

vorher normal war und der Harn nach Eingabe derselben Glykosenmenge kein Zucker enthielt. Auch bei einem von den Patienten EINHORNs fand man durch längere Zeit nach Aufhören der akuten Pankreatitis eine Glykosurie. Aber nebst dem, daß sie einen Beitrag zum *Entstehen des Diabetes* liefert, hat die akute Pankreatitis auch eine Bedeutung für das Verständnis der Schmerzanfälle, welche im Verlaufe chronischer oder akuter Magen-Darm-Leiden sich einstellen, Schmerzanfälle, welche wir so gerne auf Rechnung der Darmkrankheit oder der so oft vorhandenen Neurasthenie schieben. Deshalb ist es bei diesen Patienten so überaus wichtig, daß man die Untersuchung des Stuhlganges nicht unkundigen Personen überläßt, wie es so häufig geschieht, wenn man, wie es mir geschehen ist, erst dadurch darauf aufmerksam gemacht wird, um was es sich bei den Patienten handelt, nachdem man den weißen, fetthaltigen Stuhl gesehen hat.

Nach den vorliegenden Erfahrungen zu urteilen, verläuft die *akute benigne Pankreatitis* häufig ohne Fettdiarrhöe und macht sich kenntlich als plötzlich auftretende mehr oder minder heftige Schmerzanfälle im Epigastrium, ausstrahlend nach dem Rücken, zeitweise ohne, zeitweise, wie in dem Falle EINHORN, mit Allgemeinsymptomen, wie schlechtem Puls, Erbrechen, leichtem Kollaps und evtl. auch leichtem Temperaturanstieg. Daß die Diagnose in solchen Fällen eine schwierige ist, daß die Schmerzen in der Regel aufgefaßt werden als von einem bestehenden Darmleiden verursacht oder von einer latenten Cholelithiasis ausgehend, ist einleuchtend; eine Urinuntersuchung auf Diastase und Zucker oder eine Blutzuckerkurve nach Glykoseinnahme kann evtl. den Fingerzeig geben, worum es sich handelt.

Die *Behandlung* der akuten pankreatogenen Fettdiarrhöe ist sehr dankbar, sie besteht in Bettruhe, Umschlag auf den Leib, evtl. Opiate und im Beginne kleinen, später größeren Mengen roher Milch. Allmählich geht man zur normalen Kost über.

Ich habe in der Einleitung darauf aufmerksam gemacht, daß ich bei meinen Kranken mit Darmstörungen nicht selten Anfälle von Steatorrhöe gesehen habe, eine Steatorrhöe ohne gleichzeitigen Ikterus und ohne daß man annehmen konnte, daß die Patienten an einer Cholelithiasis oder einem Ulcus litten, und ich bin heute davon überzeugt, daß diese akute pankreatogene Fettdiarrhöe, verursacht durch eine akute benigne Pankreatitis, bei chronischen Darmleiden ein häufigeres Symptom sei, als es angenommen wird, und daß sie auch ohne besonders hervortretende subjektive Symptome verlaufen kann.

*Zusammenfassung.* Es werden 3 Fälle akuter pankreatogener Fettdiarrhöe beschrieben, charakterisiert durch plötzlich auftretende Schmerzen im Abdomen, ausstrahlend nach dem Rücken, zuweilen mit Erbrechen und leichtem Temperaturanstieg, Fettdiarrhöe und in 2 der Fällen alimentärer Glykosurie von diabetischem Typ und erhöhter Diastasezahl im Harn.

In den 2 Fällen trat die akute pankreatogene Fettdiarrhöe als Komplikation einer chronischen Kolitis, im dritten Falle wahrscheinlich anschließend an einen akuten Duodenalkatarrh auf. Die Patienten hatten nie vorher Anzeichen eines Ulcus ventriculi oder duodeni, ebensowenig einer Cholelithiasis, und die Anfälle waren durch keinerlei Gelbsucht kompliziert. Die Anfälle klangen sehr rasch ab. Schmerzen, Fettdiarrhöe, Temperaturanstieg waren im Laufe weniger Tage verschwunden.

Die akute pankreatogene Fettdiarrhöe wird auf eine leichtere Form der Pankreatitis zurückgeführt, welche als *akute benigne Pankreatitis* bezeichnet wird. Letztere kann auch ohne Fettdiarrhöe verlaufen mit anfallsweise auftretenden Schmerzen im Abdomen, mehr oder weniger ausgeprägten Allgemeinsymptomen, zeitweise Glykosurie und erhöhter Diastasezahl. Ihre Bedeutung liegt teils darin, daß sie eine chronische Pankreatitis mit Diabetes verursachen kann, teils darin, daß sie Schmerzanfälle sonst rätselhaften Ursprungs bei magen- oder darmkranken Patienten richtig zu erklären vermag.

Die Behandlung der akuten pankreatogenen Fettdiarrhöe besteht in Bettruhe, Opiaten, Umschlägen und kleinen Dosen roher Milch, später schonender Diät.

*Literatur:* CHAUFFARD und RAVAUT, Arch. internat. Méd. exper. 13, 963 (1901). — EINHORN, Arch. Verdgskrkh. 64, 293 (1928). — K. A. HEIBERG, Die Erkrankungen des Pankreas. Wiesbaden 1914. — OPIE, A System of Medicine (OSLER und McCRAV) 3, 599 (1915). — THAYSEN, TH. E. HESS, Acta med. scand. (Stockh.) 64, 323 (1926) und Arch. int. Med. 42, 352 (1928).

## ÜBER DAS VERHALTEN DER CHOLESTERIN- ESTER IM BLUTSERUM LEBERKRANKER.

Von

Dr. H. WENDT,

Assistent der Medizinischen Universitätsklinik Breslau  
(Direktor: Prof. Dr. W. STEPP).

Die Veränderungen des Cholesterinspiegels im Blutserum bei den verschiedensten Lebererkrankungen sind in den letzten Jahren Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen, wobei ganz besonders Verschiebungen in der Relation von freiem Cholesterin zu Cholesterinestern interessierten.

BÜRGER und BEUMER<sup>1</sup> haben wohl als erste darauf hingewiesen, daß beim sog. Retentionsikterus eine elektive Vermehrung des freien Cholesterins gegenüber dem Estercholesterin im Serum des Menschen stattfindet, wodurch eine relative Verarmung an Cholesterinestern resultiert. Diese einseitige Vermehrung des freien Cholesterins ist durch Rückstauung des sonst in der Galle ausgeschiedenen freien Cholesterins erklärt worden. Denn der Mensch bringt in seiner Galle bekanntlich nur freies Cholesterin zur Ausscheidung. Außerdem sind aber auch zahlreiche Fälle von Ikterus beschrieben worden, bei denen nicht nur eine relative Abnahme an Cholesterinestern, bedingt durch die einseitige Vermehrung des freien Cholesterins, vorhanden war, sondern bei denen sogar eine absolute Verminderung der Cholesterinester eintrat, eine Erscheinung, die mit Estersturz bezeichnet wurde. Solche Esterstürze sind dann auch bei Fällen ohne erheblichen Blutikterus mit normalem oder fast normalem Gesamtcholesteringehalt bekannt geworden, und zwar vorwiegend bei Lebercirrhosen durch BÜRGER und HABS<sup>1</sup>.

Die merkwürdige Tatsache, daß der Organismus nicht nachträglich einen Teil des zurückgestauten freien Cholesterins verestert, haben BÜRGER und BEUMER und BÜRGER und HABS<sup>1</sup> mit den durch die Gallenabflußbehinderung zum Darm bedingten Störungen der Fettersorption in Zusammenhang gebracht, und haben angenommen, daß für eine Veresterung des retinierten freien Cholesterins nicht genügend Fettsäuren zur Verfügung ständen. Auch den absoluten Estersturz, insbesondere den bei der Lebercirrhose, haben die genannten Autoren mit Störungen der Fettersorption und des intermediären Fettstoffwechsels erklärt. THANNHAUSER und SCHABER<sup>1</sup> haben den Befunden von BÜRGER und BEUMER eine andere Deutung zu geben versucht und haben angenommen, daß die mangelhafte Veresterung des Cholesterins ihre Ursache habe in Störungen der esterifizierenden Kraft der Leberzellen selbst, und haben in dem Estersturz geradezu einen Beweis für das Vorliegen einer Leberschädigung gesehen, da die von ihnen untersuchten Fälle von Lebererkrankungen alle eine Verminderung der Ester aufwiesen. Diese Auffassung von THANNHAUSER und SCHABER und insbesondere die von diesen beiden Autoren mitgeteilten Befunde von sogar fast völligem Fehlen der Cholesterinester im Blutserum bei einigen ihrer Fälle sind nicht unwidersprochen geblieben, da von klinischer Seite (BÜRGER, HABS, STERN und SUCHANTKE u. a.) eine strenge Gesetzmäßigkeit für das Verhalten der Esterrelation im Blutserum Leberkranker nicht gefunden werden konnte und auch im Blutserum des Hundes bei experimentell herbeigeführten schweren Leberschädigungen nach Untersuchungen von STERN und SUCHANTKE<sup>1</sup> eine Gesetzmäßigkeit in der Verschiebung der Esterrelation nicht eintrat. Allerdings bestehen

ja gegen die Verwendung des Hundes als Versuchstier für derartige Untersuchungen gewisse Bedenken, wie STERN und SUCHANTKE selbst schon erwähnt haben.

Immerhin ist der merkwürdige Befund des absoluten Estersturzes bei Leberkrankheiten kein allzu seltener. Auch wir haben an unserer Klinik in den letzten 2 Jahren wieder zahlreiche Fälle mit absolutem Estersturz beobachten können, die wir in nachfolgender Tabelle wiedergeben:

Name	Diagnose	Bilirubin im Serum in Einheiten	Cholesterin im Serum in g% nach HAHN und WOLFF	
			Gesamt	Ester
Tei.	Akute gelbe Leber- atrophie	28,0	0,140	unter 0,040
Men.	Icterus catarrhalis	27,0	0,195	0,045
Bo.	Morbus Weil	39,0	0,320	unter 0,040
Berk.	Carcinom d. Gallen- wege	39,0	0,392	0,080
Schön.	Carcinom d. Gallen- wege, Lebermeta- stasen	16,5	0,140	unter 0,040
Het.	Carcinom d. Gallen- wege	15,0	0,180	unter 0,040
Ko.	Icterus catarrhalis	28,0	0,205	0,055
Ziehm.	Akute gelbe Leber- atrophie	34,0	0,187	0,040
Kap.	Icterus catarrhalis	17,5	0,195	0,060
Fosch.	Icterus catarrhalis	19,5	0,370	0,070
Kell.	Hepatitis	15,2	0,270	0,070
Niem.	Carcinom d. Gallen- wege, Lebermeta- stasen	28,5	0,158	unter 0,040
Klu.	Icterus catarrhalis	42,0	0,107	unter 0,040
Ert.	Carcinom d. Leber und des Pankreas!!!	7,6!!!	0,390	unter 0,040!!!
Lob.	Icterus catarrhalis, Hepatitis	26,0	0,185	unter 0,040

Bei Durchsicht unserer sämtlichen Unterlagen von Lebererkrankungen der letzten 2 Jahre, wie auch der in der Literatur wiedergegebenen Fälle von Leberparenchymschädigungen, zeigt sich nun die auffallende Tatsache, daß die Fälle mit Esterverminderung, und zwar relativer wie auch besonders absoluter, vornehmlich in der Rubrik der Leberkranken zu finden sind, die sehr hohe Bilirubinwerte, also starken Ikterus, aufweisen\*. Es lag daher der Gedanke nahe, den Estersturz mit dem Übertritt der Galle ins Blut in Zusammenhang zu bringen und anzunehmen, daß die Galle Eigenschaften besäße, die die Veresterung des zurückgestauten freien Cholesterins verhinderten und unter Umständen sogar eine teilweise Spaltung der Cholesterinester des Blutes herbeiführten. Im folgenden soll daher der Versuch gemacht werden, eine derartige Auffassung über die Ursache des Estersturzes mit experimentellen Unterlagen zu belegen.

Wie schon erwähnt, findet sich in der Galle des Menschen nach Analysen von THANNHAUSER und WACKER<sup>1</sup> nur freies Cholesterin, wägbare Mengen von Cholesterinestern sind in der menschlichen Galle noch niemals gefunden worden. Dieses alleinige Auftreten von freiem Cholesterin in der Galle veranlaßten THANNHAUSER und FLEISCHMANN<sup>1</sup> schon 1923, nach einem cholesterinesterspaltenden Ferment in der menschlichen Galle zu suchen. Die genannten Autoren gingen dabei so vor, daß sie menschlicher Fistelgalle kolloidale Cholesterin-ölsäureesterlösungen bzw. in Triolein gelöste Cholesterin-palmitinsäureester zusetzten und das Gemisch im Brutschrank 24—48 Stunden bebrüteten. Es zeigte sich, daß 8,4% von den zugesetzten Ölsäureestern und 17% von den Palmitinsäureestern aufgespalten wurden, so daß die Galle nach der Bebrütung etwa die doppelte Menge freies Cholesterin enthielt als vorher. Damit war erwiesen, daß die menschliche Leber ein cholesterinesterspaltendes Ferment produziert und mit der Galle teilweise zur Ausscheidung bringt, ferner war die Tatsache geklärt, daß in der menschlichen Galle nur freies

\* Nicht mit herangezogen sind die von BÜRGER und HABS veröffentlichten und unsere eigenen Fälle von Lebercirrhose, da dieselben aus später zu erörternden Gründen einer besonderen Betrachtung unterzogen werden sollen. Fortgelassen sind auch die hämolytisch bedingten Ikterusformen.

Cholesterin enthalten ist. THANNHAUSER und FLEISCHMANN nahmen schon damals an, daß hierin ein Regulationsmechanismus für die Verteilung von verestertem und unverestertem Cholesterin im Organismus zu erblicken sei.

Nach diesen Ergebnissen erschien es nun verlockend, zu untersuchen, ob auch in der Galle des Hundes, die bekanntlich immer einen, in seiner Größe sehr schwankenden Teil des Cholesterins in verestertem Zustande enthält, ein cholesterinesterspaltendes Ferment nachzuweisen wäre. Denn wenn die Auffassung von THANNHAUSER, daß das alleinige Auftreten von freiem Cholesterin in der Menschengalle zurückzuführen sei auf das in der Galle gleichzeitig vorhandene esterspaltende Ferment, richtig ist, so dürfte in der Cholesterinester enthaltenden Hundegalle ein solches Ferment in größeren Mengen nicht nachzuweisen sein. Wir gingen dabei so vor, daß wir Fistelgalle von Hunden, ebenso wie es bei der Menschengalle THANNHAUSER getan hat, in Triolein gelöste Cholesterinestearinsäureester bzw. Ölsäureester zusetzten. Dieses Gemisch wurde nach sehr kräftigem Durchschütteln in zwei gleiche Teile geteilt, in dem einen Teil das freie Cholesterin nach WINDAUS nach den von THANNHAUSER angegebenen Richtlinien und außerdem nach der Modifikation von RÖHMANN bestimmt, in dem anderen Teil erst nach 48 Stunden Bebrüten im Brutschrank. Zu beiden Teilen wurde Natriumfluorid zugesetzt, so daß eine etwa 1proz. Lösung resultierte, um Bakterienwachstum zu verhindern.

Versuch: 50 ccm klarer Fistelgalle vom Hunde, der 0,4 g in 10 ccm Triolein gelöster Cholesterinestearinsäureester zugesetzt war, enthielten 14 mg freies Chol.

Ganz das gleiche Gemisch von Galle, Triolein und Cholesterinestearinsäureester enthielt nach 48 Stunden Bebrüten im Brutschrank 14,3 mg freies Chol.

Versuch 50: ccm klarer Fistelgalle vom Hund, der 0,2 g in 5 ccm Triolein gelöster Cholesterinölsäureester zugesetzt war, enthielten 15 mg freies Cholesterin.

Ganz das gleiche Gemisch von Galle, Triolein und Cholesterin-ölsäureester enthielt nach 48 Stunden Bebrüten im Brutschrank 14,8 mg freies Cholesterin.

Die Versuche zeigten also, daß eine Spaltung der zu der Hundegalle zugesetzten Cholesterinester nicht eingetreten war, daß die Hundegalle ein Cholesterinester spaltendes Ferment also nicht enthält.

Um ganz sicher zu gehen, haben wir nun auch noch untersucht, ob nicht wenigstens in der Leber des Hundes ein cholesterinesterspaltendes Ferment nachzuweisen wäre. Bekanntlich haben schon KONDO<sup>1</sup> und später J. H. SCHULZ<sup>1</sup> nach cholesterinesterspaltenden Fermenten in verschiedenen Tierlebern gesucht. I. H. SCHULZ konnte ein solches Ferment in der Pferdeleber nachweisen, während in der Kaninchenleber dieser Nachweis nicht gelang. Untersuchungen mit Hundelebern sind von I. H. SCHULZ nicht angestellt worden, nur KONDO fand in einem Versuch, daß bei der Digestion von Hundeleber und Hundeblood keine Zunahme der acetylierbaren Substanz eintrat.

Wir haben Leber frisch getöteter und entbluteter Hunde steril durch eine feine Fruchtpresse gedreht und in 100 g des Breies Gesamtcholesterin und freies Cholesterin bestimmt. Weitere 100 g wurden in sterilem Gefäß, in feuchte Kammern, eingeschlossen, 48 Stunden der Autolyse im Brutschrank unterworfen. Dann wurde auch in dieser Portion Gesamtcholesterin, wie vorher, nach der Windausschen Digitoninmethode in der Modifikation von RÖHMANN bestimmt, nachdem wir uns von der Sterilität des autolysierten Leberbreies durch Ausstrich auf Platten überzeugt hatten. Dieselben Versuche wurden auch mit Zusatz von in Triolein gelöstem Cholesterinestearinsäureester durchgeführt.

Versuch: 100 g Hundeleberbrei enthielten 180,3 mg freies Cholesterin und 63,0 mg Cholesterinester.

100 g des gleichen Leberbreies enthielten nach 48 Stunden Autolyse im Brutschrank 179,5 mg freies Cholesterin und 63,0 mg Cholesterinester.

Versuch: 100 g Hundeleberbrei, dem 0,3 g in 5 ccm Triolein gelöster Cholesterinestearinsäureester zugesetzt war, enthielt 168,3 mg freies Cholesterin.

100 g des gleichen Gemisches enthielten nach 48 Stunden Autolyse im Brutschrank 167,1 mg freies Cholesterin.

Auch in der Hundeleber war also eine Spaltung der Cholesterinester bei der Autolyse nicht eingetreten.

Diese Versuche mit Hundeleber und Hundegalle haben also ergeben, daß die Hundeleber ein cholesterinspaltendes Ferment in wesentlichen Mengen jedenfalls nicht produziert, und daß dem entsprechend auch in der Galle des Hundes ein solches Ferment nicht zur Ausscheidung gelangt. Es soll dabei nicht behauptet werden, daß der Hundeleber überhaupt keine esterspaltenden Fähigkeiten zukommen, jedenfalls aber können diese Fähigkeiten nach den dargelegten Versuchen nur sehr geringe sein.

Es bestehen also in den hier zur Diskussion stehenden Dingen wesentliche Unterschiede zwischen Mensch und Hund. Es war oben gezeigt worden, daß der Mensch in der Galle ein cholesterinesterspaltendes Ferment ausscheidet, das natürlich nur in der Leber gebildet sein kann, und daß dementsprechend die menschliche Galle nur freies Cholesterin enthält. Dagegen scheidet der Hund in seiner Galle immer Cholesterinester aus, aber kein cholesterinesterspaltendes Ferment, und auch die Hundeleber produziert ein solches wenigstens in wesentlichen Mengen nicht.

Bei diesen ganz verschiedenartigen Untersuchungsergebnissen in der Galle des Menschen einerseits und der des Hundes andererseits erscheint es durchaus möglich, daß bei einem Übertritt von Galle ins Blut auch in dem Blute ganz verschiedenartige Veränderungen in der Relation Cholesterin zu Cholesterinester bei Mensch und Hund eintreten. Wir hatten eingangs dargelegt, daß beim Menschen, ganz besonders bei schwerem Ikterus im allgemeinen eine schlechte Veresterungsfähigkeit des Cholesterins besteht, und daß hierbei sogar in manchen Fällen eine absolute Esterverminderung, ein Estersturz eintritt. Beim Hund liegen dagegen die Verhältnisse ganz anders. Unterbindet man beim Hunde den Ductus choledochus und führt so einen Übertritt von Galle ins Blut herbei, so steigen im Blutserum des Hundes sowohl das freie wie das Estercholesterin gleichsinnig an. Solche Untersuchungen sind von verschiedenen Seiten ausgeführt worden, und auch STERN und SUCHANTKE haben einen derartigen Versuch beschrieben. Wir haben bei zahlreichen Hunden diesen Versuch wiederholt und fanden ganz das gleiche Ansteigen des freien Cholesterins und Estercholesterins im Serum der Tiere wie die anderen Autoren. Es zeigt sich also, daß beim Hunde die Cholesterinester sehr stark zunehmen, während dagegen beim Menschen unter ähnlichen Bedingungen die Tendenz zur Abnahme der Ester besteht.

Datum	Bilirubin im Serum in Einheiten	Cholesterin im Serum in g% nach HAHN und WOLFF	
		Gesamt	Ester
21. VIII.	0	0,125	0,060
Unterbindung des Ductus choledochus			
22. VIII.	1,25	0,175	0,080
23. VIII.	2,5	0,320	0,175
24. VIII.	3,5	0,380	0,210
25. VIII.	4,2	0,350	0,200
26. VIII.	4,0	0,390	0,210
27. VIII.	4,2	0,350	0,250
28. VIII.	4,2	0,350	0,220
Hund in der Frühe des 29. VIII. gestorben			

Datum	Bilirubin im Serum in Einheiten	Cholesterin im Serum in g% nach HAHN und WOLFF	
		Gesamt	Ester
5. X.	0	0,170	0,080
Unterbindung des Ductus choledochus			
6. X.	1,50	0,220	0,095
7. X.	2,25	0,250	0,115
8. X.	2,50	0,300	0,160
9. X.	4,0	0,290	0,180
10. X.	4,0	0,290	0,170
11. X.	4,2	0,200	0,095
Hund moribund, 2 Std. später tot			

Datum	Bilirubin im Serum in Einheiten	Cholesterin im Serum in g%			
		nach HAHN und WOLFF		nach WINDAUS	
		Gesamt	Ester	Gesamt	Ester
12. XII.	0	0,125	0,065		
Unterbindung des Ductus choledochus					
13. XII.	1,5	0,160	0,065		
14. XII.	2,0	0,240	0,160		
15. XII.	3,5	0,320	0,210		
Hund entblutet				0,270	0,180

Dieses verschiedenartige Verhalten der Cholesterinester beim Übertritt von Galle ins Blut zwischen Mensch und Hund möchten wir mit unseren an den Gallen von Mensch und Hund gewonnenen Untersuchungsergebnissen erklären. Unseres Erachtens kann man wohl zwanglos den Estersturz beim Ikterus des Menschen mit dem in der Galle des Menschen nachgewiesenen cholesterinesterspaltenden Ferment in Zusammenhang bringen und andererseits das Ansteigen der Ester beim Hunde, nach Choledochusunterbindung, mit dem Vorhandensein von Cholesterinestern und dem Fehlen eines cholesterinesterspaltenden Fermentes in der Galle des Hundes erklären. Wir kämen somit zu einer etwas anderen Deutung des Estersturzes des Menschen wie die bisherigen Untersucher, die denselben teils auf Störungen der Fettersorption und des intermediären Fettstoffwechsels (BÜRGER und HABS), teils auf Parenchymschädigungen der Leber zurückführten (THANNHAUSER und SCHABER). Immerhin mögen auch diese Faktoren eine Rolle beim Zustandekommen des Estersturzes mitspielen, im wesentlichen scheint er uns aber durch den Ikterus bedingt zu werden, d. h. durch den Übertritt von cholesterinesterspaltendem Ferment mit der Galle in das Blut. Man wird dabei nicht erwarten können, daß alle Bestandteile der Galle wie Cholesterin, esterspaltendes Ferment, Bilirubin in gleicher Stärke ins Blut übertreten und so eine Parallelität z. B. zwischen Höhe des Bilirubinwertes und Stärke des Estersturzes resultiert, sondern die ausscheidenden bzw. abbauenden Funktionen der Leber werden für die verschiedenen Stoffe wohl meistens auch in verschiedenem Grade in Mitleidenschaft gezogen sein. Auch wird man mit einem verschiednen starken Abwandern einzelner Stoffe, wie Bilirubin, Cholesterin, ins Gewebe rechnen müssen. Diese Verhältnisse im einzelnen zu entwirren, werden wir vorläufig wohl kaum in der Lage sein; jedenfalls wird man die wechselvollen Bilder beim Ikterus vielleicht so erklären können.

Einer besonderen Betrachtung bedürfen noch die Verhältnisse bei der Lebercirrhose. Auch bei der Lebercirrhose sind Esterstürze gefunden worden, und zwar, worin der Unterschied zu dem bisherigen besteht, meist bei sehr niedrigen Bilirubinwerten, also ohne das Vorliegen eines stärkeren Übertritts von Galle ins Blut. Solche Fälle sind von BÜRGER und HABS beschrieben worden, und auch die Lebercirrhosen, die wir in den letzten 2 Jahren beobachtet haben und bei denen zufällig gleichzeitig Bilirubin und Cholesterinbestimmungen angestellt worden sind, zeigen alle einen Estersturz bei niedrigen Bilirubinwerten. Die folgende Tabelle zeigt diese 7 Fälle:

Name	Diagnose	Bilirubin im Serum in Einheiten	Cholesterin im Serum in g% nach HAHN und WOLFF	
			Gesamt	Ester
Püsch.	Splenomegalie Lebercirrhose	3,4	0,180	0,040
Schru.	Lebercirrhose	1,5	0,155	unter 0,040
Schru.	Lebercirrhose	Spur	0,105	0,050
Ge.	Lebercirrhose, Herzinsuffizienz	3,0	0,142	unter 0,040
Kan.	Lebercirrhose	1,3	0,195	0,080
Koss.	Hanotsche Cirrhose	5,4	0,280	0,069
Jän.	Lebercirrhose	3,2	0,147	0,058
Leib.	Lebercirrhose, Ascites	2,0	0,180	unter 0,040

Diese Esterstürze sind infolge der geringen Bilirubinwerte kaum zu erklären durch den Übertritt von Galle und damit

des esterspaltenden Fermentes ins Blut, wie das bisher geschehen ist. Die Annahme, daß bei der Lebercirrhose die Ausscheidungsfunktion der Leber für Bilirubin noch gut erhalten ist, während das esterspaltende Ferment und zum Teil auch das freie Cholesterin nicht mehr oder jedenfalls sehr schlecht ausgeschieden werden, erscheint gezwungen. Zutreffender ist dagegen wohl die Auffassung von BÜRGER und HABS, die den Estersturz bei der Lebercirrhose mit Störungen der Fettresorption und Störungen des intermediären Fettstoffwechsels erklären. BÜRGER und HABS haben bekanntlich bei der Lebercirrhose, auch ohne das Vorhandensein eines stärkeren Ikterus, schwere Störungen der Fettresorption gefunden. Ferner handelt es sich bei der Lebercirrhose wahrscheinlich doch nicht nur um eine Erkrankung der Leber, sondern um eine Mitbeteiligung anderer Organe, und zwar in erster Linie des Pankreas und der Milz, wie das aus den älteren Untersuchungen von STEINHAUS und zum Teil auch von EPPINGER hervorgeht. Auch BÜRGER und HABS haben sich dieser letzteren Auffassung angenommen und sehen speziell in der Mitbeteiligung des Pankreas einen weiteren Grund dafür, den Estersturz bei der Lebercirrhose auf Störungen der Fettresorption und des intermediären Fettstoffwechsels zurückzuführen.

**Zusammenfassung.** Während der Mensch in seiner Galle ein cholesterinesterspaltendes Ferment und demzufolge nur freies Cholesterin enthält, scheidet der Hund in seiner Galle neben freiem Cholesterin auch Cholesterinester, aber dafür kein esterspaltendes Ferment aus. Auch die Hundeleber bereitet ein solches Ferment in größeren Mengen nicht. Kommt es beim Hunde nach Unterbindung des Ductus choledochus zum Übertritt von Galle ins Blut, so steigen beim Hunde freies Cholesterin und Estercholesterin ungefähr gleichsinnig an, während beim Menschen, besonders beim *schweren* Ikterus, häufig eine Verminderung der Cholesterinester, ein sog. Estersturz, eintritt. Dieses verschiedenartige Verhalten von Mensch und Hund beim Übertritt von Galle ins Blut wird mit den an den Gallen von Mensch und Hund gewonnenen Untersuchungsergebnissen erklärt, und insbesondere der Estersturz beim Menschen mit dem in der menschlichen Galle enthaltenen cholesterinesterspaltenden Ferment in Zusammenhang gebracht.

Literatur: <sup>1</sup> BEUMER und BÜRGER, Z. exper. Path. u. Ther. 13 (1913). Ferner: STEPP, Münch. med. Wschr. 1918, 781; BÜRGER, Münch. med. Wschr. 1922, 103; FEIGEL, Biochem. Z. 90 I (1918). — <sup>2</sup> BÜRGER und HABS, Klin. Wschr. 1927, 2221. — <sup>3</sup> BÜRGER und HABS, Klin. Wschr. 1927, 2125. — <sup>4</sup> THANNHAUSER und SCHABER, Klin. Wschr. 1926, Nr. 7. — <sup>5</sup> STERN und SUCHANTKE, Arch. f. exper. Path. 115, 221. — <sup>6</sup> THANNHAUSER und WACKER, zit. nach <sup>4</sup>. — <sup>7</sup> THANNHAUSER, gemeinsam mit FLEISCHMANN, Dtsch. Arch. klin. Med. 141, 292. — <sup>8</sup> KONDO, Biochem. Z. 26, 243 (1910). — <sup>9</sup> I. H. SCHULTZ, Biochem. Z. 42, 255 (1912). — <sup>10</sup> STEINHAUS, Dtsch. Arch. klin. Med. 74, 537 (1902). — <sup>11</sup> EPPINGER, Die hepatolienalen Erkrankungen. Berlin 1920.

## WEITERE MITTEILUNGEN ZUR BIOLOGIE UND FÄRBUNG DER SYPHILISSPIROCHÄTE.

Von

Dr. S. BERGEL, Berlin.

Bei der üblichen Giemsa-Färbung im Ausstrich wird erfahrungsgemäß nur ein recht geringer Teil der im Präparat wirklich vorhandenen Syphilis-Spirochäten gefärbt. Ich konnte aber nachweisen (Klin. Wschr. 1928, Nr. 32), daß bedeutend mehr Exemplare und stärker tingiert zur Darstellung gelangen, wenn das Präparat nicht mit Alkohol vorbehandelt wird, sondern wenn man es lufttrocken mit Formalin fixiert und 24 Stunden die Giemsa-Lösung einwirken läßt. Auf Grund dieses Verhaltens habe ich mit einem sehr hohen Grad von Wahrscheinlichkeit annehmen können, daß die nach der modifizierten Giemsa-Methode sich intensiver färbende äußere Schicht der Syphilis-Spirochäten ein Lipoid ist, das bei der üblichen Färbung infolge der Einwirkung des absoluten

Alkohols bei einer großen Anzahl von Exemplaren mehr oder weniger vollständig gelöst wird und überhaupt nicht oder nur schlecht zur Darstellung gelangt, während die nur schwach rosa erscheinende Spirochäte eine ihrer oberflächlichen Hülle entkleidete, tiefer liegende Abbauform ist. Bei der gewöhnlichen Giemsa-Färbung wird also nicht der äußere Mantel, sondern eine tiefere, schlechter färbbare Abbaustufe tingiert, während bei der modifizierten Methode ohne Alkoholvorbehandlung die unversehrte Vollspirochäte sichtbar wird.

In weiterer Verfolgung dieses Befundes wurde das Verhalten der Syphilis-Spirochäten bei der Levaditi-Behandlung im Schnittpräparat untersucht, weil auch hier nach der Formalinfixierung die Gewebe einen Tag lang in Alkohol liegen und erst dann in die Silberlösung gelangen, um schließlich der Reduktion durch Pyrogallussäure usw. unterworfen zu werden.

Um den Einfluß des Alkohols evtl. deutlicher zu machen, wurden systematisch Teile desselben syphilitischen Hodens, von dem man wußte, daß er Spirochäten in reichlicher Anzahl enthielt, nach der Formalinfixierung zum Teil einen Tag, zum Teil 5–6 Tage in absoluten Alkohol getan, während Parallelschnitte gleich in die Silberlösung gebracht und dann wie üblich weiterbehandelt wurden. Es ergab sich das unerwartete und zunächst sehr auffallende Resultat, daß die alkoholvorbehandelten Gewebstücke typische, gleichmäßig schwarzgefärbte Spirochäten in beträchtlicher Anzahl enthielten, wobei es keinen wesentlichen Unterschied ausmachte, ob sie einen oder 5–6 Tage im Alkohol lagen, während die Stücke, die nicht durch den Alkohol gingen, keine oder nur sehr wenige vollständige silberimprägnierte Spirochäten von spiraligem Aussehen und entsprechender Dicke aufwiesen, sondern nur, worauf wir noch zurückkommen, einzelne schwarze Körnchen oder Körnchenreihen evtl. in Spirochätenform erkennen ließen.

In diesen nicht mit Alkohol vorbehandelten Levaditi-Schnitten sind besonders in der Nähe der lymphocytären Herde extra- und nicht selten auch intracellulär vereinzelt schwarze Körnchen oder Reihen von 2–3 zu sehen, an anderen Stellen sind feine schwarze Körnchenreihen von spirochätenähnlicher Form oft sogar in größerer Anzahl vorhanden, während Spirochäten mit gleichmäßiger schwarzer Imprägnierung und typischem spiraligen Aussehen nur vereinzelt, ganz dünn oder überhaupt nicht gefunden werden.

Wie war dieser bemerkenswerte Befund zu erklären? Konnte man nach diesen Ergebnissen die nach LEVADITI dargestellten Spirochäten noch weiter als unverletzte Vollspirochäten ansehen oder mußte man nicht vielmehr zu der Auffassung gelangen, daß die intakte, unversehrte Syphilis-Spirochäte das Silber nicht annimmt, sondern daß sie unter dem Einfluß der Alkoholwirkung erst gewisse Veränderungen ihrer Oberfläche erlitten haben muß, um versilbert werden zu können? Wie wir weiter sehen werden, ergab sich auch aus anderen Gründen der Schluß, daß der Alkohol erst die lipoiden Hülle der Spirochäten gelöst haben muß, um das Argentum zur Einwirkung gelangen zu lassen.

Eine primäre unmittelbare Versilberung der Spirochäten auf dem Objektträger gelingt nämlich nicht (KRANTZ). Wenn man aber die Spirochätenausstriche vorher einige Zeit mit Alkohol fixiert und dann Silberlösung einwirken läßt, so findet man nach meinen Beobachtungen eine größere Anzahl imprägnierter Exemplare.

Ferner können Spirochäten, die bereits der lipatischen Einwirkung von Drüsenextrakt vorbehandelter Kaninchen ausgesetzt waren, deren Lipoidhüllen also abgeschmolzen sind, wie meine Versuche lehrten, gleich versilbert werden, allerdings sieht man hier wegen der ganz tief abgebauten Spirochäten allermeist keine gleichmäßig imprägnierten Spiralen, sondern nur schwarze Körnchen bzw. Körnchenreihen.

Sehr bemerkenswert sind in diesem Zusammenhang die Befunde von KRANTZ u. a. (Münch. med. Wschr. 1922, Nr. 16), daß nach stärkerer Salvarsaneinwirkung auf das Ausstrichpräparat eine Versilberung der Spirochäten sehr gut gelingt, während sie ohne Salvarsan unmöglich ist.

Im Effekt dem Alkohol oder der Lipase analog, entfernt also das Salvarsan etwas aus der Spirochäte, das ihre unmittelbare Silberimprägnation verhindert, nämlich das Oberflächenlipoid. Erst wenn diese lipoiden Hülle der Spirochäte durch Alkohol oder Salvarsan oder durch die Lymphocytienlipase