gruppe A stärker als in Gruppe B und betrug bei Gruppe A im ganzen Verlauf der Untersuchung mehr als 10% des Ausgangsmittels (Tab. 5). Der Unterschied hängt, wie die Tab. 5 weiter zeigt, damit zusammen, daß der Anteil mit eindeutig starker Zunahme bei Gruppe A größer war als bei Gruppe B, ferner damit, daß diesem bei Gruppe A nur bei der ersten Entnahme pp. eine einzige ebenso eindeutige Abnahme der Aktivität gegenüberstand, während dies bei Gruppe B während der ganzen Kontrollphase bei 1 bzw. 2 Vpn. der Fall war.

Der mit Hilfe der Thrombinzeit von uns neben dem Antithrombin III kontrollierte Thrombininhibitor (Antithrombin II) zeigte in beiden Gruppen im

Tabelle 4. Ausgangswerte

Gruppe A
Fett-Ungewohnte

	T E G		fördernde Faktoren in %							
	r	r + k	Prothromb.	V	VII	VIII	IX	X	Progressiv Antithrombin	
Gesamt-Mittel	14'45"	22'22"	100,8	95,6	100	99,8	97,9	106	31"	
Vp. Fi	12'	17'30"	96	95	102	100	105	110	29,5"	
Thie	12'45"	18'	94	100	90	100	96	110	32,0"	
Re	13'	19'45"	90	83	98	—	—	105	36,5"	
Br.	13'30"	19'15"	100	96	105	100	90	103	34,7"	
Ne.	13'45"	19'15"	94	96	105	100	—	110	42,6'	
Mittel	13'	18'55"	94,8	94,4	100	100	97,0	107,6	35,0"	
Vp. Da.	15'	22'15"	100	90	102	—	—	105	28,3"	
Schm.	16'30"	25'	96	100	99	—	—	93	34,8"	
Ha.	17'	26'	115	89	105	—	—	112	30,0"	
Na.	18'	27'	110	115	96	100	96	100	28,2"	
Ka.	20'	30'30"	100	95	105	100	96	103	25,2"	
Mittel	17'18"	26'10"	104	97,8	101,4	100	96	102,6	29,3"	

Tabelle 4. Ausgangswerte (Fortsetzung)

Gruppe B
Fett-Gewohnte

	T E G		fördernde Faktoren in %							
	r	r + k	Prothromb.	V	VII	VIII	IX	X	Progressiv Antithrombin	
Gesamt-Mittel	13'36"	21'12"	97,3	95,8	100	99,3	103	100,8	31,2"	
Vp. St.	11'30"	18'	92	86	100	—	—	100	29,7"	
Ro.	12'	17'	92	80	86	—	—	96	26,6"	
Schu.	12'	19'	105	90	96	—	—	92	42,1"	
Be.	12'15"	17'	88	98	100	—	—	110	35,6"	
Ke.	12'15"	19'	94	100	105	—	—	95	40,1"	
Mittel	12'	18'03"	94,2	90,8	97,4	—	—	98,6	34,8"	
Vp. Bus.	14'30"	23'15"	96	105	100	100	105	107	22,5"	
Buf.	14'45"	23'30"	100	103	96	110	100	105	26,0"	
Bo.	15'	24'30"	94	98	90	—	—	100	25,6"	
Rö.	15'15"	23'30"	103	94	103	95	100	96	28,1"	
Va.	18'	28'30"	102	98	105	110	105	100	22,3"	
Mittel	15'30"	24'48"	99	99,9	98,8	103,7	102,5	101,6	24,9"	

Tabelle 5.

Gruppe A					Gruppe B							
	näch- tern	Stunden postprandial				näch- tern	Stunden postprandial					
		1/2	1 1/2	2 1/2	3 1/2		1/2	1 1/2	2 1/2	3 1/2		
Progressiv- Antithrombin	Durchschnitt %	+10,9	+14,5	+11,9	+10,7	100	+ 6,2	+ 8	+ 8,6	+ 8,3		
	Fälle	9	8	9	6		8	6	6	5		
	Zunahme	1	0	0	0		2	1	2	1		
	Abnahme < ± 10%	5	7	5	8		7	10	5	11		
Trombinzeit (AT II)	Durchschnitt %	± 0	± 0	± 0	+ 0,7	100	± 0	+ 1,7	± 0	+ 1,7		
	Fälle	1	1	0	0		0	2	2	3		
	Zunahme	1	1	0	0		1	1	1	0		
	Abnahme < ± 10%	12	12	14	14		16	14	10	14		

Aktivitätsänderungen gerinnungshemmender Faktoren

Durchschnitt praktisch unveränderte Ausgangswerte. Diesem negativen Ergebnis steht die von WITTE und SCHMIDT, ferner von EGGSTEIN und MAMMEN sowie schließlich von LASCH und SCHIMPF allerdings unter anderen Umständen gemachte Beobachtung eines starken Ansteigens des Thrombininhibitors gegenüber.

Das Verhalten der von uns untersuchten gerinnungshemmenden Faktoren zusammenfassend, muß festgestellt werden, daß auch hier — ebenso wie bei den gerinnungsfördernden Faktoren — eine unmittelbare Korrelation zu den Reaktions- und Gerinnungsbildungszeiten des TEG, durch die deren Verhalten erklärt werden könnte, vermißt wird.

Vergleich der Wirkungen der verabreichten stark fetthaltigen Mahlzeit mit reiner Fettzufuhr.

Da die bisherigen Untersuchungen anderer Autoren überwiegend mit der ausschließlichen Zufuhr von Fett ausgeführt worden sind, schien es uns wünschenswert zu prüfen, ob hierdurch etwa solche abweichenden Ergebnisse wie die obengenannten bedingt seien. Das lag umso näher, als TILDEN und SHIPLEY in Bestätigung älterer Angaben von WALDRON, BEIDELMANN und DUNCAN gefunden hatten, daß die gerinnungsverkürzende Wirkung von reinen Fettgaben durch gleichzeitige hohe Gaben von Glukose vermindert wird. Dementsprechend wurde an 4 unserer fettgewohnten Vpn. außerdem ein Vergleichsversuch angestellt, in welchem die für die Fettmahlzeit benutzte Fettmenge allein zugeführt wurde. Es ergaben sich aber keine nennenswerten Unterschiede gegenüber den Versuchen mit der vollen Mahlzeit. Allerdings betrug in dieser der Kohlenhydratanteil auch nur $\frac{1}{4}$ der Gesamtkalorien.

Besprechung der Ergebnisse

Ein erstes wesentliches Ergebnis der hier vorgelegten Untersuchungen möchten wir in dem Nachweis der Notwendigkeit erblicken, bei der Frage nach dem Einflusse einer Fettzufuhr auf die Gerinnungsneigung sich nicht, wie meist üblich, mit Gesamtdurchschnittszahlen und deren eventuellen Veränderungen zu begnügen. Vielmehr erscheint es uns notwendig, sich des beschränkten Geltungsbereiches der gewonnenen Ergebnisse bewußt zu sein, wenn nicht versucht wird, diese unter Berücksichtigung in bestimmter Hinsicht einheitlicher Kollektive zu differenzieren. Nach welchen Richtungen hin eine solche Differenzierung erforderlich ist, darüber vermögen unsere Untersuchungen nur eine erste Teilantwort zu geben. Danach sind insbesondere die Essensgewohnheiten, ob fettarm oder fettreich, zu berücksichtigen und zwar nicht so sehr wegen *quantitativer*, sondern mehr wegen *zeitlicher* Unterschiede der hervorgerufenen Wirkungen. So erreichte bei den Fettgewohnten die Verkürzung der Gerinnungszeit im Mittel bereits bei der ersten Entnahme $\frac{1}{2}$ Std. nach Einnahme der Fettmahlzeit ihr Maximum, war $1\frac{1}{2}$ Std. pp. erheblich abgeschwächt, um dann $2\frac{1}{2}$ — $3\frac{1}{2}$ Std. pp. wieder die volle Höhe zu gewinnen. Bei den Fettgewohnten hingegen kam es viel zögernder zur Gerinnungsverkürzung. Sie übertraf im Mittel $\frac{1}{2}$ Std. pp. noch nicht die methodische Fehlergrenze, erreichte ihr Maximum erst bei der 3. Entnahme $2\frac{1}{2}$ Std. pp. und war bei der 4. Entnahme 1 Stunde später bereits wieder erheblich zurückgegangen. Es dürfte einleuchtend sein, daß die bisherige Nichtberücksichtigung dieser Unterschiede zumal dann zu einander widersprechenden Ergebnissen

führen konnte, wenn, wie verschiedentlich geschehen, nur 1 oder höchstens 2 mal pp. das Blut untersucht wurde.

Neben den Eßgewohnheiten ist eine Differenzierung der Versuchsergebnisse hinsichtlich des Alters der Untersuchten zu erwägen. Ob eine solche notwendig ist oder nicht, möchten wir vorerst noch offen lassen, bis uns genügend an älteren Personen gewonnene Ergebnisse zur Verfügung stehen, über welche dann in einer folgenden Mitteilung berichtet werden soll. In diesem Zusammenhang sei lediglich bemerkt, daß Befunde wie eine primäre Verlängerung der Gerinnungszeit (HAMMERL und SIEDEK) bzw. eine fortschreitende Steigerung des Thrombininhibitors (EGGSTEIN und MAMMEN), welche wir an unserem jugendlichen gesunden Personenkreis nur vereinzelt bzw. überhaupt nicht erheben konnten, von den genannten Autoren ausschließlich an älteren Patienten, darunter zumindest z. T. an solchen mit Kreislaufstörungen, gewonnen worden war.

Schließlich muß man sich wohl noch fragen, ob nicht auch das Geschlecht der Untersuchten Unterschiede bedingen kann. Zu dieser Frage können wir nur sagen, daß bei den bisher von uns untersuchten Jugendlichen, die in der Gruppe der Fettgewohnten ganz überwiegend Männer waren, aber in der Gruppe der Fettungewohnten zur Hälfte Frauen, keine so bedingten Unterschiede zu finden waren, weder im TEG noch bei den sonstigen Bestimmungen. Bei älteren Personen mag das ganz anders sein.

Als zweites Ergebnis zeigen unsere Untersuchungen, daß die Beachtung in obiger Hinsicht einheitlicher Kollektive noch keineswegs genügt. Man muß vielmehr auch innerhalb solcher mit derart erheblichen individuellen Reaktionsunterschieden rechnen, daß erst die Berücksichtigung dieser Unterschiede — soweit überhaupt möglich — ein wirkliches Bild von dem Einfluß einer Fettmahlzeit auf das Gerinnungsgeschehen zu geben vermag. Es zeigten sich nämlich nicht nur gleichsinnige quantitative Unterschiede im Sinne einer Verkürzung der Gerinnungszeit, sondern auch gegenteilige Reaktionen, also Verlängerungen derselben. Verlängerungen der Reaktionszeit r waren nur bei fettgewohnten Personen und auch hier nur vereinzelt zu beobachten. Häufiger kam es dagegen zu Verlängerungen der Gerinnselbildungszeit k , jedoch auch hier überwiegend bei fettgewohnten Vpn. Dabei hatten diese Verlängerungen teilweise ein derartiges Ausmaß, daß bei einer Bewertung der Gesamtzeit $r + k$ die Verkürzung von r kompensiert wurde (Tab. 2). Dies war jedoch nur bei einigen wenigen unserer Vpn. der Fall. Dagegen überwogen bei der Mehrzahl unserer Vpn. eindeutige Verkürzungen nicht nur der Reaktionszeit r , sondern auch der Gesamtzeit $r + k$ derart, daß eine eindeutige Verkürzung der Gerinnungszeit als *die* durchschnittliche Reaktion auf eine fettreiche Mahlzeit resultierte.

Das kann wohlgemerkt als charakteristisch angesehen werden nur für einen Personenkreis, welcher, wie der von uns untersuchte, aus jungen, klinisch gesunden Leuten besteht, welche — was in seinen möglichen Einflüssen noch zu untersuchen wäre — überdies weder körperlich schwer zu arbeiten pflegten, noch besonderen seelischen Aufregungen ausgesetzt waren. Bei einem anderen Personenkreis mag die interindividuelle Verteilung der Reaktion eine durchaus andere sein.

Ein weiteres bemerkenswertes Ergebnis unserer Untersuchungen möchten wir darin sehen, daß wir nicht nur denjenigen Autoren beipflichten müssen, welche wie O'BRIEN sowie BUZINA und KEYS, LASCH und SCHIMPF eine zeit-

liche Übereinstimmung zwischen dem Maximum der Verkürzung und dem Gipfel der Lipämie bestreiten, sondern daß wir uns andererseits aber auch nicht der Vorstellung von LASCH anschließen können, die Verkürzung der Gerinnungszeit komme dadurch zustande, „daß alimentäres Fett gleichsam physikalisch die physiologischen Hemmstoffe des Gerinnungssystems in die Blutchylomikronen aufnimmt, bindet und damit ihre Funktion teilweise ausschaltet“. Mit dieser Vorstellung ist nämlich nicht vereinbar, daß, wie die Tab. 1 im Durchschnitt und Tab. 2 am Verhalten einzelner Personen zeigen, bei Fettungewohnten bereits $\frac{1}{2}$ Std. pp. maximale Verkürzungen der Reaktionszeit r sowie der Gesamtzeit $r + k$ festzustellen waren, obwohl zu dieser Zeit die Lipämie kaum oder überhaupt noch nicht nachweisbar war.

Damit ist die Frage angeschnitten, ob und wie weit es möglich war, für die im TEG sowie auch für die im TBT gefundenen Änderungen der Gerinnungszeiten das Verhalten bestimmter einzelner Gerinnungsfaktoren verantwortlich zu machen.

Bei der Suche nach solchen möglichen Korrelationen hat es sich nun weiterhin bewährt, sich nicht mit der Auswertung von Mittelwerten zu begnügen, sondern vielmehr das individuelle Einzelverhalten als letztlich Aufschlußgebend anzusehen. Im ersteren Falle könnte man z. B. nämlich nach der Tab. 1 und wie weiter oben ausführlich dargelegt wurde, zu der Vorstellung kommen, daß Aktivitätssteigerungen bestimmter gerinnungsfördernder Faktoren ursächlich an den zu beobachtenden Verkürzungen der Gerinnungszeit beteiligt sind, so einmal eine Aktivitätssteigerung des Faktors IX für die initiale bereits $\frac{1}{2}$ Std. pp. festgestellte stärkere Verkürzung, weiterhin eine Aktivitätssteigerung des Faktors V sowie vor allem eine solche des Faktors VIII für die späteren stärkeren Verkürzungen $2\frac{1}{2}$ und $3\frac{1}{2}$ Std. pp. Eine solche summarische Vorstellung verliert jedoch ihre Berechtigung, wenn man die Vielfalt des individuellen Einzelverhaltens in Betracht zieht. Zwar gab es Fälle, bei denen stärkere Verkürzungen der Reaktionszeit r , sowie der Gesamtzeit $r + k$ mit Aktivitätssteigerungen einzelner oder mehrerer fördernder Gerinnungsfaktoren — insbesondere des Faktors VIII — einhergingen. Andererseits fanden sich Fälle mit Gerinnungszeitverkürzungen bis an die untere Grenze des Normalbereiches oder knapp darunter, bei denen solche Aktivitätssteigerungen ganz gering waren oder sogar völlig vermißt wurden. Dazu fanden sich, wie die Tab. 4 zeigt, auch für die individuell sehr verschieden hohen Ausgangswerte der Reaktionszeit r und der Gesamtzeit $r + k$ keine entsprechenden Unterschiede in den Aktivitäten der genannten fördernden Faktoren.

Entsprechendes gilt auch für die untersuchten beiden Hemmfaktoren. Für das sich bei unserem Untersuchungsgut auf die Fettmahlzeit allein ändernde Progressiv-Antithrombin wurden, wie die Tab. 4 auch noch zeigt, bei den Personen mit besonders kurzen Ausgangswerten der Reaktionszeit r und der Gesamtzeit $r + k$ keineswegs die kürzesten Zeiten, d. h. niedrigsten Aktivitäten gefunden, sondern im Gegenteil gerade das Umgekehrte. Entsprechend stimmten sowohl im Durchschnitt als auch im einzelnen die auf die Fettmahlzeit eintretenden Veränderungen des Antithrombins nicht derart mit den Verkürzungen der Gerinnungszeiten überein, daß man für letztere die von LASCH postulierte Bindung und Ausschaltung von Hemmfaktoren verantwortlich machen könnte.

Zusammenfassend werden somit, ebenso wie bei unseren früheren Untersuchungen über den Einfluß körperlicher Arbeit oder von Adrenalin und Nor-

adrenalin auf die Blutgerinnung feste Korrelationen zwischen den Änderungen der Gerinnungszeit und den Aktivitätsänderungen bestimmter fördernder oder hemmender Gerinnungsfaktoren vermißt.

Schließlich kann an der Frage nicht vorübergegangen werden, ob die gefundenen gerinnungsphysiologischen Veränderungen derart sind, daß man daraus das Entstehen einer Hyperkoagulabilität oder gar Thrombophilie postulieren muß. Nehmen wir als Maß für eine Bejahung dieser Frage wie in unseren früheren Arbeiten über den Einfluß körperlicher Arbeit oder über denjenigen von Adrenalin oder Noradrenalin eine Unterschreitung der unteren Grenze der thrombelastographischen Normbereiche für Nativblut, die für die Reaktionszeit r nach WALTHER und VOLHARD mit 10 Min. und für die Gesamtzeit $r + k$ nach DELLA SANTA und DURROFOURD mit 15 Min. zu veranschlagen wäre, dann haben sich aus unseren Untersuchungen für gesunde junge Leute beiderlei Geschlechts, wenn sie weder körperlich stärker beansprucht noch seelisch besonders angespannt waren, keine Anhaltspunkte für eine Hyperkoagulabilität nach fettreicher Kost ergeben, selbst dann nicht, wenn die verabreichte fettreiche Mahlzeit ungewohnt war, oder sogar mit Widerwillen eingenommen wurde. Die genannten unteren Grenzen der Normbereiche wurden nämlich in keinem einzigen Falle unterschritten. Bei der Reaktionszeit r gingen die Verkürzungen nur 4 mal bis an diese Grenze heran, bei der Gesamtzeit $r + k$ wurde die Grenze kein einziges Mal völlig erreicht. Damit scheint bei gesunden jungen Leuten das zeitweilige Zustandekommen einer Hyperkoagulabilität auf Fettverzehr wenn überhaupt, dann weit weniger zu befürchten zu sein als auf körperliche Arbeit oder auf Adrenalin. In unseren früheren Untersuchungen fanden wir nämlich bei einem ganz entsprechenden Personenkreis im Thrombelastogramm Verkürzungen der Gerinnungszeiten bis eindeutig unter die Normgrenzen und zwar nach ziemlich anstrengender körperlicher Arbeit in etwa 25% und nach Adrenalin- bzw. Noradrenalingaben in etwa 30% der Fälle. Dazu kommt noch, daß nach DELLA SANTA und DURROFOURD für die Annahme einer Hyperkoagulabilität bzw. Thrombophilie eine starke Verkürzung der Gesamtzeit $r + k$ mit einer ebenfalls starken Steigerung der maximalen Thrombuselastizität (me) gekoppelt sein muß. Dieses Kriterium war nur bei einer einzigen fettgewohnten Vp. (Bu 21½ Std. pp.) erfüllt, nach körperlicher Arbeit und nach Adrenalin bzw. Noradrenalin hingegen verschiedentlich.

Dem entspricht auch, daß bei den Aktivitätssteigerungen der fördernden Faktoren Prothrombin, V und VII die obere Grenze des Normbereiches, welche man bei etwa 130% ansetzen kann, seinerzeit unter dem Einflusse der körperlichen Beanspruchung unvergleichlich häufiger überschritten wurde als in den jetzigen Versuchen auf die Fettmahlzeit hin. Während es nämlich damals bei etwa der Hälfte aller Vpn. zu einer eindeutigen Überschreitung kam, war dies jetzt auf die Fettmahlzeit beim Faktor V in der Gruppe A der Fettgewohnten nur etwa halb so häufig der Fall und in der Gruppe B der Fettgewohnten überhaupt nicht. Beim Faktor VII kam es zu einer solchen Überschreitung in der Gruppe A nur zweimal und in Gruppe B nur einmal. Beim Faktor X kam es nur je einmal dazu und beim Prothrombin überhaupt nicht. Für die Faktoren VIII und IX ist ein solcher Vergleich nicht möglich. Einmal konnten sie in den früheren Arbeiten noch nicht mitbestimmt werden. Zweitens glauben wir jetzt zwar ein einwandfreies Bestimmungsverfahren zu haben, verfügen jedoch noch nicht über genügend Ergebnisse, um über die Normbereiche dieser Faktoren etwas aussagen zu können.

Zusammenfassung

Es werden die möglichen Gründe erörtert für die so widerspruchsvollen Angaben über den Einfluß einer fettreichen Kost auf die Gerinnbarkeit des Blutes. Es wird dargelegt, daß diese nur zum Teil in methodischen Unzulänglichkeiten zu sehen sind, vielmehr darüberhinaus vor allem in falschen gedanklichen Voraussetzungen bei der Durchführung und Auswertung der Versuche. Zu diesen gehören

1. die Außerachtlassung des phasischen Charakters der vegetativen Reaktionen,
2. die Annahme, daß es sich um ein bei allen Menschen gleiches Geschehen handle und daß daher die bei einem bestimmten Personenkreis wie gesunden Soldaten oder älteren Patienten erhaltenen Ergebnisse unbedenklich als für alle Menschen gültig anzusehen seien und schließlich
3. die Nichtberücksichtigung der noch innerhalb eines hinsichtlich Alter, Gesundheit, Ernährung einheitlichen Personenkollektives bestehenden erheblichen interindividuellen Reaktionsunterschiede.

Unter Berücksichtigung alles dessen wurden eigene Untersuchungen durchgeführt über die Einwirkung einer Fettmahlzeit, welche hauptsächlich aus 200 g mit 75 g Butter-schmalz gebratenen Kartoffeln bestand und 932 kcal mit einem Fettanteil von 73,6% enthielt. In dieser 1. Mitteilung wird über die Ergebnisse an 31 gesunden Studierenden im Alter von 21—26 Jahren berichtet, von denen sich 15 fettarm und 16 fettreich zu ernähren pflegten.

Im Thrombelastogramm sowie im Thrombinbildungstest zeigten sich große individuelle Reaktionsunterschiede von Verkürzungen über Nichtbeeinflussung bis zu Verlängerungen der Gerinnungszeit; doch waren bei unserem Personenkreis und unter unseren Versuchsbedingungen, zumal im Thrombelastogramm, stärkere Verkürzungen weitaus überwiegend. Sie entwickelten sich bei den Fettgewohnten besonders früh, meist noch vor der Lipämie und hielten auch länger an als bei den Fettgewohnten. Die Verkürzungen der Gerinnungszeit gingen zwar mehrfach bis an die untere Grenze des Normbereiches, unterschritten sie jedoch in keinem Falle. Im Hinblick darauf und insbesondere wegen des Ausbleibens einer stärkeren Steigerung der Thrombuselastizität scheint bei gesunden Jugendlichen selbst eine ganz ungewohnte fettreiche Mahlzeit keine zeitweise Hyperkoagulabilität oder Thrombophilie hervorzurufen vermögen.

Auch für die untersuchten fördernden Einzelfaktoren (Ptb, V, VII, VIII, IX und X) fanden sich individuell stark unterschiedliche Reaktionen, wobei es zu stärkeren Steigerungen der Aktivitäten weit seltener kam als in unseren früheren Untersuchungen auf anstrengende körperliche Betätigung. Es fanden sich keine festen Beziehungen zwischen den Ausgangswerten der globalen Gerinnungszeiten sowie deren Veränderungen auf die Fettmahlzeit und den Aktivitäten einzelner dieser fördernden Faktoren oder einer Kombination von ihnen.

Solche Beziehungen fehlten auch zu den untersuchten Hemmfaktoren (Antithrombin II, Progressiv-Antithrombin III), von denen nur das letztere auf die Fettmahlzeit eine Veränderung erfuhr und zwar im Sinne einer mehr oder minder starken Zunahme der Aktivität, die bei den fettgewohnten Vpn. besonders ausgeprägt war.

Schrifttum

- BACHMANN, F., F. DUCKERT, M. GEIGER, E. BAER und F. KOLLER, *Throm. diath. haem.* 1, 169 (1957). — BANSI, 2. Internat. ärztl. Fortbildungstagung Überlingen, 2.—4. Mai 1958. — BIGGS, R. und R. G. MACFARLANE, *Human Blood Coagulation and its Disorders*. 2. Aufl. (Oxford 1957). — BORRERO, J., E. SHEPPARD, J. S. WRIGHT, *Circulation* 17, 936 (1958). — BÜRGER, M. und W. SCHRÄDE, *Klin. Wschr.* 1936, 550. — BÜRGER, K., *Pflüg. Arch.* 149, 318 (1913). — BUZINA, H. and A. KEYS, *Circulation* 14, 854 (1956). — DELLA SANTA, R. et P. DURROFOURD, *Int. Congr. Thromb. u. Embolie* S. 590 (Basel 1954). — EGGSTEIN, M. und E. MAMMEN, *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 63, 626 (München 1957). — FEISSLY, R. und H. LÜDIN, *Rev. d'hématol.* 4, 481 (1948). — FIDANZA, F.,

M. MANCINI und L. A. CIOFFI, *Min. med.* 28, 1183 (1960). — FRIEDMAN, M. und R. H. ROSENMAN, *Circulation* 16, 339 (1957). — GEIGER, M., F. DUCKERT und F. KOLLER, V. Kongr. d. Europ. Ges. f. Hämatol. Freiburg 1955 (Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956). — GLATZEL, H., *Therapiewoche* 1960, 549. — GLATZEL, H., M. BÖHM und H. ZIMMERMANN, *Dtsch. Arch. klin. Med.* 206, 233 (1960). — GREPPI, E., *Gerontologia* (Basel) 1, 24 (1957). — HAMMERL, H. und H. SIEDEK, *Wien. klin. Wschr.* 72, 655 (1960). — HARTERT, H., *Z. ges. exp. Med.* 117, 189 (1951). — HIRSCH, S., *Medizinische* 1955, 1495. — KESSELER, K., *Deutsche Med. Wschr.* 84, 267 (1959). — KESSELER, K. und H. EGLI, *Int. Z. angew. Physiol.* 17, 228 (1958). — KEYS, A., zitiert nach PEZOLD, F. A., *Lipide und Lipoproteide im Blutplasma* (Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961). — KOLLER, F., A. LOELIGER und F. DUCKERT, *Acta haemat.* (Basel) 6, 1 (1951). — KOMMERELL, B. und H. D. BERGER, *Klin. Wschr.* 37, 1029 (1959). — LASCH, H. G., 3. Symp. der Dtsch. Arbeitsgemeinschaft für Blutgerinnungsforschung. Frankfurt/Main, 16.—18. 1. 1958, zit. nach SCHIMPF und DIEDRICHS. — LASCH, H. G., *Med. Welt* 1961, 324. — LASCH, H. G. und K. SCHIMPF, *Deutsch. Arch. klin. Med.* 203, 146 (1956). — LEE, R. I. und P. W. WHITE, *Am. J. med. Sci.* 145, 495 (1913). — MANNING, P. R. und R. I. WALFORD, *Amer. J. med. Sci.* 228, 652 (1954). — MANDEL, E., H. L. MERMALL, F. W. PRESTON und M. SILVERMAN, *Amer. J. Clin. Path.* 30, 11 (1958). — MATHUR, K. S., P. N. WAHI und K. K. MALHOTRA, *Indian J. Med. Res.* 48, 31 (1960). — O'BRIEN, J. R., *Lancet* 1955 II, 690. — O'BRIEN, *Lancet* 1958, 410. — PARCHWITZ, E. und K. WACHHOLDER, *Klin. Wschr.* 34, 1212 (1956). — PEZOLD, F. A., 67. Tag. Dtsch. Ges. Inn. Med., Wiesbaden 11. 4. 1961. — PITNEY, W. R. und J. V. DACEY, *J. Clin. Path.* 6, 9 (1953). — RAAB, W., *Medizinische* 1957, 1. — RAAB, W., *Ärzt. Praxis* 1958, 635. — SCHETTLE, G. und M. EGGSTEIN, *Dtsch. med. Wschr.* 83, 702, 705 (1958). — SHEEHY, T. W. und I. W. EICHELBERGER, *Circulation* 17, 927 (1958). — SIEDEK, H., *Wien. Klin. Wschr.* 68, III (1956). — TILDEN, J. H. und R. E. SHIPLEY, *Circulation Res.* 6, 804 (1958). — WACHHOLDER, K., *Handbuch der gesamten Arbeitsmedizin*, I. Band (Berlin-München-Wien 1961). — WACHHOLDER, K., A. BECKMANN und WALTER, *Pfug. Arch.* 251, 459 (1949). — WACHHOLDER, K., E. PARCHWITZ, H. EGLI und K. KESSELER, *Acta haemat.* 18, 59 (1957). — WACHHOLDER, K., H. EGLI, K. KESSELER, H. BUSCHA und B. FELDERHOFF, *Med. exper.* 4, 151 (1961). — WALDRON, J. M., B. BEIDELMAN und G. G. DUNCAN, *J. Appl. Physiol.* 4, 761 (1952). — WALTHER, G. und E. VOLHARD, *Die Medizin*. 1955, 651. — WITTE, S., *Med. Ernähr.* 1, 11 (1960). — WITTE, S. und B. SCHMIDT, *Klin. Wschr.* 1957, 301.

Anschrift der Verfasser:

Physiologisches Institut der Universität, 5300 Bonn

BUCHBESPRECHUNGEN

Protein and Amino Acid Requirements in Early Life. (Eiweiß- und Aminosäurenbedarf im frühen Lebensalter). Von L. E. HOLT-New York, P. GYÖRGY-Pennsylvania, E. L. PRATT-Texas, S. E. SNYDERMAN-New York und W. M. WALLACE-New York. VII, 63 Seiten mit 16 Abbildungen und 11 Tabellen. (New York 1960, New York University Press.) Preis: brosch. \$ 1.—.

Bei keinem Nährstoff haben sich die Anschauungen der Kinderärzte innerhalb weniger Jahrzehnte so oft und so grundlegend geändert, wie bei der Frage nach dem Eiweißbedarf im Säuglings- und Kindesalter. War man in der Zeit vor und während des 1. Weltkrieges bestrebt, den Eiweißgehalt in der Säuglingsernährung, dem Vorbild der Muttermilch entsprechend, eher niedrig zu halten, so ging man in den zwanziger Jahren unter dem Einfluß der Untersuchungen von OSBORNE und MENDEL mehr und mehr dazu über, kuhmilchreiche, d. h. eiweißreiche Milchsicherungen selbst jüngsten Säuglingen zu füttern. In neuester Zeit werden von vielen Kinderärzten wieder Zweifel geäußert, ob ein hohes Eiweiß- bzw. Aminosäurenangebot für die ersten Lebensjahre wirklich wünschenswert ist.