

XXXIII.**Zur Frage über das Cholestearin.**

(Aus dem pharmakologischen Institute zu Berlin.)

Von Dr. V. v. Krusenstern aus St. Petersburg.

(Hierzu Taf. XX. Fig. 3.)

In Bezug auf die Physiologie des Cholestearins liegen zwei diametral entgegengesetzte Theorien vor; die eine ist von Flint, die andere von Beneke.

Die Resultate, zu welchen Austin Flint¹⁾ durch seine zahlreichen Untersuchungen gekommen ist, lassen sich kurz in folgenden Sätzen wiedergeben: Cholestearin ist ein Excretionsproduct; es wird grösstentheils, wenn nicht ausschliesslich in der Gehirn- und Nervensubstanz gebildet, welche stets sehr reichlich dasselbe enthalten. Von seiner Bildungsstätte resorbirt, gelangt es mit dem Blut in die Leber, um durch dieselbe mit der Galle, von der es einen constanten Bestandtheil bildet, in den Intestinaltractus ausgeschieden zu werden.

Da Flint das Cholestearin nur als Excretionsproduct betrachtet, das mit den Fäcalmassen aus dem Organismus entfernt wird, so räumt er ihm keine Function im Darme ein. Es hat aber schon früher Beneke (Studien über das Vorkommen der Gallenbestandtheile im Thier- und Pflanzenreich, Giessen 1862) behauptet, dass solche vorhanden ist. Er schreibt dem Cholestearin in Verbindung mit Leicithin für die Fettresorption eine wichtige Rolle zu.

Indem Flint die Leber als das einzige Organ ansieht, durch welches Cholestearin ausgesondert werden könnte, gelangt er ferner zur Vermuthung, dass in allen den Fällen, wo die Bahn zur Elimination des Cholestearins gesperrt sein würde (bei Erkrankungen der Leber destruktiven Charakters), es durch seine Anhäufung alle toxische Erscheinungen, die wir bei Icterus gravis zu beobachten gewöhnt

¹⁾ A. Flint fils, Recherches expérimentales sur une nouvelle fonction du foie.
Paris 1868.

sind, hervorrufen müsse. Die von ihm angestellten quantitativen Analysen des Blutes auf Gehalt an Cholestearin schienen ihn in dieser Annahme so zu bekräftigen, dass er den ganzen krankhaften Prozess als Cholesterämie auffassen will. In der That hatte er eine ganz erhebliche Menge Cholestearins im Blute eines an Cirrhosis hepatis verstorbenen Kranken constatiren können. Im Blute, welches sechs Tage vor lethalem Ausgange entnommen war, fand sich 1,85 Cholestearin pro mille, während im normalen Blute 0,445, 0,658, 0,751 pro mille gefunden wurden. — Um die Sache zu erledigen, blieb es noch übrig, eine Reihe von Cholestearininjectionen direct in's Blut vorzunehmen. Sollte man durch dieselben „Cholesterämie“ erzeugen können, so würde ein wichtiger Beitrag für die Ursachen cholämischer Symptome gegeben sein. Derartige Versuche sind von Flint selbst nicht gemacht worden, weil er kein passendes Lösungsmittel für's Cholestearin finden konnte.

Die späteren in dieser Hinsicht von Pagès¹⁾ angestellten Experimente bestätigen zwar, obgleich in nicht ganz genügender Weise, die Ansicht über die excrementielle Natur des Cholestearin, aber nicht die über Cholesterämie. Wie wenig instructiv seine ersten Versuche waren, sieht man daraus, dass er als Lösungs-agens sich des Aethers bediente, eines Stoffes, der sich gar nicht indifferent zum thierischen Organismus verhält und zerstörend auf die Blutkörperchen wirkt. Er selbst gelangte auch schliesslich zu dieser Ansicht und verwendet bei seinen letzten Versuchen Seifenlösung. Das Resultat war ein negatives. Ferner machte er Einspritzungen in den Ductus choledochus, um die Leberfunction aufzuheben und um jetzt den Cholestearingehalt des Blutes zu prüfen. Er fand denselben grösser, als bei normalen Verhältnissen. Somit konnte der Beweis, dass die Leber zur Ausscheidung des Cholestearins diene, geliefert werden, was auch neuerdings von Feltz und Ritter²⁾, welche die Versuche von Pagès wiederholten, bestätigt worden ist.

Nach Pagès erschien zuerst die Arbeit von M. Chomjakow³⁾ und dann von Koloman Müller, deren Aufmerksamkeit auf die

¹⁾ H. Pagès, *De la cholestéroline et de son accumulation dans l'économie.* Thèse de Strassbourg. 1869. III. Serie No. 212.

²⁾ Comptes rendus. Tom. LXXIX.

³⁾ M. Chomjakow, *Kriegsmedizinische Zeitschrift* 1872 (russisch).

Frage der Cholesterämie gerichtet war. Beide kamen aber zu ganz verschiedenen Endresultaten.

Die experimentellen Erfahrungen, die Chomjakow auf Cholesterämie gewonnen hatte, sind in russischer Sprache veröffentlicht worden und, soviel ich weiss, in Deutschland unbekannt geblieben. Als Lösungsmittel wählte Chomjakow das Mandelöl, in dem sich Cholestearin weit besser, als in der Seife lösen lässt. Er giebt auch an, dass das 5 Procent cholestearinhaltige Oel bei 37—40° C. keine Trübung zeigte, welche von unvollkommener Lösung herrühren könnte. — Versuche wurden an Katzen gemacht, denen 7,5 Ccm. (= 0,345 Cholest.) der genannten Lösung in die V. saphena gespritzt wurde. Die Resultate waren folgende: Entweder vertrugen die Thiere die Injectionen sehr gut, ohne dass man irgend welche Cerebralerscheinungen wahrnehmen konnte, oder es folgte gleich nach vollführter Operation sowohl von der Cholestearinlösung, als auch vom Mandelöl allein, der Tod. Die Ursache des plötzlich eingetretenen Todes liess sich auf die Embolie der Art. pulm. zurückführen. Die 4 Einspritzungen mit Emulsion zeigten genau dasselbe. Zwei quantitative Analysen des Blutes ergaben, dass der grössere Gehalt des Blutes an Cholestearin auch ohne Icterus gravis vor kommt. Bei einem an Hepat. interstit. chron. Leidenden und unter comatösen Erscheinungen Verstorbenen war 0,481 Procent (trockenen Blutes); im zweiten Falle (Carcinoma mucos. valv. Baubini) fehlten alle genannten Symptome; — der gefundene Procentsatz Cholestearins war doppelt so gross: 0,815. Somit will Chomjakow die Hypothese auf Cholesterämie als unbewiesene und völlig widerlegte angesehen wissen.

Ein Jahr später nimmt sie Koloman Müller wieder auf, um sie vom Neuen zu vertheidigen. Er giebt an, dass er nach Einspritzungen von 0,045 oder 0,09 Grm. Cholestearin in die V. cruralis — Symptome der Cholesterämie: Cerebralerscheinungen, steriles Atem u. s. w. entstehen sah und auf Grund dieser Resultate empfiehlt er den Männern von Fach zahlreiche Analysen des Blutes beim Icter. gray. anzustellen.

Wie wir sehen, hatten die genannten Autoren ihre Aufmerksamkeit hauptsächlich auf die Cholesterämiefrage gerichtet und die

¹⁾ K. Müller, Ueber Cholesterämie. Arch. f. experim. Pathol. und Pharmacol. 1873. III. Heft.

Flint'sche Annahme über die exrementielle Natur des Cholestearin fast unangefochten gelassen.

Eine ganz andere Ansicht über das Cholestearin entwickelt Beneke¹⁾). Mit der grössten Ausführlichkeit finden wir dieselbe über die hohe physiologische Bedeutung des so ausserordentlich reich im thierischen und pflanzlichen Organismus verbreiteten Stoffes in seinem jüngst erschienenen Werke (Grundlinien der Pathologie des Stoffwechsels, Berlin 1874) ausgesprochen. Ich führe nur das Wesentlichste an: Als Bildungsstätte für das Cholestearin sieht Beneke die Leber an. In den Darm ergossen, wird ein Theil desselben resorbirt, ein anderer mit den Fäces ausgeschieden. Leecithin ist hauptsächlich der Stoff, welcher für diesen vollständig im Wasser unlöslichen Körper die Lösung im Wasser bewirkt. Die Anwesenheit des Cholestearin im Chylus, in der Lymphe, im Blut und schliesslich im Harn führt Beneke zu Gunsten seiner Ansicht über die Bildung des Cholestearin in der Leber an. Während der Schwangerschaft soll nach seinen Erfahrungen die Leber in ihrer Funktion reger sein; dem zu Folge müsse eine gesteigerte Cholestearinbildung stattfinden. Auf diese Weise erklärt er das von ihm beobachtete Vorkommen des Cholestearin im Harn Schwangerer. Es wird dabei von ihm die Vermuthung ausgesprochen, dass das Blut während der Schwangerschaft reicher an Cholestearin sein müsse. Beneke giebt ferner an, dass er auch im Urin nach Genuss reichlicher Mahlzeiten das Cholestearin gefunden hat.

Bezüglich des Vorkommens von Cholestearia im Harn sind ausser den angeführten Angaben von Beneke, noch folgende in der Literatur verzeichnet: von Möller, Lionel Beale, Salisbury, Roberts und Murchison.

Der Erste, der überhaupt Cholestearin im Harne gefunden hat, ist Möller (Casper's Wochenschr. f. d. gesam. Heilkunde 1845). Er giebt an, es zwei Mal im Urin von Schwangeren gefunden zu haben. Als er die Krystalle, die im ätherischen Rückstande vorhanden waren, näher unter dem Mikroskop betrachtete, stellte es sich heraus, dass es die unverkennbaren Cholestearinkrystalle waren.

Die Angaben von L. Beale, mir leider nur im Auszuge bekannt, lauten dahin, dass es von ihm im Sedimente eines albumi-

¹⁾ Beneke, Ueber das Cholestearin. Arch. des Vereins f. wissensch. Heilk. Bd. 2. Hft. 6.

nösen Harns gewonnen wurde. *Salisbury*¹⁾ macht auf das Vorkommen des Cholestearins im Harn bei Diabet. mellit. und Icterus aufmerksam. Er will es bei diesen pathologischen Zuständen gefunden haben.

Diese Angaben von *Salisbury* in Betreff des Vorkommens von Cholestearin im Harne Diabetiker ist insofern für die Ansicht Beneke's von Belang, als man das Vorhandensein von Zucker im Harn auf eine reichlichere Zuckerbildung in der Leber, bedingt durch eine vermehrte Blutzufuhr zu diesem Organ, zurückgeführt hat. Dass das Vorhandensein des Cholestearin in solchem Harn als ein Beweis für die Theorie der Cholestearinbildung in der Leber angeführt sein kann, liegt auf der Hand.

Schliesslich sei noch der von Güterbock aus der Harnblase einer Frau entnommene, hauptsächlich aus Cholestearin bestehende Stein (Taf. XX. Fig. 3) erwähnt. Als dieser Stein von Professor Liebreich der Berliner medicinischen Gesellschaft vorgelegt wurde, gingen in der Discussion²⁾ über die Bildungsweise dieses Steines die Meinungen auseinander. Liebreich sprach sich dahin aus, dass die Ausscheidung des Cholestearin durch die Nieren nicht bewiesen sei und will dieses Concrement als einen Gallenstein angesehen wissen, welcher entweder aus dem Darme in die Harnblase gewandert sein könnte oder direct in die Harnblase der Patientin eingeführt worden ist. Dieser Ansicht schloss sich v. Langenbeck an. Dieser Discussion gedenkt auch Beneke, indem er sein Bedauern ausspricht, dass man in derselben den Angaben von Autoren über das Vorkommen des Cholestearin im Harn zu wenig Beachtung schenkte. Da dieser Stein als ein Unicum angesehen werden muss, so ist es wohl nicht ohne Werth, eine Abbildung dieses Concrementes zu veröffentlichen. Dasselbe befindet sich noch jetzt in Besitz des Herrn Professor Liebreich. Seiner Hauptmenge nach besteht er aus Cholestearin, als Mantel lässt der Stein eine papierdünne, unechte Schicht von Harnsäure erkennen (Fig. 2a). Auf dem Längsschnitt zeigt sich eine feine Streifung, herrührend von Gallenpigmentablagerungen (Fig. 1). Fig. 3 stellt ein Bruchstück dar.

Auf Veranlassung des Herrn Professor Liebreich unternahm

¹⁾ *Salisbury, Cholesterine and Seroline as Secretions. Americ. journal of the Medic. Scienc.* 1863. XLV.

²⁾ *Berl. klin. Wochenschr.* 1871. No. 49.

ich es, die Angaben hinsichtlich der Ausscheidung des Cholestearin durch die Nieren einer genauen Prüfung zu unterziehen.

Zunächst untersuchte ich die Urine, in denen nach Angaben der genannten Autoren Cholestearin vorkommen soll; also Harn während der Schwangerschaft, bei Diabetes, Icterus und Nephritis. Weiterhin suchte ich noch überhaupt, ob Cholestearin, in die Venen injiziert, im Harn wiedererscheint. Die Möglichkeit, dass Cholestearin durch den Harn ausgesondert wird, ist darin gegeben, dass einige Substanzen die Fähigkeit besitzen, es löslich im Wasser zu machen.

Die Methode, welche ich bei meinen Analysen befolgte, war folgende: Der Harn wurde, falls er nicht mit dem Katheter entnommen war, filtrirt — in dem Rückstand auf dem Filter konnte auch kein Cholestearin nachgewiesen werden — und dann zur Zerstörung des Harnstoffes etc. auf dem Dampfbade mit Natronlauge anhaltend erhitzt. Nachdem der stark alkalische Urin durch Schwefelsäure neutralisiert oder auch schwach angesäuert war, wurde die Flüssigkeit zur Trockne abgedampft und der Rückstand mit heissem Alkohol (auf dem Wasserbadtrichter) und dann mit Aether extrahirt. Nachdem Alkohol und Aether verjagt waren, wurden beide Rückstände vereinigt und wiederum mit Natronlauge $\frac{1}{2}$ —1 Stunde gekocht. Dann setzte ich Essigsäure bis zur schwach sauren Reaction und Bleiacet hinzu. Die Flüssigkeit wurdefiltrirt, der auf dem Filter erhaltene Rückstand gehörig ausgewaschen und dann mit Aether behandelt, der Aether verjagt und in dem Rückstande mit Zusatz von Alkohol unter dem Mikroskope Cholestearinkristalle gesucht. Um die Methode auf ihre Exactheit zu prüfen, wurden folgende zwei Versuche angestellt. Zu 500 Ccm. meines unter gewöhnlichen Verhältnissen entleerten Harns fügte ich einmal 2 Ccm. von 0,25 pCt. cholestearinhaltiger Seifenlösung, das andere Mal zur selben Quantität Urins dieselbe Menge Olivenöls auch mit 0,25 pCt. Cholestearingehalt. Es enthielten also 2 Ccm. jeder Lösung 0,005 Grm. Cholestearin. In beiden Fällen konnte man ohne Schwierigkeit die Cholestearinkristalle unter dem Mikroskop nachweisen. Die Resultate sind nun folgende:

- Bei 22 Analysen des Harns Schwangerer wurde kein Cholestearin gefunden. Die Frauen befanden sich in der ersten Zeit der zweiten Hälfte der Schwangerschaft. Die Menge des zur Analyse verwendeten Urins war 100,50—25 Ccm.

2. Zwei Mal wurde der Harn nach reichlicher Mahlzeit auf Cholestearin untersucht. In diesen Fällen war die Menge 500 und 350 Ccm. Cholestearin wurde nicht gefunden.

3. Vier Mal wurde der Harn bei Diabet. mellit. untersucht (500—300 Ccm.). In keinem einzigen Falle konnte Cholestearin nachgewiesen werden.

4. Dasselbe Resultat zeigte der Harn bei Icterus (4 Mal) und Albuminurie (3 Mal). Die Mengen des Harns waren dieselben.

5. Es wurden 10 Analysen mit Harn von Hunden angestellt, denen täglich 0,05—0,045 Grm. Cholestearin (gelöst in 3 pCt. Stearinseife) in die Venen eingespritzt wurde. Die Hunde wurden im Käfige gehalten, um den während 24 Stunden gelassenen Harn zur Analyse ganz aufzufangen. Cholestearin wurde in ihrem Harne nicht gefunden.

Aus diesen Resultaten glaube ich entnehmen zu können, dass das Cholestearin unter allen genannten physiologischen und pathologischen Verhältnissen durch die Nieren nicht ausgeschieden wird. Die Erklärung für die positiven Resultate der citirten Autoren wäre in den organischen Elementen, die dem Harn beigemischt waren, zu suchen. Es ist kein Zweifel darüber, dass Epithelialzellen, Blutkörperchen, Harnzylinder, Vaginalschleim (der während der Schwangerschaftszeit reichlich secernirt wird) Cholestearin enthalten. Es hängt nun lediglich davon ab, ob sie mehr oder minder dem unfiltrirten Harn beigemischt sind.

Noch mehr gestützt wird diese Anschauung durch die Angaben von Roberts und Murchison¹⁾. Die Analysen waren von ihnen gemacht worden an Harn, in welchem einmal Eiter, im anderen Fall Blut vorhanden war. Wenn sie auch angeben, dass, nachdem dieselben nicht mehr entleert waren, dennoch das Cholestearin im Harn gefunden ward, so ist damit doch keineswegs gesagt, dass die letzteren auch nicht mehr in der Harnblase vorhanden waren.

Es entging selbst Beneke nicht, dass seine Analysen an zwei Mängeln leiden; den einen habe ich bereits erwähnt; der andere besteht darin, dass er den Harn auf Myelin untersuchte und aus dem Vorhandensein von Myelinformen auf das des Cholestearin

¹⁾ Vgl. Gorup-Besanez, Lehrbuch der physiol. Chemie. 1875.

schloss, ohne es selbst direct nachgewiesen zu haben¹⁾). Nach seiner Ansicht nehmlich kommen Myelinformen ohne Cholestearin niemals vor. Diese Behauptung aber, die er bis zu dem heutigen Tage²⁾ aufrecht erhalten will, ist nach den Untersuchungen von Liebreich, Neubauer und Anderen als absolut unrichtig zu bezeichnen.

Ist nun einmal nachgewiesen worden, dass das Cholestearin durch den Harn nicht ausgeschieden wird, so ist damit der Ansicht Beneke's über die Bildung desselben in der Leber eine wichtige Stütze genommen. Der grössere Gehalt des Blutes an Cholestearin bei Schwangeren ist blos eine Vermuthung von ihm, die durchaus nicht bewiesen ist. Aus den Analysen von Beequerel und Rodier sieht man es nicht; im Gegentheil, die Analysen von Frerichs, Flint, Pagès u. A. zeigen, dass der grössere Cholestearingehalt bei gestörter Leberfunktion vorkommt.

Wenn es auch constatirt ist, dass ein grösserer Procentsatz von Cholestearin im Blut auch ohne solche Störungen gefunden wird, so spricht dies wohl gegen die Flint'sche „Cholesterämie“, aber nicht für die Ansicht von Beneke. Es lässt sich ganz einfach annehmen, dass seine Bildung im Körper in diesen Fällen gesteigert war, ohne dass eine Behinderung in seiner Elimination bestand.

Die Anwesenheit von Cholestearin im Chylus kann für Beneke's Ansicht nicht angeführt werden; es wird damit nur gezeigt, dass es nicht ganz aus dem Organismus mit den Fäkalmassen entfernt wird (wie es Flint glaubt), sondern dass ein Theil desselben auch resorbirt wird; weiter aber auch nichts. Ja, wenn es sogar constatirt worden wäre, dass bei gesteigerter Leberfunktion eine grössere Menge Cholestearins im Chylus gefunden wurde, so würde es auch dann gewagt sein, dies auf seine gesteigerte Bildung in der Leber zu beziehen.

So viel über die Theorie von Beneke. —

Es bleibt mir noch übrig, die Versuche von Koloman Müller bezüglich der Cholesterämie zu erörtern.

Da das Cholestearin ein sehr schwer löslicher Körper ist, so entsteht die Frage: Worin soll man es lösen, um die Lösung zu

¹⁾ Beneke l. c.

²⁾ Beneke, Grundlinien der Pathologie des Stoffwechsels, S. 414. 1874.

Injectionen verwenden zu können? Vom Aether, Chloroform, Benzol u. dergl. musste selbstverständlich abgesehen werden. Mit Mandelöl sind schon von Chomjakow eingehende Versuche angestellt worden. A priori schien das Lecithin unserem Zwecke am besten zu entsprechen. Allein, wie ich mich überzeugen konnte, nimmt auch diese Lösung nicht mehr, als eine ebenso concentrirte Seifenlösung auf; ist aber durch seine schwere rein chemische Darstellung und leichte Zerlegbarkeit für Einspritzungen ganz unbrauchbar. Ich bediente mich daher der Natronseife und zwar der Stearinseife, welche mehr Cholestearin als der gewöhnliche Sapo medicatus zu lösen schien. 100 Cem. einer 3procentigen Lösung der Stearinseife nimmt 0,5 pCt. Cholestearin, mit etwas Alkohol benässt, völlig auf. Bei gewöhnlicher Temperatur erstarrt die genannte concentrirte Lösung zu einer gelatinösen Masse, wird jedoch beim Erwärmen ($39-40^{\circ}\text{C}.$) ganz flüssig, so dass sie bequem eingespritzt werden kann.

Wenn Koloman Müller angiebt, dass man bei Thieren nach 0,045—0,09 Grm. Cholestearin Cholesterämie (Coma, stertoröses Athmen und dergleichen mehr) hervorrufen könne, so kann ich ihm meine Versuche entgegenstellen. Ich injicirte den Hunden (relativ kleinen) fünfmal so viel Cholestearin in die Venen, ohne irgend welche derartige Erscheinungen wahrnehmen zu können. Es wurden täglich Einspritzungen von 10—9 Cem. der genannten Lösung (also 0,05—0,045 Grm. Cholestearin) in die Venen gemacht; das Befinden der Hunde war niemals im Mindesten alterirt. Der Unterschied zwischen seinen Versuchen und den meinigen ist nur der, dass ich das Cholestearin vollständig gelöst hatte, er aber dasselbe in „fein zertheiltem Zustande“ injicirte.

Auf Grund meiner negativen Resultate muss ich mich vollkommen der Ansicht derjenigen anschliessen, welche die Flint'sche Cholesterämie-Hypothese ganz fallen lassen wollen.

Meine Arbeit habe ich unter Leitung des Herrn Professor Liebreich gemacht, dem ich meinen verbindlichsten Dank hier ausspreche.
