Der Stoffwechsel bei der Trypanosomeninfektion des Meerschweinchens mit besonderer Berücksichtigung der Leberlipide

Autor(en): **Frei, W.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Acta Tropica**

Band (Jahr): **21 (1964)**

Heft 3

PDF erstellt am: **24.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-311192

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

Der Stoffwechsel bei der Trypanosomeninfektion des Meerschweinchens mit besonderer Berücksichtigung der Leberlipide.

Von W. Frei *.

Die Wirkung pathogener Mikroorganismen beruht meist — zu einem kleinen Teil — auf der Wegnahme von Material aus den Geweben des Wirtes, größtenteils aber auf Giften und Enzymen, welche die Körperflüssigkeiten, Zellmembranen, Bestandteile des Zytoplasmas (Bauelemente, Mitochondrien, Mikrosomen, Enzyme) Membranen und Strukturen des Zellkerns verändern und so den normalen Betrieb der Gewebe quantitativ und qualitativ stören, kurz, eine Krankheit erzeugen. Die chemischen Substrate dieser Wirkungen sind Proteine, Kohlehydrate, Lipide und Enzyme (an diesen entweder das Eiweißträgermolekül oder die prosthetische Gruppe oder beide). Wenn man die Krankheitserscheinungen im einzelnen chemisch, physikalisch, morphologisch oder funktionell untersucht, geben sie sich entweder als brutale naturgesetzliche Geschehnisse oder aber als zum Zweck der Restitution oder der Abwehr von seiten des Organismus unternommene Re-Aktionen kund.

Auch lokale Infektionen können durch Abgabe von Giftsubstanzen an den Kreislauf sozusagen alle Körpergewebe direkt, auf dem Wege über das vegetative Nervensystem und das Endokrinsystem indirekt auf den Organismus ausstrahlen und somit zu Allgemeinkrankheiten werden.

Da sich die Trypanosomen zur Hauptsache im Blut aufhalten, müssen Trypanosomiasen ohne weiteres als Allgemeinkrankheiten gelten und sich auf den Stoffwechsel auswirken, abgesehen von besonderen, für sie m. o. w. charakteristischen Störungen (s. u.). Hier soll über die wichtigeren Ergebnisse unserer seit mehr als 10 Jahren laufenden Untersuchungen über den Lipidstoffwechsel der mit Trypanosomen infizierten Meerschweinchen, speziell über die Leberlipide berichtet werden [1].

---

* Herrn Prof. Dr. R. Geigy zum 60. Geburtstag in freundschaftlicher Verehrung gewidmet.

[1] Veterinär-Pathologisches und Veterinär-Chemisches Institut der Universität Zürich, vgl. Frei, W., H. Stünzi, F. Almasy und O. Holzach, 1951, Frei, W., H. Stünzi und F. Almasy, 1956, dieselben, 1959, 1962, 1963. Die Untersuchungen wurden in sehr dankenswerter Weise unterstützt durch die Jubiläumsspende und die Stiftung für wissenschaftliche Forschung an der Universität Zürich sowie durch die Fritz Hoffmann-La Roche-Stiftung, Basel. Dem Schweiz. Tro-

Die Trypanosomen sind z. T. (obligat) aerobe, *in vitro* und wohl auch im Blut, Glukose verbrauchende Mikroorganismen (z. B. LWOFF, 1951, DESOWITZ, 1956). Der Zuckerverbrauch ist bei den pathogenen Arten *(T. congolense, T. brucei, T. evansi)* größer als bei dem weniger oder für gewisse Tierarten gar nicht pathogenen *T. lewisi* (VON BRAND et al.), 1951, 1954). Die gesteigerte Sauerstoffzehrung im Blut kann durch Verstärkung der Atmung des Tieres ohne Schwierigkeiten kompensiert werden. Immerhin wurde bei Ratten 72—96 Stunden nach der Infektion mit *T. equiperdum* eine beträchtliche Abnahme des Sauerstoffgehaltes im Blut festgestellt, und pathogene Trypanosomen können bis 10% ihres Gewichtes an Sauerstoff je Stunde verzehren (VON BRAND, 1951). Bei kranken Großtieren und bei Versuchstieren in den letzten Lebensstunden wurde von einigen Untersuchern eine Hypoglykämie, von andern aber Hyperglykämie, von wieder andern überhaupt keine Änderung des Blutzuckerspiegels beobachtet (verschiedene Autoren, 1925—1947, zit. n. VON BRAND, 1951). Diese Ungleichheiten stehen wohl mit den Glykogenreserven der Leber, mit dem Grad der sympathischen Hypertonie und der Adrenalinausschüttung, der Beeinflussung der Nebennierenrinde bezüglich Lieferung von Glukokortikoiden und der Bildung von Zucker aus Proteinen und der Umwandlung von Glukose in Fett, auch mit der Wirkung der Trypanosomengifte auf Zwischenhirnstoffwechselzentren in Zusammenhang.

Wenn die *in vitro* beobachtete Bildung von Brenztraubensäure und andern Säuren beim Zuckerabbau auch im Organismus stattfindet, muß eine Belastung der Alkalireserven und (kompensierte oder — in schweren Krankheitsfällen — nicht kompensierte) Azidose angenommen werden. Die Verminderung des Blutzuckers in den letzten Lebensstunden ist eher ein Symptom schwerer Stoffwechselstörungen als ein ätiologisches Moment des Sterbens. Die therapeutische intravenöse Injektion von Glukose konnte denn auch den Tod nicht verhindern. Jedenfalls sehen wir jetzt schon reichliche Möglichkeiten der Änderungen des Stoffwechsels, zunächst der Kohlehydrate des Patienten.

Wichtiger sind auch bei den Protozoenkrankheiten die von den Parasiten abgegebenen oder nach ihrem Tod frei werdenden Gifte («Endotoxine»), welche die wichtigsten Krankheitserscheinungen: Fieber, Gefäßwandschädigungen (Ödeme, Hämorrhagien), Hämolyse, Parenchymdegenerationen, Nephrose, Albuminurie, Encephalomyelitis, u. a.) verursachen. In der Tat konnten durch Injektion von Suspensionen bei 45° abgetöteter Trypanosomen bei

peninstitut, Basel, sind wir für Überlassung von Trypanosomenstämmen zu Dank verpflichtet.

Mäusen, Ratten und Meerschweinchen Vergiftungen und Tod verursacht werden. Durch Einspritzung eines leistungsfähigen trypanoziden Chemotherapeutikums in einen Patienten mit zahlreichen Parasiten im Blut wird eine rapide Abnahme der Parasitenzahl durch Abtötung und Auflösung und gleichzeitig eine Verstärkung des klinischen Bildes mit Höhersteigen der Temperatur erreicht, als Zeichen der Verstärkung der Intoxikation (vgl. auch DESOWITZ & WATSON, 1953; HAWKING, 1955, u. a.).

Die durch die Giftsubstanzen verursachten Stoffwechselstörungen kommen zustande durch die Einwirkung der Gifte: 1. auf die Enzymsysteme, wobei bei ungleicher Beeinflussung — Hemmung oder Aktivierung — die Koordination der einzelnen Stoffwechselphasen gestört wird; 2. auf das vegetative Nervensystem und auf das Endokrinium etwa nach folgendem Schema:

Gifte → Stoffwechselzentren im Zwischenhirn → periphere vegetative Leitung → Zellenzyme,

Gifte → Stoffwechselzentren → Hypophysenvorderlappen (HVL): Adrenokortikotropes Hormon → Nebennierenrinde: Glukokortikoide → Zuckerbildung aus Eiweiß in der Leber → evtl. Fettbildung aus Zucker,

Gifte → Stoffwechselzentren → Sympathikus → Nebennierenmark: Adrenalinausschüttung → Umwandlung von Glykogen in Zucker in der Leber (evtl. Fettbildung aus Zucker),

Gifte → Stoffwechselzentren → Hypophysenvorderlappen: thyreotropes Hormon → Thyreoidea: Thyroxinbildung → Steigerung des Katabolismus, Hemmung der Fettbildung,

Gifte → Endokrindrüsen: Hemmung oder Aktivierung der Inkretbildung → positive oder negative Wirkung auf Stoffwechselenzyme,

Gifte → Stoffwechselzentren → Hypophysenvorderlappen: somatotropes Hormon (STH) → Hemmung der Oxydation von Kohlehydraten und Proteinen, Beschleunigung der Oxydation der Fette (s. u.).

Zum Lipidstoffwechsel im besonderen der *Leber,* dem wir unsere Aufmerksamkeit schenkten, ist folgendes aus der *Literatur* vorauszuschicken.

Als Ursache der häufig bei Infektionskrankheiten analytisch (nicht morphologisch) festgestellten Zunahme des Leberfettes kommen in Betracht: Mobilisierung von Neutralfett in den Depots und Transport via Blut in Form von Phosphatiden, vermehrte Umwandlung von Phosphatiden der Leber in Fett oder verminderte Umwandlung von Fetten in Phosphatide, Abnahme der Fettoxydation, Steigerung der Fettsynthese in der Leber (vgl. FAVARGER &

GERLACH, 1955; BERNHARD et al., 1956), verminderte Abgabe von Fetten an das Blut.

Von den beim Zerfall der Erythrozyten im Blut freiwerdenden Fetten, Phosphatiden und Sterinen können gewisse Mengen in die Leber gelangen, ebenso von getöteten Parasiten. Es wurde gefunden: Zunahme des Lezithins, nicht aber des Cholesterins im Blut der Ratte nach Infektion mit *T. equiperdum* (LINTON, 1930, zit. n. VON BRAND), keine Steigerung, weder des Cholesterins noch des Lezithins beim Meerschweinchen, wohl aber des Neutralfettes (SCHEFF, 1932), Zunahme von Neutralfett und Cholesterin beim Kaninchen mit *T. brucei* (T'UNG & MA, 1938, zit. n. CURASSON). Die Leber von Meerschweinchen nach Infektion mit Trypanosomen zeigte eine Erhöhung des Gehaltes an Neutralfett, nicht aber an Phosphatiden und Sterinen (SCHEFF & HORNER, 1932).

Unsere Untersuchungen wurden an Meerschweinchen durchgeführt, welche mit *T. brucei* infiziert und nachdem die Zahl der Parasiten im Blut einen Höhepunkt erreicht hatte, getötet wurden. Die Leber wurde sofort der chemischen Untersuchung zugeführt (Einzelheiten s. FREI, STÜNZI & ALMASY, 1959, 1962).

Ergebnisse:

Das *Körpergewicht* zeigte nach der Infektion bis zur Tötung bei jungen, d. h. 250—450 g schweren Meerschweinchen etwa 10% Zunahme, das ist ungefähr die Hälfte der Zunahme des Körpergewichtes bei normalen Tieren, bei älteren, 500—800 g schweren Tieren etwa 3% Abnahme. Bei anderen, noch nicht veröffentlichten Versuchen mit *T. congolense* und *T. equiperdum* waren die Gewichtsverluste bei älteren Tieren größer, nämlich bis zu 25%.

Daß die älteren Tiere infolge der Infektion innert etwa 2 Wochen einen Gewichtsverlust erleiden, ist nicht überraschend. Die Stoffbilanz ist infolge des durch die erhöhte Körpertemperatur gesteigerten Katabolismus, verbunden mit mangelhafter Nahrungsaufnahme wegen der Anorexie negativ. Überraschender hingegen ist das, wenn auch verlangsamte, Wachstum, d. h. der Stoffansatz bei den jüngeren Versuchstieren. Die sich auf alle organischen Bestandteile des Körpers erstreckenden Stoffwechselverschiebungen betreffen anscheinend die Proteine weniger im abbauendem Sinne, als die Lipide (speziell Fette) und Kohlehydrate, so daß sich die Wirkung des somatotropen Hormons des Hypophysenvorderlappens trotz Infektion noch als Eiweißansatz durchzusetzen vermag (s. u.). Man erkennt hier eine größere Widerstandsfähigkeit der jugendlichen Tiere.

Die Leber, dieses zentrale Stoffwechselorgan, ist bei ungefähr

allen Umsetzungen katabolischer und anabolischer Natur des organischen Körpermaterials beteiligt und zeigt dementsprechend pathologisch-morphologisch bei vielen, wohl bei allen Infektionskrankheiten, biochemische Veränderungen. Diese kommen zustande:

1. wenn die Krankheitserreger sich in der Leber selbst aufhalten und vermehren (Hepatitisvirus, Gasbranderreger u. a.);
2. durch Überführung von Giftsubstanzen durch das Blut von extrahepatisch lokalisierten Erregern, welche entweder im Blut (Trypanosomen, Piroplasmen, Viren), in den Blutgefäßwänden (Rickettsien) oder in andern Organen sitzen (zahlreiche Arten von Protozoen, Bakterien und Viren);
3. indirekt durch infektiös-toxische Beeinflussung der Leber über das vegetative Nervensystem oder über Hormondrüsen (s. o.);
4. Überführung von Zerfalls- und Stoffwechselprodukten erkrankter Organe mit dem Blut in die Leber (Überreste zerfallener Erythrozyten) zur weiteren Verarbeitung.

Die Wirkungen äußern sich an den Blutgefäßen, den Kupfferschen Sternzellen und den Parenchymzellen, und zwar in der Zell- und Kernmembran, den Mitochondrien, Mikrosomen, den zahlreichen Enzymsystemen und in der Struktur von Zytoplasma und Kern. Es ist im einzelnen schwer oder unmöglich zu entscheiden, welche durch die Infektion bedingten Veränderungen der Leberstrukturen und -funktionen wirkliche biologische «Reaktionen», d. h. in der Organisation des Organs liegende, auf Anpassung, Heilung oder Regeneration zielende, gewissermaßen gewollte Unternehmungen und welche einfach brutale, naturgesetzliche, chemische oder physikalisch-chemische Ereignisse, Schicksalsschläge sind, die passiv hingenommen werden müssen, auf die eventuell biologische «Reaktionen» folgen.

Das relative Lebergewicht (= Lebergewicht/100 g Körpergewicht) ist bei infizierten, mit Grünfutterzulage ernährten männlichen Meerschweinchen im Durchschnitt 4,11 g (normal 3,31 g), bei den Tieren ohne Grünfutter 4,74 g (normal 3,95 g), also in der infizierten Grünfuttergruppe um 22%, bei den nur mit Trockenfutter (inkl. Runkeln) gehaltenen Tieren um 20% erhöht. Die durch die Infektion bedingte Bestandessteigerung betrifft das Neutralfett (g Leberneutralfett/100 g Körpergewicht), das Cholesterin, die fettfreie Trockensubstanz und das Wasser.

Die Zusammensetzung des Zuwachses an Lebergesamtmasse unterscheidet sich von jener der normalen Leber und hängt deutlich von der Fütterung ab. Der Neutralfett- bzw. Cholesteringehalt des Zuwachses ist in der Grünfuttergruppe 3,08 bzw. 1,76fach, in der Gruppe ohne Grünfutter 6,16 bzw. 2,17fach erhöht, der Gehalt

an fettfreier Trockensubstanz (Proteine, Glykogen) dagegen auf das 0,79fache (Grünfuttergruppe) oder sogar auf das 0,25fache (Gruppe ohne Grünfutter) gesenkt. Die Zunahme beruht demnach nicht auf Hypertrophie, sondern auf Anhäufung von einigen Materialien, Lipiden und Wasser, die ersteren wohl aus andern Körpergegenden stammend (s. u.).

Sicher verursacht die Infektion noch andere, von uns nicht erfaßte, durch Funktionsänderungen bedingte Abweichungen vom Normalen in der Leber, z. B. im Eiweißgehalt (Belieferung des Blutes mit Antikörpern und andern Proteinen), an Eiweißabbauprodukten (Rest-N) aus dem Blut und geschädigten Geweben, an Zerfallsprodukten roter Blutkörperchen, an Verschiebungen der Enzymsysteme u. a.

Bemerkenswert ist der physiologische Einfluß der Fütterung. Das Lebergewicht ist bei den sozusagen «unphysiologisch» auf Trockenfutter (ohne Grünfutter) gehaltenen normalen und infizierten Tieren größer. Über die Einzelheiten der möglichen Ursachen geben unsere Daten keine Erklärung.

Der Gesamttrockensubstanz- bzw. der Wassergehalt der Leber zeigt keine nennenswerten Unterschiede zwischen normal und infiziert. Dagegen ist der fettfreie Trockensubstanzgehalt in der infizierten Grünfuttergruppe unverändert, in der Gruppe ohne Grünfutter um 12% gesenkt.

Der Gehalt der Leber an Totallipid (g/100 g Leber) schwankt in der Grünfuttergruppe der infizierten Tiere von 3,00—8,06%, Mittel 5,39%, bei der grünfutterlosen Gruppe von 4,10—9,90%, Mittel 5,70%. Die Mittelzahlen bei Normaltieren sind 5,31% (Grünfutter), bzw. 4,44% (ohne Grünfutter). Die Unterschiede sind gering.

Demgegenüber ist der Gehalt an Neutralfett in der infizierten Gruppe mit Grünfutter 2,82% gegen 2,05% normal, in der Gruppe ohne Grünfutter 3,33% gegen 1,84% normal. Das Neutralfett ist für den Gehalt an Totallipiden maßgebend. Nach noch nicht veröffentlichten Versuchen (Frei, Stünzi & Almasy) nimmt der Neutralfettgehalt der Leber auch bei Infektionen des Meerschweinchens mit *T. congolense* und *T. equiperdum* zu, und zwar bei schweren, d. h. alten Tieren mehr als bei leichteren, jüngeren.

Die so oft bei Infektionskrankheiten, Vergiftungen und bei Hungertieren morphologisch mittels Sudanfärbung ermittelte Leberverfettung steht mit dem wirklichen, analytisch gefundenen Gehalt an Neutralfetten nur in sehr lockerer Beziehung. Die beiden Werte gehen höchstens bei sehr starker Verfettung ungefähr parallel. Der Dispersitätsgrad der Neutralfette, d. h. die Tröpfchengröße in dem hydrophilen Eiweißkolloid Zytoplasma, hängt nämlich von dem Mengenverhältnis des zu dispergierenden Fettes zum Dispergens,

besonders aber von der Menge der in diesem enthaltenen sowohl hydrophilen wie lipophilen Phosphatide ab. Bei hohem analytisch festgestelltem Gehalt an Totallipiden wurde die mikroskopische Fetteinlagerung in der Leber bei Hunden mit verschiedenen Krankheiten sowie bei Meerschweinchen mit Vergiftungen mit Bakterientoxinen und Infektionen häufiger und ausgeprägter beobachtet, als bei geringerem Lipidgehalt. Nicht selten aber fehlten sudanfärbbare Lipide bei mittleren oder höheren Lipidkonzentrationen gänzlich. Je größer die Menge der Phosphatide im Frischgewicht oder in der Trockensubstanz der Leber und insbesondere je höher ihr Anteil an den Gesamtlipiden, desto geringer ist die mikroskopisch sichtbare Fetteinlagerung (FREI, STÜNZI, ALMASY & HOLZACH, 1951; TEUSCHER, 1952; FREI, STÜNZI & ALMASY, 1956).

Als Quellen des Leberfettes bzw. Ursachen der Leberverfettung kommen in Betracht:

1. Nahrungsfett (Transport via Milchbrustgang und Pfortader), dürfte bei unsern kranken und an relativer Anorexie leidenden Versuchstieren eine untergeordnete Rolle spielen.
2. Bildung aus Glykogen (Glykogen-Glukose-Fett s. o.). Die Fettbildung aus Kohlehydraten wird durch Insulin begünstigt.
3. Bildung aus Eiweiß (glukoplastische Aminosäuren-Glukose-Fett).
4. Mangel an lipotropen Substanzen (Cholin, Methionin, Inosit, Lipocaic (bei Erkrankung des Pankreas) infolge ungenügender Aufnahme oder vermehrter Verbrauchs dieser Substanzen.
5. Gesteigerte Mobilisierung in den Depots (ausgelöst durch die Intoxikation, die fieberhafte Temperaturerhöhung oder andere Reize, wohl über das Zwischenhirn), Umwandlung in Phosphatide und Transport in die Leber, z. T. im Zusammenhang damit.
6. Vermehrte Umwandlung von Phosphatiden in Triglyzeride, und evtl.
7. Verminderte Umwandlung von Fetten in Phosphatide.
8. Depression der Fettoxydation durch infektiös-toxische Schädigung der hierbei beteiligten Enzyme (bakterielle Gifte können Oxydationsenzyme der Leber hemmen, andere aktivieren: FREI und WITSCHARD, 1949; WITSCHARD, 1951).
9. Verminderte Abgabe von Fetten an das Blut.

Zusammengefaßt ergibt sich der Fettbestand der Leber aus Zufuhr und Synthese (vgl. FAVARGER & GERLACH, 1955; BERNHARD, 1954, 1955) einerseits und Abbau und Abtransport andererseits.

Die Vermehrung der Fettbildung aus Glukose bzw. Glykogen dürfte mengenmäßig keine große Bedeutung haben, da einerseits

die Trypanosomen Blutglukose in großen Mengen verzehren, andererseits der Zuckerabbau infolge der fieberhaft erhöhten Körpertemperatur gesteigert ist.

Bei mit *Plasmodium berghei* infizierten Ratten wurde der Glykogengehalt der Leber vermindert gefunden, bei hungernden Tieren mehr, als bei normal gefütterten. Die Abnahme ist bei Verfütterung von Glukose oder Fruktose geringer (VON BRAND & MERCADO, 1956). Hier sind auch hormonale Einflüsse als indirekte Ursachen der Vermehrung oder Verminderung des Leberfettes zu nennen. Es spielen hauptsächlich die Inkrete des Hypophysenvorderlappens (HVL) und der unter seiner Herrschaft stehenden Drüsen eine Rolle:

HVL: thyreotropes Hormon → Schilddrüse: Thyroxin → Steigerung des Abbaus von Kohlehydraten, Fetten und Proteinen.

Länger dauernde Überdosierung von Schilddrüsenhormon hat bei Ratten deutliche, nach Organen verschiedene, Verminderung des Fettes, besonders in der Haut (Depots), weniger in der Leber (Verarbeitungsfett), am wenigsten in der Herz- und Skelettmuskulatur (stabiles Fett), zur Folge, bedingt teilweise durch Beschleunigung der Fettoxydation, hauptsächlich aber durch Verminderung der Bildung aus Kohlehydraten (ABELIN & KLINGLER, 1948). Da auch bei den mit Trypanosomen infizierten Tieren eine sympathische Hypertonie mit gesteigerter kataboler Aktivität der Schilddrüse zu erwarten wäre, müssen die, die Vermehrung des Leberfettes bewirkenden Faktoren stärker sein.

Das Wachstumshormon (STH) des HVL und Hypophysenextrakte steigern die Konzentration der Lipide in Blutplasma und Leber, während die Menge des Gesamtkörperfettes sinkt (KETTERER et al., 1957; DE BODO et al., 1957, zit. n. KNOBIL, 1959). Kleine Dosen von STH verursachen eine rasche Zunahme der nicht esterifizierten Fettsäuren im Blutplasma von Mensch, Rhesusaffen und Ratten (RABEN & HOLLENBERG, 1959; KNOBIL & GREEP, 1959; ENGEL et al., 1958, zit. n. KNOBIL, 1959). STH mobilisiert also Fettsäuren aus den Depots, hat aber keine direkte lipolytische Wirkung auf Fettgewebe *in vitro* (KNOBIL, 1959). Anscheinend besteht eine Wirkung des Wachstumshormons darin, Fettsäuren zu der für den Eiweißansatz (Wachstum) notwendigen Energie in den Geweben zu mobilisieren. Ein gewisser Anteil der den Depots entnommenen Fette wird in der Leber abgelagert. Man möchte wissen, ob und in welcher Weise Infektionsgifte auf die STH-Lieferung durch den HVL entweder direkt oder über vegetative Zentren im Zwischenhirn einwirken.

Das adrenokortikotrope Hormon (ACTH) des HVL bewirkt in der Nebennierenrinde Steigerung der Lieferung von Glukokorti-

koiden und damit eine Vermehrung der Umwandlung von Eiweiß in Glukose.

Im Hintergrund steht als übergeordnetes Organ das Zwischenhirn mit seinen Stoffwechselzentren, unter deren Kontrolle die Hormondrüsen arbeiten, außer den genannten auch das Nebennierenmark. Nach Analogie mit andern akuten Infektionskrankheiten ist auch bei der Trypanosomeninfektion eine sympathische Hypertonie mit Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin mit Hyperglykämie anzunehmen. Im gleichen Sinne wirkt auch die bei Streß-Situationen sich einstellende Erregung der Nebennierenrinde durch Ausschüttung einer größeren Menge von Glukokortikoiden und vermehrte Synthese von Glukose aus Eiweiß. Möglicherweise haben wir auch hier einen Faktor vermehrter Fettbildung aus Glukose vor uns.

Außer bei Infektionen und Vergiftungen wurde Leberverfettung bei Ratten auch bei körperlicher Anstrengung (VAKOVLEY, 1952), jedoch nicht bei Verabreichung großer Mengen lipotroper Substanzen in der Nahrung, ferner bei Hungertieren, wenigstens solange Fett in den Depots lag (DEUEL, 1955), gefunden (also wie bei Streß). Der Faktor Hunger kommt neben der Intoxikation auch bei infizierten Tieren mit Appetitmangel in Frage.

Von einem teleologischen Standpunkt aus wird das Plus von Leberfett auf eine über die vegetativen Zentren des Zwischenhirns zustande kommende Mobilisierung der Fette in den Depots durch Aktivierung der dortigen Lipasen und teilweise oder vollständige Umwandlung in Phosphatide mit nachfolgendem Transport mit dem Blut in die Leber angenommen. Der Zweck wäre die Beschaffung von Brennmaterial, welches die zu synthetischen (d. h. endergonischen) Prozessen (Eiweißbildung) erforderliche Energie liefern soll. Da der Import in die Leber größer ist als der «beabsichtigte» Verbrauch, kommt es zu Fetteinlagerung, zur Bereitstellung eines gewissen Vorrates, dessen Oxydation über die Bildung von energiereichen Phosphaten (Adenosindi- und Triphosphat, ADP, ATP), die Synthese von Protein, z. B. bei toxisch verstärktem Zerfall ermöglicht, oder zur Belieferung des Blutes (Antikörper). Als Herkunftsort kommen, außer den gewohnten Depots, auch extrahepatische Bildungsstätten (Lunge, Darm, FAVARGER & GERLACH, 1955; BERNHARD et al., 1954, 1956) in Betracht.

Hingegen scheint mit einem gewissen Verfettungsgrad die Anfälligkeit des Organs für Infektionen (und Intoxikationen) zuzunehmen. Interkurrente Infektionen sind schwerer bei fettiger Infiltration einer vorher durch unrichtige Ernährung geschädigten Leber (HALL, 1953; DRILL, 1952, 1954 auch MCCARTNEY, 1933).

Wie so oft bei Krankheiten, könnte ein Vorteil mit einem Nachteil verbunden sein.

Der Phosphatidgehalt der Leber infizierter Meerschweinchen ist nur in der Grünfuttergruppe, nicht aber bei der Gruppe ohne Grünfutter, signifikant gegenüber der Norm vermindert, was die Immobilisierung der Neutralfette in der Leber begünstigt und Grund einer morphologisch sichtbaren Fettinfiltration sein kann. Wären alle Fettsäuren in Phosphatide eingebaut, würden sie leicht aus dem Organ entfernt und die Verwendung als Energiespender wäre illusorisch.

Der Cholesteringehalt zeigt sowohl in der Gruppe mit Grünfutter als auch in der ohne Grünfutter eine deutliche Erhöhung, ebenso der Bestand je 100 g Körpergewicht. Der Cholesteringehalt des Zuwachses an Lebergewicht ist von der Fütterung abhängig. Er ist in der Grünfuttergruppe das 1,76fache, in der Gruppe ohne Grünfutter auf das 2,17fache gegenüber der Norm erhöht. Wir wissen nicht, ob es sich hier lediglich um eine passive Störung des Abbaus des Cholesterins handelt, etwa infolge Lähmung der Abbauenzyme, oder um einen vermehrten Import aus zugrundegegangenen Erythrozyten (Anämie), oder um gesteigerte Synthese (zu gewissen Zwecken), oder um herabgesetzte Bildung von Steroidhormonen in der Nebennierenrinde, bzw. in den Keimdrüsen aus Cholesterin. Daß die geringere Nahrungsaufnahme keine Rolle spielen kann, geht daraus hervor, daß Drosselung der Nahrungszufuhr, die Fähigkeit der Rattenleber, Azetat-C in Cholesterin umzuwandeln herabsetzt (TOMKINS & CHAIKOFF, 1952). Aus der Vermehrung des Cholesteringehaltes kann man den Schluß auf nicht oder wenig bezüglich Bildung von somatotropem Hormon (STH) gestörte Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens schließen, da die Cholesterinsynthese (aus Azetat) in Leberschnitten von hypophysektomierten Tieren stark deprimiert ist (TOMKINS et al., 1952). Daß die Herstellung von STH wenig verändert ist, läßt sich auch aus dem trotz Infektion, wenn auch deprimiertem Fortgang des Wachstums der jungen Meerschweinchen, erkennen.

Diskussion.

Der Stoffwechsel der mit *Trypanosoma brucei* infizierten Meerschweinchen zeigt Veränderungen, die sich zunächst im Körpergewicht, alsdann in der chemischen Zusammensetzung der Leber, insbesondere ihrer Lipide, äußern. Das Körpergewicht zeigt bei jugendlichen (d. h. 250—450 g schweren) Meerschweinchen, trotz der Infektionskrankheit, eine ca. 10prozentige Zunahme, das ist

ungefähr die Hälfte des normalen Wachstumsansatzes. Das relative Lebergewicht (Lebergewicht/100 g Körpergewicht) nimmt bei allen Tieren zu, und zwar in deutlicher Abhängigkeit von der Fütterung. Die Zunahme betrifft Neutralfett, Phosphatide und das Wasser, während die fettfreie Trockensubstanz, Glykogen und Proteine zurückgehen. Die Zunahme des Fettes ist in der Gruppe ohne Grünfutter beträchtlicher als in der Grünfuttergruppe (6,16 gegen 3,08). Die fettfreie Trockensubstanz dagegen ist in der Grünfuttergruppe noch das 0,79fache, in der Gruppe ohne Grünfutter sogar nur noch das 0,25fache der Norm. Wir sind heute noch nicht imstande zu erkennen, ob diese Veränderungen als rein passiv zu erduldende Eingriffe der Infektion oder als Abwehrunternehmungen des Organismus zu deuten sind. Man könnte geneigt sein, angesichts der großen Wichtigkeit der Leber als Quelle von Bluteiweißkörpern, die Depression ihres Proteingehaltes als Unfall zu deuten. Es könnte aber auch sein, daß sie sich in dieser Funktion mehr als zu normalen Zeiten verausgabt. Sicher ist sie beteiligt bei dem — wenn auch verlangsamten — Wachstum der infizierten jugendlichen Tiere, das für eine, immerhin gehemmte Wirkung des somatotropen Hormons des Hypophysenvorderlappens spricht. Erst vergleichende qualitative und quantitative Untersuchungen ihrer Eiweißkonstanzen und derjenigen des Blutes können die Entscheidung bringen. Diese Veränderungen sind wohl nicht für Trypanosomenkrankheiten beim Meerschweinchen charakteristisch, sondern sie lassen sich wohl — wie das für die Vermehrung des Neutralfettes gesichert — auch bei andern Infekten feststellen. Der Mehrabbau von Proteinen im Gesamtorganismus bei Infektionen ist bekannt:

Zunahme des Rest-N im Blut und der N-Ausscheidung im Harn. Man kann Stimulierung der Proteinasen und der Oxydationsenzyme durch mikroorganismische Gifte vermuten. Auch die fieberhaft erhöhte Körpertemperatur ist mitverantwortlich.

Fett, Phosphatide und Sterine sind in allen Geweben enthalten, wohin sie z. T. gebracht, wo sie z. T. gebildet, z. T. abgebaut werden. Im Blut sind alle Lipide an Proteine gebunden (Lipoproteine). Fettsäuren werden als solche oder esterifiziert transportiert (Olson & Vester, 1960). Infektionsgifte können an den Bildungsstätten, Aufenthaltsorten oder im Transportsystem in den Lipidstoffwechsel eingreifen, also an den Auf- und Abbauenzymen wie auch an den Träger- und Vehikelsubstanzen (Zelleiweiß, Bluteiweiß), ebenso an den Komplexen der Lipide untereinander. Anhäufungen von Neutralfett sind auch bei vielen anderen Infekten festgestellt worden. Wir haben sie (s. o.) mit der Verschiebung der Fette aus den Depots in die Leber und mit der Bereitstellung von Brennmaterial

zwecks Beschaffung von Energie für endergonische Synthesen in Zusammenhang gebracht, z. B.:

a) Die Regeneration der durch die Infektion in den Leberzellen zerstörten Proteine sowie der Kupfferschen Zellen;

b) die infolge der infektiös-toxischen Zerstörung von Bluteiweiß notwendige Neulieferung und die Abgabe von Antikörpern an das Blut.

Der große Einfluß der Ernährungsweise auf die Verschiebungen im Gehalt der Leber an Lipiden und an fettfreier Trockensubstanz könnte auf Unterschiede in der Resistenz gegenüber der Infektion hindeuten.

Literatur.

ABELIN, J. & KLINGLER, K. (1948). Hormonale Regulation des Fettstoffwechsels durch die Schilddrüse. — Helv. physiol. pharmacol. Acta *6,* 1

AGOSIN, M. & BRAND, TH. VON. (1954). Studies on the carbohydrate metabolism of *Trypanosoma congolense.* — Exp. Parasit. *3,* 517

BERNHARD, K., ULBRECHT, G., ULBRECHT, M. & WAGNER, H. (1956). Alimentär bedingte Leberverfettung. — Helv. physiol. pharmacol. Acta *14,* 342

BRAND, TH. VON. (1951). Metabolism of Trypanosomidae and Bodonidae. In: Biochemistry and Physiology of Protozoa. Ed. by A. LWOFF. Vol. 1, p. 177. — New York: Academic Press

BRAND, TH. VON, TOBIE, E., MEHLMAN, B. & WEINBBACH, E. C. (1953). Observation on the metabolism of normal and arsenic-resistant *Trypanosoma gambiense.* — J. cell. comp. Physiol. *41,* 1

BRAND, TH. VON & MERCADO, T. I. (1956). Quantitative and histochemical studies on glycogenesis in the liver of rats infected with *Plasmodium berghei.* — Exp. Parasit. *5,* 34

CURASSON, G. (1943). Traité de protozoologie vétérinaire et comparée. Vol. 1. — Paris: Vigot Frères

DESOWITZ, R. S. & WATSON, H. J. C. (1953). The maintenance of a strain of *Trypanosoma simiae* in rabbits: The effect of splenectomy on the course of infection. — Ann. trop. Med. Parasit. *47,* 324

DESOWITZ, R. S. (1956). Observations on the metabolism of *Trypanosoma vivax.* — Exp. Parasit. *5,* 250

DEUEL, H. J. (1955). The Lipids. Vol. 2

FREI, W. & WITSCHARD, A. (1949). Reduktionsvermögen von Leberhomogenaten und Mitochondriensuspensionen von Meerschweinchen bei Einwirkung mikroorganismische Giftsubstanzen. — Dtsch. tierärztl. Wschr. *56,* 290

FREI, W., STÜNZI, H., ALMASY, F. & HOLZACH, O. (1951). Zur Morphologie und Chemie der pathologischen Lipideinlagerungen in der Leber. — Schweiz. Z. allg. Path. Bakt. *14,* 692

FREI, W., STÜNZI, H. & ALMASY, F. (1956). Der Lipidstoffwechsel der Leber beim normalen und mit Diphterietoxin vergifteten Meerschweinchen. — Helv. physiol. pharmacol. Acta *14,* 105

FREI, W., STÜNZI, H. & ALMASY, F. (1959; 1962; 1963). Über die Leberlipide des Meerschweinchens. 1.–3. Mitteilung. — Helv. physiol. pharmacol. Acta *17,* 268; *20,* 123; *21,* 312

HAWKING, F. (1955). Mechanism of microbial pathogenicity. p. 176. — London: Cambridge University Press

KNOBIL, E. (1959). Direct evidence of fatty acid mobilisation in response to growth hormone administration in rats. — Proc. Soc. exp. Biol. Med. *101,* 288

LI, C. H., SIMPSON, M. E. & EVANS, H. M. (1949). The influence of growth and adrenocorticotropic hormones on the fat content of the liver. — Arch. Biochem. *23,* 51

LWOFF, M. (1951). The nutrition of parasitic flagellates (Trypanosomidae, Trichomonadinae). In: Biochemistry and Physiology of Protozoa. Ed. by A. LWOFF. Vol. 1, p. 129. — New York: Academic Press

OLSEN, R. E. & VESTER, J. W. (1960). Nutrition-endocrin interrelationships in the control of fat transport in man. — Physiol. Rev. *40,* 677

TOMKINS, G. M. & CHAIKOFF, I. L. (1952). Synthesis of cholesterol in the fasting rat. — J. biol. Chem. *196,* 569

TOMKINS, C. M., CHAIKOFF, I. L. & BENETT, L. L. (1952). Synthesis of cholesterol in the liver. — J. biol. Chem. *199,* 543

Résumé.

Le métabolisme de cobayes infectés de trypanosomes a montré des modifications suivantes : chez les animaux jeunes (250-400 g), le poids n'augmente environ que la moitié par rapport aux animaux normaux. Chez les adultes, le poids diminue. Le poids relatif du foie (poids du foie/100 g poids total) augmente chez tous les animaux étudiés (celui-ci dépend d'ailleurs nettement de la nourriture). Les graisses neutres, la cholestérine, les phosphatides et l'eau augmentent, alors que les substances sèches dégraissées, le glycogène et les protéines diminuent. Ces changements sont dus en partie aux conditions désavantageuses causées par les trypanosomes, mais ont également des causes dans la lutte de l'hôte pour sa protection et sa guérison.

Summary.

Following alterations of the metabolism of guinea-pigs infected with trypanosomes have been observed: the gain of weight of young growing animals (250-400 g) showed only half of the normal increase in weight and adult animals showed a loss of weight. The relative weight of the liver (weight of liver/100 g weight of body) rises in all experimental animals (in a clear relation to the feeding): neutral fat, cholesterol, phosphatides, and water content in the liver increases, whereas that of fat free dry matter, glycogen, and proteins decreases. These alterations are partly casualities due to the agents of the disease, partly they can be explained as protecting and healing reactions of the organism.