

ORIGINALARBEITEN

Aus der Chirurgischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. sc. med. W. Kothe), dem Pathologischen Institut (Direktor: Prof. Dr. sc. med. G. Holle) des Bereiches Medizin der Karl-Marx-Universität Leipzig; dem Pathologischen Institut (Direktor: Prosektor Dr. sc. med. R. Haupt), dem Röntgeninstitut (Direktor: MR Dr. med. O. Günther) des Bezirkskrankenhauses St. Georg Leipzig und der Interdisziplinären Forschungsgruppe: Erweiterung der Therapiemöglichkeiten durch hochdosierte intravenöse Hylaseanwendung

Zur Pathogenese, Prophylaxe und Regression der Cholelithiasis¹

Von Hans Bellmann, Eike Rauchfuß, Balthasar Wohlgemuth, Stephan Schubert, Karl-Friedrich Fuchs, Frank Geißler, Rolf Haupt, Günter Conradi, Wolfgang Schönlebe, Eberhard Daniel und Otfried Günther

Mit 10 Abbildungen

Code: Cholelithiasis, Glukokortikoide, Vitamin C, Hyaluronidase

Die Cholelithiasis ist die häufigste Oberbauch-erkrankung [18]. Unter 34016 Sektionen am Pathologischen Institut der Karl-Marx-Universität Leipzig wurden bei 23,51% Gallensteine festgestellt [36]. 22000 Sektionsfälle des Pathologischen Institutes des Bezirkskrankenhauses St. Georg Leipzig von 1965–1971 weisen eine Häufigkeit der Cholelithiasis von 22,5% auf. Das Verhältnis Frauen zu Männer war 2:1 [14]. Der Morbiditätsanstieg des Gallensteinleidens im letzten Jahrzehnt in Europa und Nordamerika von 10 auf 25% [34] läßt auf eine Zunahme breitenwirksamer ätiologischer Faktoren schließen. Ein Fortbestehen solcher pathogenetischer Faktoren nach der operativen Behandlung der Cholelithiasis und Choledocholithiasis ist anzunehmen [4]. Schließlich weist das gehäufte gemeinsame Vorkommen der Cholelithiasis mit Hiatushernien [2] und der Divertikelkrankheit des Kolons [3] auf gemeinsame ursächliche mesenchymale Stoffwechselstörungen hin [4].

Als seltene Ursache erneuter Steinbildung nach der Cholezystektomie kann die Entstehung von Konkrementen an nichtresorbierbarem Nahtmaterial angesehen werden. 1970 konnte *Silvennoinen* unter 77 Reoperationen an den Gallenwegen in 7 Fällen Konkremente, die sich um nichtresorbierbares Nahtmaterial im Gallengangssystem gebildet hatten, nachweisen. Hinzu kamen 5 Beobachtungen aus einem anderen Krankengut. Bei 11 von den 12 Beobachtungen waren die entstandenen Konkremente die Ursache für die Reoperation (Abb. 1). In der Mehrzahl mußte der abgelöste Unterbindungsfaden am Ductus cysticus als Kristallisationskern des Konkrementes angesehen werden. Auf die Ge-

samtzahl von 1720 Gallenoperationen bezogen, kam es in 0,5% zum Auftreten von Fadenkonkrementen [31]. Diese Zahl wird von anderen Autoren bestätigt.

Eigene Untersuchungen

Die klinischen Ergebnisse wurden von *Silvennoinen* durch tierexperimentelle Untersuchungen ergänzt. Bei Kaninchen wurde im Gallenblasenfundus eine Naht gesetzt, wobei als Nahtmaterial Seide und Catgut zur Anwendung kam. In 48% hatte sich um den Seidenfaden in der Gallenblase ein Stein gebildet. Abbildung 2 ist ein Beispiel für Konkrementbildung aus dieser Serie, während es bei keinem der Catgutfäden zur Steinkristallisation

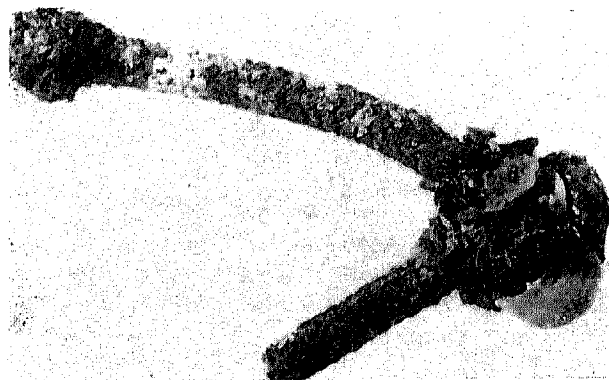


Abb. 1. Fadenkonkrement, das im Choledochus 2 Jahre nach Cholezystektomie und Choledocholithotomie bei einer 34jährigen Patientin gefunden wurde. Es enthält eine Seidenligatur, die von der Ligatur der A. cystica oder dem Ductus cysticus stammt (nach [31])

¹ mit Unterstützung des VEB Jenapharm



Abb. 2. Experimentell erzeugtes Fadenkonkrement 63 Tage nach Einbringung der Seide in die Kaninchen-gallenblase

gekommen war. Auf Grund der Untersuchungen wurde Catgut für die Unterbindung des Ductus cysticus und der A. cystica als Prophylaxe gegen Steinbildungen empfohlen.

Bei Tierversuchen am Meerschweinchen, das ebenso wie der Mensch Vitamin C in der Leber nicht synthetisieren kann [23], beobachteten wir das gehäufte Auftreten von Gallensteinen nach 30tägiger Vitamin-C-freier Ernährung nach Sherman [30] oder nach Behandlung mit hohen Dosen Prednisolot (Abb. 3).

Gallensteinhäufigkeit
nach 30 Tagen bei:

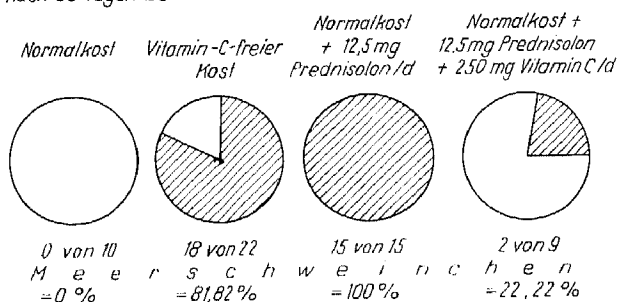


Abb. 3. Gallensteinbildung beim Meerschweinchen in Abhängigkeit von der Vitamin-C-Zufuhr und Prednisolonapplikation

So konnten wir bei 81,8% der Vitamin-C-frei ernährten Tiere und bei 100% der Meerschweinchen, denen neben normalem Grünfutter täglich 12,5 mg Prednisolot parenteral verabreicht worden war, eine Cholelithiasis beobachten. Bei Meerschweinchen, die mit normalem Grünfutter ernährt wurden, ist eine Cholelithiasis weder aus der uns zugänglichen einschlägigen veterinärmedizinischen Literatur noch aus eigenen Vergleichsuntersuchungen bekannt. Das Auftreten von Gallenkonkrementen war bei rund 2/3 der Beobachtungen mit einem Hydrops der Gallenblase verbunden (Abb. 4 und 5).

Bei der laborchemischen Analyse der Konkreme-mente konnten Biliverdin, Cholesterol und Kalzium nachgewiesen werden.

Die histologische Untersuchung der Gallenblasenwand ergab im Vergleich zu unbehandelten Tieren (Abb. 6) nach Vitamin-C-freier Ernährung und nach Prednisolonapplikation eine Abflachung des Muko-

saepithels und Bindegewebsverarmung – vor allem bei bestehendem Hydrops – sowie eine Rarifizierung der Schleimhaut und teilweise fibrinoide Exsudation und Mikrokonkremente.

Das Leberparenchym wies lichtmikroskopisch gegenüber unbehandelten Tieren (Abb. 7) nach Vitamin-C-Mangel wie auch nach Prednisolonapplikation eine unterschiedlich starke Verfettung der Leberzellen auf.



Abb. 4. Hydrops der Gallenblase in situ (Meerschweinchen)



Abb. 5. Hydropisch erweiterte Gallenblase nach kortikoidinduzierter Steinbildung; Konkreme-mente sind im oberen Blasenanteil und im Bereich des Infundibulums festzustellen

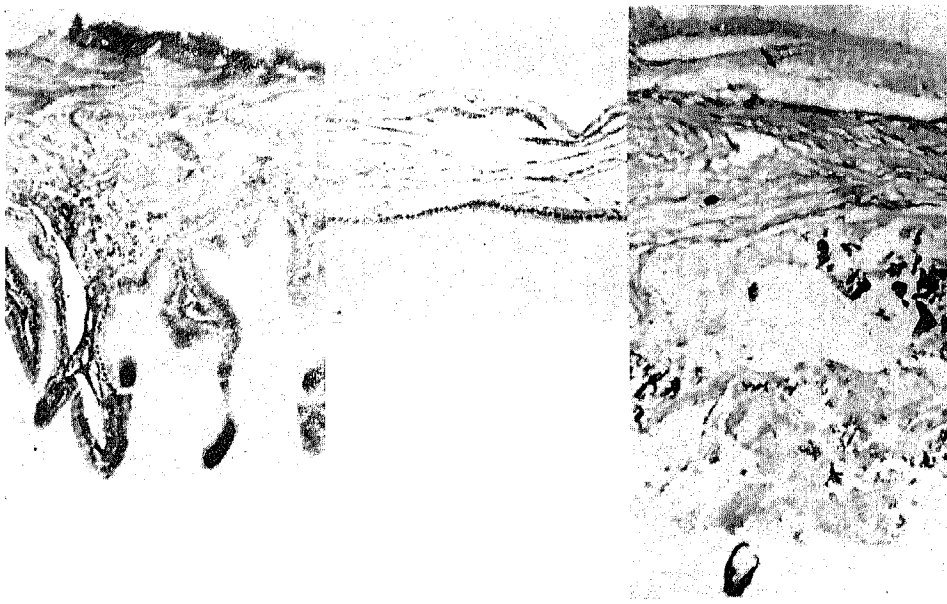


Abb. 6. Histologische Befunde der Gallenblasenwand von unbehandelten Kontrolltieren (links), skorbutischen Tieren (Mitte) sowie nach Prednisolonapplikation (rechts) (Erklärung s. Text)

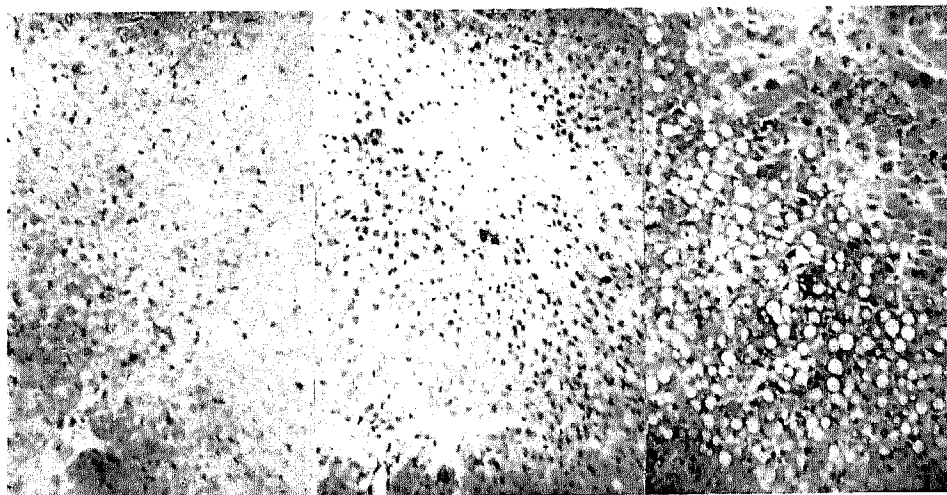


Abb. 7. Histologische Befunde der Leber von unbehandelten Tieren (links), nach Vitamin-C-Mangel (Mitte) und nach Prednisolonapplikation (rechts) (Erklärung s. Text)

Die histologische Untersuchung der Pankreata brachte uns unerwartete Ergebnisse. Während bei den Kontrolltieren und den mit Prednisolon behandelten Meerschweinchen keine wesentlichen pathologischen Befunde erhoben werden konnten, waren bei 8 der 11 Vitamin-C-frei ernährten Tiere Mikroausfällungen, die wir als Mikrolithen deuten möchten, mikroskopisch feststellbar. (Bei einem der negativen Befunde war versehentlich pankreasfremdes Gewebe geschnitten worden.) Mikroausfällungen von etwa 1–3 µm, die in der Färbung nach Kossa (zum Nachweis kalkhaltiger Strukturen) schwarz erscheinen, sind in Pankreasgängen innerhalb von Sekretanteilen zu beobachten (Abb. 8). Solche Mikroausfällungen traten interessanterweise nicht nur in den Pankreasgängen auf, sondern waren über das gesamte Pankreasparenchym verteilt (Abb. 9). Dabei dürfte es sich jedoch um spezifische Bestandteile bzw. Leistungen des Pankreas-

parenchyms handeln, da zwischen dem Pankreasparenchym gelegenes Fettgewebe keine Mikrolithen aufweist.

Aus der Literatur sind mehrere Möglichkeiten bekannt, Gallensteine experimentell zu erzeugen [5, 8–10]. Über die von uns beobachtete Ausbildung einer Cholelithiasis und Pankreatolithiasis durch Vitamin-C-Mangel oder Gallensteinbildung nach Kortikosteroidbehandlung fanden wir in der uns zugänglichen Literatur bisher noch keine Mitteilung [21, 22]. Lediglich von *Sturm* wurde den Avitaminosen eine evtl. Bedeutung in der Ätiologie der Gallensteinbildung zugesprochen.

Es gibt allerdings Hinweise, daß ein Zusammenhang zwischen Vitamin-C- und Cholesterolspiegel besteht. So fand *Ginter* – ebenfalls bei Versuchen an Meerschweinchen – eine Verdopplung des Serumcholesterolspiegels unter Vitamin-C-Mangel gegenüber Normaltieren, während gleichzeitig im



Abb. 8. Kalkhaltige Konkremete in Pankreasgängen

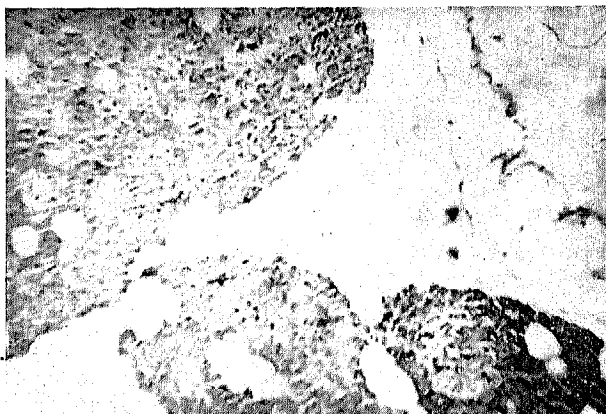


Abb. 9. Mikroausfällungen im Pankreasparenchym

Gallensaft der Anteil an Gallensäuren erheblich absank.

Es wird angenommen, daß Ascorbinsäure eine wichtige Rolle beim Abbau des Cholesterols zu Gallensäuren spielt. Sollte es dadurch auch zu einer Erhöhung des Cholesterolspiegels in der Gallenblase unter Vitamin-C-Mangel kommen, wäre eine wichtige Voraussetzung für die Entstehung von cholesterolhaltigen Konkrementen gegeben, da eine Verschiebung des Verhältnisses Cholesterol zu Gallensäuren und Phospholipiden in der Galle zugunsten des Cholesterols in der Literatur als wesentlicher Faktor für die Entstehung von Konkrementen angesehen wird [7, 11, 35].

Die aus der Literatur bekannte pharmakodynamische antagonistische Wirkung der Kortikoide gegenüber Vitamin C [19, 24], auf die wir die hohe Rate der tierexperimentellen Steinerzeugung beim Meerschweinchen nach Prednisolonapplikation zurückführen, konnten wir durch gleichzeitige hohe Dosen Vitamin C² bei 250 mg/die bei der überwiegenden Mehrzahl (wie rechts in Abb. 4) und bei neueren Untersuchungen mit 500 mg Ascorbinsäure/die vollständig verhindern.

Inwieweit einer extrem hohen Vitamin-C-Verabreichung eine echte antihypercholesterolämische Wirkung mit Verhütung einer Gallensteinbildung zuzuschreiben ist, überprüften wir durch experimentelle Untersuchungen beim Kaninchen.

Als Modell der Steinerzeugung wählten wir ein

² Ascorvit vom VEB Jenapharm

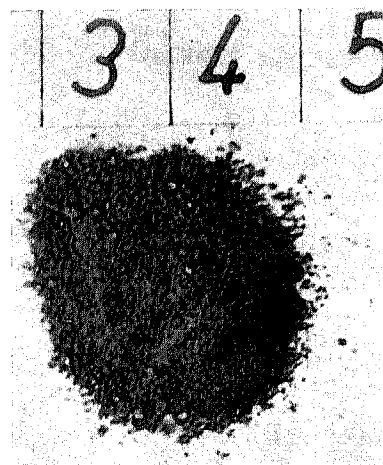


Abb. 10. Gallensteinmasse bei einem Kaninchen nach 10tägiger 1%iger Dihydrocholesterolverfütterung

in der angloamerikanischen Literatur angegebenes Verfahren aus, wonach es mit Hilfe einer 1%igen Zufuhr von Dihydrocholesterol im Standardfutter innerhalb von 10 Tagen zur Ausbildung von Gallensteinen kommt [20].

Vor, während und nach 10tägiger Applikation von Dihydrocholesterol untersuchten wir den Gesamtcholesterolgehalt im Serum, der regelmäßig einen Anstieg zeigte und vor Tötung der Tiere am 11. Tag eine bis zu 3fache Erhöhung aufwies (Tab. 1).

Tabelle 1. Gesamtcholesterolgehalt (mg/100 ml Serum) vor, während und nach Dihydrocholesterolverfütterung

Tier	Vor Versuchsbeginn	Während der Dihydrocholesterolgaben		Nach Dihydrocholesterolgaben
Nr. 3	31,5	47,5	57,0	90,8
Nr. 4	52,0	67,5	75,0	75,0
Nr. 6	23,5	—	44,5	48,8
Nr. 9	57,5	—	81,0	73,2

Bei der Sektion der Tiere fanden wir eine große Anzahl feinkristalliner Gallensteine von einer Gesamtmasse von 9,8–77,2 mg, deren röntgenologischer Nachweis zuvor nicht gelang. Die Steinanalysen ergaben einen Gehalt von Cholesterol in 1,15–5,25%, Bilirubin zwischen 1,20 und 2,19% und Kalzium zwischen 2,55 und 3,45%. Die Hauptmasse der Steine besteht aus Glykoallosesoxycholesterolsäure.

Wenn auch dieses Modell für die Entstehung von Gallensteinen beim Menschen keine Bedeutung haben dürfte, so wird doch einmal die Rolle diätetischer Aspekte bei der Lithogenese deutlich, und zum anderen gestatten solche Versuchsanordnungen die Überprüfung von Medikamenten bezüglich ihrer möglichen Beeinflussung des Cholesterolspiegels und die Ausbildung von Konkrementen.

Nach Bestimmung des Ausgangscholesterolspiegels im Serum von 3 Tieren, wurde diesen über 10 Tage während der 1%igen Dihydrocholesterolverfütterung täglich 300 mg Ascorbinsäure je kg i.v. injiziert. Der Cholesterolspiegel im Serum stieg dabei geringer an als bei alleiniger Dihydrochole-

steringaben (Tab. 2). 24 h nach Abschluß der dihydrocholesterolhaltigen Ernährung und Ascorbinsäureapplikation ist ein erhebliches Absinken des Gesamtcholesterolspiegels unter den Ausgangswert vor Versuchsbeginn festzustellen, was auf eine weitere Wirksamkeit des Vitamin C (z. B. aus Vitamin-C-Pools) schließen läßt [26]. 4 Wochen später wurden bereits bei 2 Tieren die Ausgangswerte des Gesamtcholesterols wieder überschritten.

Unmittelbar nach der letzten Bestimmung wurden die Tiere getötet. Eine Cholelithiasis konnte bei der Sektion dennoch nicht festgestellt werden.

Schließlich injizierten wir 3 Kaninchen nach 10tägiger Applikation von Dihydrocholesterol weitere 10 Tage 300 mg Ascorbinsäure/kg Kgw., wozu es bei 1 Tier zum erheblichen Absinken des Cholesterolspiegels kam, während sich bei 2 nur während der Vitamin-C-Verabreichung eine geringe temporäre Erniedrigung der Serumwerte nachweisen ließ. 4 Wochen nach Abschluß der Ascorbinsäureapplikation war trotz inzwischen erfolgter Erhöhung des Cholesterolspiegels bei der anschließenden Sektion bei allen 3 Tieren eine konkrementfreie Gallenblase zu beobachten (Tab. 3).

Mit Hilfe des Modells der Gallensteinerzeugung mit Dihydrocholesterol überprüften wir die Mitteilungen von Seliger, nach der Gallensteine günstig mit *Hyaluronidase* behandelt werden könnten.

Bei einer Gruppe von 6 Versuchstieren, denen 10 Tage lang 1% Dihydrocholesterol in der Nahrung zugeführt wurde, kam es trotz anschließender täglicher i.v. Hylaseapplikation von 1500 IE über 10, 12 und 14 Tage, im Vergleich zur unbehandelten Gruppe nicht zu signifikanten Unterschieden der Gesamtcholesterolkinetik (Tab. 4).

5 von den 6 behandelten Tieren hatten nach Abschluß der Hylasegaben ebenfalls Gallensteine von einer Gesamtmenge von 54,8–87,3 mg. Der Cholesterolgehalt betrug 2,0–5,0%₀, Bilirubin war mit 1,32–2,18%₀ und Kalzium 2,55–3,07%₀ enthalten.

Auch bei der gleichzeitigen Hylaseapplikation (täglich 1500 IE i.v.) zur 10tägigen Dihydrocholesterolverfütterung konnte ein deutlicher Anstieg des Gesamtcholesterols gegenüber den Ausgangswerten festgestellt werden. 2 und 4 Wochen nach der letzten Dihydrocholesteringabe lag der Cholesterolspiegel zum Zeitpunkt der Tötung der Tiere immer noch höher als vor Versuchsbeginn (Tab. 5).

Schließlich konnten bei allen Tieren Gallensteine festgestellt werden, die sich in Gewicht und Zu-

Tabelle 5. Das Serumgesamtcholesterol unter gleichzeitiger Hylase- und Dihydrocholesterolanwendung

Tier Nr.	Vor Beginn	Hylase + Dihydrocholesterol			Nach 2 Wochen	Nach 4 Wochen
14	37	54	102,5	108	61,5	—
15	52,5	85	113,5	112	84,5	—
16	80	96,5	127,0	116	—	127,5
17	89	122	139,0	136,5	—	140,9

sammensetzung ebenfalls nicht statistisch signifikant von der Versuchsgruppe mit alleiniger Dihydrocholesterolapplikation unterschieden.

Auf Grund dieser Untersuchungen müssen wir feststellen, daß Hylase „Dessau“ weder die Gallensteinbildung noch den Anstieg des Gesamtcholesterols im Serum nach 1%iger Dihydrocholesterolverfütterung beim Kaninchen verhindern kann.

Tabelle 2. Das Verhalten des Serumgesamtcholesterols (mg/100 ml Serum) unter gleichzeitiger Ascorbinsäure- und Dihydrocholesterolanwendung

Tier Nr.	Vor Beginn	Gleichzeitig Dihydrocholesterol und Ascorbinsäure									Nach Beendigung	Nach 4 Wochen
21	106,5	115	106,5	132	149	136	157	156,5	155	150	82	125
22	87,1	97,5	95	123	129,5	110,5	143	132,5	138	129,5	86	128
23	85,5	80,5	79,5	78	70	69	93	87	93,5	90,5	33,5	58

Tabelle 3. Serumgesamtcholesterol unter Ascorbinsäuregaben nach vorangegangener Dihydrocholesterolanwendung

Tier Nr.	Vor Beginn	Während Dihydrocholesterol									Nach Ascorbin	Nach 4 Wochen				
18	85,0	103,7	102	104,5	80,5	77,0	68	64	56	60	56	52,5	56,5	49	29	73
19	69,9	61,6	72	57	64,0	50,5	60	63	57	73	74	73	69,5	65,5	77	128
20	86,1	112,2	110	99,5	112,0	80,5	84	93,5	83	95	106	93	80,5	70	92	144

Tabelle 4. Gesamtcholesterol während und nach Hylaseapplikation bei vorangegangener 10tägiger 1%iger Dihydrocholesterolfütterung

Tier Nr.	Vor Versuchsbeginn	Während Dihydrocholesterolgabe				Nach Applikation	Während Hylasegabe			Nach Hylasegabe	Injektionen
1	39,0	61,0	76,0	85,5	90,6	57,0	49,0	53,0	74,0	12	
2	73,5	123,5	137,5	127,5	129,0	108,0	97,0	—	138,0	12	
5	27,0	35,0	44,0	42,0	42,4	—	33,0	—	49,0	10	
7	47,0	—	67,5	57,0	62,3	52,0	—	38,0	53,0	10	
10	148,5	—	219,0	225,0	269,5	—	—	148,0	266,0	14	
12	94,0	—	140,5	159,0	122,0	—	68,5	—	117,0	14	

Auch die Gallensteinbildung nach Vitamin-C-freier Ernährung oder Prednisolonzufuhr beim Meerschweinchen (s. o.) konnte durch tägliche Applikation von 1500 IE Hylase „Dessau“ s.k. unter die Rückenhaut während der 30tägigen Versuchsdauer nicht regressiv beeinflusst werden.

Interessanterweise trat aber der sonst bei etwa $\frac{2}{3}$ der Tiere (jeweils 10 Versuchstiere) zu beobachtende Gallenblasenhydrops bei den mit Hylase behandelten Meerschweinchen nicht auf.

Diskussion

Obwohl unsere Mitteilung vorläufigen Charakter trägt und die Versuchsergebnisse vorerst nicht auf den Menschen übertragbar sind, können wir schlußfolgern, daß möglicherweise im Rahmen der Polyätiologie des Gallensteinleidens ein temporärer Vitamin-C-Mangel, z. B. während und nach der Schwangerschaft, sowie ein chronischer Vitamin-C-Mangel im Alter, der z. B. von Griffiths u. Mitarb. bei über der Hälfte alter Menschen beobachtet wurde, für die Ausbildung einer Cholelithiasis ursächlich als ein wesentlicher Faktor in Frage kommen könnte. Von einer internistischen Einrichtung wissen wir inzwischen, daß Gallensteine gehäuft bei primär chronischen Polyarthritikern nach Langzeitkortikoidtherapie beobachtet werden [6]. Ohne einer zu erwartenden Mitteilung von dieser Seite vorgreifen zu wollen, könnte möglicherweise künftig die gleichzeitige Applikation von Ascorbinsäure zur Kortikoidtherapie diesen ätiologischen Faktor der Cholelithiasis beseitigen [4].

Einem prophylaktischen Einsatz von Vitamin C bei potentiell Vitamin-C-Mangel (während und nach der Gravidität, bei Polystressberufen und im Alter) steht bereits heute bezüglich der Verträglichkeit von hohen Dosen parenteral zugeführter Ascorbinsäure nichts im Wege [16]. Die prä- und postoperative sowie posttraumatische Applikation von hohen Dosen Vitamin C hat darüber hinaus einen günstigen Einfluß auf die Wund- und Knochenbruchheilung sowie auf Streßsituationen, bei denen zur Hydroxilierung der Kortikosteroide das Vorhandensein von ausreichend Vitamin C erforderlich ist [1]. Schließlich konnte Spittle bei prä- und postoperativer Verabreichung von täglich 1 g Ascorbinsäure gegenüber einer mit Placebo behandelten Versuchsgruppe ein signifikant geringes Vorkommen von Venenthrombosen und Lungenembolien feststellen.

Unsere bisherigen Ergebnisse lassen interessante komplexe Wechselwirkungen zwischen Vitamin C, Kortikosteroiden sowie dem Fett- und Cholesterolfstoffwechsel für die Entstehung der Chole- und Pankreatolithiasis vermuten. Besonders die am Pankreas erhobenen Befunde weisen auf eng gekoppelte Reaktionsabläufe zwischen Pankreas, Leber und Gallenwegen hin [25]. Es wäre denkbar, daß die Entstehung bestimmter Formen der Cholelithiasis und der akuten und möglicherweise auch der chronischen Pankreatitis auf dieselben stoffwechselfähig bedingten Ursachen zurückzuführen ist, die Pankreatitis also viel seltener als direkte Folge einer Cholelithiasis anzusehen ist, als bisher allgemein

angenommen wird. Dafür sprechen auch klinische Beobachtungen, z. B. die nicht cholostatisch oder cholangitisch bedingten Leberveränderungen bei Cholelithiasis, oder das Auftreten der akuten Pankreatitis, besonders bei adipösen Patienten [25].

So sind cholelithiasisbegünstigende Veränderungen der Gallenflüssigkeit z. T. auf eine Schädigung der Leber bzw. Störung ihrer Funktion zurückzuführen. Diese können in der Verkleinerung des Gallensäurenpoools, Änderung des Gallensäurenmusters oder abnormer Mizellenbildung bestehen [12].

Zusammenfassung

Die ständige Zunahme der Cholelithiasis läßt auf breitenwirksame ätiologische Faktoren schließen, die auch nach der Cholezystektomie fortbestehen. Das Auftreten von erneuten Gallenwegskonkrementen durch Verwendung von nichtresorbierbarem Nahtmaterial ist nach der Literatur in 0,5% Ursache für einen operativen Eingriff am Gallenwegssystem.

Tierexperimentelle Untersuchungen am Meerschweinchen zur Pathogenese der Steinbildung ergaben die Ausbildung einer Cholelithiasis und Pankreatolithiasis nach 30tägiger Vitamin-C-freier Ernährung. Weiterhin wurde die Entstehung von Pigmentkalksteinen nach Applikation von 12,5 mg Prednisolut/die über 30 Tage beobachtet. Bei gleichzeitiger parenteraler Verabreichung von täglich 250 mg Ascorbinsäure läßt sich die prednisolutinduzierte Cholelithiasis zum größten Teil und bei täglich 500 mg Ascorbinsäure vollständig verhindern. Unter Vitamin-C-Mangel ist beim Meerschweinchen der Abbau von markiertem Cholesterol verlangsamt und die Bildung von Gallensäuren vermindert.

Zur Klärung der Frage, ob hohe Dosen Vitamin C die Ausbildung von Gallensteinen und eine Hypercholesterolemie verhindern, wurde Kaninchen, die mit der Nahrung 10 Tage lang 1% Dihydrocholesterol erhielten, über den gleichen Zeitraum parallel und anschließend täglich 300 mg Ascorbinsäure/kg Kgw. i.v. injiziert. Statt des bei alleiniger Dihydrocholesterinapplikation zu beobachtenden bis zu 3fachen Anstieges des Serumcholesterolspiegels, blieb dieser aus; auch die sich sonst sicher ausbildende Cholelithiasis war nicht nachzuweisen. Die Angaben von Seliger bezüglich einer therapeutischen Beeinflussung der Cholelithiasis mit Hyaluronidase können weder hinsichtlich einer Beeinflussung des Serumcholesterols noch in einer Regredienz der Lithiasis bestätigt werden. Lediglich ein sonst bei $\frac{2}{3}$ der Meerschweinchen zu beobachtender Hydrops der steinhaltigen Gallenblase, war nach gleichzeitiger s.k. Applikation von täglich 1500 IE Hylase während der 30tägigen Versuchsdauer nicht festzustellen.

Резюме

Постоянное увеличение числа случаев с холелитиазом сводится к широко действующим этиологическим факторам, которые и существуют и после холецистектомии. Появление новых конкрементов жёлчных путей вследствие применения невсасывае-

мых шовных материалов по данным литературы в 0,5% является причиной для оперативного вмешательства на системе жёлчных путей.

Экспериментальные исследования на морской свинке по отношению к патогенезу камнеобразования результировали в развитии холелитиаза и панкреатолитиаза после 30-дневного питания свободного от витамина С. В дальнейшем наблюдалось развитие пигментных известковых камней после аппликации 12,5 мг преднизолота/в день в течение 30 дней. При одновременном парентеральном применении 250 мг аскорбиновой кислоты в день большей частью препятствуется преднизолот-индуцированный холелитиаз и полностью препятствуется при 500 мг аскорбиновой кислоты в день. Под влиянием недостатка витамина С у морской свинки замедляется распад меченого холестерина и уменьшается образование жёлчных кислот.

Для выяснения вопроса препятствуют ли высокие дозы витамина С образование жёлчных камней и гиперхолестеринемии, кроликам, которые в течение 10 дней с пищей получили 1% дигидрохолестерола, было инъецировано в тот же самый период параллельно и потом в день 300 мг аскорбиновой кислоты/кг веса тела. Вместо наблюдаемого при исключительной аппликации дигидрохолестерина до трёхкратного повышения уровня холестерина в сыворотке, это же повышение не состоялось; также в другом случае ясно образующийся холелитиаз не доказывался. Не подтверждаются данные Селигера по отношению к влиянию на холелитиаз посредством гиалуронидазы ни по отношению к влиянию на холестерол в сыворотке ни в регрессии литиаза. Лишь в других случаях в 2/3 морских свинок наблюдаемую водянку содержащего камни жёлчного пузыря нельзя было установить после одновременной подкожной аппликации 1500 МЕ гиалазы в день в течение 30-дневного экспериментального периода.

Summary

The permanent increase of the cases of cholelithiasis points to very effective etiologic factors which also exist after cholecystectomy. The appearance of repeated concretions of the biliary ducts due to the use of non-absorbable suture material is, according to literature, in 0.5 per cent the cause for an operative intervention on the system of the biliary ducts.

Animal-experimental investigations on the guinea-pig concerning the pathogenesis of the formation of calculi showed the formation of a cholelithiasis and pancreatolithiasis after a 30 days' nutrition free of vitamin C. Furthermore, the development of pigment chalky calculi after application of 12.5 mg prednisolone/d. was observed during 30 days. When at the same time 250 mg ascorbic acid are daily given parenterally the prednisolone-induced cholelithiasis can be prevented for the most part and with an application of 500 mg ascorbic acid a day completely. Under insufficiency of vitamin C in the guinea pig the degradation of labelled cholesterol has slowed down and the formation of bile acids is decreased.

For the clarification of the question, whether high doses of vitamin C prevent the formation of

gall-stones and a hypercholesterolaemia, rabbits who received with the nutrition 1 per cent dihydrocholesterol for 10 days were injected intravenously 300 mg ascorbic acid/kg body-weight for the same period parallel and then daily. Instead of the threefold increase of the serum cholesterol level which was observed in only application of dihydrocholesterol this increase did not take place; also the otherwise forming cholelithiasis could not be proved. Seliger's data concerning a therapeutic influence of the cholelithiasis through hyaluronidase may be confirmed neither concerning an influence of the serum cholesterol nor concerning the regression of the lithiasis. Only a hydrops of the stone-containing gall-bladder, which was otherwise to be observed in 2/3 of the guinea-pigs, could not be established after simultaneous subcutaneous application of 1,500 IU hylase during the 30 days' duration of the experiment.

Literatur

- [1] Bellmann, H., G. Brand, H. Graetz, F. Deckert, G. Scheuner, J. Hutschenreiter u. W. Böhlend, Zbl. Chir. 98, 510 (1973).
- [2] Bellmann, H., F. Deckert, K. Nowotny u. H. Albert, Zbl. Chir. 97, 1353 (1972).
- [3] Bellmann, H., W. Kothe, B. Wohlgemuth, J. Hutschenreiter, G. Scheuner, W. Hartig, H. Graetz, R. Haupt, S. Schubert, F. Geißler u. F. Deckert, Vortrag auf dem XVI. Ungarischen Gastroenterologenkongreß, Paradvördö 1973.
- [4] Bellmann, H., S. Schubert, F. Geißler, K. Fuchs, B. Wohlgemuth, R. Haupt, G. Conradi, O. Günther, W. Schönlebe, E. Daniel u. E. Rauchfuß, Vortrag zur Chirurtagung in Dresden 1974.
- [5] Bergmann, F., Gastroenterology 53, 418 (1967).
- [6] Bergmann, M., Diskussion zum Vortrag von Schubert auf dem V. Gastroenterologenkongreß der DDR, Leipzig 1973.
- [7] Brühl, W., Schweiz. med. Wschr. 102, 1766 (1972).
- [8] Caldwell, F. T. jr., K. Levitsky u. B. Rosenberg, Amer. J. Physiol. 209, 473 (1965); zit. nach [11].
- [9] Christensen, F., H. Dam u. G. Kristensen, Acta physiol. Scand. 36, 329 (1956).
- [10] Dam, H., Med. u. Ern. 6, 206 (1965).
- [11] Erb, W., u. U. Leuschner, Med. Klin. 68, 131 (1973).
- [12] Erb, W., u. Mitarb., Zschr. Gastroenterol. 11, 279 (1973); ref. in: Dtsch. Gesd.wes. 28, 2157 (1973).
- [13] Fuchs, K., F. Geißler, S. Schubert, G. Conradi, R. Haupt, B. Wohlgemuth, E. Daniel, W. Schönlebe, H. Bellmann u. E. Rauchfuß, Vortrag auf dem II. Symposium der interdisziplinären Forschungsgruppe „Erweiterung der Therapiemöglichkeiten durch hochdosierte intravenöse Hylaseanwendung“, Leipzig 1973.
- [14] Geißler, F., R. Haupt, H. Bellmann, G. Conradi, O. Günther, W. Schönlebe, E. Daniel u. E. Rauchfuß, Vortrag auf dem V. Gastroenterologenkongreß der DDR, Leipzig 1973.
- [15] Ginter, E., Science 170, 702 (1973); ref. in: Naturwiss. Rundschau 26, 342 (1973).
- [16] Grab, W., Pharmakodynamische Wirkung der Ascorbinsäure, S. 136. 11. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Ernährung 1964 in Mainz. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 1965.
- [17] Griffiths, L. L., u. Mitarb. Gerontol. Clin. 9, 1 (1967).
- [18] Hafter, E., Praktische Gastroenterologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1956.

- [19] *Hauschild, F.*, u. *V. Göhrisch*, Einführung in die Pharmakologie und Arzneiverordnungslehre. VEB Georg Thieme, Leipzig 1963.
- [20] *Hayward, A. F.*, *J. W. Preston* u. *I. A. Bouchier*, Gut 9, 550 (1968).
- [21] Index medicus (bibliography of medical reviews), US Department of Health, Education and Welfare. Public Health Service. National Institutes of Health.
- [22] Internationale Bibliographie der Zeitschriftenliteratur aus allen Gebieten des Wissens (Hrsg. O. Zeller). Felix Dietrich Verlag, Osnabrück 1971.
- [23] *Lahmann, H.*, Vitamin C — Forschung und Praxis. E. Merk, Darmstadt 1970.
- [24] *Rapoport, S. M.*, Medizinische Biochemie, 5. durchges. u. erw. Aufl. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1969.
- [25] *Rauchfuß, E.*, *B. Wohlgemuth*, *H. Bellmann*, *Chr.-F. Schwokowski*, *S. Schubert*, *F. Geißler*, *K. Fuchs*, *R. Haupt*, *G. Conradi*, *W. Schönlebe*, *E. Daniel* u. *O. Günther*, Vortrag auf dem I. bilateralen Symposium für experimentelle Chirurgie DDR—ČSSR, Zinnowitz 1974.
- [26] *Rockicki, W.*, Acta physiol. pol. 18, 583 (1967).
- [27] *Scholz, A.*, Klin. Wschr. 51, 518 (1973).
- [28] *Schubert, S.*, *F. Fuchs*, *B. Wohlgemuth* u. *H. Bellmann*, Vortrag auf dem V. Gastroenterologenkongreß der DDR, Leipzig 1973.
- [29] *Seliger, H.*, Zschr. inn. Med. 11, 1050 (1956).
- [30] Ders., Therap.woche, Karlsruhe 225 (1954).
- [31] *Silvennoinen, E.*, Inaug.-Diss., Helsinki 1970.
- [32] *Spittle, C. R.*, Lancet II, 7822, 199 (1973).
- [33] *Sturm, A.*, Grundbegriffe der inneren Medizin, 10. erg., z. T. neubearb. Aufl. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1963.
- [34] *Ungeheuer, E.*, u. *P. Brandt*, Med. Klin. 68, 135 (1973).
- [35] *Vecchi, G. P.*, *G. F. Salvioli*, *R. Salati* u. *W. Spögl*, Schweiz. med. Wschr. 100, 1694 (1970).
- [36] *Zschoch, H.*, Dtsch. Zschr. Verdauungskrkh. 24, 145 (1964).

Anschrift d. Verf.: Dr. H. Bellmann, Chirurgische Klinik, Karl-Marx-Univ., 701 Leipzig, Liebigstraße 20

Aus der Klinik für Innere Medizin (Direktor: Prof. Dr. sc. med. H. Klöckmann) und der Nuklearmedizinischen Abteilung (Direktor: Prof. Dr. med. habil. W. Fink) der Radiologischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. sc. med. F. Held) der Universität Rostock

Gesamtkörperfettbestimmung mit der Tritiumdilutionsmethode und ihre Korrelation zur Kohlendyrattoleranz

Von *Peter-W. Wüstenberg*, *Manfred Holtz*, *Manfred Krüger*, *Gisela Naumann*, *Bernd Potschwadek* und *Helmut Rohmann*

Mit 1 Abbildung

Code: Adipositas, Diabetes mellitus, Gesamtkörperfettbestimmung

Zunehmende Kohlenhydratintoleranz und steigende Diabeteshäufigkeit bei Übergewicht und Fettsuche sind gesicherte Beziehungen. Durch eindrucksvolle In-vitro-Experimente und Stoffwechselmodelle an Extremitäten konnte die Bedeutung des Fettgewebes für die Entwicklung der peripheren Insulinresistenz herausgestellt werden. Sie führt zum adaptiven Hyperinsulinismus und kennzeichnet das protodiabetische Stadium der Zuckerkrankheit [3, 4, 6, 10, 12, 13, 16, 18, 23–28, 36, 38].

In der klinischen Forschung stehen gegenwärtig nur Näherungslösungen für die Klärung des Zusammenhanges zwischen Glukosetoleranz und Gesamtkörperfettmasse zur Verfügung. Die Ursachen müssen in erster Linie in methodischen Problemen bei der Erfassung des Körperfettes, zum anderen in der zusätzlichen Korrelation zwischen Adipozytengröße und Insulinansprechbarkeit der Fettzelle gesehen werden [5, 15, 21, 22, 29–31, 34, 37].

Die hier vorgelegten Ergebnisse über die Gesamtkörperfettbestimmung mittels des Tritiumdilutionsverfahrens können als methodischer Hinweis für die Untersuchung des angedeuteten vielschichtigen Problems aufgefaßt werden. Die weiteren Aufgaben sollten darin bestehen, die Beziehungen zwischen Gesamtkörperfettmasse, Kohlenhydrattoleranz, Adipozytengröße und Insulin„sekretions“dynamik zu

analysieren. Über erste orientierende Korrelationen zwischen Fettgehalt des Organismus und Glukoseassimilationskoeffizient nach Conard wird ergänzend berichtet.

Zur Methodik der Gesamtkörperfettbestimmung mit der Tritiumdilutionsmethode

Die Bestimmung des Fettgehaltes des Organismus basiert auf den Ergebnissen von Gewebsanalysen, die ergaben, daß die fettfreie Körpermasse, d. h. die „lean body mass“, einen ziemlich konstanten Wassergehalt von durchschnittlich 73,2^{0/10} besitzt [1, 2, 19]. Unter dieser Voraussetzung und der Wasserarmut des Fettgewebes selbst läßt sich der Fettgehalt des Körpers über die Erfassung des Gesamtkörperwassers ermitteln, indem eine Differenzbildung zwischen Kgw. und Magergewicht (lean body mass = Gesamtkörperwasser/0,732) erfolgt. Die Tabelle 1 nach den Angaben von *Pace* und *Rathbun* (1945) orientiert über diese Zusammenhänge.

Der wichtigste Schritt bei der Ermittlung der angeführten Parameter bleibt die Bestimmung des Gesamtkörperwassers. Als sicherstes Verfahren hierzu erwies sich die Anwendung von Verdünnungsmethoden, wobei als Tracersubstanz Deuterium, besonders aber Tritium eine hohe Bedeutung erlangt haben.