

Ueber die Reduction des Cholesterins zu Koprosterin im menschlichen Darmkanal.

Von

Dr. Paul Müller,
Assistent am Institut.

(Aus dem hygienischen Institut der Universität Graz.)

(Der Redaction zugegangen am 2. Januar 1900.)

Unter dem Namen Koprosterin hat Bondzynski¹⁾ zuerst einen cholesterinartigen Körper beschrieben, welcher einen regelmässigen Bestandtheil der normalen menschlichen Faeces bildet, und welcher, wie weitere im Verein mit Hamnicki²⁾ angestellte Untersuchungen ergaben, als ein Reductionsprodukt des Cholesterins, nämlich als ein Dihydrocholesterin angesprochen werden muss. Dasselbe unterscheidet sich in einigen nicht unwesentlichen Punkten von seiner Muttersubstanz: es krystallisirt in langen feinen Nadeln, ist, im Gegensatz zum Cholesterin, leicht löslich in kaltem absoluten Alkohol, seine Lösung ist rechtsdrehend. ($[\alpha]_D = +24^\circ$). Die gewöhnlichen Farbreactionen des Cholesterins zeigt der neue Körper zwar, aber mit einigen geringen Abweichungen. Ferner besitzt derselbe nicht, wie das Cholesterin, die Fähigkeit, Brom oder Jod zu addiren, und schmilzt schon bei $95-96^\circ$, während der Schmelzpunkt des Cholesterins bekanntlich bei 145° liegt.

Inwieweit dieser neue Körper mit dem von Flint schon in den sechziger Jahren beschriebenen Stercorin identisch ist, wollen wir hier nicht untersuchen und verweisen diesbezüglich auf die in dieser Zeitschrift geführte Controverse der Autoren. Jedenfalls geht aus Flint's erster Beschreibung seines Stercorins soviel hervor, dass es sich um einen, die Farbreactionen des Cholesterins darbietenden Körper handelte, der,

1) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1896, S. 478.

2) Diese Zeitschrift. Bd. XXII.

wie das Koprosterin, aus einer öligen Mutterlauge langsam in feinen Nadeln auskrystallisirt, und dessen Schmelzpunkt weit niedriger liegt, als der des Cholesterins.

Aus der Thatsache nun, dass das Koprosterin nur im menschlichen Koth, nicht aber in der Galle und anderen normalen und pathologischen Körperflüssigkeiten und ebensowenig in den Organen und Geweben zu finden ist, welche vielmehr nur Cholesterin enthalten, folgerten Bondzynski und Humnicki mit Recht, dass die Umwandlung des letzteren zu Koprosterin aller Wahrscheinlichkeit nach im Darmkanal vor sich gehen dürfte. In der That gelang es ihnen auch, zu zeigen, dass per os eingeführtes Cholesterin den menschlichen Körper zum grössten Theil nicht als solches, sondern als Koprosterin wieder verlässt, also während seines Durchgangs durch den Darmtract einem Reductionsprocess unterliegt, welcher zur Anlagerung von 2 Wasserstoffatomen führt.

Es ist nun gewiss ausserordentlich naheliegend, diese Veränderung des Cholesterins in direkte Beziehung zu den Processen der Eiweissfäulniss im Darne zu bringen, bei welchen ja auch Reductionsvorgänge eine grosse Rolle spielen, wie das Auftreten von Methan, Wasserstoff, Schwefelwasserstoff etc. beweist. Da jedoch der Versuch, das Cholesterin *in vitro* durch Fäulniss in Koprosterin überzuführen, nicht von Erfolg begleitet war, und andere Gründe für ihre Annahme von den Autoren nicht beigebracht werden, so kann derselben doch nur der Werth einer — wenn auch sehr plausiblen — Hypothese beigegeben werden, und es erscheint demnach berechtigt, sich nach entscheidenden Beweisen für oder gegen dieselbe umzusehen.

Es ist dies um so nothwendiger, als Flint,¹⁾ der die Umwandlung des Cholesterins in Stercorin ebenfalls im Darmkanal vor sich gehen lässt, gleichwohl zu einer anderen Auffassung der Ursachen dieses Processes gelangt ist. Da er nämlich fand, dass der Koth gesunder Menschen stets nur Stercorin enthalte, während sich im Meconium wie im Koth

¹⁾ Americ. Journ. of med. Sc. N. S. LXXXVIII. (Referat). — Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. XXIII. — New-York Medical Journal 1897.

von hungernden (im Winterschlaf gelegenen) Thieren stets Cholesterin vorfindet, so nahm er an, dass diese Veränderung auf den Processen der Darmverdauung beruht, also ein Resultat der physiologischen Thätigkeit der Darmschleimhaut sei, welche im Hungerzustand pausire.

Es ist nun nicht schwer, die Entscheidung zwischen diesen beiden Annahmen zu treffen. Sind es thatsächlich, wie Bondzynski und Humnicki glauben, die Prozesse der Darmfäulniss, welche die Umwandlung des Cholesterins in Koprosterin veranlassen, so muss die letztere nothwendiger Weise ausbleiben, wenn durch irgend welche Umstände die Darmfäulniss aufgehoben, oder wenigstens auf ein Minimum reducirt wird, und es muss dann das unveränderte Cholesterin durch die Faeces zur Ausscheidung gelangen.

Nun ist bekanntlich eines der wirksamsten Mittel, die Eiweissfäulniss im Darne einzuschränken, die absolute Milchdiät. Senator und Baginski haben schon vor mehr als 20 Jahren darauf hingewiesen, dass in den Stühlen von Kindern, die mehrere Tage bis Wochen alt sind, weder Indol noch Phenol nachgewiesen werden kann, und ebenso bekannt ist es, dass die Ausscheidung der Aetherschwefelsäuren im Harn beim Erwachsenen durch reine Milchkost sehr erheblich herabgedrückt wird, beides Thatsachen, die sich durch eine Hemmung der Fäulnissprocesse im Darne erklären.

Um daher über die oben aufgeworfene Frage nach dem Einfluss der Darmfäulniss auf die Koprosterinbildung Aufschluss zu erlangen, war es nur nothwendig, den Milchkoth daraufhin zu untersuchen, ob derselbe unverändertes Cholesterin, oder dessen Reductionsprodukt, das Koprosterin, enthalte. War das erstere der Fall, dann war die Richtigkeit der von Bondzynski und Humnicki gemachten Annahme so gut wie erwiesen, während gleichzeitig die Flint'sche Erklärung als unzureichend fallen gelassen werden musste, da sie nicht im Stande ist, anzugeben, warum trotz der kräftigen Verdauungsthätigkeit der Darmschleimhaut, die sich nach Aufnahme von Milch, wie von jedem anderen Nahrungsmittel zweifellos einstellt, Cholesterin im Kothe vorhanden sein sollte.

Ich habe nun eine Reihe von Milchkothen, die theils von Säuglingen, theils von Erwachsenen herrührten, auf die Anwesenheit von Cholesterin (bezw. Koprosterin) geprüft und habe zum Vergleiche auch Fleischkoth und Koth von gemischter Nahrung mit in die Untersuchung einbezogen.

Es war zwar schon nach den Angaben älterer Autoren, wie Uffelmann,¹⁾ Wegscheider,²⁾ Zweifel³⁾ u. A., nach welchen aus Säuglingsfaeces und aus Meconium regelmässig rhombische Krystalltafeln dargestellt werden können, welche die bekannten Farbreactionen mit concentrirter Schwefelsäure resp. mit Jod und Schwefelsäure geben, sehr wahrscheinlich, dass es sich hierbei um Cholesterin und nicht um dessen Reductionsprodukt gehandelt hatte. Da jedoch diese Angaben sämmtlich aus einer Zeit herstammen, zu welcher man auch im Koth des Erwachsenen nur Cholesterin gefunden haben wollte, während man eine Umwandlung desselben im Darmkanal als durchaus irrig abweisen zu müssen glaubte, und da ferner Schmelzpunktbestimmungen an dem cholesterinähnlichen Körper der Säuglingsfaeces, soweit ich finden konnte, nicht ausgeführt waren, so schien es mir, mit Rücksicht auf unsere Frage, nicht überflüssig, diese Lücke auszufüllen und so die Identität desselben mit Cholesterin sicher zu stellen.

Ueber das diesbezügliche Verhalten des Milchkothes vom Erwachsenen konnte ich Angaben in der Litteratur überhaupt nicht auffinden.

Zur Isolirung des Cholesterins resp. Koprosterins bediente ich mich mit gutem Erfolg der jüngst von C. Virchow⁴⁾ empfohlenen Methode, bei deren genauer Einhaltung es in der That leicht gelingt, die sonst so lästigen Aetheremulsionen gänzlich zu vermeiden.

50 g Fett (bezw. Aetherextract der Faeces) werden mit einer Mischung von 20 g Aetzkali, 50 g absolutem Alkohol und 20 cem. Wasser in einem Kölbchen mit aufgesetztem Trichter

1) Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 28.

2) Ueber die normale Verdauung bei Säuglingen, Berlin, 1875.

3) Archiv f. Gynäkol., Bd. VII.

4) Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- und Genussmittel, 1899, Nr. 7.

25 Minuten lang auf dem Wasserbade verseift, auf 40° abgekühlt, mit 300 ccm. Wasser versetzt und nach dem völligen Erkalten dreimal mit je 500 ccm. Aether ausgeschüttelt. Die vereinigten Destillationsrückstände werden noch einmal mit 0.5 g Aetzkali 5 Minuten auf dem Wasserbade erhitzt, auf 20 ccm. eingeengt, mit 30 ccm. Wasser versetzt und zweimal mit je 100 ccm. Aether extrahirt.

Das so erhaltene Produkt wurde stets zwei- bis dreimal aus heissem Alkohol umkrystallisirt, ehe es zur Schmelzpunktbestimmung verwendet wurde.

In Folge seiner leichten Löslichkeit in kaltem Alkohol scheidet sich das Koprosterin nur ziemlich langsam aus der alkoholischen Mutterlauge aus, während das Cholesterin schon in wenigen Minuten vollständig auskrystallisirt. Zugleich mit dem Koprosterin schied sich auch bei meinen Versuchen die von Bondzynski und Humnicki beschriebene ölige, dickflüssige, nicht krystallisirende Masse aus, die ich, wenn Cholesterin zugegen war, gewöhnlich vermisste. Nur in einem Falle (Nr. 7) war dieselbe reichlich vorhanden, und war vielleicht die Ursache davon, dass das Cholesterin hier längere Zeit als gewöhnlich zur Abscheidung brauchte: nachdem dasselbe aber einmal von der Mutterlauge getrennt war, verhielt es sich beim weiteren Reinigen vollkommen typisch.

Die Ergebnisse meiner Versuche sind in der beiliegenden kleinen Tabelle (Seite 134) zusammengestellt.

Wie aus derselben hervorgeht, konnte aus Milchkoth, gleichgiltig ob er vom Säugling oder vom Erwachsenen herrührte, stets unverändertes Cholesterin gewonnen werden, während Fleischkoth und Kothe von gemischter Nahrung nur Koprosterin enthielt. Bei der mikroskopischen Untersuchung der ersten Mutterlaugen fanden sich in Fall 1—6 stets nur die typischen Cholesterintafeln; in Fall 7 waren ausserdem noch spärliche nadelförmige Krystalle zu sehen, welche jedoch gegenüber den sehr reichlich vorhandenen Cholesterinkrystallen ganz in den Hintergrund traten. Mit Rücksicht darauf, dass diese Nadeln stellenweise zu charakteristischen Büscheln gruppirt waren, ist es nicht unwahrscheinlich, dass dieselben aus

Nr.	Koth		Schmelzpunkt	Aussehen	
1.	Brustkind	2 Mal umkrystallisirt.	144—145,5°	perlmutterglänzende rhomb. Plättchen	Cholesterin
		3 „	145°		
2.	Flaschenkind	2 „	144,5°		
		3 „	145—145,5°		
3.	Flaschenkind	2 „	144,5—145,5°		
4.	Mecconium	3 „	143°		
5.	Saugkalb	2 „	145—146°		
6.	Milchkoth von Erwachsenen (3 Tage je 3 L.)	2 „	143,5°		
		3 „	144,5—145°		
7.	Milchkoth von Erwachsenen (2 Tage je 6 1/2 L.)	2 „	143°		
		3 „	144°		
8.	Fleischkoth von Erwachsenen	3 „	95,5—96°	feine, büschelförmig angeordnete Nadeln	Koprosterin
9.	Koth von gemischter Kost Erwachsener	2 „	96—96,5°		

Koprosterin bestanden. Es braucht wohl kaum gesagt zu werden, dass dieser Befund durchaus nicht geeignet ist, die von Bondzynski und Humnicki ausgesprochene Hypothese, die, wie man sieht, durch unsere Versuche eine vollständige Bestätigung erfährt, irgendwie zu entkräften. Ist es ja doch bekannt, dass durch die absolute Milchdiät beim Erwachsenen die Prozesse der Darmfäulniss zwar sehr bedeutend eingeschränkt, aber niemals vollständig aufgehoben werden können, wie ja auch die Aetherschwefelsäuren im Harn durch

dieselbe nie gänzlich zum Verschwinden zu bringen sind. Es kann daher nicht Wunder nehmen, wenn dem entsprechend auch bei mehrtägiger Milchkost ein kleiner Bruchtheil des Cholesterins der Reduction zu Koprosterin unterliegt, während die Hauptmasse desselben unverändert durch die Faeces ausgeschieden wird. Wie gross dieser Bruchtheil ausfällt, dies mag von verschiedenen, nicht immer klar zu übersehenden und auch nicht immer in demselben Sinne einwirkenden Nebenumständen, wie von der Menge der aufgenommenen Milch, von der Menge des vorhandenen Cholesterins, von der Zeit, welche dasselbe im Darmkanale verweilt, von dem jeweiligen Zustande des letzteren u. s. w. abhängen; so ist es auch nicht ausgeschlossen, dass unter gewissen Bedingungen trotz Milchdiät die Fäulnisprocesse im Darminhalt stark genug bleiben könnten, um sämtliches Cholesterin zu reduciren. Es scheint dies wenigstens in einem von mir untersuchten Falle eingetreten zu sein, bei welchem sich kurz nach Beginn des Milchgenusses leichte Verdauungsstörung einstellte, und bei welchem im (übrigens sehr undeutlich abgegrenzten) Kothe kein Cholesterin gefunden wurde. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass dabei auch die kurze Zeitdauer des Versuches — es handelte sich um eine nur eintägige Milchperiode — eine Rolle gespielt hat, indem dieselbe vielleicht nicht ausreichend war, um eine durchgreifende Aenderung in der Bacterienflora des Darmes und damit in den chemischen Umsetzungen, die sich daselbst abspielen, hervorzurufen.

Dass im Meconium, wie auch Flint fand, nur Cholesterin gefunden wird, ist bei dem Fehlen der bacteriellen Zersetzungen im fötalen Darmkanal nur eine ganz selbstverständliche Folgerung der in Rede stehenden Hypothese.

Zum Schlusse erlaube ich mir, Herrn Prof. Prausnitz für das stete fördernde Interesse, das er dieser Arbeit zutheil werden liess, meinen besten Dank auszusprechen.

Graz, den 29. December 1899.