

AUS DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK ZU KIEL
DIREKTOR: PROF. DR. ALFRED SCHITTENHELM

**ÜBER STÖRUNGEN DER FETT- UND
CHOLESTERINRESORPTION
UND DAS SCHICKSAL DES
CHOLESTERINS IM DARMKANAL BEI
KRANKEN MIT LEBERCIRRHOSE**

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

CHRISTIAN-ALBRECHT-UNIVERSITÄT

ZU KIEL

VORGELEGT VON

WOLFGANG WINTERSEEL

AUS TRIER (MOSEL)

SONDERDRUCK AUS
„ZEITSCHRIFT FÜR DIE GESAMTE EXPERIMENTELLE MEDIZIN“
BD. 66, HEFT 3/4.

SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH 1929

AUS DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK ZU KIEL
DIREKTOR: PROF. DR. ALFRED SCHITTENHELM

**ÜBER STÖRUNGEN DER FETT- UND
CHOLESTERINRESORPTION
UND DAS SCHICKSAL DES
CHOLESTERINS IM DARMKANAL BEI
KRANKEN MIT LEBERCIRRHOSE**

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

CHRISTIAN-ALBRECHT-UNIVERSITÄT

ZU KIEL

VORGELEGT VON

WOLFGANG WINTERSEEL

AUS TRIER (MOSEL)

SONDERDRUCK AUS
„ZEITSCHRIFT FÜR DIE GESAMTE EXPERIMENTELLE MEDIZIN“
BD. 66, HEFT 3/4.

SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH 1929

ISBN 978-3-662-39136-5
DOI 10.1007/978-3-662-40119-4

ISBN 978-3-662-40119-4 (eBook)

MEINEN ELTERN GEWIDMET

Die Frage nach der Cholesterinresorption und -ausscheidung beim Menschen hat neuerdings erheblich an Interesse gewonnen. Während bis vor kurzem die Leber als einziges Ausscheidungsorgan (mit Ausnahme der Haut und ihrer Anhangsgebilde, Brustdrüse des Weibes) angesehen wurde, ist neuerdings durch die Arbeiten von *Sperry*, *Beumer* und *Hepner* die ganze Frage in ein neues Licht gerückt worden. *Sperry* hat auf Grund colorimetrischer Stuhluntersuchungen die Meinung vertreten, daß wesentliche Mengen des Cholesterins nicht durch die Leber, sondern durch den Dickdarm ausgeschieden würden. *Beumer* und *Hepner* haben durch systematische Untersuchungen des Darminhaltes beim Hunde für diese Auffassung weitere Stützen beigebracht.

Die Frage nach dem Schicksal des Cholesterins im menschlichen Körper schien am ersten dadurch beantwortet werden zu können, daß das Cholesterin einerseits auf seinem Wege durch den Körper beim gesunden Menschen, andererseits bei solchen mit notorisch gestörter Fettresorption verfolgt wurde. Durch die Arbeiten von *Bürger und Habs* war sichergestellt, daß speziell bei Kranken mit Lebercirrhose die Fett- und Cholesterinresorption weitgehend darniederliegt. *Die hier zu erörternde Frage geht dahin, ob das Cholesterin, das nach seiner Resorption den Körper des Menschen passiert hat, bezüglich seiner Umwandlung in Koprosterin ein anderes Schicksal erleidet, als das Cholesterin, das den Darmkanal unresorbiert durchwandert.*

Wegen der einander sehr widerstreitenden Anschauungen über die Cholesterinresorption bei gesunden und kranken Menschen, wurden in der gleich noch zu schildernden Weise die Schwankungen des Blutcholesteringehaltes nach alimentärer Cholesterinbelastung beim gesunden Menschen und bei Lebercirrhotikern einer erneuten Prüfung unterzogen.

Die Technik der Untersuchung war folgende: Nachdem der Patient in einer nicht weiter berücksichtigten dreitägigen Periode auf eine bestimmte, genau registrierte Kost eingestellt ist, wird der Stuhl von jeweils 3 Tagen — mit Carmin abgegrenzt — gesammelt, auf dem Wasserbade unter Zuhilfenahme von Alkohol getrocknet und im Trockenschrank bei 60°C nachgetrocknet. Am Morgen des 4. Tages bekommt der Patient, nachdem ihm zunächst nüchtern Blut für 20 ccm Serum entnommen, 5 g in Olivenöl gelöstes Cholesterin, das durch eine Zugabe weniger Tropfen Pfefferminzöl schmackhafter gemacht wird. 4, 8 und 24 Stunden nach dem Cholesterinprobefrühstück sind dem Patienten weiter 50 ccm Blut entnommen. Zur quantitativen Bestimmung der Sterine im Serum, wie im Stuhl ist die *Windavssche* Digitoninmethode verwandt worden.

Nachfolgend bringen wir zunächst die bei den Stoffwechselgesunden gefundenen 4 Normalwerte für das Serumcholesterin, vor und nach der Einnahme von 5 g Cholesterin in 100 g Öl.

1. Max Wortmann, 38 Jahre, Ulcus duodeni. Am 16. 7. 28 5 g Cholesterin in 100 g Olivenöl.

Serumwerte.

	Aussehen	Cholesterin			
		gesamt ‰	frei ‰	aus Estern ‰	verestert %
Nüchtern	klar	1,07	0,50	0,57	55
Nach 4 Stunden . .	stark trübe	1,53	0,68	0,90	56
„ 8 „	trübe	1,42	0,60	0,82	57
„ 24 „	klar	1,10	0,52	0,58	52

2. Emilie Bornholdt, 23 Jahre, Polyarthrits acuta, alte Aorteninsuffizienz. Am 18. 7. 28 5 g Cholesterin in 100 g Öl.

Serumwerte.

	Aussehen	Cholesterin			
		gesamt ‰	frei ‰	aus Estern ‰	verestert %
Nüchtern	klar	1,23	0,35	0,80	65
Nach 4 Stunden . .	sehr trübe	1,95	0,49	0,46	74
„ 8 „	trübe	1,54	0,41	1,133	73
„ 24 „	klar	1,15	0,29	0,86	74

3. Richard Stoll, 33 Jahre, chronische Nasennebenhöhlenentzündung. Am 6. 10. 28 5 g Cholesterin in 100 g Olivenöl.

Serumwerte.

	Aussehen	Cholesterin			
		gesamt ‰	frei ‰	aus Estern ‰	verestert %
Nüchtern	klar	1,25	0,26	0,99	78
Nach 4 Stunden . .	trübe	2,17	0,84	1,33	64
„ 8 „	trübe	1,51	0,43	1,28	85
„ 24 „	klar	1,32	0,27	1,11	84

4. Ella Köhn, 41 Jahre, Lues cerebrospinalis. Am 7. 10. 28 5 g Cholesterin in 100 g Olivenöl.

Serumwerte.

	Aussehen	Cholesterin			
		gesamt ‰	frei ‰	aus Estern ‰	verestert %
Nüchtern	klar	1,05	0,20	0,85	81
Nach 4 Stunden . .	sehr trübe	1,97	0,45	1,52	77
„ 8 „	trübe	1,56	0,30	1,26	81
„ 24 „	klar	1,12	0,21	0,91	81

Es ist also durch die hier vorgenommenen Untersuchungen bei Normalen, die die Physiologen längst geläufige Tatsache der alimentären Lipämie auch nach Belastung mit 100 g Olivenöl durchaus gesichert. *Ebenso ist sicher, daß — entsprechende Lösungsbedingungen vorausgesetzt — auch das Cholesterin leicht durch den menschlichen Darm in das Blut aufgenommen wird, was sich durch eine Vermehrung des Cholesterinspiegels im Serum um fast 100% dokumentiert. Die Tatsache der alimentären Hyperlipämie und Hypercholesterinämie beim gesunden Menschen steht demnach fest.* Wenn Elmer und Scheps dies bestreiten, stellen sie sich damit in Gegensatz zu allen physiologischen Beobachtungen über das Schicksal des im Darmkanal resorbierten Fettes.

Ausbleiben der physiologischen alimentären Hypercholesterinämie bei Lebercirrhose.

Im Gegensatz zu den Befunden bei Normalen finden wir bei Kranken mit Lebercirrhose in Bestätigung der Arbeiten von Bürger und Habs eine mehr oder weniger schwere Störung der Fett- und Cholesterinresorption. Wir geben dafür folgende Beispiele:

1. Heinrich Otto, 25 Jahre, Lebercirrhose mit Ikterus. 1923 vorübergehend Ikterus, 1924 Milzexstirpation wegen Verdacht auf hämolytischen Ikterus. Leber vergrößert, derb, cirrhotisch. Probeexcision: Typische Cirrhose. 1925 Adhäsionsbeschwerden, seitdem leicht Gelbsucht.

Gewicht 70 kg. Temperatur 37°. Mäßiger Ikterus. Leber derb, 2 Querfinger unter dem Rippenbogen. Kein Ascites. Bilirubin im Serum 2,72 mg-%. Hämolyse bei 0,45% Kochsalzlösung. Urin: Bilirubin +, Urobilin Ø, Urobilinogen vermehrt. Stuhl: geformt, gefärbt. Fett mikroskopisch Ø. Nach 40 g Galaktose 3 g Ausscheidung, nach 100 g Lävulose keine Ausscheidung.

Am 22. 6. 28 5 g Cholesterin in 100 g Olivenöl.

Serumwerte.

	Aussehen	Cholesterin			
		gesamt ‰	frei ‰	aus Estern ‰	verestert %
Nüchtern	klar	2,00	0,77	1,23	61
Nach 4 Stunden . .	klar	2,09	0,74	1,35	64
„ 8 „	klar	2,06	0,88	1,18	57
„ 24 „	klar	2,04	0,75	1,29	63

2. Heinrich Dahmke, 39 Jahre. Lebercirrhose mit Ascites. Gewicht 57 kg. Temperatur 37°. Abdomen leicht aufgetrieben. Leber nicht mit Sicherheit abzugrenzen. 9 Liter Ascites. Wa.R. +, Bilirubin im Serum 0,35 mg-%, Urin: Urobilin Ø, Urobilinogen wenig vermehrt. Stuhl: geformt, normal gefärbt. Nach 100 g Lävulose keine Ausscheidung.

Am 6. 6. 28 5 g Cholesterin in 100 g Olivenöl.

Serumwerte.

	Aussehen	Cholesterin			
		gesamt ‰	frei ‰	aus Estern ‰	verestert ‰
Nüchtern	klar	1,91	0,64	1,27	68
Nach 4 Stunden . . .	opal	2,04	0,68	1,36	65
„ 8 „	klar	1,96	0,61	1,25	67
„ 24 „	klar	1,62	0,55	1,06	65

3. Julius Meißner, 62 Jahre, Lebercirrhose. Potator. 1910 Lues (Tropen). Mehrfach spezifisch behandelt. Seit April 1926 zunehmende Anschwellung der Oberbauchgegend. Im November Schmerz anfall in der Lebergegend. Operation: Große, derbe, braune Leber mit rauher, kleinhöckeriger Oberfläche. Mikroskopisch: Viel junges Bindegewebe und kleinzellige Infiltration. Milz und linke Niere leicht vergrößert. Gewicht 82 kg, Temperatur 37,5° C, Wa.R. Ø, Leber 2 Querfinger unter dem Rippenbogen palpabel, derb. Milz nicht sicher palpabel. Bilirubin im Serum 0,57 mg-%. Urin: Urobilin +, Urobilinogen vermehrt. Nach 100 g Lävulose keine Ausscheidung.

Am 26. 6. 28 5 g Cholesterin in 100 g Olivenöl.

Serumwerte.

	Aussehen	Cholesterin			
		gesamt ‰	frei ‰	aus Estern ‰	verestert ‰
Nüchtern	klar	1,36	0,41	0,95	69
Nach 4 Stunden . . .	opal	1,69	0,52	0,97	57
„ 8 „	opal	1,67	0,46	1,21	72
„ 24 „	klar	1,20	0,36	0,84	70

4. Willi Rühlecke, 36 Jahre. Hepatolienale Erkrankung. Lebercirrhose. In Afrika Malaria, jetzt Enteritis. Druckempfindlichkeit des Colon transversum. Gewicht 64 kg. Temperatur 37,5° C, Wa.R. ++. Leber gekantet, unter dem Rippenbogen ist der rechte Lappen palpabel. Bilirubin im Serum 1,43 mg-%. Urin: Urobilin Ø, Urobilinogen leicht vermehrt. Diazo +.

Am 12. 7. 28 5 g Cholesterin in 100 g Olivenöl.

Serumwerte.

	Aussehen	Cholesterin			
		gesamt ‰	frei ‰	aus Estern ‰	verestert ‰
Nüchtern	klar	1,51	0,28	1,23	81
Nach 4 Stunden . . .	opal	1,82	0,31	1,51	83
„ 8 „	opal	1,79	0,30	1,49	83
„ 24 „	klar	1,42	0,18	1,24	87

5. Johann Schlüter, 37 Jahre. Lebercirrhose mit Acites. Gewicht 78 kg. Temperatur 36,4° C. Abdomen deutlich vorgewölbt und gespannt. Leber klein, Milz groß. 7½ Liter Bauchpunktat. Wa.R. +, Bilirubin im Serum 1,99 mg-%. Urin: Farbstoff nicht vermehrt. Stuhl: geformt, normal gefärbt. Nach 40 g Galaktose 1,33 g Ausscheidung.

Am 23. 1. 29 5 g Cholesterin in 100 g Olivenöl.

Serumwerte.

	Aussehen	Cholesterin			
		gesamt ‰	frei ‰	aus Estern ‰	verestert %
Nüchtern	klar	1,29	0,57	0,72	55,8
Nach 4 Stunden . .	stark opal	1,61	0,65	0,96	59,6
„ 8 „	leicht opal	1,52	0,64	0,88	57,8
„ 24 „	klar	1,32	0,59	0,73	55,3

Diese Untersuchungen zeigen also in voller Übereinstimmung mit den Untersuchungen von *Bürger* und *Habs*, daß bei Lebercirrhotikern in den ersten 24 Stunden nach der Belastung keine oder eine quantitativ gegenüber den Verhältnissen am Gesunden kaum in Betracht kommende Vermehrung des Serumcholesterins auftritt.

Die nächste Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es nun festzustellen, worauf das Ausbleiben der physiologischen alimentären Hypercholesterinämie bei Lebercirrhose zurückzuführen ist, und dann in dem Sinne der oben beschriebenen Aufgabe zu fragen, ob resorbiertes und nicht resorbiertes Cholesterin bezüglich ihrer Schicksale im menschlichen Körper sich unterscheiden.

Um methodisch ganz sicher zu gehen, haben wir uns nicht darauf beschränkt, lediglich Kranke mit Cholesterinresorptionsstörung bei Lebercirrhose zu untersuchen, sondern haben unter denselben Bedingungen auch eine Reihe nicht lebergeschädigter Patienten in die Untersuchung einbezogen. Ein Unterschied bestand in der Nahrung insofern, daß die Cirrhotiker eine fettärmere Kost bekamen.

Die Untersuchungen erstreckten sich also bei Gesunden und Kranken auf folgende Punkte:

1. Die Ausnutzung des Fettes bei einem physiologischen Nahrungsgemische und nach einer Belastung durch 100 g Olivenöl, denn gerade über die Ausnutzung flüssiger Fette liegen in der Literatur keine exakten Daten vor.

2. *Auf die Zusammensetzung des wieder ausgeschiedenen Fettes in flüchtige Fettsäuren, höhere Fettsäuren, Seifen (als Fettsäuren titriert), Neutralfette und Sterine.*

3. *Auf die Zusammensetzung der Kotsterine in brombindende und bromnichtbindende Sterine.*

Die Ergebnisse der Fettuntersuchungen haben wir tabellarisch geordnet, nachfolgend zunächst die Befunde bei Stoffwechselgesunden.

Tabelle 1. *Spaltung und Resorption von pflanzlichem Fett bei stoffwechselgesunden Menschen.*

Name 3 tägige Periode	Wortmann (a)			Bornholdt (b)			Stoll (c)			Köhn (d)		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Flüchtige Fettsäuren . . .	0,02	0,08	0,03	0,08	0,10	0,03	0,06	0,13	0,03	0,09	0,32	0,04
Höhere Fettsäuren . . .	1,80	3,00	1,77	2,84	6,69	1,30	2,96	6,11	2,23	2,35	1430	2,17
Seifen als Fettsäuren titriert	9,18	11,50	9,97	1,89	5,01	0,68	0,60	0,45	0,37	2,91	5,68	2,31
Neutralfett . . .	6,79	12,36	7,49	7,15	19,20	3,07	5,54	13,05	6,84	7,08	22,87	6,50
% gespalten . . .	61,7	43,1	61,1	40,0	38,1	41,0	40,0	34,0	38,0	43,0	47,0	41,0
Gesamtkotfett	17,79	26,94	19,26	11,96	31,00	5,08	9,16	19,70	9,47	12,43	43,17	11,11
Zufuhr in g . . .	356	456	356	295	400	201	404	500	398	220	316	243
Nicht resorbiert %	5	5,9	5,4	5,1	7,7	4,0	2,3	3,9	2,4	5,7	13,6	4,6

In dieser und den nächsten Tabellen ist unter I die Vorperiode, II die Belastungsperiode (100 g Olivenöl und 5 g Cholesterin) und III die Nachperiode verstanden.

Es zeigt sich, daß die Ausnutzung auch von flüssigem pflanzlichen Fett durch stoffwechselgesunde Menschen eine gute ist. Der Höchstbetrag des nichtresorbierten Fettes ist 13,6% in der Belastungsperiode. Der gespaltene Anteil an den Gesamtkotfetten schwankt zwischen 61,7% im Maximum und 34% im Minimum. Mit einer Ausnahme ist der gespaltene Anteil immer in der Belastungsperiode am geringsten. Auch die Ausnutzung sinkt in guter Übereinstimmung damit in der Belastungsperiode schon beim Gesunden etwas ab. Wir sehen darin eine Bestätigung der Anschauung, daß nur gespaltene Fette resorbiert werden. Im Vergleich hierzu lassen wir die entsprechenden Zahlen bei Lebercirrhotikern folgen.

Tabelle 2. *Spaltung und Resorption von pflanzlichem Fett bei Kranken mit Lebercirrhose.*

Name 3 tägige Periode	Otto (e)			Dahmke (f)			Meißner (g)		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Flüchtige Fettsäuren	0,13	0,64	0,67	1,71	2,50	2,28	0,25	0,45	0,52
Höhere Fettsäuren . . .	18,08	35,35	38,39	8,29	15,98	15,76	18,82	41,12	36,75
Seifen als Fettsäuren titriert	1,35	4,82	4,14	2,69	8,87	4,26	1,32	3,70	5,20
Neutralfett	10,87	34,05	17,38	8,75	15,12	20,86	11,76	47,01	40,70
% gespalten	64,0	54,0	71,0	59,0	36,0	51,0	63,0	61,0	50,0
Gesamtkotfett . . .	30,43	74,86	60,58	21,44	47,47	43,14	32,15	92,28	83,17
Nahrungsfettzufuhr g . . .	218	320	230	171	270	180	269	370	269
Nicht resorbiert % . . .	14	23,4	26	13	17,4	24	12	25	31

Name	Rühlecke (h)			Schlüter (i)		
	I	II	III	I	II	III
3 tägige Periode						
Flüchtige Fettsäuren	0,25	4,49	0,27	0,42	3,53	0,28
Höhere Fettsäuren	10,31	47,90	11,19	3,51	28,72	3,27
Seifen als Fettsäuren titriert	1,17	3,16	1,29	4,15	15,47	4,04
Neutralfett	19,86	51,11	16,78	15,52	49,50	15,22
% gespalten	37,00	51,00	43,00	30,00	49,00	33,00
Gesamtkotfett	31,59	106,70	29,53	23,60	37,22	22,81
Nahrungsfettzufuhr g	129	248	159	111	211	111
Nicht resorbiert %	19	43	19	21,2	46	20,5

Den Patienten war, wie oben schon erwähnt, eine fettärmere Kost gereicht worden; trotzdem ist die Resorption eine schlechtere, der Verlust beträgt im Höchstmaße bei Belastung mit 100 g Olivenöl 46%. Schon bei einer Fettzufuhr von etwa 70 g pro die beträgt bei den Lebercirrhotikern der Verlust bis 26% (Fall Otto, Periode III). Die Tatsache der gestörten Fettresorption bei Lebercirrhose, auf die *Bürger* und *Habs* aufmerksam gemacht haben, findet durch diese eingehenden Untersuchungen eine erneute und erweiterte Bestätigung. Die von ihnen gemachte Annahme, daß diese Erscheinungen auf Fermentmangel resp. Fermentschwäche zurückzuführen ist, findet dagegen in den Analysen keine Stütze, denn die Spaltung ist in allen Perioden eine wider Erwarten gute.

Tabelle 3. Cholesterinbilanz bei stoffwechselfgesunden Menschen.

3 tägige Nahrungsperioden	Zufuhr Alimentär zugeführtes Cholesterin			Ausfuhr Gesamtkotsterin		
	I	II	III	I	II	III
a Wortmann	0,91	5,91	0,91	0,51	1,36	0,94
b Bornholdt	0,85	5,85	0,85	0,83	2,36	0,57
c Stoll	1,52	6,52	1,52	2,70	4,21	1,48
d Köhn	0,78	5,78	0,78	0,37	2,83	0,54

Der Cholesteringehalt der Nahrung in den Fällen c und d ist nach der Tabelle in *Bürger*, Cholesterinhaushalt beim Menschen (Erg. inn. Med. 34) in den Fällen a, b, h, i nach eigenen Analysen aus $\frac{1}{10}$ des zugeführten Nahrungsgemisches berechnet.

Tabelle 4. Cholesterinbilanz bei Kranken mit Lebercirrhose.

3 tägige Nahrungsperioden	Zufuhr Alimentär zugeführtes Cholesterin			Ausfuhr Gesamtkotsterin		
	I	II	III	I	II	III
e Otto	1,28	6,28	1,28	2,92	6,53	3,01
f Dahmke	0,96	5,96	0,96	0,70	4,45	0,79
g Meißner	1,44	6,44	1,44	0,55	3,42	1,03
h Rühlecke	0,72	5,72	0,72	0,56	3,13	0,88
i Schlüter	0,72	5,72	0,72	0,50	4,98	0,42

In Periode II werden am ersten Tage 100 g Olivenöl und 5 g Cholesterin zugeführt.

Aus den Zusammenstellungen muß als wesentliche Tatsache zunächst festgehalten werden, daß sowohl das in der Nahrung enthaltene, wie auch das in Öl gelöste, als Zulage zugeführte, Cholesterin im Kot bei stoffwechselgesunden Menschen (Tabelle 3) nur zum Teil wiederzufinden ist. *Es sind also wenigstens für die ersten 6 Tage nach der Belastung positive Cholesterinbilanzen festzustellen*; denn es ist von dem in Öl gelösten Cholesterin ein nicht unwesentlicher Teil im Körper zurückgeblieben. Bei den Kranken mit Lebercirrhose (Tabelle 4) erscheint besonders in der Belastungsperiode wesentlich mehr Sterin im Kot als bei den Normalen. Diese Tatsache dürfte mit der mangelhaften Resorption der Vehikelsubstanzen für das Cholesterin — nämlich der Fette — in Zusammenhang stehen. Trotzdem ist auch bei den Lebercirrhotikern für die ersten 6 Tage nach der Belastung die Sterinbilanz in den angeführten Fällen noch eben positiv.

Das Schicksal der mit der Nahrung den Menschen zugeführten Sterine hat aus verschiedenen Gründen physiologisches und pathologisches Interesse. Es ist sichergestellt, daß bei entsprechenden Lösungsverhältnissen das Cholesterin im Darmkanal des Menschen resorbiert wird. Das Schicksal des resorbierten Cholesterins jenseits der Darmwand ist ungewiß. Nach der bisher gültigen Anschauung soll das Cholesterin nach seiner Passage durch das Blut durch die Leber mit der Galle quantitativ wieder ausgeschieden werden. Das so in den Darm wieder einströmende Cholesterin soll nach den bisherigen Anschauungen einer quantitativen bakteriellen Umwandlung in Koprosterin unterliegen. Bezüglich der quantitativen Verhältnisse haben wir an anderen Orten gezeigt, daß die Umwandlung in Koprosterin im menschlichen Darm unter keinen Nahrungsbedingungen quantitativ ist. *Stets sind im Kot etwa 50% der Gesamtsterine als Cholesterin vorhanden*. Da das Verhältnis von Cholesterin zu Koprosterin im Darm des Menschen ein relativ konstantes, scheint es uns unwahrscheinlich, daß sie nach Art und Menge zufälligen Bakterien dasselbe allein bestimmen. Wir haben uns nach anderen, mehr physiologischen Quellen für das Koprosterin umgesehen. Hierbei kommen uns die Untersuchungen *Sperrys* entgegen. *Sperrys* Gedankengang ist folgender: Wenn die Galle die Hauptquelle für die Kotsterine darstellt, muß das Ableiten der Galle nach außen durch Choledochusdrainage oder Drainage der Gallenblase mit gleichzeitiger Unterbindung des Choledochus, den Gallenanteil der Kotsterine zum Verschwinden bringen. Die auf diese Fragen gerichteten Untersuchungen an Hunden hat das überraschende Ergebnis, daß die Gesamtsterine des Kotes unter den geschilderten Bedingungen nicht ab-, sondern zunahm. Als Quelle für die Koststerine scheidet also nach *Sperry* die Galle aus. Es bleiben, abgesehen von den nicht resorbierten Nahrungsmittelsterinen, neben den Bakteriensterinen, den Sterinen aus zerfallenen Darmepithelien besonders die Sterine, die

ihre Quellen aus einer exkretorischen Darmfunktion für Blutsterine herleiten, übrig.

Um dieser Frage beim Menschen nachzugehen, gibt es verschiedene Möglichkeiten. Ein durch die Erfahrungen an Lebereirrhotikern gegebener Weg ist, das Schicksal des bei ihnen im Darmkanal schlecht oder gar nicht resorbierten Cholesterins zu verfolgen.

Wie die gegenwärtige und frühere Arbeiten beweisen, erscheinen bei Lebereirrhotikern nach Belastung mit 5 g Cholesterin ungefähr doppelt soviel Sterine im Kot als bei Normalen. Unter diesen pathologischen Bedingungen müßten, falls die bakteriellen Einwirkungen zur Umwandlung des Cholesterins in Koprosterin allein ausreichten, sich sehr große Mengen Koprosterin im Kot finden. Es zeigte sich aber im Gegenteil, daß bei mangelhafter Resorption des Cholesterins seine Umwandlung in Koprosterin notleidet.

Methodik der getrennten Cholesterin- und Koprosterinbestimmungen im Kot.

Ausgehend von den im Kot gefällten Gesamtsterinen, muß zunächst nach der von *Windaus* angegebenen Methode die Additionsverbindung des Cholesterins mit Digitonin gelöst werden. *Windaus* läßt den Digitonidniederschlag in dem von *Stock* beschriebenen Apparat mit Xylol extrahieren. Das verwandte Xylol wurde im Vakuum abdestilliert, wobei darauf zu achten war, daß auch die allerletzten Mengen Xylol übergingen. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, in ein flaches Wägegglas filtriert, der Äther abdestilliert und der Rückstand in einer mit Wasser beschickten Trockenpistole zur Gewichtskonstanz gebracht. Dann wurde nach der Methode des D.A.B. VI mit zehnfach verdünnter Normallösung die Menge des nichtbrombindenden Anteiles bestimmt, wobei nach *Lewkowitch* und eigenen Versuchen die Jodzahl des Cholesterins mit 68,3 angenommen wurde. Wir geben die Methode nach der Vorschrift des D.A.B. VI kurz wieder: Die Gesamtsterine, welche aus dem Digitonat durch Xylol zurückgewonnen wurden, werden mit kleinen Mengen Tetrachlorkohlenstoff im Gesamtbetrage von 10 ccm in einem Jodierungskolben gespült, 50 ccm einer $\frac{1}{100}$ n Kaliumbromatlösung und 0,5 g Kaliumbromid und 10 ccm Salzsäure zugesetzt, wobei peinlichst darauf zu achten ist, daß kein freiwerdendes Brom nach außen gelangt. Die Mischung muß unter öfterem Umschütteln 2 Stunden im Dunkeln stehen. Dann werden vorsichtig 10 ccm $\frac{1}{20}$ n Natriumarsenitlösung und 20 ccm rauchende Salzsäure zugesetzt und umgeschüttelt. Derselbe Vorgang muß mit zwei blinden Versuchen gemacht werden, nur werden hier nicht 50 ccm sondern 25 ccm $\frac{1}{100}$ n Kaliumbromatlösung zugesetzt. Dann wird mit derselben Kaliumbromatlösung der Überschuß an Natriumarsenit zurücktitriert. Nach der Formel $\frac{(a-b) \cdot 0,1269}{68,3} = x$ läßt sich dann der nichtbrombindende Anteil berechnen. In der Formel ist a die Menge des vorgelegten und zur Rücktitration benötigten Menge $\frac{1}{100}$ n Kaliumbromats, b die entsprechende beim blinden Versuch verbrauchte Menge Kaliumbromatlösung, 0,127 ist das Molekulargewicht von Jod und 68,3 die Jodzahl von Cholesterin. Aus der hieraus berechneten Menge und dem Gewicht des Ausgangsmaterials läßt sich dann der Prozentanteil des Nichtbrombindenden berechnen.

Mit dieser Methode haben wir erstmalig¹ in systematischer quantitativer Weise die getrennte Bestimmung von Cholesterin und Koprosterin im Kot

¹ Siehe auch Z. physiol. Chem. 1929.

durchgeführt. Es zeigt sich, daß bei den Patienten mit gestörter Cholesterinaufnahmefähigkeit nur bis zu 24,7% der Gesamtkotsterine nach der Cholesterinbelastung aus Koprosterin bestehen, während bei den Normalfällen etwa die Hälfte aller Kotsterine in Koprosterin umgewandelt sind.

Tabelle 5. Differenzierung der Kotsterine bei stoffwechselgesunden Menschen.

Gesamtkotsterine				davon Koprosterin (Gesamtkotsterine abzüglich der brombindenden Sterine) in % der Gesamtkotsterine und absolute Werte in g					
Periode	I g	II g	III g	I %	I g	II %	II g	III %	III g
Fall a	0,51	1,36	0,94	37,3	0,19	52,7	0,72	41,8	0,39
„ b	0,83	2,36	0,57	50,9	0,42	46,6	1,10	50,7	0,29
„ c	2,70	4,21	1,49	54,6	1,47	47,7	2,01	64,9	0,96
„ d	0,37	2,83	0,54	56,5	0,21	49,4	1,39	53,7	0,29
Summe:	4,41	10,76	3,53		2,29		5,22		1,93
			10,76						5,22
			4,41						2,29
Summe der 3 Perioden:			18,70						9,44
Mittelwerte für je 9 Tage:			4,67						2,36

Tabelle 6. Differenzierung der Kotsterine bei Kranken mit Lebercirrhose.

Gesamtkotsterine				davon Koprosterin (Gesamtkotsterine abzüglich der brombindenden Sterine) in % der Gesamtkotsterine und absolute Werte in g					
Periode	I g	II g	III g	I %	I g	II %	II g	III %	III g
Fall e	2,92	6,53	3,01	70,1	2,05	20,3	1,32	40,5	1,22
f	0,70	4,45	0,79	60,5	0,42	24,7	1,09	67,1	0,53
g	0,65	3,42	1,03	51,2	0,33	17,9	0,61	49,8	0,51
h	0,56	3,13	0,88	49,1	0,27	22,8	0,71	50,5	0,44
i	0,50	4,98	0,42	53,2	0,27	17,4	0,86	47,8	0,20
Summe:	5,33	22,51	6,13		3,34		4,59		2,90
			22,51						4,59
			6,13						3,34
Summe der 3 Perioden:			33,97						10,83
Mittelwerte für je 9 Tage:			6,79						2,16

Die prozentige Verminderung des Koprosterins in der Belastungsperiode könnte darauf zu beziehen sein, daß absolut genommen, die gleichen Mengen von Cholesterin in Koprosterin umgewandelt werden und nur wegen des hohen Gesamtsteringehaltes des Kotes der Lebercirrhosen der relative Anteil des Koprosterins gering ausfällt. Stellen

wir unter diesen Gesichtspunkten die gefundenen Gesamtkoprosterinwerte aller drei Perioden der Normalfälle denjenigen der Lebercirrhose gegenüber, so zeigt sich, daß im Mittel der Normalfälle in 9 Tagen 2,35 g Koprosterin ausgeschieden werden, bei den Cirrhotikern dagegen 2,16 g. Die Werte liegen also relativ nahe beieinander, der niedrigere Wert bei den Cirrhosen fällt aber um so schwerer ins Gewicht, als dem mittleren Gesamtsterinwert für 9 Tage von 4,67 g bei den Normalfällen ein Gesamtsterinwert von 6,79 g bei den Cirrhotikern gegenübersteht. Es liegt daher der Gedanke nahe, daß vielleicht dasjenige Nahrungssterin, das die Darmwand *nicht* passiert, sondern unresorbiert den Darm durchläuft, der Umwandlung in Koprosterin entgeht. Danach müßte der Koprosterinwert besonders in der Belastungsperiode bei den Lebercirrhosen, bei denen wir immer schlechte Resorption des Cholesterins aus unseren Blutanalysen ableiten, sich im Gegensatz zu den Koprosterinwerten in der Belastungsperiode der Normalen, bei denen die Resorption gut ist, wenig ändern. Stellen wir unter diesen Gesichtspunkten die Koprosterinwerte aus der Belastungsperiode II der Normalen, denjenigen der Lebercirrhose gegenüber, so ergibt sich folgendes: Der mittlere Koprosterinwert für die dreitägige Belastungsperiode beträgt bei den Normalen 1,3 g bei den Cirrhotikern 0,9 g! Das heißt also: bei den Gesunden steigt das Koprosterin nach Cholesterinbelastung an, während es bei den Lebercirrhotikern trotz Cholesterinbelastung eher ein Absinken anzeigt.

Mit diesen Ergebnissen dürfte der Hypothese, daß die Entstehung des Koprosterins durch eine vorausgehende Resorption seiner Muttersubstanz — des Cholesterins — begünstigt wird, eine neue Stütze gegeben sein.

Jedenfalls ist so viel sichergestellt, daß auch bei gemischter Kost und schlechter Cholesterinresorption die normale Darmflora nicht zureicht, die reduktive Umwandlung des Cholesterins in Koprosterin bei ausreichender Verweildauer des Chymus im Darmkanal, quantitativ durchzuführen. Diese Untersuchungen haben gezeigt, daß der prozentige Anteil des Koprosterins an den Gesamtkoststerinen mit zunehmender Menge der letzteren sinkt. Diese Tatsache kann entweder darauf zurückzuführen sein, daß bei schlechter Fettresorption die Bakterienflora, die für die reduktive Umwandlung des Cholesterins in Koprosterin in Frage kommt, sich ändert oder wie oben bemerkt darauf, daß nur solches Cholesterin der Umwandlung in Koprosterin unterliegt, das den Körper schon einmal passiert hat und fein verteilt durch die Dickdarmwand wieder zur Ausscheidung gelangt. Auf diese Weise wird es den hydrierenden Kräften im Darm zugänglicher. Welcher Art die hydrierenden Kräfte sind und an welcher Stelle im Organismus dieselben das Cholesterin angreifen, kann man bisher nicht sagen.

Literaturverzeichnis.

- Beumer*: Arch. f. exper. Path. **35**, 328 (1923). — Z. Kinderheilk. **33**, 134 (1922). — Z. exper. Med. **35**, 328. — *Beumer* und *Lehmann*: Z. exper. Med. **37**, 274 (1923). — *Bondzynski*: Chem. Ber. Bd. 29, S. 276. 1896. — *Bondzynski* und *Humnicki*: Hoppe-Seylers Z. **22**, 397 (1896); **22**, 400 (1896). — *Bürger*: Münch. med. Wschr. **1922**, Nr 4, 103—106. — Erg. inn. Med. **34**, 583—701 (1928). — *Bürger* und *Habs*: Klin. Wschr. **6**, Nr 45, 2125 (1927). — Z. exper. Med. **56**, 640 (1927). — *Bürger* und *Winterseel*: Hoppe-Seylers Z. **1929**. — *Brugsch*: Erkrankungen der Leber. In *Kraus-Brugsch* Bd. 6, 2. Hälfte, S. 405. — *Daddi*: Malys Jber. Tierphys. **30**. — *Ellis* und *Gardner*: Proc. roy. Soc. Med. **81**, 129, 505 (1912); **84**, 461 (1912); **85**, 385 (1912). *Elmer* und *Scheps*: Klin. Wschr. **1928**. — *Flint, A.*: Amer. J. med. Sci. **44** (1862). — Rech. exp. sur une nouvelle fonction du foie. Paris 1868. — *Groß, Oskar*: Klin. Wschr. **2**, 217 (1923). — *Hoppe-Seyler*: Medizinisch-chemische Untersuchungen 1866. — *Leites*: Biochem. Z. **184**, 273, 300 (1927). — *Lewkowitch*: Ber. dtsh. chem. Ges. **26**, 65. — *Sperry*: J. of biol. Chem. **68**, 357 (1926); **71**, 351 (1927). — *Sperry* und *Bloor*: J. of biol. Chem. **60**, 261 (1924). — *Stock*: Ber. dtsh. chem. Ges. **39**, 1976. — *Thannhauser*: Dtsch. Arch. klin. Med. **141** (1923). — *Wacker* und *Beck*: Z. Kinderheilk. **27** (1921). — *Windaus*: Ber. dtsh. chem. Ges. **49**, 1734 (1916). — Z. physiol. Chem. **65**, 111 (1910).
-

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. *Max Bürger*, für das dankbare Thema, die tatkräftige Anleitung und Unterstützung meinen herzlichen Dank auszusprechen. Des weiteren bin ich Herrn Prof. Dr. *Schittenhelm* für die Überlassung der einzelnen Fälle und deren Krankengeschichte sehr zu Dank verpflichtet.

Lebenslauf.

Ich, *Wolfgang Winterseel*, wurde als Sohn des Arztes und Apothekers, Dr. med. et phil. *H. Winterseel* und seiner Ehefrau *Katharina* geb. *Winterscheid*, am 20. September 1900 zu Trier a. d. Mosel geboren. An Schulen besuchte ich von 1909 bis 1912 das Realgymnasium in Godesberg am Rhein und von 1912 bis 1918 das Realgymnasium I in Mannheim, das ich mit dem Abitur verließ. Zum Heeresdienst eingezogen, wurde ich im Dezember 1918 entlassen. Zum Studium der Medizin und Pharmazie besuchte ich die Universitäten Heidelberg, Bonn und Kiel. In Kiel machte ich 1926 mein pharmazeutisches und 1927 mein medizinisches Staatsexamen. Seit Februar 1928 bin ich als Medizinalpraktikant an der Medizinischen Klinik zu Kiel tätig.