

Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 12 (1956)

Heft: 1

Artikel: Lipoproteidstudien zur Ätiologie und Therapie der Arteriosklerose : unter besonderer Berücksichtigung der papierelektrophoretischen Lipoproteidbestimmung und der Heparintherapie

Autor: Thurnherr, A. / Niederberger, W.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-307241>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 01.05.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Wissenschaftliche Sitzung vom 29. Oktober 1955 in Fribourg

D.K. 616.13.002.2:612.123

Aus der medizinischen Abteilung des St. Claraspitals, Basel
Chefarzt: Dr. A. Thurnherr

**Lipoproteidstudien
zur Ätiologie und Therapie der Arteriosklerose**

**Unter besonderer Berücksichtigung der papierelektrophoretischen
Lipoproteidbestimmung und der Heparintherapie¹**

Von A. Thurnherr und W. Niederberger

Die Arteriosklerose-Kommission der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften beschloß in ihrer Sitzung vom 3. Juni 1954, die Arteriosklerosestudien von *Gofman* weiterzuverfolgen und deren Verwertbarkeit für die Arteriosklerosetherapie abklären zu lassen. Die Arbeiten von *Gofman* setzen an bei den Lipoproteiden des Blutserums, d. h. der im Blutserum enthaltenen wasserlöslichen Form der Fette. Lipoproteide sind keine einheitlichen Substanzen, sondern eine Mischung hochmolekularer Verbindungen, die sich mit Hilfe verschiedener Verfahren in Gruppen auftrennen und näher charakterisieren lassen. Ein Auftrennungsverfahren ist die Ultrazentrifuge, welche die Lipoproteide nach ihrem Molekulargewicht in verschiedene Gruppen sortiert (S_f -Fraktionen nach *Gofman*). Ein anderes Trennungsverfahren ist die Elektrophorese in der Variante der Papierelektrophorese, welche die Lipoproteide auf Grund ihrer elektrischen Leitfähigkeit in Gruppen unterteilt (α - und β -Lipoproteide). Von beiden Verfahren wird behauptet, sie gestatten «atherogene» Veranlagung aufzudecken.

1. Eigene Papierelektrophoresestudien

Die nachfolgenden Ausführungen befassen sich ausschließlich mit papierelektrophoretisch durchgeführten Lipoproteidstudien. Verwendete Apparatur: Elphor-Gerät nach *Grassmann* und *Hannig* der Firma Bender & Hobein, München, wobei das dazugehörige Auswertegerät zeitweise durch das amerikanische Densitometer der Photo-Volt-Corporation er-

¹ Erweiterte Fassung eines Vortrages, gehalten am 29. Oktober 1955 an der Sitzung der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften in Fribourg.

setzt wurde. Der effektive Zeitaufwand pro Einzelbestimmung beträgt ca. 1 Stunde. Die Resultate sind im allgemeinen nach $1\frac{1}{2}$ Tagen erhältlich.

Aus der Literatur erhält man den Eindruck, daß von jedem Serum eine Einzelbestimmung genüge, Doppelbestimmungen also unnötig wären. Zur Prüfung der Methode haben wir aber von Anfang an Doppelbestimmungen ausgeführt und dabei festgestellt, daß vom gleichen Serum erhaltene Werte oft erheblich differierten. Später stellten wir fest, daß auch bei gut eingearbeitetem Personal und bei größter Sorgfalt Übereinstimmung der Werte von Doppelbestimmungen nicht so leicht zu erhalten ist. Nach unserer Ansicht ist es daher unbedingt erforderlich, *von jedem Serum mindestens zwei, besser noch drei Parallelbestimmungen zu machen und nur Ergebnisse mit übereinstimmenden Zahlen zu verwerten.*

Nachfolgend zwei Beispiele von Lipoproteidogrammen, wie sie mit Hilfe der Papierelektrophorese gewonnen werden können. Das Beispiel links zeigt Verhältnisse, wie sie allgemeinen bei normalen Personen, das Beispiel rechts Verhältnisse, wie sie bei Arteriosklerotikern usw. auftreten können. Der Auftragsort bzw. Startpunkt des zu untersuchenden Serums liegt auf der rechten Seite und die Wanderung erfolgt in Richtung links. Die punktierte Linie, die zur Orientierung und als Maßstab dient, gibt die bei der papierelektrophoretischen Proteinaufteilung erhaltenen Werte, die ausgezogene Linie, die hier vor allem interessierenden Lipoproteidwerte des Serums wieder: links = α -Lipoproteide, die im Gebiet der Albumine und α -Globuline liegen; rechts = β -Lipoproteide, die im Gebiet der β - und γ -Globuline liegen. Als Charakteristikum für Arteriosklerose wird in der Literatur vielfach ein Anstieg des β -Lipoproteid-Gipfels angeführt. Auch *Gofman* sieht bei Arteriosklerose Veränderungen im Gebiet der β -Lipoproteide. Die von ihm als «atherogen» angesehene Fraktion S_f 10-70 dürfte im schraffierten Gebiet der elektrophoretisch dargestellten β -Lipoproteide liegen.

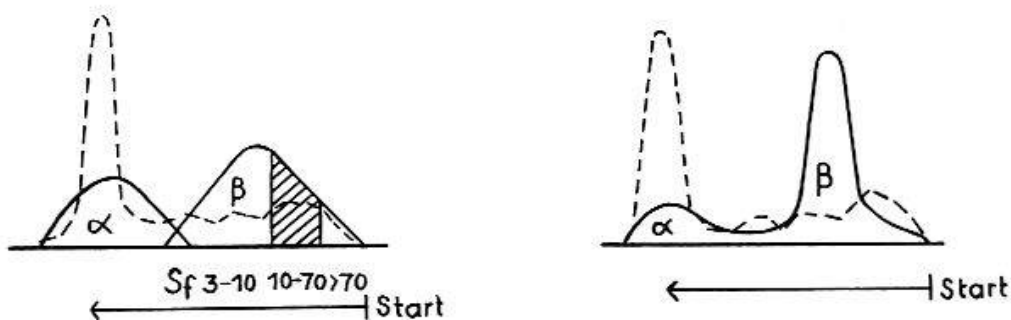


Abb. 1 a und b. Schemata von Lipoproteidogrammen. Erklärungen siehe Text. a) Verhältnisse, wie sie bei Gesunden, b) Verhältnisse, wie sie bei Arteriosklerotikern auftreten können.

In den letzten 1½ Jahren haben wir rund 500 Bestimmungen an Seren von Gesunden und Kranken durchgeführt. Die Bestimmungen der ersten Monate entsprachen den oben aufgestellten analytischen Normen aber nicht, weshalb wir für die nachfolgende Besprechung nur die Untersuchungen, welche uns einwandfrei erscheinen, heranziehen wollen. Diese umfassen 23 Arteriosklerosefälle und 17 Gesunde bzw. apparent gefäßgesunde Patienten. Über das Gesamtergebnis orientiert nachfolgende Tabelle.

| | Gesunde Durchschnitt von 17 Fällen | Arteriosklerose Durchschnitt von 23 Fällen |
|------------------------------|--|--|
| Gesamtlipoproteide | 1740 ¹ | 1370 ¹ |
| α-Lipoproteide | 520 ¹ | 370 ¹ |
| β-Lipoproteide | 1290 ¹ | 930 ¹ |
| β-schnell | 840 ¹ | 625 ¹ |
| β-langsam | 480 ¹ | 360 ¹ |

¹ Die Berechnung der Zahlen erfolgte aus den Papierelektrophoresestreifen mit Hilfe eines photoelektrischen Auswertegerätes und eines Planimeters. Die angeführten Zahlen stellen demnach Planimeter-Einheiten dar. – Die in Zeile 4 und 5 angeführten Werte für β-Lipoproteide-schnell bzw. -langsam wurden durch Teilung der β-Lipoproteide in der Mitte des Gipfels erhalten. Bei allen für die Versuche herangezogenen Personen wurde unter Grundumsatzbedingungen gearbeitet.

Bei den Gesamtlipoproteiden weisen die Gesunden einen Durchschnittswert von 1740, die Arteriosklerotiker von 1370 auf. Bei den α-Lipoproteiden beträgt der Durchschnittswert bei den Gesunden 520, bei den Arteriosklerotikern 370. Bei der β-Lipoproteidfraktion betragen die entsprechenden Werte 1290 bzw. 930.

Dieses Ergebnis überraschte, denn daraus ließ sich die bisherige Annahme, Arteriosklerotiker weisen gegenüber Gesunden einen Anstieg der Lipoproteide, speziell der β-Lipoproteide, auf, nicht bestätigen! Bei den Gesunden waren im allgemeinen gleich hohe, ja sogar etwas höhere Durchschnittswerte für Lipoproteide bzw. deren Fraktionen zu finden wie bei den Arteriosklerotikern.

Auf Grund dieser Feststellungen mußten wir folgenden Schluß ziehen:

Die mit Hilfe der Papierelektrophorese bestimmten Lipoproteidwerte des Serums scheinen nicht die Möglichkeit zu geben, eine Diagnose zu stellen, ob eine Arteriosklerose vorhanden bzw. nicht vorhanden ist.

Dagegen zeigte sich bald, daß es falsch wäre, den Schluß zu ziehen, daß sich aus dem Lipoproteidgehalt des Serums im Hinblick auf das atherogene Geschehen überhaupt nichts feststellen lasse. Als wir nämlich unser Material näher analysierten, erhielten wir bei den Gesamtlipoproteiden nachfolgendes Bild: Abb. 2.

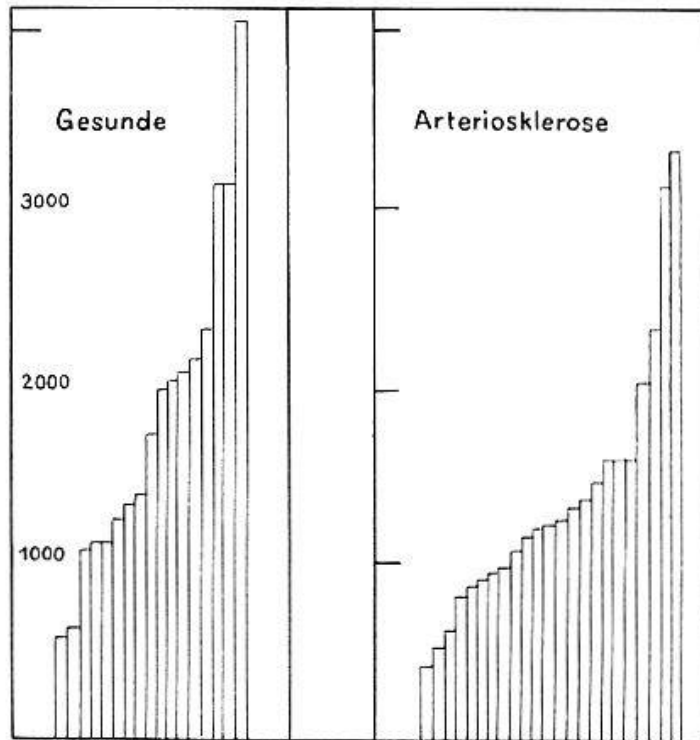


Abb. 2. Gesamtlipoproteidwerte des Serums bei 17 Gesunden und 23 Arteriosklerotikern.

Aus diesen Abbildungen ergibt sich folgendes: *Der Gesamtlipoproteidwert ist keine einheitliche Größe. Man findet niedere, mittlere und hohe Lipoproteidwerte. Solche treten sowohl bei Gesunden wie bei Arteriosklerotikern auf.*

Was zeigen hohe Lipoproteidwerte an? In letzter Zeit wurde vom Department of Nutrition der Harvard School of Public Health (*Mann* u. Mitarb.) auf diese Frage folgende Antwort gegeben: Anstieg der Lipoproteide des Serums erfolgt, wenn eine Person durch die Nahrung mehr Kalorien sich zuführt, als sie zu verarbeiten vermag. "It is proposed that positiv caloric balance over a long period elevates the serum lipid levels and contributes to atherogenesis." Weitere Details siehe bei *Mann* u. Mitarb. (1955).

Bei dieser Sachlage drängt sich folgende Arbeitshypothese auf: Personen, die im Serum erhöhte Lipoproteidwerte aufweisen, scheinen thermodynamisch nicht im Gleichgewicht zu sein. Die mit der Nahrung zugeführten Kalorien werden nicht mehr vollständig und innert nützlicher Frist verwertet. Sie bleiben in Form von teilweise abgebauten Stoffwechselprodukten im Körper liegen. Die durch die Nahrung zugeführten Stoffe häufen sich in der Blutbahn an. Dies dürfte vor allem bei den Lipoproteiden, die teilweise aus den durch die Nahrung eingenommenen Fetten entstehen, der Fall sein.

Von diesen Aspekten aus betrachtet, gewinnen die mit der Papier-
elektrophorese erhaltenen Daten über den Lipoproteidgehalt des Serums
neue Aspekte, die vor allem in nachfolgenden zwei Richtungen wert-
voll werden könnten:

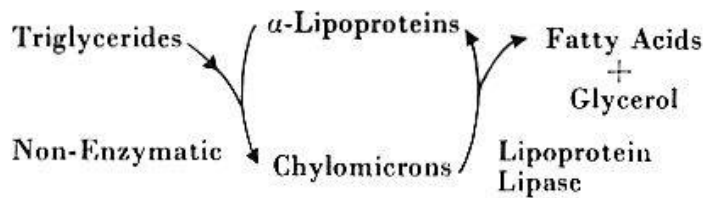
a) *Für die Ernährungswissenschaft.* Mit Hilfe der Lipoproteidwerte des Serums kann diese Hinweise erhalten, ob jemand kalorisch im Gleichgewicht ist oder nicht, d. h. ob die zugeführten Kalorienmengen vollständig oder nur zum Teil verwertet werden. *Man hätte demnach, wenn sich die Versuche von Mann u. Mitarb. bestätigen, mit den Lipoproteidbestimmungen eine Möglichkeit, Störungen in der Energiebildung des Körpers aufzudecken.*

b) *Für die Arterioskleroseforschung.* Erhöhte Lipoproteidwerte des Serums sind bei Arteriosklerose kein ständig vorhandenes Charakteristikum, aber sie dürften bei der Atheroskleroseentstehung an einem ganz bestimmten Zeitpunkt maßgeblich beteiligt sein, nämlich zur Zeit der Quellung der Kittsubstanz der elastischen Fasern der Gefäßintima. Die ersten bei Arteriosklerose feststellbaren Läsionen haben, wie man aus den Studien von *Aschoff* (1910, 1914), *Gross* (1949), *Schwarz* (1953/54), *Rinehart* (1955) u. a. weiß, ihren Sitz in der Kittsubstanz der elastischen Fasern. Beginnen diese aus irgendwelchen Ursachen zu quellen – nach *Rinehart* ist eine der Ursachen Vitamin-B₆-Mangel – so vermögen Lipoproteide oder bestimmte Teilfraktionen derselben in die gequollene Kittsubstanz einzudringen. Sie fallen darin aus, es beginnt sich ein Atherom zu bilden, und die Arteriosklerose nimmt nun den bekannten weiteren Verlauf. *Erhöhte Lipoproteidwerte führen daher noch nicht zu Arteriosklerose. Aber bei Personen mit gequellter Kittsubstanz in der Gefäßintima sind sie als eine der auslösenden Ursachen mit in Betracht zu ziehen.* Bei Studien über Prophylaxe und Therapie der Arteriosklerose vermögen daher Daten über den Lipoproteidgehalt des Serums wertvolle Hinweise zu geben. Allerdings hat man sich dabei aber vor Augen zu halten, daß diese über den Zustand der Kittsubstanz der Gefäßintima – einem für die Atheroskleroseentstehung ebenfalls sehr wichtigen Faktor – keinerlei Auskünfte zu liefern vermögen.

Nach dem gegenwärtigen Stand der Forschung hat man bei Arteriosklerosestudien sowohl dem Gefäßfaktor wie dem Blutfaktor Aufmerksamkeit zuzuwenden. Leider sind die experimentellen Möglichkeiten, den Gefäßfaktor zu studieren, geringer als beim Blutfaktor, was zur Folge hat, daß zur Zeit der letztgenannte Faktor eine viel eingehendere Bearbeitung erfährt als der Gefäßfaktor.

2. Studien über Heparineinwirkung auf Serumlipoproteide

Bei Studien über den Lipoproteidgehalt des Serum machte *Gofman* 1951 die Beobachtung, daß erhöhte Lipoproteidwerte des Serums durch Heparin sich senken lassen. Dies ließ erwarten, daß das bis anhin als Thrombose- und Embolieprophylacticum und -therapeuticum verwendete Heparin irgendwie in den Lipoproteidstoffwechsel eingreift. Heute weiß man, daß dies der Fall ist. Nach den Feststellungen von *Korn* (1955) ist *Heparin Bestandteil der Lipoproteidlipase, auch Clearing factor genannt.* Nachfolgend das von *Korn* gegebene Schema über die Wirkungsweise der Lipoproteidlipase:



Nach diesem Schema² vereinigen sich die aus der Darmmucosa bzw. dem lymphatischen System in Form von Triglycerin gelieferten Fette mit den α -Lipoproteiden des Serums. Es entstehen Chylomikronen, welche das Substrat der Lipoproteidlipase darstellen. Sie spaltet dieses auf in nachfolgende 3 Bestandteile: 1. α -Lipoproteide, welche neuerdings mit Triglyceriden sich zu Chylomikronen kombinieren, 2. Fettsäuren und 3. Glycerin. "The fundamental changes involved would be the addition of neutral fat to a lipoprotein and its subsequent removal as fatty acid and glycerol". Die Fettsäuren erfahren einen weiteren Abbau bzw. Umbau, wobei als Vermittler eine ganze Reihe von Fermenten und Hilfsstoffen eine Rolle spielen (Coenzym A, energiereiche Phosphate, Aethylenreductase, Flavinadeninnucleotide, Crotonase, β -Ketoreductase, β -Keto-thialase usw.). Die Heparin enthaltende Lipoproteidlipase ist demnach Bestandteil des den Fettstoffwechsel regulierenden Fermentsystems. Nach Korn und Quigley (1955) ist sie "of major importance in fat transport and deposition".

Angesichts dieser Sachlage schien es angezeigt, die Heparineinwirkung auf die Lipoproteide des Serums mit Hilfe der Papierelektrophorese näher zu verfolgen. Nachfolgend eine Zusammenstellung der wichtigsten bis jetzt erzielten Resultate.

Vorerst einige Daten, welche die Auswirkung von Heparin auf die *Gesamtlipoproteide* des Serums demonstrieren. In der ersten Versuchsreihe wurde Heparin, um unter Grundumsatzbedingungen arbeiten zu können, abends intramuskulär appliziert und die Blutentnahme erfolgte 12 Stunden nach der Injektion. Nachfolgend die bei diesem Vergleich erhaltenen Ergebnisse bei 35 Personen, unter denen sich Gesunde und Kranke mit hohen und niederen Lipoproteidwerten befinden.

Aus den Daten dieser Tabelle lassen sich keine Schlüsse ziehen. Wohl ist ein Rückgang von durchschnittlich 3% eingetreten, aber dieser Wert liegt sehr nahe an der Nullgrenze, und zudem stehen den 17 Patienten, bei denen ein Rückgang der Lipoproteidwerte feststellbar war, 18 Patienten mit Anstieg des Lipoproteidwertes gegenüber.

Ursache dieses Ergebnisses konnte die relativ *große* Schwankungsbreite der Lipoproteidwerte von Tag zu Tag sein, weshalb die Zeitpunkte der

² Nach Korn können auch β -Lipoproteide Substrate der Lipoproteidlipase sein. Das obige Schema gilt demnach auch für die β -Lipoproteide.

Tabelle 1

| | Gesamtlipoproteide | | |
|---------------------------------|--------------------------|--|--------|
| | vor Heparin, nüchtern | nach Heparin, 12 Std. nach 2 cm ³ Liquemin i.m., nüchtern | |
| 1. C. M., gesund | 3827 | 3451 | -10% |
| 2. G. J., gesund | 2945 | 3149 | +7% |
| 3. M. T., gesund | 2360 | 1194 | -50% |
| 4. J. T., gesund | 2205 | 1299 | -41% |
| 5. A. T., gesund | 2089 | 1027 | -51% |
| 6. V. T., gesund | 2028 | 1660 | -17,5% |
| 7. O. B., gesund | 1777 | 1400 | -21% |
| 8. G. W., gesund | 1278 | 1053 | -17% |
| 9. C. T., gesund | 1061 | 1384 | +23% |
| 10. H. M., gesund | 872 | 860 | -15% |
| 11. H. A., gesund | 796 | 1219 | +35% |
| 13. N. T., gesund | 647 | 1303 | +51,5% |
| 14. F. D., Arteriosklerose . . | 3195 | 2542 | -20% |
| 15. A. J., Arteriosklerose . . | 2971 | 3650 | +19% |
| 16. E. K., Arteriosklerose . . | 2136 | 1211 | -44% |
| 17. C. C., Arteriosklerose . . | 2095 | 1956 | -6,5% |
| 18. A. B., Arteriosklerose . . | 1635 | 1931 | +15% |
| 19. E. H., Arteriosklerose . . | 1612 | 1792 | +11% |
| 20. H. St., Arteriosklerose . . | 1354 | 1517 | +11% |
| 21. J. H., Arteriosklerose . . | 1288 | 1337 | +3,5% |
| 22. K. D., Arteriosklerose . . | 1267 | 1443 | +12% |
| 23. P. St., Arteriosklerose . . | 1209 | 1054 | -13% |
| 24. M. F., Arteriosklerose . . | 1194 | 2030 | +41,5% |
| 25. Sr. C., Arteriosklerose . . | 1123 | 959 | -14,5% |
| 26. E. B., Arteriosklerose . . | 1060 | 1255 | +15,5% |
| 27. M. H., Arteriosklerose . . | 1006 | 998 | -1% |
| 28. E. S., Arteriosklerose . . | 975 | 737 | -24,5% |
| 29. M. W., Arteriosklerose . . | 912 | 825 | -9,5% |
| 30. H., Arteriosklerose | 848 | 758 | -11% |
| 31. A. S., Arteriosklerose . . | 674 | 463 | +31,5% |
| 32. H. L., Arteriosklerose . . | 660 | 704 | +6% |
| 33. T. E., Arteriosklerose . . | 609 | 1111 | +45% |
| 34. R. S., Arteriosklerose . . | 509 | 1304 | +61% |
| 35. J. G., Arteriosklerose . . | 439 | 869 | +49,5% |
| Total | 1468 | 1429 | -3% |

Blutentnahme näher zusammgelegt und Heparin intravenös appliziert wurde: erste Blutentnahme morgens nüchtern und gleichzeitige Heparin-injektion intravenös; weitere Blutentnahme nach 1 Stunde. Die bis jetzt vorliegenden Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Beim 1-Stunden-Verfahren und intravenöser Heparinapplikation und Blutentnahme 1 Stunde nach der Injektion fallen die Resultate viel einheitlicher aus als bei der 12-Stunden-Methode. Es tritt ein Rückgang der Lipoproteidwerte um durchschnittlich 17% ein. Von den 8 unter-

Tabelle 2

| | Heparin (cm ³ Lique- min i.v.) | Blut- entnahme (Std. nach Injektion) | Gesamtlipoproteide | | |
|--------------------------------|---|---|--------------------|-------------------------|--------|
| | | | vor Heparin | nach Heparin Heparin | |
| 1. W. N., gesund | 3 | 1 | 1845 | 1568 | -15% |
| 2. P. St., Arteriosklerose . . | 2,5 | 1 | 784 | 597 | -24% |
| 3. M. B., Arteriosklerose . . | 2,5 | 1 | 735 | 467 | -36% |
| 4. F. S., Arteriosklerose . . | 3 | 1 | 556 | 455 | -18% |
| 5. K. H., Arteriosklerose . . | 2,5 | 1 | 528 | 616 | +14,5% |
| 6. M. F., Arteriosklerose . . | 3 | 1 | 507 | 434 | -14,5% |
| 7. O. H., Arteriosklerose . . | 2,5 | 1 | 491 | 325 | -33,5% |
| 8. K. K., Arteriosklerose . . | 2,5 | 1 | 431 | 426 | -15% |
| Durchschnitt | | | 735 | 611 | -17% |

suchten Personen war der Rückgang bei 7 feststellbar und nur in einem Fall war Anstieg eingetreten.

Wir haben die in der vorangehenden Tabelle wiedergegebenen Gesamtlipoproteidwerte noch in die α - und β -Lipoproteid-Fractionen aufgeteilt und folgende Werte erhalten:

Tabelle 3

| | α -Lipoproteide | | | β -Lipoproteide | | |
|--------------------------------|------------------------|-----------------|-------|-----------------------|-----------------|--------|
| | vor Heparin | nach Heparin | | vor Heparin | nach Heparin | |
| 1. W. N., gesund | 429 | 355 | -17% | 1416 | 1213 | -14% |
| 2. P. St., Arteriosklerose . . | 215 | 161 | -25% | 568 | 435 | -23,5% |
| 3. M. B., Arteriosklerose . . | 149 | 144 | -3% | 586 | 322 | -48% |
| 4. F. S., Arteriosklerose . . | 117 | 122 | +4% | 439 | 332 | -24% |
| 5. K. H., Arteriosklerose . . | 198 | 220 | +10% | 330 | 396 | +16,5% |
| 6. M. F., Arteriosklerose . . | 110 | 105 | -4,5% | 397 | 329 | -17% |
| 7. O. H., Arteriosklerose . . | 144 | 99 | -31% | 347 | 226 | -35% |
| 8. K. K., Arteriosklerose . . | 123 | 114 | -7% | 307 | 312 | +1,5% |
| Total | 186 | 165 | -11% | 549 | 446 | -19% |

Der durch intravenöse Heparindarreichung nach 1 Stunde ausgelöste Rückgang der Blutlipoproteide ist im β -Sektor größer als im α -Sektor (-19% gegen -11%). Die Einzelwerte sind aber nicht sehr einheitlich, so daß es verfrüht erscheint, aus den bisherigen Ergebnissen schon endgültige Schlüsse zu ziehen.

Bestehen im β -Sektor Differenzen zwischen den rasch bzw. langsam wandernden Lipoproteiden? Die Beantwortung dieser Frage ist von Interesse, weil viele Autoren das «atherogene» Geschehen meist in den Sektor der langsam wandernden β -Lipoproteide verlegen.

Tabelle 4

| | Schnell wandernde β -Lipoproteide | | | Langsam wandernde β -Lipoproteide | | |
|--------------------------------|--|-----------------|--------|--|-----------------|--------|
| | vor Heparin | nach Heparin | | vor Heparin | nach Heparin | |
| 1. W. N., gesund | 975 | 851 | -12,5% | 440 | 362 | -18% |
| 2. P. St., Arteriosklerose . . | 352 | 260 | -26,5% | 216 | 175 | -17% |
| 3. M. B., Arteriosklerose . . | 336 | 223 | -32,5% | 250 | 99 | -60% |
| 4. F. S., Arteriosklerose . . | 254 | 209 | -18% | 185 | 123 | -33,5% |
| 5. K. H., Arteriosklerose . . | 201 | 233 | +14% | 129 | 162 | +20,5% |
| 6. M. F., Arteriosklerose . . | 246 | 217 | -12% | 150 | 112 | -25,5% |
| 7. O. H., Arteriosklerose . . | 194 | 138 | -29% | 153 | 87 | -43% |
| 8. K. K., Arteriosklerose . . | 177 | 193 | + 8% | 130 | 119 | - 8,5% |
| Total | 348 | 290 | -15% | 206 | 155 | -25% |

Aus diesen Resultaten scheint mit großer Wahrscheinlichkeit hervorzugehen, daß Heparin vor allem den Abbau der langsam wandernden β -Lipoproteide fördert.

3. Diskussion

Aus der Literatur und den Angaben der vorangehenden zwei Abschnitte ergibt sich folgendes: 1949 beginnen durch *Gofman* die Lipoproteide des Serums in den Mittelpunkt des Interesses der Arterioskleroseforschung zu rücken. Man sucht daher im Moment eingehend nach Verfahren, welche über den Lipoproteidgehalt des Serums Aufschlüsse zu geben vermögen. Das von *Gofman* entwickelte Ultrazentrifugenverfahren arbeitet exakt, stellt aber außerordentlich hohe laboratoriumstechnische Anforderungen. Es wird daher immer wieder die Frage geprüft, die Ultrazentrifuge durch die einfacher zu handhabende Papierelektrophorese zu ersetzen. Ob diese Möglichkeit besteht, d. h. ob bestimmte S_r -Fraktionen bestimmten Sektoren der elektrophoretisch aufgetrennten Lipoproteide gleichgesetzt werden können, ist im Moment noch nicht entschieden.

Die Elektrophorese, speziell die Papierelektrophorese, wurde zur Lipoproteidbestimmung bereits von zahlreichen Autoren herangezogen: *Blix*, 1941; *Durrum* u. Mitarb., 1952; *Kunkel* und *Slater*, 1952; *Nikkilä*, 1952; *Raynaud* u. Mitarb., 1952; *Swahn*, 1952; *Uhry* und *Kaufmann*, 1952; *Antonini* u. Mitarb., 1952; *Baudouin* u. Mitarb., 1953; *Benhamou* u. Mitarb., 1953; *Fasoli*, 1953; *Lewis* und *Page*, 1953; *Löffler* und *Wunderly*, 1953; *Meneghini* u. Mitarb., 1953; *Raybaud* u. Mitarb., 1953; *Schmid* u. Mitarb., 1953; *Soulier* und *Alagille*, 1953; *Swahn*, 1953; *Wunderly*, 1953; *Bauer*, 1954; *Biserte* und *Guerrin*, 1954; *Bossak* u. Mitarb., 1954; *Dangerfield* und *Smith*, 1954; *Fasoli* u. Mitarb., 1954; *Gross*

und Weicker, 1954; Kroetz und Fischer, 1954; de Martiis und Ricci, 1954; Nys, 1954; Ott und Roth, 1954; Rosenberg u. Mitarb., 1954; Vullo und Careddu, 1954; Wunderly und Piller, 1954; Adlersberg u. Mitarb., 1955; Bansi u. Mitarb., 1955; Barbaud, 1955; Comfort, 1955; Dangerfield und Smith, 1955; Eggstein und Hundeshagen, 1955; Franken und Klein, 1955; Gottfried u. Mitarb., 1955; Kaufmann, 1955; Kuo u. Mitarb., 1955; McDonald und Bermes, 1955; Sachs und Cady, 1955; Thurnherr und Niederberger, 1955; Wunderly, 1955, usw.

Im allgemeinen herrscht Einigkeit über die relative Einfachheit des Verfahrens gegenüber der Ultrazentrifuge. Keine Einigkeit dagegen ist erreicht in bezug auf die Interpretation der Resultate. Man findet bei Arteriosklerose erhöhte Lipoproteidwerte, besonders im β -Sektor. Aber dies ist nicht generell der Fall. Und zudem findet man die Erhöhung der Lipoproteidwerte auch häufig bei Gesunden und Nichtarteriosklerotikern. Erhöhung der Serumlipoproteidwerte ist daher keine nur für Arteriosklerose charakteristische Erscheinung. Man darf daher aus erhöhten Lipoproteidwerten nicht die Diagnose auf Arteriosklerose stellen.

Diese Feststellung sagt aber nicht, daß der Serumlipoproteidgehalt für das Arteriosklerosegeschehen bedeutungslos ist. Nach den Feststellungen von Mann u. Mitarb. (1955) zeigen erhöhte Lipoproteidwerte eine Störung in der Kalorienverwertung an: Entweder wird eine die kalorischen Bedürfnisse des Körpers überschreitende Nahrungsmenge eingenommen, oder es liegen Störungen in der Nahrungsverwertung vor. Zum Anstieg der Serumlipoproteidwerte führt demnach entweder zu reichlicher Nahrungsaufnahme, oder Zufuhr einer Nahrung, welche die für die abbauenden Fermentgruppen erforderlichen Coenzyme vielleicht nicht in ausreichender Menge enthält.

Erhöhte Lipoproteidwerte scheinen demnach ganz allgemein Ausdruck einer Ernährungsstörung zu sein. Sie interessieren daher in erster Linie den Ernährungsforscher und erst in zweiter Linie den Arterioskleroseforscher.

Der Arterioskleroseforscher kann aus der Erhöhung der Lipoproteide folgendes entnehmen: Für sich allein ist diese Erscheinung nicht atherogen. Sie kann es aber werden, wenn die Kittsubstanz der Gefäßintima zu quellen beginnt. Tritt dieser Fall ein, so dringen die großmolekularen Lipoproteide in vermehrtem Maße in die Gefäßintima und es bilden sich Atherome. *Hyperlipoproteidämie ist demnach nicht die primäre Ursache der Arteriosklerose, aber sie ist an der Arterioskleroseentstehung wesentlich mitbeteiligt.*

Diese Entwicklung der Lage auf dem Gebiet der Arteriosklerose- und Lipoproteidforschung eröffnet neue Momente für *Prophylaxe und Thera-*

pie der Arteriosklerose. Es werden mindestens zwei Substanzengruppen benötigt: Eine hat beim Gefäßfaktor, an der Kittsubstanz der Intima anzugreifen und deren Quellung zu verhüten, eine andere dagegen hat ihre Wirkung auf die Lipoproteide zu verlegen und zu erreichen, daß der erhöhte Lipoproteidgehalt des Serums sich normalisiert, oder die in der Intima abgelagerten großmolekularen Lipoproteide abgebaut werden.

Diese Frage ist noch wenig bearbeitet. *Rinehart* (1954) teilt auf Grund von Ergebnissen am Rhesusaffen dem *Vitamin B₆* eine bedeutungsvolle Rolle zu, doch ist noch nicht geklärt, ob diese Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sind.

Welche Substanzen fördern den *Abbau der Lipoproteide*? Nach dem momentanen Stand der Forschung scheint es sich um eine *Gruppe von Fermenten und Hilfsstoffe zu handeln, die den Fettabbau regulieren*. Zu dieser Gruppe gehören: 1. Lipoproteidlipase, ein Heparin enthaltendes Ferment, 2. eine Reihe weiterer für den Abbau der entstandenen Fettsäuren erforderliche Fermente, z. B. das pantothensäure-haltige Coenzym A, ein Vitamin-B₂-haltiges Flavinadeninnucleotid usw. Die Heparin enthaltende Lipoproteidlipase scheint eine Schlüsselstellung innezuhaben, so daß man ihr bei Studien über die Beeinflussung der Serumlipoproteide voraussichtlich wird die Hauptaufmerksamkeit zuwenden müssen.

Lipoproteidlipase ist ein Ferment, dessen Zusammensetzung man zur Zeit erst in bezug auf den Coenzymanteil (Heparin) einigermaßen kennt. Man ist daher vorläufig gezwungen, mit diesem Teilstück zu arbeiten. Wie weit vermag Heparin die Lipoproteide des Serums zu beeinflussen? Mit dieser Frage hat sich erstmals 1951 eine Forschergruppe um *Gofman* (*Graham* u. Mitarb.) zu beschäftigen begonnen. Seither haben eine Reihe weiterer Autoren das Thema in Angriff genommen: *Anfinsen* u. Mitarb., 1952; *Nikkilä*, 1952; *Rosenberg*, 1952; *Bolinger* u. Mitarb., 1953; *Lever* u. Mitarb., 1953; *Nikkilä*, 1953; *Shore* u. Mitarb., 1953; *Bragdon*, 1953; *Capone* u. Mitarb., 1954; *Comfort*, 1954; *Engelberg*, 1954; *Fasoli*, 1954; *Gofman*, 1954; *Grossman*, 1954; *Herbst* und *Hurley*, 1954; *Inderbitzin*, 1954; *Klein* und *Franken*, 1954; *Lever* u. Mitarb., 1954; *Levy* und *Swank*, 1954; *Milch* u. Mitarb., 1954; *Moses* und *Rhodes*, 1954; *Nichols* u. Mitarb., 1954; *Nikkilä* und *Gräsbeck*, 1954; *Nikkilä* und *Hahti*, 1954; *Raynaud* u. Mitarb., 1954; *Rinzler*, 1954; *Roseman* und *Friedman*, 1954; *Waldow* u. Mitarb., 1954; *Dangerfield* und *Smith*, 1955; *Gibert Queraltò*, 1955; *Gofman*, 1955; *Herbst* u. Mitarb., 1955; *Inderbitzin*, 1955; *Lever* u. Mitarb., 1955; *Kaufmann*, 1955; *Moise* u. Mitarb., 1955; *Raynaud* u. Mitarb., 1955; *Rinzler*, 1955. Die Angaben dieser Autoren scheinen zu bestätigen, daß Heparin im allgemeinen den Abbau der Lipoproteide,

speziell der langsam wandernden, zu beschleunigen vermag. Daß diese im Blutserum festgestellte Wirkung sich auch auf die bereits in die Intima eingedrungenen grobdispersen Lipoproteide erstrecken könnte, ist zu erwarten, aber im Moment experimentell noch nicht gestützt.

Auf Grund der vorliegenden Kenntnisse läßt sich über die Heparintherapie der Arteriosklerose folgendes sagen: 1. Die Schwellung der Kittsubstanz der Intima, die anscheinend primäre Ursache der Arteriosklerose, wird durch Heparin wohl nicht – jedenfalls nicht direkt – beeinflußt. 2. Die Hyperlipoproteidämie, eine allgemein weit verbreitete Ernährungsstörung, wirkt arterioskleroseauslösend, wenn Kittsubstanzschwellungen in der Intima vorhanden sind. In diesem Fall dürfte es angezeigt sein, Heparin zu geben, um die Lipoproteide vor ihrem Eintritt in die Intima abzubauen. Da die Möglichkeit besteht, daß Heparin auch die bereits in der Intima abgelagerten Lipoproteide abzubauen vermag, so kann von Heparin auch eine günstige Wirkung auf Fälle von manifester Arteriosklerose erwartet werden. Heparin sollte daher als Arterioskleroseprophylacticum und -therapeuticum weiter geprüft werden.

Von besonderem Interesse dürften aber Versuche sein über die Heparinwirkung auf *Hyperlipoproteidämie*, d. h. eine durch zu reichliche Kalorienzufuhr ausgelöste Ernährungsstörung. Hier eröffnet sich für Heparin ein Indikationsgebiet, welches die Medizin und die Ernährungsforscher in starkem Ausmaße interessieren dürfte.

Methodik

Die Auftrennungen führten wir während 12 Stunden bei 110 Volt in der Elektrophoresekammer nach *Grassmann* und *Hannig* durch. Die mit Veronal-Natriumpuffer (pH 8,6, Ionenstärke 0,1) befeuchteten Streifen (Whatman Nr. 1) wurden sorgfältig mit 0,025 cm³ Serum beschickt und in die Kammern eingelegt. Die Anfärbung der Streifen erfolgte nach dem von *H. W. Bansi* et al. (1955) leicht modifizierten Verfahren nach *Swahn*. Die trockenen Streifen wurden 3 Stunden in einer halbgesättigten Sudan-schwarz B-Lösung in 60% Aethanol angefärbt und anschließend der überschüssige Farbstoff 20 Min. in fließendem Leitungswasser entfernt. Um immer Lösungen von gleichbleibender Farbstoffkonzentration verwenden zu können, verdünnten wir die nach *Swahn* hergestellte gesättigte Lösung so mit 50%igem Alkohol, daß eine 1:100 verdünnte Probe der Farbstofflösung eine Extinktion von 0,18 aufwies (gemessen gegen Wasser bei 650 m). Nach leichtem Vortrocknen der Streifen auf Filterpapier brachten wir sie in noch feuchtem Zustand in Glycerin. Zum Auswerten legten wir den transparenten Streifen blasenfrei zwischen zwei Glasplatten und bestimmten durch millimeterweises Ausmessen der Extinktionen die Lipoproteidogramme.

Grassmann, W., Hannig, K., und Knedel, M.: Naturwissenschaften **37**, 496 (1950). – *Grassmann, W., und Hannig, K.*: Z. physiol. Chem. **290**, 1 (1952). – *Swahn, B.*: Scand. J. clin. Lab. Invest. **4**, 98 (1953). – *Bansi, H.-W., Gronow, R. T., und Redetzki, H.*: Klin. Wschr. **33**, 101 (1955).

Zusammenfassung

Papiererelektrophoretische Studien an Serumlipoproteiden führten zu folgenden Feststellungen:

1. Die bisher üblichen Vorschriften über Papiererelektrophorese der Lipoproteide sind zu ergänzen durch die Vorschrift: Von jedem Serum sind mindestens zwei, besser noch drei Parallelbestimmungen durchzuführen und nur Ergebnisse mit übereinstimmenden Zahlen zu werten.

2. Hohe Lipoproteidwerte des Serums sind Ausdruck einer Störung des kalorischen Gleichgewichts, hervorgerufen durch zu reichliche Nahrungszufuhr oder durch Störung in der Verwertung der Nahrungskalorien. Sie stellen eine weitverbreitete Erscheinung dar, der man auch bei «Gesunden» häufig begegnet (Hyperlipoproteidämie).

3. Zur Arteriosklerose führt kurzfristige Hyperlipoproteidämie allein wohl nicht. Bei Störungen der Permeabilität, z. B. durch Quellung der Kittsubstanz der Intima, vermögen die hochmolekularen Lipoproteide wohl in die Intima einzudringen, worauf allmählich Atherome entstehen und die Arteriosklerose ihren Anfang nimmt. Nach Eintritt des Schadens in der Intima kann der Lipoproteidgehalt des Serums wieder zur Norm absinken, so daß man bei Arteriosklerotikern oft normale Lipoproteidwerte finden kann. Es ist deshalb unmöglich, aus dem Lipoproteidtitel des Serums die Diagnose auf Vorliegen oder Nichtvorhandensein von Arteriosklerose zu stellen.

4. Heparin als Bestandteil der Lipoproteidlipase ist ein Mittel zur Behebung der Anhäufung der Lipoproteide im Blut. Diese Eigenschaft macht Heparin für die Arteriosklerosetherapie wertvoll: Bei Störung der Permeabilität verhindert es den Eintritt der Lipoproteide in die Intima, indem es diese vorher im Blut abbaut; bei bereits erfolgter Einlagerung besteht die Möglichkeit einer Restitution, indem das Heparin auf dem Wege über die Lipoproteidlipase auch die Lipoproteide in den Plaques abzubauen vermag. – Auch bei Hyperlipoproteidämie von Nichtarteriosklerotikern dürfte Heparin indiziert sein.

Résumé

L'analyse des lipoprotéines sériques par la méthode de l'électrophorèse sur papier a permis les conclusions suivantes:

1. Les prescriptions classiques et habituelles de l'électrophorèse sur papier des lipoprotéines doivent être complétées de la façon suivante: il faut effectuer au minimum deux, voire trois déterminations parallèles sur chaque échantillon de sérum et ne retenir que les valeurs concordantes.

2. Une teneur élevée du sérum en lipoprotéines est l'expression d'un trouble de l'équilibre calorique provoqué par une alimentation trop abondante ou une utilisation insuffisante des calories alimentaires. Cette manifestation est répandue et on la rencontre aussi fréquemment chez les sujets «sains» (hyperlipoprotéinémie).

3. Une hyperlipoprotéinémie passagère ne suffit sans doute pas à provoquer l'artériosclérose. Lors de gonflement de la substance fondamentale des fibres élastiques de l'intima, les lipoprotéines à poids moléculaire élevé pénètrent vraisemblablement dans la tunique interne, d'où la formation d'athéromes et le début du processus artérioscléreux. Après les dommages provoqués dans l'intima, le taux sérique des lipoprotéines peut retourner à la normale, ce qui explique que l'on trouve souvent des valeurs physiologiques chez les artérioscléreux. Il n'est donc pas possible de conclure à la présence ou à l'absence d'artériosclérose sur la base du taux sérique des lipoprotéines.

4. L'héparine, en tant que fraction de la lipase lipoprotéique, est une substance permettant de combattre l'accumulation des lipoprotéines dans le sang. Cette propriété fait de l'héparine un médicament précieux dans le traitement de l'artériosclérose. En scindant les lipoprotéines dans le sang, l'héparine prévient la pénétration de celles-ci dans l'intima lorsque la substance fondamentale des fibres élastiques est gonflée. Dans les cas d'athérome constitué, il est possible que l'héparine puisse également scinder les lipoprotéines dans les plaques par la voie de la lipase lipoprotéique. L'héparine pourrait également être indiquée dans l'hyperlipoprotéinémie des non-artérioscléreux.

Riassunto

L'analisi delle lipoproteine del siero col metodo dell'elettroforesi su carta ha permesso di giungere alle seguenti conclusioni:

1. Le norme classiche ed usuali dell'elettroforesi su carta delle lipoproteine devono essere completate nel modo seguente: è necessario eseguire almeno due o tre determinazioni contemporanee su ciascun campione di siero e ritenere giusti solo i valori concordanti.

2. Un contenuto elevato in lipoproteine del siero è indice di una alterazione dell'equilibrio calorico provocato o da una alimentazione troppo abbondante o da una insufficiente utilizzazione delle calorie alimentari. Questa manifestazione è molto diffusa e la si ritrova anche assai spesso in soggetti sani (iperlipoproteinemia).

3. Una iperlipoproteinemia passeggera è senza dubbio insufficiente per provocare l'arteriosclerosi. Mentre la sostanza fondamentale delle

fibre elastiche dell'intima è gonfia, le lipoproteine a peso molecolare elevato penetrano probabilmente nella tunica interna donde la formazione di ateromi e l'inizio del processo arteriosclerotico. Dopo i danni provocati nell'intima, il tasso serico in lipoproteine può ritornare normale, ciò che spiega come spesso si possano trovare valori fisiologici negli arteriosclerotici. Non è dunque possibile concludere per l'assenza o la presenza di arteriosclerosi sulla base del tasso serico di lipoproteine.

4. L'eparina, quale frazione della lipasi lipoproteica, è una sostanza che permette di combattere l'accumulo delle lipoproteine nel sangue. Questa proprietà indica l'eparina come un medicamento prezioso per il trattamento dell'arteriosclerosi. Scindendo le lipoproteine nel sangue, l'eparina impedisce la penetrazione di esse nell'intima quando la sostanza fondamentale delle fibre elastiche è gonfiata. Nel caso che l'ateroma sia già installato, è possibile che l'eparina possa ugualmente scindere le lipoproteine nelle placche per mezzo della lipasi lipoproteica. L'eparina potrebbe anche essere indicata nella iperlipoproteinemia dei non arteriosclerotici.

Summary

Paper electrophoretic studies on serum lipoproteins led to the following conclusions:

1. The following rule must be added to those hitherto observed in paper electrophoresis of lipoproteins: at least two and preferably three parallel determinations should be carried out on each serum, and only results showing agreement between the separate figures should be taken into account.

2. High serum lipoprotein values are indicative of caloric disequilibrium, caused by over-rich diet or disordered utilization of calories. This is a widely observed phenomenon which is frequently encountered in "normal subjects" (hyperlipoproteinemia).

3. Temporary hyperlipoproteinemia alone does not lead to arteriosclerosis. When the intimal cement substance is swollen, however, the high molecular lipoproteins are able to penetrate into the intima forming atheromata and giving rise to arteriosclerosis. After the damage to the intima has occurred, the serum lipoproteins may return to normal so that normal lipoprotein levels are often found in arteriosclerotic patients. Diagnosis of the presence or absence of arteriosclerosis cannot, therefore, be based on the serum lipoprotein level.

4. Heparin, as a component of lipoprotein lipase, helps to break up the accumulation of lipoproteins in the blood. This property makes heparin valuable in the treatment of arteriosclerosis: when the cement

substance is swollen, it breaks up lipoproteins in the blood before they can enter the intima; when deposition has already taken place, there is the possibility that via lipoprotein lipase, heparin may be able to split up the lipoproteins in the plaques themselves. Heparin is also indicated in hyperlipoproteinemia in non-arteriosclerotics.

Die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften förderte diese Studien durch Ermöglichung der Anschaffung der zur Durchführung der Papierelektrophorese notwendigen Apparaturen. Die Herren Dr. *M. Kofler*, Dr. *K. Vogler* und *W. Oberhänkli*, Basel, unterstützten die Arbeiten durch Beratungen bei der Anfertigung und Auswertung der Papierelektrophoresestreifen usw., und Fräulein *Vreni Thurnherr* durch technische Assistenz.

Literatur

1. Arbeiten Gofman

Eine Zusammenstellung der 1949–1953 erschienenen Arbeiten von *Gofman* findet sich in unserer Publikation «Neuere Auffassungen über Ätiologie und Therapie der Atherosklerose, unter besonderer Berücksichtigung von Heparin», *Schweiz. med. Wschr.* **84**, 285 (1954). Seither sind noch erschienen:

Glazier, F. W., Tamplin, A. R., Strisower, B., DeLalla, O. F., Gofman, J. W., Dauber, T. R., und Phillips, E.: Human Serum Lipoprotein Concentrations. *J. Geront.* **9**, 395 (1954). – *Gofman, J. W., Rubin, L., McGinley, J. P., und Jones, H. B.*: Hyperlipoproteinemia. *Amer. J. Med.* **17**, 514 (1954). – *Tamplin, A. R., Strisower, B., DeLalla, O. F., Gofman, J. W., und Glazier, F. W.*: Lipoproteins, Aging, and Coronary Artery Disease. *J. Geront.* **9**, 404 (1954). – *DeLalla, O. F., und Gofman, J. W.*: Ultracentrifugal Analysis of Serum Lipoproteins. *Methods Biochem. Anal.* **1**, 459 (1954). – *Gofman, J. W., Strisower, B., DeLalla, O., und Glazier, F.*: Eine neue Auffassung über die Entstehung koronarer Herzerkrankungen. I. *Medizinische* **1955**, 572. – *Gofman, J. W., Strisower, B., DeLalla, O., und Glazier, F.*: Eine neue Auffassung über die Entstehung koronarer Herzerkrankungen. II. *Medizinische* **1955**, 639.

2. Arbeiten zur Methodik der Papierelektrophorese

Bender und Hobein: Gebrauchsanweisung für Elphor-H. – *Grassmann, W., und Hannig, K.*: Beiträge zur Methodik der papierelektrophoretischen Serumanalyse. *Klin. Wschr.* **32**, 838 (1954). – *Block, R. J., Durrum, E. L., Zweig, G., LeStrange, R., Wingerd, W. H., und Weiss, K. W.*: A Manual of Paper Chromatography and Paper Electrophoresis. New York 1955, S. 484. – *Lederer, M.*: An Introduction to Paper Electrophoresis and Related Methods. Amsterdam/Houston/London/New York 1955, S. 206. – *Wunderly, C.*: Die Papierelektrophorese. Methoden und Ergebnisse. Aarau 1954.

3. Papierelektrophorese der Serumlipoproteide

Blix, G., Tiselius, A., und Svensson, H.: Lipids and Polysaccharides in Electrophoretically Separated Blood Serum Proteins. *J. biol. Chem.* **137**, 485 (1941). – *Durrum, E. L., Paul, M. H., und Smith, E. R. B.*: Lipid Detection in Paper Electrophoresis. *Science* **116**, 428 (1952). – *Kunkel, H. G., und Slater, R. J.*: Lipoprotein Patterns of Serum Obtained by Zone Electrophoresis. *J. clin. Invest.* **31**, 677 (1952). – *Nikkilä, E.*: Distribution of Lipids in Serum Protein Fractions Separated by Electrophoresis in Filter Paper. *Ann. Med. exp. Biol. Fenn.* **30**, 331 (1952). – *Raynaud, R., D'Eshougues, R., Pasquet, P., und Cruick, S.*: L'électrophorèse dans l'athérosclérose. *Presse méd.* **1952**, 1215. – *Swahn, B.*: A Method for Localization and Determination of Serum Lipids After Electrophoretical Separation on Filter Paper. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **4**, 98

(1952). – *Swahn, B.*: A New Micromethod for the Determination of Total Lipids in Serum. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 4, 247 (1952). – *Uhry, P.*, und *Kaufmann, H.*: Les lipoprotéines du sérum sanguin dans l'artériosclérose. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* 1952, 752. – *Antonini, F. M.*, *Piva, G.*, *Salvini, L.*, und *Sordi, A.*: Lipoproteine ed eparina nel quadro umorale della chemiopatogenesi dell'aterosclerosi. *G. geront. (It.)* 1953, Suppl. 1, S. 95. – *Baudoin, A.*, *Lewin, J.*, und *Hillion, P.*: Electrophorèse sur papier des protéines du liquide céphalorachidien. Etude des lipoprotéines. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 147, 1036 (1953). – *Benhamou, E.*, *Amouch, P.*, und *Chemla, E.*: La valeur sémiologique de la globuline α_2 . Son intérêt pratique. *Presse méd.* 1953, 1725. – *Fasoli, A.*: Electrophoresis of Serum Lipoproteins on Filter-Paper. *Acta med. scand.* 145, 233 (1953). – *Lewis, L. A.*, und *Page, I. H.*: Electrophoretic and Ultracentrifugal Analysis of Serum Lipoproteins of Normal, Nephrotic and Hypertensive Persons. *Circulation (N.Y.)* 7, 707 (1953). – *Loeffler, W.*, und *Wunderly, C.*: The Staining of Proteins and Lipoids After Electrophoresis on Filter Paper. *J. clin. Path.* 6, 282 (1953). – *Meneghini, C. L.*, *Levi, L.*, und *Pozzo, G.*: Ricerche sul metabolismo lipo-proteico nella psoriasi. IV. Ricerche sulle lipo-proteine seriche con il metodo dell'elettroforesi su carta. *G. ital. Derm. Sif.* 94, 326 (1953). – *Raynaud, R.*, *D'Eshougues, J. R.*, *Pasquet, P.*, und *Di Giovanni, S.*: Technique d'étude des lipoprotéines sériques au moyen de l'électrophorèse sur papier. *Ann. Biol. clin.* 11, 377 (1953). – *Raynaud, R.*, *D'Eshougues, J. R.*, *Pasquet, P.*, und *Di Giovanni, S.*: Etude des lipoprotéines par l'électrophorèse sur papier dans l'athérosclérose. *Presse méd.* 1953, 638. – *Raynaud, R.*, *D'Eshougues, J. R.*, *Pasquet, P.*, und *Di Giovanni, S.*: Etude des lipoprotéines par l'électrophorèse sur papier dans l'athérosclérose. (Premiers résultats). *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* 69, 394 (1953). – *Schmid, J.*, *Enzinger, J.*, *Herbst, F.*, und *Warum, F.*: Die Serumlipoide bei der primär chronischen Polyarthrit. *Wien. klin. Wschr.* 1953, 557. – *Soulier, J. P.*, und *Alagille, D.*: Etude des lipoprotéines dans l'athérosclérose humaine et expérimentale, par l'électrophorèse et les réactions non spécifiques des protéines. Effet de l'héparine. *Sem. Hôp. Paris* 29, 3171 (1953). – *Swahn, B.*: Studies on Blood Lipids. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 5, Suppl. 9, S. 114 (1953). – *Wunderly, C.*: Die Papierelektrophorese. Methoden und Ergebnisse. *Chimia (Schweiz)* 7, 145 (1953). – *Bauer, H.*: Papierelektrophoretische Darstellung der proteingebundenen Kohlenhydrate und Lipoide des Liquors. *Klin. Wschr.* 32, 612 (1954). – *Biserte, G.*, und *Guerrin, F.*: Etude électrophorétique des protéines et des complexes gluco- et lipoprotéiques du sérum des gastrectomisés. *Arch. Mal. Appar. dig.* 43, 876 (1954). – *Bossak, E. T.*, *Wang, C.-I.*, und *Adlersberg, D.*: Lipoprotein Profiles in Normal and Pathologic States: Comparative Paper-Electrophoretic Studies in Man and Other Mammals. *Circulation (N.Y.)* 10, 602 (1954). – *Dangerfield, W. G.*, und *Smith, E. B.*: Paper Electrophoresis of Lipids and Lipoproteins of Human Sera. *Biochem. J.* 58, xiii (1954). – *Fasoli, A.*, *Magid, E. B.*, *Glassman, M. D.*, und *Foa, P. P.*: Serum Lipoproteins in Experimental Diabetes. I. Serum Lipoprotein Pattern of Normal and Depancreatized Dogs. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 85, 609 (1954). – *Gross, P.*, und *Weicker, H.*: Die Bedeutung des Lipoidelektrophoresediagrammes. *Klin. Wschr.* 32, 509 (1954). – *Herbst, F. S. M.*, und *Hurley, N. A.*: Effects of Heparin on Alimentary Hyperlipemia. An Electrophoretic Study. *J. clin. Invest.* 33, 907 (1954). – *Kaufmann, H.*: Recherches concernant l'action de l'héparine sur les lipides. Vortrag vor der 1. Internationalen Tagung über Thrombose und Embolie, Basel 1954; in: *Thrombose und Embolie*, Basel 1955, S. 1062. – *Kroetz, C.*, und *Fischer, F. W.*: Zur Blutchemie der akuten fortschreitenden Arteriosklerose. Elektrophoretische Lipoproteinbestimmungen bei Atheromatose und Atherosklerose. *Dtsch. med. Wschr.* 79, 653 (1954). – *De Martiis, M.*, und *Ricci, G.*: Un metodo per lo studio delle lipoproteine mediante elettroforesi su carta. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* 30, 1343 (1954). – *Nys, A.*: L'étude combinée des protéines et des lipoprotéines sériques par électrophorèse sur papier, en particulier dans les syndromes hépatiques, néphrotiques et dans l'athérosclérose. *Rev. belge Path.* 23, 329 (1954). – *Ou, H.*, und *Roth, E.*: Fettfärbung der Serumlipoproteide am Filtrierpapier. *Klin. Wschr.* 32, 1099 (1954). – *Rosenberg, I. N.*,

Young, E., und Proger, S.: Serum Lipoproteins of Normal and Atherosclerotic Persons Studied by Paper Electrophoresis. Amer. J. Med. **16**, 818 (1954). – Vullo, C., Careddu, P.: Influenza dell'eparina su alcune prove di labilità colloidale e sul tracciato elettroforetico su carta. Studi Sassaressi (It.) **1954**, 17. – Wunderly, C., und Piller, S.: Die Färbung der im Blutserum enthaltenen Proteine, Lipide und Kohlenhydrate nach Papier-Elektrophorese. Eine chemische Trias. Klin. Wschr. **32**, 425 (1954). – Adlersberg, D., Bossak, E. T., Sher, I. H., und Sobotka, H.: Electrophoresis and Monomolecular Layer Studies with Serum Lipoproteins. Clin. Chem. (USA) **1**, 18 (1955). – Bansi, H.-W., Gronow, R. T., und Redetzki, H.: Über den klinischen Wert der Lipoid-elektrophorese, ihre Beziehung zu den Serumlipoiden und ihre Beeinflussung durch orale Fettbelastung. Klin. Wschr. **33**, 101 (1955). – Barbaud, R.: Etude électrophorétique des lipoprotéines sériques chez l'athéroscléreux. Presse méd. **63**, 138 (1955). – Comfort, A.: Effect of Large Doses of Heparin, and of Heparin Clearing-Factor, on Lipoprotein Migration in the Rabbit. J. Physiol. (Lond.) **127**, 225 (1955). – Dangerfield, W. G., und Smith, E. B.: Electrophoretic Examination of the Effect of Heparin on Serum Lipoproteins. Biochem. J. **59**, vi (1955). – Eggstein, M., und Hundeshagen, H.: Beitrag zur Methode der Papierelektrophorese. Klin. Wschr. **33**, 14 (1955). – Franken, F. H., und Klein, E.: Die Bedeutung des papierelektrophoretischen Lipidogrammes für die Beurteilung von Leberkrankheiten. Dtsch. med. Wschr. **80**, 1074 (1955). – Gottfried, S. P., Pope, R. H., Friedman, N. H., Akerson, I. B., und DiMauro, S.: Lipoprotein Studies in Atherosclerotic and Lipemic Individuals by Means of Paper Electrophoresis. Amer. J. med. Sci. **229**, 34 (1955). – Kuo, P. T., Joyne, C. R. jr., und Reinhold, J. G.: Effects of Fat Ingestion and Heparin Administration on Serum Lipids of Normal, Hypercholesterolemic and Hyperlipemic Subjects. Circulation (N.Y.) **12**, 492 (1955). – McDonald, H. J., und Bermes, E. W. jr.: A New Procedure for Staining Lipoproteins in Ionographic Separations. Biochim. biophys. Acta **17**, 290 (1955). – Sachs, B. A., und Cady, P.: The Effect of Heparin on Serum Lipoproteins of Normal and Atherosclerotic Subjects. Circulation (N.Y.) **12**, 503 (1955). – Thurnherr, A., und Niederberger, W.: Zur Heparintherapie der Atherosklerose. Vortrag vor der 1. Internationalen Tagung über Thrombose und Embolie, Basel 1954; in: Thrombose und Embolie, Basel 1955, S. 1135. – Wunderly, C.: Neue Meßmöglichkeiten mittels Papierelektrophorese. Arzneimittel-Forsch. (Dtschl.) **5**, 103 (1955).

4. Lipoproteiderhöhung als Ausdruck einer Kalorienverwertungsstörung

Mann, G. V.: The Interpretation of Serum Lipoprotein Measurements. Bull. New Engl. med. Cent. **16**, 152 (1954). – Mann, G. V.: Lack of Effect of a High Fat Intake on Serum Lipid Levels. J. Nutr. **3**, 230 (1955). – Mann, G. V.: Importance of Caloric Disposition in Cholesterol and Lipoprotein Metabolism of Human Subjects. Fed. Proc. **14**, 442 (1955). – Mann, G. V., Munoz, J. A., und Scrimshaw, N. S.: The Serum Lipoprotein and Cholesterol Concentrations of Central and North Americans with Different Dietary Habits. Amer. J. Med. **19**, 25 (1955). – Mann, G. V., Teel, K., Hayes, O., McNally, A., und Bruno, D.: Exercise in the Disposition of Dietary Calories. Regulation of Serum Lipoprotein and Cholesterol Levels in Human Subjects. New Engl. J. Med. **253**, 349 (1955).

5. Lipoproteidlipase

Korn, E. D.: Studies on Clearing Factor, a Lipoprotein Lipase. Circulation (N.Y.) **10**, 591 (1954). – Korn, E. D.: Clearing Factor, a Heparin-Activated Lipoprotein Lipase. I. Isolation and Characterization of the Enzyme from Normal Rat Heart. J. biol. Chem. **215**, 1 (1955). – Korn, E. D.: Clearing Factor, a Heparin-Activated Lipoprotein Lipase. II. Substrate Specificity and Activation of Coconut Oil. J. biol. Chem. **215**, 15 (1955). – Korn, E. D., und Quigley, T. W. jr.: Studies on Lipoprotein Lipase of Rat Heart and Adipose Tissue. Biochim. biophys. Acta **18**, 143 (1955).

6. Heparinwirkung auf Serumlipoproteide

Graham, D. M., Lyon, T. P., Gofman, J. W., Jones, H. B., Yankley, A., Simonton, J., und White, S.: Blood Lipids and Human Atherosclerosis. II. The Influence of Heparin Upon Lipoprotein Metabolism. *Circulation (N.Y.)* **4**, 666 (1951). – Jones, H. B., Gofman, J. W., Lindgren, F. T., Lyon, T. P., Graham, D. M., Strisower, B., und Nichols, A. V.: Lipoproteins in Atherosclerosis. *Amer. J. Med.* **11**, 358 (1951). – Anfinsen, C. B., Boyle, E., und Brown, R. K.: The Role of Heparin in Lipoprotein Metabolism. *Science* **115**, 583 (1952). – Nikkilä, E. A.: The Effect of Heparin on Serum Lipoproteins. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **3**, 369 (1952). – Rosenberg, I. N.: Serum Lipids Studied by Electrophoresis on Paper. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **80**, 751 (1952). – Bolinger, R. E., Grady, H. J., und Slinker, B. J.: The Effect of Injected Heparin on the Electrophoresis of the Lipoproteins in Patients with Hypercholesterolemia. *J. Lab. clin. Med.* **42**, 786 (1953). – Lever, W. F., Smith, P. A. J., und Hurley, N. A.: Effects of Intravenous Heparin on the Plasma Lipoproteins in Primary Hypercholesteremic Xanthomatosis and Idiopathic Hyperlipemia. *Science* **118**, 653 (1953). – Nikkilä, E.: Studies on the Lipid-Protein Relationships in Normal and Pathological Sera and the Effect of Heparin on Serum Lipoproteins. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **5**, Suppl. 8, S. 101 (1953). – Shore, B., Nichols, A. V., und Freeman, N. K.: Evidence for Lipolytic Action by Human Plasma Obtained After Intravenous Administration of Heparin. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **83**, 216 (1953). – Bolinger, R. E., Grady, H. J., und Slinker, B. J.: The Effect of Injected Heparin on the Electrophoresis of the Lipoproteins in Patients with Hypercholesterolemia. *Amer. J. med. Sci.* **227**, 193 (1954). – Bragdon, J. H., und Havel, R. J.: In vivo Effect of Anti-Heparin Agents on Serum Lipids and Lipoproteins. *Amer. J. Physiol.* **177**, 128 (1954). – Capone, M., Marinoni, G., Piccardo, M. G., und Rossi-Espagnet, A.: Considerazioni sulla terapia eparinica dell'arterosclerosi: Variazioni elettroforetiche delle lipoproteine sieriche. *Clin. terap. (It.)* **6**, 54 (1954). – Comfort, A.: The Effect of Plasma β -Lipoprotein Concentration on the Action of Injected Heparin in the Rabbit. *Biochem. J.* **50**, ix-x (1954). – Engelberg, H.: Correlation of Plasma Heparin Levels and Serum Low Density Lipoproteins. *Circulation (N.Y.)* **10**, 604 (1954). – Fasoli, A., Glassman, M. D., Magid, E. B., und Foà, P. P.: Serum Lipoproteins in Experimental Diabetes. II. Action of Heparin in vivo on Lipoproteins of Depancreatized Dogs. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **86**, 298 (1954). – Grossman, M. I.: The Quantitative Measurement of Heparin-Induced Lipemia Clearing Activity of Plasma. *J. Lab. clin. Med.* **43**, 445 (1954). – Herbst, F. S. M., und Hurley, N. A.: Effects of Heparin on Alimentary Hyperlipemia. An Electrophoretic Study. *J. clin. Invest.* **33**, 907 (1954). – Inderbitzin, T.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der antilipämischen Wirkung von Heparin. *Schweiz. med. Wschr.* **84**, 1150 (1954). – Klein, E., und Franken, F. H.: Das elektrophoretische Lipoproteinspektrum des Serums nach Heparineinwirkung und bei Leberkrankheiten. *Dtsch. med. Wschr.* **80**, 44 (1954). – Lever, W. F., Smith, P. A. J., und Hurley, N. A.: Idiopathic Hyperlipemia and Primary Hypercholesteremic Xanthomatosis. III. Effects of Intravenously Administered Heparin on the Plasma Proteins and Lipids. *J. invest. Derm.* **22**, 71 (1954). – Levy, S. W., und Swank, R. L.: The Effects of in vivo Heparin on Plasma Esterase Activity and Lipaemia Clearing. *J. Physiol. (Lond.)* **123**, 301 (1954). – Milch, L. J., Redmond, R. F., Calhoun, W. W., Cardiovascular Research Group: Blood Lipoproteins in Traumatic Injury. *J. Lab. clin. Med.* **43**, 603 (1954). – Moses, C., und Rhodes, G. L.: The Effect of Heparin on Cholesterol Partition, Lipoproteins and Atherosclerosis in Experimental Hypercholesterolemia. *Angiology* **5**, 429 (1954). – Nichols, A. V., Rubin, L., und Lindgren, F. T.: Interaction of Heparin Active Factor and Egg-Yolk Lipoprotein. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **85**, 352 (1954). – Nikkilä, E., und Gräsbeck, R.: Heparin in Lipoid Nephrosis. Observations of the Effects on Edema, Proteinuria, Serum Proteins, Lipids and Lipoproteins. *Acta med. scand.* **150**, 39 (1954). – Nikkilä, E., und Hahti, E.: On the Mechanism of the Heparin-Induced Lipemia Clearing Reaction. *Acta chem. scand.* **8**, 363 (1954). – Raynaud, R., D'Eshougues, J. R., und Pasquet, P.: Recherches sur le méta-

bolisme sanguin des lipides au moyen de l'électrophorèse sur papier. Sem. Hôp. Paris **30**, 4061 (1954). – *Rosemann, R. H.*, und *Friedman, M.*: Effect of Acute and Chronic Administration of Heparin on Plasma Lipids in Idiopathic Hyperlipemia. Fed. Proc. **13**, 121 (1954). – *Waldow, A.*, *Chapman, J. E.*, und *Evans, J. M.*: Fat Tolerance in Subjects with Atherosclerosis: Heparin Effects Upon Lipemia, Lipoproteins, and Gamma Globulin. Amer. Heart J. **47**, 568 (1954). – *Dangerfield, W. G.*, und *Smith, E.*: Electrophoretic Examination of the Effect of Heparin on Serum Lipoproteins. Biochem. J. **59**, vi (1955). – *Gibert-Queraltó, J.*, *Balaguer-Vintro, I.*, und *Grau-Codina, L.*: Le lipidogramme de l'athérosclérose et ses modifications par l'héparine. Vortrag anlässlich der 1. Internationalen Tagung über Thrombose und Embolie, Basel 1954; in: Thrombose und Embolie, Basel 1955, S. 1080. – *Gofman, J. W.*: The Metabolism and Physical Chemistry of Lipoproteins, with Especial Reference to the Role of Heparin in Lipoprotein Metabolism. Vortrag anlässlich der 1. Internationalen Tagung über Thrombose und Embolie, Basel 1954; in: Thrombose und Embolie, Basel 1955, S. 1053. – *Gofman, J. W.*: The Nature of Coronary Artery Disease, with Reference to the Possible Role of Heparin in the Therapy of Arteriosclerosis and Hypertension. Vortrag anlässlich der 1. Internationalen Tagung über Thrombose und Embolie, Basel 1954; in: Thrombose und Embolie, Basel 1955, S. 1072. – *Herbst, F. S.*, *Lever, W. F.*, und *Hurley, N. A.*: Studies of the Serum Proteins and Lipoproteins by Moving Boundry Electrophoresis and Paper Electrophoresis Before and After Administration of Heparin. J. invest. Derm. **24**, 507 (1955). – *Herbst, F. S.*, *Lever, W. F.*, *Lyons, M. E.*, und *Hurley, N. A.*: Effects of Heparin on the Lipoproteins in Hyperlipemia. J. clin. Invest. **34**, 581 (1955). – *Inderbitzin, T.*: Experimente zum Fettstoffwechsel. Seine Beeinflussbarkeit durch Heparin und andere hochmolekulare Substanzen. Schweiz. med. Wschr. **85**, 675 (1955). – *Kaufmann, H.*: Recherches concernant l'action de l'héparine sur les lipides. Vortrag anlässlich der 1. Internationalen Tagung über Thrombose und Embolie, Basel 1954; in: Thrombose und Embolie, Basel 1955, S. 1062. – *Lever, W. F.*, *Herbst, F. S. M.*, und *Lyons, M. E.*: Idiopathic Hyperlipemia and Primary Hypercholesteremic Xanthomatosis. V. Analysis of Serum Lipoproteins by Means of Ultracentrifuge Before and After Administration of Heparin. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **71**, 158 (1955). – *Moise, R.*, *Metais, P.*, *Barraud, R.*, und *Bauer*: Lipoprotéines sériques et héparine; étude électrophorétique quantitative. Strasbourg méd. **116**, 330 (1955). – *Raynaud, R.*, *D'Eshougues, J. R. D.*, und *Pasquet, P.*: Le fractionnement électrophorétique des lipoprotéines sériques chez le sujet normal à jeun et en période d'hyperlipémie postprandiale. Action de l'héparine. J. Méd. Lyon **36**, 39 (1955). – *Rinzler, S. H.*: Effect of Prolonged Heparin Administration on the Serum Lipoproteins. Vortrag anlässlich der 1. Internationalen Tagung über Thrombose und Embolie, Basel 1954; in: Thrombose und Embolie, Basel 1955, S. 1066.

7. Arteriosklerose und Gefäßfaktor

Aschoff, L.: Arteriosklerose. Beih. Med. Klin. **10**, 1 (1914). – *Gross, J.*: The Structure of Elastic Tissue as Studied with the Electron Microscope. J. exp. Med. **89**, 699 (1949). – *Rinehart, J. F.*: Observations on the Histogenesis and Pathogenesis of Arteriosclerosis, with Notes on Experimental Arteriosclerosis of Pyridoxine Deficiency. In: *Asboe-Hansen, G.*: Connective Tissue in Health and Disease. Kopenhagen 1954, S. 239. – *Schwarz, W.*, und *Dettmer, N.*: Elektronenmikroskopische Untersuchungen des elastischen Gewebes in der Media der menschlichen Aorta. Virchows Arch. path. Anat. **323**, 243 (1953). – *Schwarz, W.*: Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Altersveränderungen in der Media der menschlichen Aorta. Virchows Arch. path. Anat. **324**, 612 (1954). – Wissenschaftlicher Dienst Roche: Arteriosklerose, Heparin und Vitamine A, B₆, C und E, unter besonderer Berücksichtigung der Arbeiten von *J. W. Gofman* (1949–1954) und von *J. F. Rinehart* (1948–1952) über die Ätiologie der Arteriosklerose. Vitamine (Basel) **1954**, Nr. 4/5, S. 65.

Diskussion

A. Vannotti (Lausanne): A la Clinique Médicale de Lausanne, nous avons étudié systématiquement, avec *Gervasoni*, le taux des lipides totaux de la cholestérine, des lipoprotéines et des phospho-lipides dans une centaine de cas d'artériosclérose. Nous pouvons confirmer les constatations de *Thurnherr*, à savoir que les β -lipoprotéines ne sont pas toujours et constamment augmentées dans les états d'artériosclérose. Par contre, un traitement à l'héparine provoque une baisse des β -lipoprotéines, comme l'a décrit *Gofman*.

Enfin, il est intéressant de signaler que le traitement à la vitamine E et le traitement à la vitamine E + A pendant six semaines provoquent une nette augmentation des lipides totaux, du cholestérol total et des phospho-lipides, augmentation qui est en partie statistiquement assurée.

Il semble bien que si, d'une part, l'héparine a une action sur le complexe chylomicron + β -lipoprotéines, les deux vitamines liposolubles E + A participant au métabolisme intermédiaire des lipides, agissent, d'autre part, sur la fixation de ces derniers dans les tissus en provoquant une augmentation des lipides circulants.

E. Berthoud (Genève): A la Policlinique de Médecine de Genève (Prof. *Eric Martin*), nous poursuivons, avec le Dr *Scheidegger*, depuis 3 ans, l'étude des perturbations lipoprotidiques dans différentes affections, avec la méthode de l'électrophorèse sur papier. Nous avons examiné le sérum d'un grand nombre de sujets atteints d'artériosclérose, manifestée par l'induration des artères périphériques, l'aspect radiologique de l'aorte, l'image ophtalmoscopique de la rétine, etc.; nous avons été frappés d'y trouver autant de lipidogrammes normaux que de lipidogrammes pathologiques, dans le sens d'une augmentation de la fraction β des lipoprotéines. Cependant, en étudiant l'évolution clinique de ces artérioscléreux, nous avons noté que la quasi totalité des lipidogrammes pathologiques concernait des sujets présentant des complications vasculaires au niveau du cœur (infarctus, angor pectoris), des membres inférieurs (claudication intermittente) ou du cerveau (hémiplégie). En revanche, les lipidogrammes normaux provenaient de sujets artérioscléreux exempts de telles complications. Cette constatation peut être interprétée de deux façons opposées: a) les troubles humoraux sont secondaires à la thrombose vasculaire; ils sont dus à la désintégration tissulaire qu'elle entraîne ou à l'hypercoagulabilité dont elle s'accompagne. b) La thrombose est la conséquence de perturbations lipidiques primitives; n'a-t-on pas en effet déclenché des crises d'angine de poitrine par une hyperlipémie artificiellement provoquée? Le lipidogramme permettrait alors de déceler une menace de thrombose vasculaire.

Quoi qu'il en soit, nous estimons, en accord avec M. *Thurnherr* et avec M. *Vannotti*, qu'il n'existe pas de trouble lipido-protidique caractéristique de l'artériosclérose. Il faut remarquer que la plupart des auteurs qui ont prétendu le contraire, ont choisi comme critère d'artériosclérose la présence de complications vasculaires telles qu'infarctus du myocarde ou artérite des membres inférieurs.

En ce qui concerne la thérapeutique des perturbations lipidiques, nos investigations ont porté sur trois agents:

1. L'héparine en injections i.v. s'est avérée capable d'abaisser le taux de la cholestérolémie, de réduire la quantité des β -lipoprotéines, à la condition d'être utilisée à doses élevées; les injections de 25 mg d'héparine 3 fois par semaine sont nettement insuffisantes; les injections trihebdomadaires de 100 mg ont entraîné les modifications désirées dans la majorité des cas, mais parfois il a fallu recourir aux injections quotidiennes de 100 mg d'héparine.

2. L'administration perlinguale d'héparine associée à des facteurs lipotropes, sous forme de *Cénapsyl*, à raison de 6 doses par jour, n'a entraîné aucune modification appréciable de la cholestérolémie et du lipidogramme.

3. L'ingestion d'acide phényl-éthyl-acétique, proposé par *Cottet* et introduit dans le commerce sous le nom d'*Hypostérol*, ne nous a pas permis d'obtenir une baisse du cholestérol sanguin; rarement elle a amené une réduction modérée des β -lipoprotéines.

J. L. Nicod (Lausanne): Si les lipoprotéines sont aujourd'hui au premier plan dans l'étude de l'artériosclérose, il n'est pas encore certain qu'elles jouent le rôle causal qu'on leur a attribué. Il ne faut pas oublier que chez l'homme leur dosage s'effectue en général chez des individus atteints déjà d'une artériosclérose – qui était particulièrement forte dans les cas de M. *Thurnherr*. On peut tout aussi bien penser que l'artériosclérose débute par une modification tissulaire, c'est-à-dire, de la qualité du collagène (démasquage des fibrilles argentaffines par exemple) qui entraîne secondairement la fixation de lipides et de lipoprotéines dans l'intima avec finalement des troubles trophiques allant jusqu'à la nécrose. Cette conception permet de comprendre la réversibilité des lésions de début. Par ailleurs, l'importance causale ou pathogénique des lipoprotéines est en quelque sorte contrebalancée par les données statistiques, qui montrent que dans 40% des cas environ l'augmentation des lipides ou des lipoprotéines est inexistante ou insignifiante.

F. Roulet (Basel): Les remarques de M. *Nicod* me paraissent très justifiées. La lésion tissulaire est certainement plus importante, en matière d'artériosclérose, que des modifications dans la constitution du plasma. On pourrait se représenter que la diminution des lipoprotéines puisse s'expliquer de la façon suivante: lorsque se produit dans la paroi vasculaire un démasquage des fibres collagènes, intervient une accumulation de liquides, où se déposeront aisément les lipoprotéines. Ceci n'est qu'une hypothèse, mais j'estime que c'est là le centre du problème pathogénique.